

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



DISERTAČNÍ PRÁCE

Aspekty ovlivňující terapeutickou hodnotu antikoagulancií
v České republice

The aspects influencing the therapeutic value of anticoagulants
in the Czech Republic

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením svého školitele a 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 dne

Mgr. Simona Dvořáčková

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy –
Specifický vysokoškolský výzkum (SVV 260 551).

Poděkování

V první řadě bych zde ráda poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Jozefu Kolářovi, CSc. za podnětné rady, připomínky a doporučení v důležitých momentech doktorského studia.

Velké poděkování patří také mému konzultantovi doc. PharmDr. Josefu Malému, Ph.D. a PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D. za jejich neustálou podporu, inspiraci, odborné rady, připomínky, trpělivé provázení studií a pomoc s vědeckými projekty.

Dále bych zde ráda poděkovala kolegům a kolegyním, kteří mi rovněž byli během studia nápomocní, hlavně PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D., PharmDr. Elišce Kolmanové, Ph.D., PharmDr. Barboře Košťálové, Ph.D. a také dalším členům Katedry sociální a klinické farmacie.

Na závěr bych chtěla vyjádřit vděčnost své rodině a přátelům, zejména za duševní podporu a motivaci.

Obsah

OBSAH	9
ABSTRAKT	11
ABSTRACT	13
SEZNAM ZKRATEK	15
1. ÚVOD	17
2. CÍLE PRÁCE	18
3. TEORETICKÁ ČÁST	19
3.1. TROMBOEMBOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ A ANTIKOAGULANCIA	19
3.1.1. <i>Parenterální antikoagulancia</i>	19
3.1.2. <i>Perorální antikoagulancia</i>	20
3.1.3. <i>Indikace antikoagulancií</i>	23
3.1.4. <i>Kontraindikace antikoagulancií</i>	25
3.1.5. <i>Nežádoucí účinky antikoagulancií</i>	27
3.2. PŘEHLED SPOTŘEBY ANTIKOAGULANCÍ	28
3.2.1. <i>Hodnocení spotřeby léčiv</i>	28
3.2.2. <i>Poznatky a publikovaná literatura shrnující současnou spotřebu antikoagulancií</i>	31
3.3. SLEDOVÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ U ANTIKOAGULANCÍ	36
3.3.1. <i>Hlášení nežádoucích účinků</i>	36
3.3.2. <i>Poznatky a publikovaná literatura shrnující hlášení nežádoucích účinků u antikoagulancií</i>	39
3.4. ADHERENCE K LÉČBĚ PŘÍMÝMI PERORÁLNÍMI ANTIKOAGULANCII U PACIENTŮ S FIBRILACÍ SÍNÍ	42
3.4.1. <i>Fibrilace síní se zaměřením na antikoagulační léčbu</i>	42
3.4.2. <i>Poznatky o adherenci k léčbě přímými perorálními antikoagulancií</i>	46
4. PRAKTICKÁ ČÁST	53
4.1. ANALÝZA SPOTŘEBY PARENTERÁLNÍCH A PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ V ČESKÉ REPUBLICĚ V LETECH 2007–2020	53
4.1.1. <i>Úvod</i>	53
4.1.2. <i>Cíl práce</i>	53
4.1.3. <i>Metodika</i>	53
4.1.4. <i>Výsledky</i>	54
4.1.5. <i>Diskuze</i>	59
4.1.6. <i>Závěr</i>	63
4.2. HODNOCENÍ SPONTÁNNÍHO HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ V ČESKÉ REPUBLICĚ V LETECH 2005–2017	64
4.2.1. <i>Úvod</i>	64
4.2.2. <i>Cíl práce</i>	64
4.2.3. <i>Metodika</i>	64
4.2.4. <i>Výsledky</i>	66
4.2.5. <i>Diskuze</i>	75
4.2.6. <i>Závěr</i>	79
5. SOUHRNNÁ DISKUZE	80
6. SOUHRNNÝ ZÁVĚR	87
7. SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A GRAFŮ	89
7.1. SEZNAM TABULEK	89
7.2. SEZNAM OBRÁZKŮ	89
7.3. SEZNAM GRAFŮ	89

8. PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH VĚDECKÝCH A ODBORNÝCH PRACÍ	90
8.1. PUBLIKACE <i>IN EXTENSO</i>.....	90
8.2. ABSTRAKTA	90
8.3. OCENĚNÍ, PŘEHLED DALŠÍ ODBORNÉ ČINNOSTI A REPREZENTACE FAKULTY	92
9. PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY	93

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Školitel: **doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.**

Konzultant: **doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.**

Kandidát: **Mgr. Simona Dvořáčková**

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 antikoagulancií (DOAC) bylo využito

reporting odds ratio (ROR) s jeho 99% konfidenční intervaly (CI). DOAC byla porovnáována s využitím Pearsonova Chi-square testu (χ^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. Zdravotníci 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.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Social and Clinical Pharmacy

Supervisor: **doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.**

Consultant: **doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.**

Candidate: **Mgr. Simona Dvořáčková**

Thesis title: **The aspects influencing the therapeutic value of anticoagulants in the Czech Republic**

Background and aim: Anticoagulants prevent the onset or maintaining of thromboembolic (TE) diseases. Both long-term used drugs, the disadvantages of which may limit treatment, and newer ones, the benefits of which may be limited by shorter clinical experience, are currently approved. Drug utilization may be an important indicator of trends in drug use, as well as pharmacovigilance surveillance and the benefits and risks assessment in clinical practice. Research related to the evaluation of the therapeutic value of anticoagulants and the factors influencing their use in clinical practice contribute to safer pharmacotherapy, therefore the aims of this thesis were: **1)** to analyze the drug utilization of parenteral and oral anticoagulants (OACs) in the Czech Republic (CR) between the years 2007–2020; **2)** to evaluate the numbers and characteristics of spontaneously reported suspected adverse drug reactions (ADRs) related to OACs in the CR between the years 2005–2017 with the intention to enhance knowledge about OACs safety and search for possible unknown ADRs.

Methods: **1)** Data for this descriptive retrospective study were obtained from the State Institute for Drug Control (SUKL) database of obligatory reports from distributors on drug supplies. There were included: warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (LMWHs) – dalteparin, enoxaparin, nadroparin, reviparin, bemiparin, and fondaparinux. The utilization of anticoagulants was calculated by relating the number of defined daily doses (DDD) per 1000 Czech inhabitants and per day (DDD/TID). Data was analyzed using descriptive statistics and cross-correlation. **2)** A retrospective pharmacovigilance analysis of spontaneous reports of suspected ADRs related to OACs was performed. These reports were from the Central Database of ADRs Department of Pharmacovigilance of the SUKL. The only reports from healthcare professionals (HCPs) and patients related to warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban were evaluated. The analysis of reports included evaluation of ADR (hemorrhagic, TE and others), ADRs seriousness and expectedness, the reported patient characteristics (age, gender) and the persons reporting the ADRs. Also, the analysis of interactions of drugs reported as concomitantly used with OACs, which could lead to an increased hemorrhagic risk was conducted using the Micromedex and UpToDate databases. The number of reports was related to the drug exposure unit, i. e. per million DDD (mDDD) as so called reporting rate (RR). Data were analyzed using

descriptive statistics. The reporting odds ratio (ROR) with 99% confidence intervals (CI) were used to determine the association between warfarin and direct oral anticoagulants (DOACs). DOACs were compared using Pearson's Chi-square test (χ^2).

Results: 1) During the study period, the total anticoagulants utilization increased from 14.1 DDD/TID to 31.54 DDD/TID. Out of all anticoagulants, warfarin accounted for 48.97%. The highest utilization within parenteral anticoagulants was found in association with enoxaparin (49.66 DDD/TID) and nadroparin (47.65 DDD/TID). The utilization of UFH gradually decreased from 0.65 to 0.20 DDD/TID and fondaparinux reached very low values (0.0167 DDD/TID in 2020). Warfarin utilization gradually increased until 2015 (11.70 DDD/TID), between 2016–2020 fluctuated with a decreasing trend, especially in 2020 (10.65 DDD/TID). Drug utilization of all DOACs increased, with higher utilization of rivaroxaban since 2014 and apixaban since 2018, respectively. In 2007, warfarin represented 100% of OAC utilization and by 2020 for only 51%. The remaining 49% of OACs' utilization was represented by DOACs (19% rivaroxaban, 16% apixaban, 13% dabigatran and 1% edoxaban). The growth of warfarin utilization was stopped by DOACs ($p < 0.05$). UFH and LMWH together with fondaparinux tended to compete with each other ($p < 0.05$). **2)** During the study period, SUKL received 297 reports, which contained 672 ADRs. In 65% of OAC reports, ADRs were due to DOACs (41% for dabigatran, 15% rivaroxaban, 9% apixaban). ADRs were more frequently reported in relation to DOAC than to warfarin (ROR = 10.76; 99% CI 8.70–13.32; $p < 0.001$). Comparison of DOACs revealed the highest number of ADRs associated with dabigatran ($\chi^2 = 193.28$; $p < 0.001$). For warfarin, the RR was almost negligible due to its higher utilization compared to DOACs. On the contrary, the RR for DOACs was high, especially after their approval. HCPs sent 269 reports, of which 85% were sent by physicians and 6% by pharmacists. The majority of reports (96%) contained serious ADRs. Fatal outcomes were included in 7% of reports (hemorrhagic ADR, TE event or coagulopathy), most of them associated with dabigatran. The most frequent interactions were found in relation to dabigatran and warfarin, which also potentially interacted with the broadest spectrum of different drugs.

Conclusion: 1) The total anticoagulants utilization almost doubled. The utilization of DOACs was observed to increase at the expense of warfarin. However, warfarin remains the main OAC used in the CR. LMWH (enoxaparin, nadroparin) predominated within parenteral anticoagulants compared to lower utilization of UFH and fondaparinux. **2)** Most of the ADRs reported to OACs in the CR were serious. To date, no unknown recurrent serious ADRs have been detected, which is in line with the previously assessed safety profile of these drugs. Most reports were received in association with DOACs, mainly dabigatran. Due to the increasing anticoagulants utilization, it is necessary to perceive these drugs responsibly by HCPs in order to ensure effective and safe treatment or prevention of TE diseases.

Seznam zkratk

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ATC – anatomicko-terapeuticko-chemický
CDNÚ – Centrální databáze nežádoucích účinků
CMP – cévní mozková příhoda
CNS – centrální nervový systém
ČR – Česká republika
DDD – definovaná denní dávka
DDD/TID – počet definovaných denních dávek na tisíc obyvatel/individuí a den
DOAC – přímé perorální antikoagulancium (direct oral anticoagulant)
DOT – počet dní léčby (days of therapy)
DP – doporučený postup
dTT – dilutovaný trombinový čas
EMA – Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
ESPACOMP – European Society of Patient Adherence, Compliance, and Persistence
EudraVigilance – European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance
FAERS – Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System
FS – fibrilace síní
GIT – gastrointestinální trakt
HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie
HŽT – hluboká žilní trombóza
ICHS – ischemická choroba srdeční
INR – mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio)
KI – kontraindikace, kontraindikovaný
LMWH – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
LOT – délka léčby (length of therapy)
mDDD – milion definovaných denních dávek
MEMS – Medication Event Monitoring System
MeSH – Medical Subject Headings
MMAS – Morisky Medication Adherence Scale
MPR – Medication Possession Ratio
NÚ – nežádoucí účinek
OAC – perorální antikoagulancium (oral anticoagulant)
PDC – Proportion of Days Covered
PDD – předepsaná denní dávka

PE – plicní embolie

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR – Periodic safety update report

PSUSA – Periodic safety update report single assessment

ROR – reporting odds ratio

RR – reporting rate

SmPC – Souhrn údajů o přípravku

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

TE – tromboembolický

TTR – čas v terapeutickém rozmezí (time in therapeutic range)

UFH – nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin)

USA – Spojené státy americké

VKA – antagonisty vitamínu K

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

1. Úvod

Antikoagulancia pomáhají předcházet vzniku nebo přetrvávání tromboembolických (TE) onemocnění, čímž odvrací jejich vážné dopady na mortalitu, morbiditu a kvalitu života pacientů [1]. Všeobecně jsou však považována za léčiva s úzkým terapeutickým oknem [2]. V současné době jsou registrována léčiva, která se svými vlastnostmi mohou řadit do dvou skupin. V první řadě se jedná o historicky známá a dlouhodobě používaná léčiva, jako je heparin či warfarin, jejichž nevýhody mohou léčbu významně omezovat. Druhou skupinou jsou postupně přibývajících novější léčiva, jako přímá perorální antikoagulancia (DOAC), jejichž výhody mohou být limitovány krátkodobějšími klinickými zkušenostmi [2].

Ve zdravotním systému je pacient obvykle v kontaktu i s mnoha dalšími zdravotnickými pracovníky mimo lékaře, který indikoval a předepsal antikoagulancia. Tito zdravotničtí pracovníci zahrnují různé úrovně vzdělání, odbornosti a zaměření, např. praktický lékař, stomatolog, zdravotní sestra, klinický farmaceut nebo lékárník. Všichni by však měli vnímat rizika léčby antikoagulancii, jak u všeobecně známých léčiv, tak u novějších skupin, kde se mohou vyskytovat rezervy v aktuálních znalostech [2,3,4].

Spotřeba léčiv může být důležitým ukazatelem účinnosti, bezpečnosti a racionality léčby jednotlivých onemocnění, případně také indikátorem jejich výskytu. Spotřeba léčiv v souvislosti s geografickými rozdíly v určitém časovém období může poukázat na zdravotní, sociální a ekonomické aspekty léčby [5]. Neméně důležité je sledování léčiv v rámci farmakovigilance, které může přispět k vyšší bezpečnosti farmakoterapie, a s ní souvisejícím přehodnocováním benefitů a rizik léčiv v klinické praxi [6].

Antikoagulace jako prevence vzniku kardioembolické cévní mozkové příhody (CMP) je u pacientů s fibrilací síní (FS) dlouhodobou záležitostí. Může tak představovat výzvu v dosažení dostatečné adherence k léčbě, jak je tomu i u jiných chronických onemocnění [7,8]. Nedostatečná adherence k léčbě může vést k závažným důsledkům na zdravotní stav, ke zvýšené morbiditě či mortalitě a rostoucím souvisejícím nákladům na zdravotní péči. Naopak zlepšení adherence k léčbě může zvýšit bezpečnost léčby těchto pacientů [8,9].

Z výše uvedených skutečností vyplývá, že analýza terapeutické hodnoty antikoagulancií a faktorů ovlivňujících jejich klinické používání je důležitým aspektem výzkumu v této oblasti.

2. Cíle práce

Cílem disertační práce bylo analyzovat různé aspekty ovlivňující terapeutickou hodnotu antikoagulancií v České republice (ČR).

Práce byla zaměřena na:

- Současné poznatky v oblasti studií spotřeby antikoagulancií a spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinky (NÚ) těchto léčiv.
- Současné poznatky v oblasti adherence k léčbě perorálními antikoagulancii (OAC) u pacientů s FS.
- Zhodnocení spotřeby parenterálních antikoagulancií a OAC v ČR v období 2007–2020.
- Analýzu spontánního hlášení podezření na NÚ u OAC v ČR v letech 2005–2017.

3. Teoretická část

3.1. Tromboembolická onemocnění a antikoagulancia

TE onemocnění, která mohou zvyšovat morbiditu a mortalitu pacientů, postihují jak žilní, tak arteriální cévní systém s odlišným patofyziologickým působením a etiologií. Mezi základní příčiny vzniku žilních TE obtíží patří venostáza či jiné překážky přirozeného proudění krve, např. v důsledku imobility, operačního výkonu či poruchy krevního oběhu [2,10]. Volné proudění krve závisí na rovnováze funkcí mnoha součástí kaskády krevní srážlivosti v arteriích a žilách. TE onemocnění spočívají v tvorbě cévních krevních sraženin, které je mohou částečně i zcela uzavřít, pokud dojde k dysbalanci ve výše zmíněné fyziologické rovnováze. Jako spouštěcí mechanismus je běžně uváděna tzv. Virchowova triáda, tj. poškození cévního endotelu, zvýšená míra krevní srážlivosti a hemostáza v arteriálním nebo žilním řečišti. TE onemocnění se mohou projevit na různých místech lidského organismu a jejich klinická manifestace může být ovlivněna provázejícími onemocněními či přítomností spouštěcích rizikových faktorů. Antitrombotická léčba a její délka záleží zejména na okolnostech TE onemocnění, rodinné anamnéze, komorbiditách, věku, pohlaví a stavu krevního oběhu pacienta [11].

3.1.1. Parenterální antikoagulancia

V této kapitole jsou představena parenterální antikoagulancia registrovaná v ČR k 31. 12. 2021. Tradičním zástupcem parenterálních antikoagulancií je nefrakcionovaný heparin (UFH), který patří mezi nepřímé inhibitory trombinu. Vyznačuje se potenciálními nevýhodami v klinickém používání, jako je např. podávání nitrožilní infuzí, obtížněji predikovatelný účinek (např. rezistence na heparin), vyšší riziko heparinem indukované trombocytopenie (HIT) a osteoporózy. O HIT je více informací uvedeno v kapitole 3.1.4 Kontraindikace antikoagulancií. Při léčbě UFH je také potřeba častějšího monitorování účinku měření aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT). Naopak k výhodným vlastnostem UFH lze zařadit dlouholeté používání a z toho vyplývající dostatečné zkušenosti s léčbou, rychlost nástupu účinku i jeho ukončení pomocí antidota protaminu [2,12,13,14]. Léčiva ze skupiny nepřímých inhibitorů trombinu představují nízkomolekulární hepariny (LMWH). Ve srovnání s UFH jsou charakteristické předvídatelnějším účinkem, vyšší bezpečností a účinností. Navíc není nutné jejich účinek pravidelně monitorovat, mimo rizikové pacienty, např. při nedostatečné funkci ledvin, a to pomocí kontroly hladin anti-Xa. Výhodou je také možnost jejich použití u těhotných žen a ve srovnání s UFH nižší riziko HIT a osteoporózy [15]. Subkutánně podávané LMWH jsou dostupné jako vícedávkový parenterální roztok nebo v podobě předplněných injekčních stříkaček,

kteřé je pacient schopn (po důkladně edukaci) aplikovat samostatně v domácí péči [13]. V ČR jsou registrovány enoxaparin, nadroparin a bemiparin, které se liší např. v indikacích [16]. Fondaparinux ze skupiny pentasacharidů se rovněž podává subkutánně. Podobně jako LMWH se vyznačuje předvídatelným účinkem a kromě výjimečných případů nevyžaduje monitorování. Jeho nevýhodou je chybějící antidotum a relativně delší poločas, který sice umožňuje jednodušší dávkový režim, ale komplikuje případy vyžadující rychlé ukončení léčby [15]. Mezi parenterální antikoagulantia dále patří přímé inhibitory trombinu (analoga hirudinů, argatroban), které aktuálně nejsou v ČR registrovány [15,16].

3.1.2. Perorální antikoagulantia

V této kapitole jsou představena OAC registrovaná v ČR k 30. 12. 2021. Po dlouhou dobu byl jediným používaným OAC warfarin ze skupiny kumarinů neboli antagonistů vitamínu K (VKA). Mechanismem účinku warfarinu je inhibice syntézy koagulačních faktorů. Na začátku léčby však dochází primárně k útlumu syntézy proteinu C a S (zvláště u vyšších iničiálních dávek warfarinu), a proto je nutné krátkodobě podávat současně s warfarinem další antikoagulační léčbu, obvykle LMWH [1,12,15].

Léčba warfarinem znamená pro pacienta několik limitací spočívajících v jeho individuální míře účinku u jednotlivých pacientů (genetická variabilita), dále v interakčním spektru s léčivy či potravou a také v nutnosti pravidelného monitorování účinku. Monitorování je prováděno měřením protrombinového času, vyjádřeným jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR) [1,15]. V průběhu léčby warfarinem je v závislosti na indikaci nutné udržovat INR pacienta v terapeutickém rozmezí 2,0–3,5 [12]. Účinek warfarinu (např. v případě krvácení) lze ukončit podáním vitamínu K, který je dostupný v parenterální formě i ve formě perorálních kapek. V některých případech lze použít také protrombinový komplex nebo plazmu [1,15,16].

Novějšími léčivy ze skupiny OAC jsou přímé inhibitory trombinu (gatraný) a přímé inhibitory faktoru Xa (xabany). Z nich jsou v ČR registrovány dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban. Souhrnný název celé skupiny se v průběhu let obměňoval, původně byla známa jako nová perorální antikoagulantia, případně non-vitamin K dependentní perorální antikoagulantia. Aktuálně je doporučován název přímá perorální antikoagulantia (označovaná již výše zmíněnou zkratkou DOAC) [1,16]. V klinických studiích bylo prokázáno, že DOAC jsou ve svých indikacích minimálně stejně účinná jako warfarin, a k tomu vykazují lepší bezpečnostní profil. DOAC mají rychlejší nástup účinku, kratší biologický poločas a predikovatelnější účinek bez nutnosti pravidelného monitoringu [15]. V případě nutnosti monitorování DOAC je zapotřebí znát dobu podání poslední dávky kvůli jejich krátkému biologickému poločasu. Pro sledování aktivity dabigatranu je používáno měření dilutovaného trombinového

času (dTT). Pro sledování účinku xabanů je prováděno měření aktivity anti-Xa kalibrované buď na rivaroxaban, apixaban, nebo edoxaban [1].

V určitých případech je vhodné zvážit snížení dávky DOAC a je třeba zohlednit např. sníženou funkci ledvin, věk nebo hmotnost pacienta, míru rizika krvácení, a také další současně užívaná léčiva [17,18]. Konkrétní dávky (včetně redukováných dávek) u schválených indikací DOAC jsou detailně vysvětleny v přehledném schématu (Tabulka 1).

Jako antidotum dabigatranu je používán idarucizumab, fragment protilátky proti tomuto léčivu, který po specifickém navázání blokuje jeho účinek. Pro reverzi účinku rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu poměrně nově existuje antidotum andexanet alfa, což je rekombinantně vytvořený faktor Xa zbavený koagulační aktivity. Ve fázích klinického testování je také univerzální antidotum ciraparantag, který vazbou na UFH, LMWH, fondaparinux či DOAC antagonizuje jejich účinek [1,19].

Novější léčivé látky (např. DOAC) mohou být v dnešní době oceňovány pro jejich nespočetné výhody oproti těm starším. Je však nutné pamatovat na nedostatek klinických zkušeností plynoucí z krátkého času jejich používání. Navíc, doposud byly prováděny studie srovnávající novější léčiva s LMWH nebo warfarinem, ale např. studie porovnávající jednotlivá DOAC mezi sebou prozatím chybějí [1].

Tabulka 1: Přehled dávkování u jednotlivých indikací přímých perorálních antikoagulancií.

Převzato [7] a upraveno [18,20,21,22,23].

	Dávkování	Poznámka
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie při FS*		
Dabigatran	150 mg, 2x D	dle SmPC 110 mg, 2x D: věk ≥ 80 let, užívání verapamilu, zvýšené riziko krvácení do GIT, CrCl 30–50 ml/min, (dle DP žádná kritéria ke snížení dd)
Rivaroxaban	20 mg, 1x D	15 mg, 1x D: CrCl ≤ 15–49 ml/min
Apixaban	5 mg, 2x D	2,5 mg, 2x D: pokud dva ze tří faktorů: hmotnost ≤ 60 kg, věk ≥ 80 let, sérový kreatinin ≥ 133 μmol/l = 1,5 mg/dl (nebo CrCl 15–29 ml/min)
Edoxaban	60 mg, 1x D	30 mg, 1x D: hmotnost ≤ 60 kg, CrCl ≤ 15–49 ml/min, užívání silných inhibitorů P-gp
Léčba HŽT nebo PE		
Dabigatran	UFH/ LMWH min. 5 dní; 150 mg, 2x D	dle SmPC 110 mg, 2x D: věk ≥ 80 let, užívání verapamilu, zvýšené riziko krvácení do GIT, CrCl 30–50 ml/min, založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách; v tomto směru nestudováno, (dle DP žádná kritéria ke snížení dd)
Rivaroxaban	15 mg, 2x D, 21 dnů	dále 20 mg, 1xD, dle SmPC: 15 mg, 1x D: pokud riziko krvácení převáží riziko rekurence HŽT a PE; založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách, v tomto směru nestudováno, (dle DP žádná kritéria ke snížení dd)
Apixaban	10 mg, 2x D, 7 dnů	dále 5 mg, 2x D, žádná redukce dd
Edoxaban	UFH/ LMWH min. 5 dní; 60 mg, 1x D	30 mg, 1x D: hmotnost ≤ 60 kg, CrCl ≤ 15–49 ml/min, užívání silných inhibitorů P-gp
Dlouhodobá prevence rekurence HŽT nebo PE (po 6 měsících)		
Dabigatran	150 mg, 2x D	dle SmPC 110 mg, 2x D: věk ≥ 80 let, užívání verapamilu, zvýšené riziko krvácení do GIT, CrCl 30–50 ml/min; založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách, v tomto směru nestudováno, (dle DP žádná kritéria ke snížení dd)
Rivaroxaban	10 mg, 1x D	dle SmPC 20 mg, 1x D: u pacientů ve vysokém riziku rekurence
Apixaban	2,5 mg, 2x D	
Edoxaban	60 mg, 1x D, v SmPC neuvedeno	nezkoumáno v tomto směru, data z klinického hodnocení jsou očekávána
Prevence HŽT po velké ortopedické operaci		
Dabigatran	220 mg, 1x D	zahájení 110 mg, 1–4 hod. po operaci; dle SmPC zahájení 75 mg a dále 150 mg, 1x D: věk ≥ 75 let, užívání verapamilu/ amiodaronu/ chinidinu, CrCl 30-50 ml/min, (dle DP žádná kritéria ke snížení dd)
Rivaroxaban	10 mg, 1x D	zahájení 6–8 hod. po operaci
Apixaban	2,5 mg, 2x D	zahájení 12–24 hod. po operaci
Edoxaban	dle SmPC není indikován	dle DP není indikován v Evropě, pouze v Asii (30 mg, 1x D)
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie při FS u pacientů po perkutánní koronární intervenci		
Dabigatran	150 mg/ 110mg, 2x D	+ antiagregancium/ duální antiagregačním léčba; redukce dd jako u FS*
Rivaroxaban	15 mg, 1x D	+ antiagregancium/ duální antiagregačním léčba; 10 mg, 1x D: CrCl 30–49 ml/min
Apixaban	5 mg, 2x D	+ antiagregancium/ duální antiagregačním léčba; redukce dd jako u FS*
Edoxaban	60 mg, 1x D, v SmPC neuvedeno	+ antiagregancium/ duální antiagregačním léčba; redukce dd jako u FS*
Sekundární prevence aterotrombotických příhod po akutním koronárním syndromu (bez FS)		
Rivaroxaban	2,5 mg, 2x D	navíc kyselina acetylsalicylová a iP2Y
Sekundární prevence aterotrombotických příhod u stabilní ICHS (bez FS)		
Rivaroxaban	2,5 mg, 2x D	navíc kyselina acetylsalicylová
<p><i>Legenda: CrCl – clearance kreatininu; dd – dávka; D – denně; DP – doporučený postup; FS – fibrilace síní; GIT – gastrointestinální; HŽT – hluboká žilní trombóza; ICHS – ischemická choroba srdeční; iP2Y – inhibitor destičkových receptorů P2Y₁₂; LMWH – nízkomolekulární heparin; PE – plicní embolie; P-gp – P-glykoprotein; SmPC – Souhrn údajů o přípravku; UFH – nefrakcionovaný heparin.</i></p>		

3.1.3. Indikace antikoagulancií

Detailní přehled indikací s konkrétním dávkováním DOAC byl již uveden v předchozí kapitole (Tabulka 1). Cílem této kapitoly je přehled a srovnání indikací všech v ČR registrovaných parenterálních antikoagulancií a OAC.

Antikoagulancia jsou primárně indikována:

- v prevenci či léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE),
- v prevenci vzniku kardioembolické CMP a systémové embolie u pacientů s FS,
- v léčbě a sekundární prevenci koronární příhody [10,12].

Srovnání všech schválených indikací, které jsou uvedeny v jednotlivých Souhrnech údajů o přípravku (SmPC), je znázorněno v následujícím přehledu (Tabulka 2). Údaje o indikacích z SmPC jsou doplněny informacemi z faktografických databází UpToDate a Micromedex. Ve srovnání jsou uvedeny rovněž tzv. off-label indikace uvedené v těchto databázích.

Z přehledu (Tabulka 2) je jasně patrné, že nejširší spektrum schválených indikací má u parenterálních antikoagulancií UFH. Mezi LMWH je nejuniverzálnějším z hlediska indikací enoxaparin. Naopak bemiparin je schválen jen v jedné indikaci. Bemiparin však nebyl uveden ani v jedné ze zmíněných faktografických databází. Mezi OAC má nejvíce schválených indikací warfarin.

V tabulce s přehledem indikací (Tabulka 2) je ve spojitosti s UFH uvedeno zahájení léčby OAC, které je výslovně zmíněno v SmPC jen u tohoto léčiva. Je ale běžnou praxí, že např. warfarin je nasazován v kombinaci jak s UFH, tak i s LMWH nebo fondaparinuxem [24].

Tabulka 2: Přehled indikací jednotlivých antikoagulancií.

[14,18,21,22,23,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43]

indikace		UFH	ENO	NAD	BEM	FON	WARF	DABI	RIVA	API	EDO
prevence HŽT/PE v chirurgii (zejména všeobecné)	SmPC	▲	▲	▲		▲	▲				
	UTD	▲	▲			▲	▲				
	M	▲	▲	*		▲	▲				
prevence HŽT/PE v ortopedii	SmPC	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	
	UTD	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	
	M	▲	▲/*	*		▲	▲	▲	▲	▲	*
prevence HŽT/PE v onkologii nebo onkologické chirurgii	SmPC	▲	▲			▲	▲				
	UTD	▲	▲			*	▲				
	M	▲/*	*	*			▲/*		*	*	*
prevence HŽT/PE u interních onemocnění nebo imobilních pacientů	SmPC	▲	▲	▲		▲	▲				
	UTD	▲	▲	▲			▲		▲		
	M	▲	▲	*			▲				
léčba HŽT/PE	SmPC	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
	UTD	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲
	M	▲	▲	*		▲	▲	▲	▲	▲	▲
prevence/léčba některých typů koronárních syndromů	SmPC	▲	▲	▲			▲		▲		
	UTD	*	▲	▲		*	▲		▲/*		
	M	*	▲	*		*	▲		▲/*		
zahájení léčby OAC	SmPC	▲									
	UTD										
	M					*					
DIC	SmPC	▲									
	UTD										
	M	▲		*							
prevence/léčba iktu a tranzitorní ischemické ataky	SmPC	▲					▲				
	UTD									*	
	M		*	*			▲/*	*			
prevence srážení krve během hemodialýzy a zákroků s extrakorporálním oběhem	SmPC	▲	▲	▲							
	UTD	▲	*	▲							
	MIC	▲									
bypass koronárních arterií; perkutánní transluminární koronární angioplastika	SmPC	▲									
	UTD	▲/*									
	M	▲	*	*							
Kawasakio nemoc	SmPC	▲									
	UTD										
	M	*	*								
doplňěk k trombolytické terapii k zabránění reokluze otevřených cév	SmPC	▲									
	UTD										
	M										
léčba akutní symptomatické tromboflebitidy dolních končetin bez flebotrombózy	SmPC		*			▲			*		
	UTD		*			*					
	M	*				*					
příprava vzorků nesrážlivé krve pro laboratorní a transfúzní účely	SmPC	▲									
	UTD	▲									
	M	▲									
prevence TE komplikací u pacientů s fibrilací síní	SmPC						▲	▲	▲	▲	▲
	UTD	▲					▲	▲	▲	▲	▲
	M	▲	*				▲	▲/*	▲	▲/*	▲
prevence TE komplikací u onemocnění či náhrad srdečních chlopní; příp. přemostění léčby OAC	SmPC						▲				
	UTD	▲/*	*				▲				
	M		*	*			▲				
úkony související s péčí o katetry	SmPC										
	UTD	*									
	M	▲	*	*							
prevence/léčba heparinem indukované trombocytopenie	SmPC										
	UTD					*			*	*	
	M			*				*	*	*	
okluze periferních arterií	SmPC										
	UTD	*									
	M										
prevence TE komplikací při cestování letadlem; trombofilie (příp. trombofilní stavy v těhotenství)	SmPC										
	UTD										
	M		*								
některé zákroky v neurochirurgii	SmPC										
	UTD										
	M	*									
ulcerativní kolitida, lichen planus či SARS-CoV-2 (COVID-19)	SmPC										
	UTD										
	M		*								
vakcinací indukovaná trombocytopenie	SmPC										
	UTD										
	M							*	*	*	*
antifosfolipidový syndrom, glomerulonefritidy, genotypem-řízená léčba OAC	SmPC										
	UTD										
	M						*				

Legenda: API – apixaban; BEM – bemiparin; DABI – dabigatran; DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie; EDO – edoxaban; ENO – enoxaparin; FON – fondaparinux; HŽT – hluboká žilní trombóza; M – Micromedex; NAD – nadroparin; OAC – perorální antikoagulancia; PE – plicní embolie; RIVA – rivaroxaban; SmPC – Souhrn údajů o přípravku; TE – tromboembolický; UFH – nefrakcionovaný heparin; UTD – UpToDate; WARF – warfarin; ▲ – indikace; * – off-label indikace.

3.1.4. Kontraindikace antikoagulancií

V některých případech jsou antikoagulancia kontraindikována (KI) nebo není vhodné je používat. Předepisující lékař by měl vždy zvážit poměr rizika tromboembolismu a krvácení, případně monitorovat aktuální zdravotní stav pacienta či hladin nebo aktivity léčiva v organizmu. Stavy, kdy jsou antikoagulancia KI nebo je nutné zachovat opatrnost při jejich použití, byly shrnuty v přehledovém schématu (Tabulka 3).

Antikoagulancia jsou KI např. u pacientů:

- ve stavu akutního krvácení (nebo v jeho vysokém riziku),
- se závažným zraněním nebo u vážnějšího invazivního zákroku,
- s vážným intrakraniálním krvácením v anamnéze (případně intrakraniálním nebo spinálním onkologickým onemocněním),
- s alergií na antitrombotikum [1,19,44].

Těhotenství (u některých i kojení) je u většiny antikoagulancií také překážkou v jejich použití. Warfarin je dle SmPC v těhotenství KI. Použití některého z VKA v těhotenství se může pojít s různými riziky, jako např. embryopatie, malformace centrálního nervového systému (CNS), krvácení, předčasný porod nebo spontánní potrat. Užívání warfarinu v prvním trimestru může způsobit tzv. fetální warfarinový syndrom (projevuje se např. nasální hypoplázií, nízkou porodní hmotností, retardací vývoje či růstu a může skončit úmrtím). Za kritické období je považován zvláště 6.–9. týden [45]. Dle UpToDate lze warfarin použít ve velmi výjimečných případech v těhotenství i přes jeho možné teratogenní účinky, a to u pacientek s náhradami chlopní s vysokým rizikem tromboembolismu. Není stanoven úplně jednotný postup vedení léčby warfarinem v těhotenství. Obvykle bývá snaha alespoň v 1. trimestru nahradit warfarin LMWH nebo je léčba podávána v nízkodávkovém režimu (do dávky 5 mg) [46,47]. V léčbě a profylaxi HŽT, PE nebo trombofilií jsou léčivými volby enoxaparin, případně další LMWH [45].

V souvislosti s UFH a LMWH je nutné též detailněji rozebrat problematiku HIT. Jedná se o velmi závažnou komplikaci léčby těmito léčivými, která se projevuje hlavně snížením počtu krevních destiček a hyperkoagulačním stavem (který může vést k TE příhodám). HIT 1. typu je charakteristická návazností na použití heparinu, při reakci nehraje roli imunitní systém pacienta. Je považována za častější a mírnější formu HIT, která může spontánně vymizet i při pokračování v léčbě heparinovým přípravkem. HIT 2. typu je závažnější, imunitním systémem podmíněná protilátková reakce na UFH či LMWH. Může se projevit až 2 týdny po jejich podání nebo při opakované expozici těmito léčivům. Tento stav může přerůst i v život ohrožující hyperkoagulační stav, který může přetrvávat i po vysazení heparinu. Riziko HIT se zvyšuje s délkou terapie, u žen, geriatrických pacientů, u chirurgických zákroků nebo mechanických poranění tkání. V akutní fázi HIT je KI použití UFH, LMWH, warfarinu a transfuze krevních destiček [1,48].

Tabulka 3: Přehled kontraindikací antikoagulancií či stavů, kdy je nutná opatrnost.

Převzato [1] a upraveno [18,21,22,23,25,26,27,28,29,30].

zdravotní stav	UFH	ENO	NAD	BEM	FON	WARF	DABI	RIVA	API	EDO
těhotenství	O + M; ● při hrozícím potratu	–	O	O	dle SmPC nejsou data	● dle SmPC	●	●	●	●
kojení	–	–	dle SmPC nejsou data	dle SmPC nedoporučen	dle SmPC nejsou data	–	●	●	●	●
krvácivé stavy	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
zvýšené riziko krvácivých stavů (i současně užívaná léčiva zvyšující toto riziko)	●	●	●	●	O	●	●	●	●	●
závažná jaterní insuficience či cirhóza	●	dle SmPC nedoporučen	O	●	dle SmPC nedoporučen	●	●	●	●	●
mírná jaterní insuficience	O	O + M	–	O + M	dle SmPC nedoporučen	O + M	O	–	O	O
velmi závažná porucha funkce ledvin (ClCr pod 15 ml/min)	●	●	●	dle SmPC nejsou data	●	–	●	●	●	●
závažná porucha funkce ledvin (ClCr pod 30 ml/min)	●	O + M	●	O + M	● ClCr pod 20 ml/min	–	●	O	O	O
mírná porucha funkce ledvin	O	O	O	O	–	O + M	O; ● děti s ClCr pod 50 ml/min	–	–	–
neléčená nebo nekontrovaná hypertenze	●	O	O	O	–	●	O	O	–	●
nedávné nitrolební krvácení	●	●	●	●	O	●	●	●	●	●
vaskulární poruchy (např. očí nebo nervového systému, aneurysma)	O	O	O	O	–	–	●	●	●	●
operace centrálního nervového systému nebo oka	●	●	O	●	O	●	●	●	●	●
infekční endokarditida nebo krvácení do osrdečnicku	●	O	●	●	●	●	O	–	–	–
demence, psychózy, alkoholismus aj., kdy nelze zajistit dodržování bezpečné léčby; sklon k častým kolapsům	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–
hypertyreóza, horečka, nekompenzovaná srdeční nedostatečnost	–	–	–	–	–	O + M	–	–	–	–
nefrotický syndrom	–	–	–	–	–	O + M	–	–	–	–
trombocytopenie včetně HIT v anamnéze	●	●	●	●	O	–	O	●	–	–
diseminovaná intravaskulární koagulace přisuzovaná HIT	–	–	●	●	–	–	–	–	–	–
antifosfolipidový syndrom	–	–	–	–	–	–	–	●	●	●
chirurgické výkony s lokoregionální anestezí, spinální či epidurální anestezie, lumbální punkce	●	● nebo O	● nebo O	● nebo O	● nebo O	–	O	O	O	O
nízká hmotnost pacienta	–	O + M	–	–	O	–	O	–	O	O
obézní pacient	–	O + M	–	–	–	–	–	–	–	–
geriatrický pacient	–	–	–	–	O	–	O nad 75 let	O	O	–
SL silnými inhibitory P-gp (např. cyklosporin, ketokonazol, itraconazol, glekaprevir/pibrentasvir)	–	–	–	–	–	–	●	–	–	O
SL slabých až středně silných inhibitorů P-gp (např. amiodaron, verapamil, klarithromycin)	–	–	–	–	–	–	O	–	–	–
SL induktory P-gp	–	–	–	–	–	–	●	–	–	O
SL silnými inhibitory CYP 3A4 a P-gp (např. itraconazol, vorikonazol, posakonazol)	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–
SL slabých až středně silných inhibitorů CYP 3A4 a P-gp (např. amiodaron, verapamil, klarithromycin)	–	–	–	–	–	–	–	O	–	–
SL silnými induktory CYP 3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná)	–	–	–	–	–	–	–	O	O	–
antikoagulace u umělé srdeční chlopně	–	–	–	–	–	–	●	●	●	●
hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku přípravku	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
aktivní tuberkulóza	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Legenda: API – apixaban; BEM – bemiparin; ClCr – clearance kreatininu; DABI – dabigatran; EDO – edoxaban; ENO – enoxaparin; FON – fondaparinux; HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie; NAD – nadroparin; P-gp – P-glykoprotein; RIVA – rivaroxaban; SL – současná léčba; SmPC – Souhrn údajů o přípravku; UFH – nefrakcionovaný heparin; WARF – warfarin; ● – kontraindikace; O – opatrnost; M – monitoring.

3.1.5. Nežádoucí účinky antikoagulancií

Antikoagulantia jsou řazena mezi léčiva s úzkým terapeutickým oknem [2]. Mezi jejich nejčastější NÚ (vyplývající ze samotného mechanismu účinku) patří krvácení, jehož riziko se přirozeně zvyšuje s účinností léčby nebo při předávkování [1]. Přehled NÚ antikoagulancií definovaných jako *Velmi časté* nebo *Časté* podle jednotlivých SmPC léčivých přípravků je uveden v přehledu (Tabulka 4).

Tabulka 4: Přehled velmi častých a častých nežádoucích účinků antikoagulancií dle registrační dokumentace.

Převzato [1] a upraveno [18,21,22,23,25,26,27,28,29,30].

nežádoucí účinek	UFH	LMWH	FON	WARF	DABI	RIVA	API	EDO
krvácení	●	●	●	●	●	●	●	●
gastrointestinální poruchy				●	●	●	●	●
trombocytopenie	●	●					●	
zvýšení VMK	●							
elevace jaterních testů	●	●			●	●	●	●
reakce v místě podání	●	●						
anemie		●	●		●	●	●	●
trombocytóza		●						
alergická reakce		●						
bolest hlavy		●				●		●
kopřivka, pruritus, erytém		●				●	●	●
závratě, slabost						●		●
hypotenze						●	●	
bolest končetin						●		
porucha funkce ledvin						●		
horečka						●		
periferní edém						●		
kontuze						●	●	

Legenda: API – apixaban; DABI – dabigatran; EDO – edoxaban; FON – fondaparinux; LMWH – nízkomolekulární heparin; RIVA – rivaroxaban; UFH – nefrakcionovaný heparin; VMK – volné mastné kyseliny; WARF – warfarin.

3.2. Přehled spotřeby antikoagulancií

3.2.1. Hodnocení spotřeby léčiv

Výzkum v oblasti spotřeby léčiv může pomoci hlouběji porozumět používání léčiv v klinické praxi. Představuje odhad počtu pacientů vystavených danému léčivu v určitém časovém období, v dané socioekonomické situaci, v dané zemi, regionu nebo zdravotnickém zařízení. Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje spotřebu léčiv jako marketing, distribuci, preskripci a používání léčiv ve společnosti se zdravotními, společenskými a ekonomickými důsledky. Hodnocení spotřeby léčiv patří mezi studie, které mohou odhalit mnohé farmakoepidemiologické signály či aspekty spojené s bezpečností léčiv [5,49,50]. Z výsledků studií spotřeby léčiv lze na základě znalosti četnosti výskytu jednotlivých onemocnění určit, zda jsou léčiva indikovaná v léčbě těchto onemocnění nadužívána nebo nedostatečně užívána. Při výskytu signálu dosud neznámého jevu může být zjištěna velikost a charakter (věk, anamnéza apod.) léčivu exponované populace. Mohou také odhalit, zda je spotřeba léčiv v souladu s vydanými doporučenými postupy (DP) odborných společností. Zároveň tak mohou být i zpětnou vazbou pro předepisující lékaře a poukazovat na racionalitu léčby [5,50,51].

Spotřeba léčiv může být ovlivněna množstvím faktorů jako např.:

- rozdílností zdravotních systémů na lokální až mezinárodní úrovni,
- regulací registrace a vstupu léčiva na trh,
- farmaceutickým průmyslem a dodávkami léčiv,
- režimem preskripce a výdeje (např. u návykových látek, generická substituce),
- rozdíly v preskripci (zdravotníci pracovníci s právem preskripce, demografické charakteristiky, organizace a typ zdravotního systému, postoje ke způsobu léčby, preference různých zástupců léčiv, vzdělání a zkušenosti, DP, vzájemné vztahy a komunikace s pacienty nebo dalšími zdravotnickými pracovníky)
- cenovou dostupností a cenovou politikou (finanční perspektivy dané země, zdravotní pojištění a doplatky pacientů, cena léčiv, kdy novější léčiva jsou dražší a výrobci mohou upouštět od produkce starších),
- farmakovigilančním dohledem nad bezpečností léčivých přípravků,
- regulací reklamy na léčiva,
- pacienty, kterým byla léčiva předepsána nebo vydána (názory a postoje – nutnost obtěžující chronické léčby, obavy z NÚ nebo závislosti; potřeba léčby – pro úlevu od závažných symptomů onemocnění; zdravotní gramotnost – *health literacy*; kulturní a demografické aspekty – preference různých lékových forem a jejich vzhledu, náboženské zásady) [50,51].

Spotřebu léčiv lze vyjádřit v různých jednotkách, např.:

- počtu balení (i v počtu tablet),
- počtu jednotlivých preskripcí léčiva,
- v počtu pacientů užívajících dané léčivo,
- v cenových jednotkách,
- počtu předepsaných denních dávek (PDD),
- počtu definovaných denních dávek (DDD) [49,51].

Vyjádření spotřeby v počtu balení může být zkreslující, kdy léčivo s nižší účinností, silou nebo dobou účinku může dosahovat vyšší spotřeby. Určité zkreslení mohou také působit kombinované léčivé přípravky. Hodnocení spotřeby v počtu preskripcí nebo počtu pacientů užívajících dané léčivo je sice složitěji proveditelné, ale odráží skutečné klinické používání daného léčiva. Cena léčiv je vhodná hlavně pro analýzu výdajů za léčiva, méně již pro srovnání skutečné expozice léčivu [49]. Hodnota PDD je získána jako průměrná předepsaná denní dávka danému reprezentativnímu vzorku pacientů [51]. Určení PDD není vhodné pro srovnávání spotřeby léčiv, je totiž ovlivněno věkem, pohlavím, případně zdravotním stavem pacienta. Jako univerzální jednotku vhodnou pro porovnávání spotřeb je možné použít DDD [49].

DDD je popsána jako průměrná udržovací denní dávka léčiva užívaná dospělým pacientem v hlavní indikaci. Jako ukazatel spotřeby je vhodná i pro srovnávání výsledků studií z různých zdravotních systémů, zařízení nebo geograficky odlišných celků. WHO zajišťuje pokyny a DP, jak metodu DDD používat v oblasti spotřeby léčiv [5,49,50,51]. DDD je primárně a téměř výlučně (až na výjimky) určena pro porovnání spotřeby léčiv. Je to čistě technická jednotka míry, tzn. nezbytně neodráží doporučenou nebo skutečně předepsanou nebo užitou denní dávkou [49]. Proto také např. nedovoluje činit závěry o skutečném užívání léčivých přípravků nebo o změnách dávkování. DDD může sloužit mimo popis a srovnání trendů spotřeby léčiv (v systému ATC/DDD) i jako denominátor při hodnocení hlášení NÚ, provádění farmakoepidemiologického screeningu problémů ve spotřebě léčiv nebo analýze efektu doporučení regulačních autorit. Jednotku DDD je nutné interpretovat s opatrností, jelikož se může lišit od skutečně užívané dávky [51]. Nevýhodou metodologie DDD je riziko ovlivnění výsledné spotřeby z důvodu úprav dávek např. u léčby v pediatrii nebo u pacientů s renálním selháním. Další možností pro hodnocení spotřeby léčiv je univerzální jednotka DOT (počet dní léčby, *days of therapy*), případně LOT (délka léčby, *length of therapy*). DOT stanovuje počet dní na dané léčbě a vyjadřuje podání alespoň jedné dávky léčiva v daném dni, nehledě na výši dávky a cestu podání. Každé podané léčivo za den se do DOT započítává individuálně. LOT znamená celkově dobu léčby danou skupinou léčiv [51,52,53,54].

Pro sledování spotřeby léčiv je často využívána anatomicko-terapeuticko-chemická (ATC) klasifikace léčiv. Tento pětiúrovňový systém řadí léčiva podle jejich účinku na daný orgánový systém lidského organismu, a dále rozděluje podle dalších vlastností léčiv do jednotlivých úrovní. Metoda s využitím systému ATC/DDD je vhodná pro sledování trendů spotřeby léčiv, a především umožňuje snadnější porovnávání provedených studií spotřeb v různých zdravotních systémech včetně mezinárodního srovnání. Je tak jednou z nejčastěji používaných a velmi vhodných metod. Je však nutné brát v potaz každoroční možné aktualizace a změny tohoto systému. Výsledná spotřeba se obvykle udává ve standardizovaných jednotkách DDD na 1000 obyvatel a den (DDD/TID), pojištěnců či pacientů a den, případně DDD na 100 ošetrovacích dnů, pokud je zjišťována spotřeba léčiv v konkrétním

zdravotnickém zařízení [5,49,50]. Pro dlouhodobě užívaná léčiva lze hodnotu DDD/TID interpretovat jako počet pacientů vybraných z 1000 obyvatel zkoumané populace, kteří užívají dané léčivo v daný den [51].

Původ dat pro výzkum spotřeby léčiv je různý, primární data, získávaná pro účely studie spotřeby mohou pocházet např. od pacientů či zdravotníků. Sekundární data pochází z databází, jejichž tvorba bývá původně určena ještě k jiné funkci. Jedná se např. o údaje z dodávek léčiv (výrobce, dodávky distributora, regulační autority atd.). V ČR lze data o množství vyprodukovaných léčiv získat od držitelů rozhodnutí o registraci. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) eviduje povinná čtvrtletní hlášení od distributorů dodávajících léčiva do zdravotnických zařízení, veterinárních ordinací a prodejcům vyhrazených léčiv. Data o spotřebě léčiv lze získat ze zdravotnických zařízení, včetně lékáren, kde může být zaznamenávána preskripce nebo dispence na lékařské předpisy či žádanky. Na jednotlivých odděleních je možné sledovat spotřebu léčiv i ze zdravotní dokumentace, což je jedna z možností analýzy skutečné spotřeby léčiv pacientem. Dále mohou data pocházet z povinných hlášení zdravotních pojišťoven nebo z populačních dotazníkových šetření. Data o spotřebě léčiv mohou být ukládána i ve zdravotních databázích (např. britská *Clinical Practice Research Datalink*) nebo klinických registrech pacientů. Ty obvykle zaznamenávají léčbu u úzkých skupin léčiv, jako jsou registry v hematologii nebo revmatologii (např. registr České revmatologické společnosti při České lékařské společnosti J. E. Purkyně, *Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment In Patients With Atrial Fibrillation*) [5,49,50,55].

Jednotlivé databáze shrnující data o spotřebě léčiv mají své limitace spočívající např. v dostupnosti pro akademický výzkum. Dále také v rozdílném obsahu doplňujících informací k datům o objemu spotřebovaných léčiv, jako např. údaje o pacientovi, diagnózách, předepisujícím lékaři apod. [49].

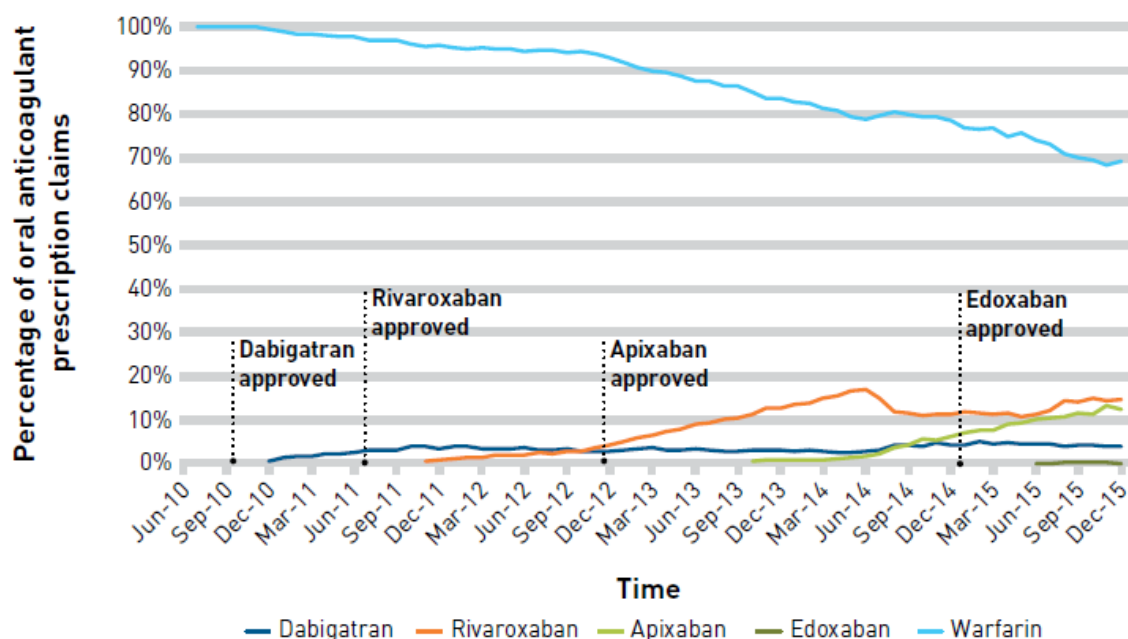
3.2.2. Poznatky a publikovaná literatura shrnující současnou spotřebu antikoagulancií

Trendy a změny ve vývoji spotřeby antikoagulancií mohou být značně ovlivněny např. rostoucí prevalencí onemocnění, v jehož prevenci či léčbě jsou podávána (např. stoupající prevalence FS). Dalšími faktory ovlivňujícími spotřebu těchto léčiv mohou být adherence k léčbě, reklama a marketing farmaceutických společností, případně i patentová ochrana originálních léčivých přípravků novějších antikoagulancií, jak bylo zmíněno v kapitole 3.2.1. Hodnocení spotřeby léčiv. Spotřebu DOAC mohl také ovlivnit vznik pomocných skórovacích systémů, jako je např. CHA₂DS₂VASc, který se používá pro odhad rizika TE příhody u pacientů s FS (viz kapitola 3.4.1) [12,56]. V případě UFH či LMWH mohlo jít o vyšší míru používání tromboprofylaxe, např. v onkologii [56]. Celkový vzrůst spotřeby OAC mohl být způsoben kromě rostoucí prevalence onemocnění i celkově rostoucí populací, zkušeností a jistotou lékařů s předepisováním DOAC a změnami v mezinárodních DP [57,58].

Přestože se dá předpokládat rostoucí trend spotřeby DOAC a celkově více pacientů léčených antikoagulancií u FS, warfarin stále zůstává standardní terapií u pacientů s chlopňovými vadami. DOAC jsou sice doporučována ve schválených indikacích prostřednictvím mezinárodních DP, na druhou stranu preskripci (a adherence k léčbě) mohou ovlivňovat i vyšší náklady na DOAC [59,60]. Kvůli výraznému rozdílu v ceně warfarinu a DOAC může být důležitou charakteristikou míra úhrady DOAC ze zdravotního pojištění, které je často závislé na určitých podmínkách této úhrady. Tuto skutečnost potvrdila kanadská studie, kde byly spotřeba a výdaje na léčbu závislé zejména na přísnosti kritérií úhrady antikoagulancií v daných oblastech této země [61].

Dalším kritériem může být celkově výběr pacientů v reálné klinické praxi. Např. pacienti s demencí v anamnéze nebo křehcí pacienti, kuřáci, pacienti užívající nesteroidní antiflogistika, pacienti s vyšším rizikem krvácení mají dle Urbaniak et al. vyšší pravděpodobnost nasazení DOAC. Nižší pravděpodobnost preskripce DOAC může být podle této autorky u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), cévními chorobami, hypertenzí, s onemocněním diabetes mellitus nebo chronickou renální insuficiencí [62]. Výběr OAC může být také ovlivněn rozdíly ve věku pacientů v klinických studiích (pacienti ve věku 55–73 let) a pacientů užívajících OAC v běžné klinické praxi. Jaké věkové spektrum pacientů OAC běžně užívá nebylo dosud nijak systematicky sledováno [63]. Je však jasné, že i věk je ve výběru správné dávky DOAC důležitým faktorem.

Dostupné výsledky jednotlivých studií spotřeby antikoagulancií byly v podobě přehledu zpracovány v následující tabulce (Tabulka 5). Rešerše byla provedena s využitím bibliografické databáze PubMed. Byla použita následující klíčová slova, včetně tzv. *Medical Subject Headings* (MeSH) termínů: „drug utilization“, „drug utilization review“, „anticoagulants“, „drug consumption“. Nalezené studie byly hodnoceny v první řadě podle názvu a abstraktu, následně podle plného textu. Současně byl vybrán také ilustrativní obrázek studie z Texasu (Obrázek 1), který zobrazuje časový vývoj spotřeby OAC po postupné registraci jednotlivých zástupců OAC.



Obrázek 1: Vývoj měsíční preskripce perorálních antikoagulancií v Texasu mezi lety 2010–2015. Převzato [64].

Z přehledu dosud provedených studií je patrné, že celková spotřeba OAC se s časem zvyšovala a nejvíce používaným OAC byl warfarin. U DOAC byl v popředí hlavně rivaroxaban a apixaban. U rivaroxabanu mohlo jít např. o možnou výhodu jednodávkového denního režimu oproti dabigatranu [58]. V případě apixabanu prozatím data ukazují, že ve srovnání s dalšími DOAC má apixaban stejnou účinnost a pravděpodobně i nejnižší riziko závažných krvácivých příhod [57]. Určité nevýhody dabigatranu oproti rivaroxabanu a apixabanu mohly spočívat v jeho omezeném použití u pacientů se selhávajícími renálními funkcemi. Dále mohlo být jeho nevýhodou působení obtíží v gastrointestinálním traktu (GIT) s vyšším rizikem krvácení do GIT [65].

Je však důležité upozornit také na to, že dosud nebyla provedena klinická studie přímo a vzájemně srovnávající bezpečnost a účinnost jednotlivých DOAC. Stejně tak, ani DP z Evropy či Spojených států

amerických (USA) nijak neupřednostňují některé z jednotlivých DOAC [57]. Parenterálním antikoagulancím se věnovaly jen dvě studie, z nichž jedna je Maly J. et al. [66], jejíž výsledky jsou detailněji rozebrány a aktualizovány v praktické části této práce (kapitola 4.1 Analýza spotřeby parenterálních a perorálních antikoagulancí v České republice v letech 2007–2020). Ve druhé studii [56] dosahovala parenterální antikoagulancia výrazně nižší spotřeby než OAC, i když s rostoucím trendem.

Tabulka 5: Přehled dosud publikovaných studií zabývajících se spotřebou antikoagulancií k 1. 1. 2021.

Autor a rok publikace	Období	Země	Zdroj dat	Analyzovaná léčiva	Základní výsledky
Kirley K et al.; 2012 [67]	2007–2011	USA	databáze ambulantní péče	W, D	Čtvrtletní počet návštěv lékaře s předpisem/použitím antikoagulancií klesl u W z 2,1 na 1,6 milionu, u D vzrostly z 0,062 na 0,363 milionu. Většina návštěv u D byla z důvodu FS. Výdaje na D prudce vzrostly a v roce 2011 předčily výdaje na W.
Barnes GD et al.; 2015 [59]	2009–2014	USA	databáze ambulantní péče	W, D, R, A	Celkově vzrostly návštěvy lékaře s předpisem/použitím antikoagulancií z 2,05 na 2,83 milionů čtvrtletních návštěv. Spíše klesající trend u W a rostoucí u DOAC. V roce 2014 byl z DOAC nejvíce předepisován R (47,9 %), dále A (26,5 %) a D (25,5 %).
Hanemaaijer S et al.; 2015 [68]	2008–2013	Nizozemsko	databáze výdejů léčiv v lékárně	VKA (acenokumarol, fenprokumon), DOAC (D, A, R), antiagregancia	Počet pacientů léčených DOAC vzrostl z 18 v roce 2008 na 29687 v roce 2013, kdy počet pacientů na VKA byl 484024. Pacienti s DOAC byli častěji mladší a užívali menší počet ostatních léčiv, kromě skupiny antiarytmik.
Weitz JI et al.; 2015 [69]	2008–2014	Kanada	databáze údajů o preskripci	W, D, R, A	Celková spotřeba OAC vzrostla (z cca 4,8 na 7 milionů preskripcí v daném období), do roku 2011 spotřeba W rostla, potom poklesla, když začala růst spotřeba DOAC; u W podíl na spotřebě poklesl z 99 % v 2010 na 67 % v 2014; v roce 2013 měl D podíl 14 %, R 9 % a A 0,6 % preskripcí.
Adelborg K et al.; 2016 [56]	1999–2014	Dánsko	databáze údajů o preskripci	VKA (W, fenprokumon), DOAC (D, A, R), hepariny, fondaparinux	Za dané období vzrostla spotřeba těchto léčiv z 64 a 96 DDD/TID a počet léčených pacientů vzrostl z 5,1 % na 9,6 % dánské populace; nárůst VKA ze 4 na 9 DDD/TID, od roku 2008 nárůst spotřeby DOAC na 8 DDD/TID; nárůst heparinů a fondaparinuxu z 0 na 0,6 DDD/TID. V roce 2014 byla spotřeba D 4 DDD/TID, R 3 DDD/TID a A 1 DDD/TID.
Protty MB et al.; 2016 [70]	2009–2015	Wales	databáze údajů o preskripci	W, D, R, A	Během sledovaného období vzrostla spotřeba OAC z 40,48 na 65,26 preskripcí na 1000 preskripčních jednotek, stejně tak počet DDD na 1000 preskripčních jednotek vzrostl z 561,42 na 1044,77. Podíl DDD W na spotřebě klesl ze 100 % na 68 %, u R vzrostl na 19 %, u A na 9 % a D na 3 %.
Schuh T et al.; 2016 [63]	2011–2014	Rakousko	databáze zdravotní pojišťovny	VKA (fenprokumon, acenokumarol), DOAC (D, R, A)	Celkový počet pacientů na OAC vzrostl o 43 % za dané období, pětinasobný nárůst (20927–96247) pacientů užívajících DOAC, u VKA nárůst jen o 2 % (161537–165100). Předepisování OAC u pacientů starších 80 let – pokles u VKA (z 26 na 21 %) a nárůst u DOAC (na 12 %).
Elewa H et al.; 2017 [58]	2011–2015	Katar	databáze údajů o preskripci	W, D, R	Celkově za dané období užívalo OAC 6961 pacientů, z toho 84 % W; 7,1 % D a 8,8 % R. Do roku 2015 R ve spotřebě převýšil D. Přes celé období významně vzrostl počet preskripcí DOAC oproti warfarinu ($p < 0,001$).
Gao L et al.; 2017 [61]	2010–2015	Kanada	databáze údajů o preskripci	W, D, R, A	Nejvyšší nárůst spotřeby DOAC v oblastech Kanady, kde je liberálnější způsob úhrady léčiv, v oblastech s přísnějšími kritérii byla spotřeba a výdaje na léčbu nižší. Spotřeba OAC hrazených zdravotní pojišťovnou u W klesla o 36,9 % (z 5677 na 3580 jednotek na 1000 pojištěnců); v roce 2015 byla spotřeba u D, R a A: 1016, 957 a 865 jednotek na 1000 pojištěnců).

Tabulka 5 – pokračování z předchozí strany.

Autor a rok publikace	Období	Země	Zdroj dat	Léčiva	Základní výsledky
Pottegård A et al.; 2017 [65]	2016–2017	Dánsko	databáze údajů o preskripci	D, R, A, E	Během daného období užívalo 609 pacientů E, 2211 D, 19227 pacientů R a 14736 A. V roce 2017 byla incidence nových pacientů na DOAC na E = 2,0; D = 6,3; R = 37,5 a A = 27,0 na 100000 pacientů za měsíc.
Urbaniak AM et al.; 2017 [62]	2012–2015	Norsko	databáze údajů o preskripci	W, D, R, A	Podíl preskripcí W klesl (z 96 % na 43 %), i když byl vyšší než u DOAC. Počet preskripcí DOAC stoupl – hlavně R (na 22 %) a A (na 18 %); D nejprve růst, ale mezi 2014 a 2015 pokles (ze 14 na 12 %). Podíl preskripcí a počet pacientů léčených OAC u W a D klesl, u R a A stoupl.
Haastrup SB et al.; 2018 [71]	2008–2016	Dánsko	databáze údajů o preskripci	D, R, A, E	Celkem 126691 pacientů začínajících užívat DOAC, z toho nejčastěji užíván R (52431), dále D (47067), A (27116) a E (77). V roce 2016 prevalence užívání DOAC 17 na 1000 obyvatel.
Wong SL et al.; 2018 [64]	2010–2015	USA (Texas)	databáze údajů o preskripci	W, D, R, A, E	Celková spotřeba OAC za dané období vzrostla, průměrný počet předpisů za měsíc se zvýšil z 2460 v roce 2010 na 4672 v roce 2015. Spotřeba R v roce 2015 překonala spotřebu D, podobný trend následoval u A. Spotřeba warfarinu během daného období vzrostla, ale jeho podíl ve spotřebě OAC klesl o 24 % (v roce 2015 podíl W na spotřebě OAC 70 %, DOAC 30 %). Do roku 2015 celkové náklady na DOAC představovaly 90 % všech nákladů na OAC, průměrná cena za předpis DOAC byla 30krát vyšší než u W.
Ziakas PD et al.; 2018 [60]	2013–2015	USA	databáze zdravotní pojišťovny	W, D, R, A, E	DOAC v roce 2015 zahrnovala 31 % celkové spotřeby antikoagulancií, spotřeba DOAC v daném období vzrostla o 127 %, u W poklesla o 8,2 %; celkové náklady na antikoagulační byla v roce 2015 oproti roku 2013 2,5krát vyšší.
Maly J et al.; 2019 [66]	2007–2017	Česká republika	hlášení o dodávkách léčiv	W, D, R, A, E, hepariny, fondaparinux	Celková spotřeba antikoagulancií vzrostla z 14,15 na 27,67 DDD/TID. Spotřeba DOAC vzrostla mezi 2008–2017 na 6,04 DDD/TID. Spotřeba warfarinu po poklesu v roce 2008 kolísala, průměrná hodnota 2013–2017 byla 11,55 DDD/TID.
Colacci M et al.; 2020 [57]	2012–2018	USA, Velká Británie	databáze údajů o preskripci	W, D, R, A, E	V USA 87 % pacientů bylo léčeno W v roce 2012, k poklesu na 48 % došlo do 2017. V roce 2017 byl nejčastěji předepisován A (25 %), následován R (21 %). Celkově se spotřeba OAC v USA zvýšila o 54 % za dané období. Ve Velké Británii se spotřeba W rovnala 99 % OAC v roce 2012, s poklesem na 47 % v roce 2018. V roce 2018 byl nejčastějším A (26 %), dále R (22 %). Celková spotřeba OAC vzrostla o 71 % za dané období.
<p><i>Legenda: A – apixaban; D – dabigatran; DDD/TID – definovaná denní dávka na tisíc obyvatel a den; DOAC – přímé perorální antikoagulancium; E – edoxaban; FS – fibrilace síní; HŽT – hluboká žilní trombóza; OAC – perorální antikoagulancium; PE – plicní embolie; R – rivaroxaban; USA – Spojené státy americké; W – warfarin.</i></p>					

3.3. Sledování nežádoucích účinků u antikoagulancií

3.3.1. Hlášení nežádoucích účinků

Farmakovigilance spočívá hlavně v odhalování, posuzování, chápání a prevenci NÚ nebo dalších potenciálních lékových problémů po uvedení léčiva do klinické praxe [72,73].

Hlavní funkcí farmakovigilance je pravidelné vyhodnocování stávajících a nových informací o bezpečnosti léčiv a o vlivu těchto poznatků na poměr rizik a benefitů léčiv. Sběr a analýza bezpečnostních informací týkajících se léčiv může vést k zachycení signálu, který byl ve spojitosti s léčivem do té doby neznámý nebo nezdokumentovaný. Signál je ve farmakovigilanci definován jako informace získaná z více zdrojů, která představuje novou, dříve neznámou kauzální spojitost intervence a jevu, která je natolik pravděpodobná, že je odůvodněna její verifikace. Intervenci lze v této definici chápat jako užití daného léčiva a jev např. jako NÚ. Tento signál může být v některých případech informací o potenciálně kauzálním vztahu léčiva a jevu, obvykle je však prokázání kauzality mnohem komplikovanější. Většinou jednotlivé případy nevedou ke vzniku signálu, ale je nutné brát ohled na jejich závažnost a význam [6,74,75].

Sledování bezpečnosti léčiv po jejich uvedení na trh má velký význam, protože zvířecí modely ve studiích nemusí plně předpovědět toxicitu v humánní medicíně a zároveň pacienti v klinických studiích mohou být odlišní od těch, kteří užívají léčiva v reálné klinické praxi. Rozdíly mohou spočívat ve velikosti léčené populace a dalších individuálních faktorech, jako je věk (děti, senioři), další onemocnění, těhotenství či kojení, souběžně užívaná farmakoterapie apod. Dále se může lišit délka doby léčby v klinických studiích oproti dlouhodobému užívání v klinické praxi, kdy mohou být odhaleny náznaky chronické toxicity léčiva [6,76].

Evropský systém farmakovigilance je zaštiťován a koordinován Evropskou lékovou agenturou (EMA), respektive Farmakovigilančním výborem pro hodnocení rizik léčivých přípravků (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC), čímž je zajištěn monitoring a posuzování bezpečnosti léčiv na evropské úrovni [73,74]. Tento systém se zároveň opírá o národní regulační autority, Evropskou komisi a platnou legislativu (včetně *Guidelines on good pharmacovigilance practices*). Výbor PRAC je zodpovědný za vyhodnocování rizik humánních léčiv, tzn. za záchyt jejich signálů, za posouzení, minimalizaci a komunikaci těchto rizik (např. vydáváním doporučení). EMA rovněž spravuje databázi European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance (EudraVigilance) [73,76,77,78]. EMA spolupracuje i s WHO, která spravuje mezinárodní databázi Vigibase [72,79]. V ČR je národní regulační autoritou (nejen pro farmakovigilanci) SÚKL [76].

Hlavními subjekty procesu farmakovigilance jsou regulační autority, držitelé rozhodnutí o registraci, zdravotničtí pracovníci a pacienti. Mezi důležité zdroje dat patří zejména:

- publikovaná literatura, klinická hodnocení, klinické registry, poregistrační studie bezpečnosti a farmakoepidemiologické studie,
- výstupy z interní farmakovigilanční činnosti a bezpečnostních databází držitelů rozhodnutí o registraci,
- spontánní hlášení nežádoucích účinků [73,76].

EMA a s ní spolupracující národní regulační autority členských států koordinují a provádí hlavně následující procesy:

- záchyt a hodnocení signálů rizik registrovaných léčiv,
- hodnocení Periodických zpráv o bezpečnosti (*Periodic safety update report*, PSUR), v rámci jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (*Periodic safety update report single assessment*, PSUSA),
- posuzování a hodnocení farmakovigilanční dokumentace před registrací léčiva a Plánu řízení rizik (*Risk management plan*),
- přehodnocování poměru benefitu a rizik léčiv v rámci tzv. *referral*,
- hodnocení neinterventních poregistračních studií bezpečnosti (*Post-authorization safety studies*),
- posuzování opatření na minimalizaci rizik a komunikace bezpečnostních opatření nebo informací za účelem ochrany veřejného zdraví (např. edukační materiály), mezinárodní spolupráce k zajištění jednotných informací,
- sběr dat, zpracování dat a hodnocení spontánního hlášení NÚ z národních databází a databáze EudraVigilance,
- příprava a aktualizace pokynů a doporučených postupů pro farmakovigilanci a kontrola jejich dodržování [73,76].

NÚ lze dle WHO definovat jako reakci na léčivo, která je škodlivá a nezamýšlená u normální dávky podané pacientovi v humánní medicíně. Neočekávaný NÚ je takový, který se svým charakterem nebo závažností odlišuje od NÚ udávaných v registrační dokumentaci nebo vybočuje od očekávatelných vlastností daného léčiva [6]. Podle evropské, respektive i české legislativy je NÚ odezva na humánní léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. Neočekávaný NÚ je povahou, závažností či důsledkem v rozporu s informacemi uvedenými v SmPC u registrovaného léčivého přípravku [80].

Závažný NÚ představuje takový účinek, který u pacienta:

- vede k úmrtí nebo ohrožení života, způsobí hospitalizaci nebo její prodloužení,
- zapříčiní trvalou nebo dočasnou invaliditu nebo poškození zdraví,
- způsobí kongenitální anomálii či jinou klinicky významnou událost vyžadující intervenci, která by toto poškození odvrátila [6,81].

Jednou z metod sběru dat v systému farmakovigilance je již zmíněné spontánní hlášení podezření na NÚ. Legislativně je v rámci spontánního hlášení daná povinnost pro zdravotnické pracovníky a držitele rozhodnutí o registraci hlásit jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný NÚ. Tato povinnost nezahrnuje podezření na nezávažné NÚ, pokud je však NÚ vyhodnocen hlásící osobou jako významný může být nahlášen též. Rovněž je třeba hlásit výskyt NÚ při nesprávném použití, zneužití léčiva, při předávkování či otravě léčivem nebo také při použití léčiva v off-label (neschválené) indikaci

[81,82,83]. Pacienti v některých zemích (včetně ČR) mohou hlásit podezření na NÚ i sami [72]. Četnost a charakter zachycených podezření na NÚ může být různý v jednotlivých zemích. Odlišnosti mohou být způsobeny např. výskytem onemocnění a trendy v předepisování léčiv, odlišnou genetickou výbavou populace, a rovněž rozdílnou dostupností léčiv v dané zemi, spektrem schválených indikací, kulturními tradicemi či stravovacími návyky apod. [6].

V ČR shromažďuje spontánní hlášení podezření na NÚ Odbor farmakovigilance na SÚKL v Centrální databázi nežádoucích účinků (CDNÚ) a dále je vyhodnocuje a předává do databáze EudraVigilance. Tím, že jsou hlášení z ČR takto předávána, mohou být odhalena opakující se podezření na NÚ. Jedno hlášení nemusí mít u daného léčiva vliv na přehodnocení bezpečnosti, opakovaná či velmi závažná ale mohou vést ke spuštění signálu nebo přehodnocení poměru benefitů a rizik, jehož výsledkem může být změna, pozastavení či ukončení registrace [81,83]. V ČR mohou hlásit NÚ i sami pacienti, snahou SÚKL je však tato hlášení verifikovat kontaktováním ošetřujícího lékaře. V případě, že jsou v hlášení chybějící důležité informace, SÚKL také kontaktuje hlásící osobu k doplnění těchto informací. V důsledku toho, že jeden NÚ současně nahlásí pacient i zdravotnický pracovník mohou v databázi vznikat duplicity [77,82,84].

Výstupy ze spontánního hlášení podezření na NÚ však bývají velmi často zpochybnovány kvůli určitým limitacím, jako např. nedostatečné hlášení (*under-reporting*), selektivita hlášení, problematické prokazování kauzality nebo zkreslené posuzování závažnosti případu [78].

Zajímavosti a zprávy ohledně NÚ pravidelně publikuje Odbor farmakovigilance SÚKL ve zpravodaji Nežádoucí účinky léčiv. Trend počtu hlášení podezření na NÚ v ČR do roku 2018 spíše rostl, v roce 2019 a 2020 ale mírně poklesl. SÚKL pro tento pokles nenašel jasné vysvětlení. Vzhledem k tomu, že se pravděpodobně jedná o celoevropský problém, může být příčina např. v současné epidemické situaci (nedostatek času zdravotnických pracovníků hlásit NÚ) [81].

Budoucností farmakovigilance by dle některých autorů mělo být větší zapojení pacientů moderních technologií v rámci elektronizace zdravotnictví a také vyšší míra měření efektivity opatření pro minimalizaci rizik farmakoterapie [73].

3.3.2. Poznatky a publikovaná literatura shrnující hlášení nežádoucích účinků u antikoagulancií

Výsledky dosud nalezených publikovaných studií byly shrnuty v přehledové tabulce (Tabulka 6). Rešerše byla provedena v bibliografické databázi PubMed. Byla využita následující klíčová slova, včetně MeSH termínů: „anticoagulants“, „adverse drug reaction reporting systems“, „adverse drug reaction“, „spontaneous reporting“. Nalezené publikace byly primárně zhodnoceny dle názvu a abstraktu, následně dle plného textu článku.

Publikace v tomto přehledu reflektují postupný nástup OAC na trh. Starší studie analyzovaly spíše VKA, v dalších letech se přidával i dabigatran a další DOAC. Většina z publikovaných studií využila jako zdroj dat velké databáze NÚ *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS) nebo Vigibase. Další autoři pak vycházeli z farmakovigilančních databází jednotlivých zemí.

Poznatky a závěry ze studií, které se zabývaly NÚ u OAC vedly prozatím převážně k očekávatelným krvácivým NÚ, hlavně krvácení do GIT, a dalším GIT obtížím [85,86,87,88]. Zejména mezinárodní srovnání hlášení na OAC z Austrálie, Kanady a databáze FAERS, včetně studie Monaco et al. z databáze Vigibase, potvrdila dosud známé povědomí o bezpečnostním profilu DOAC [85,86,87,89]. U warfarinu byly zaznamenány hlavně krvácivé NÚ, zvláště ze začátku léčby, ve spojitosti s komorbiditami, interakcemi, vyšším věkem a zraněním v anamnéze [90,91].

Některé z nalezených studií se zabývaly pouze krvácivými NÚ u OAC [90,91,92,93,94]. Nicméně hlášení ohledně závažných neočekávaných NÚ zatím v dostupných studiích diskutována ve velké míře nebyla. Další NÚ, spojované s podáváním OAC, byly diskutovány např. ve studii zaměřené na polékové anemie [95], polékové poškození jater [96], kazuistiky s polékovou ischemickou kolitidou [97], nekrvácivými kloubními NÚ u VKA [98] nebo esofageálními NÚ u DOAC [99]. Základní výsledky těchto studií byly rovněž shrnuty v přehledu literatury (Tabulka 6).

Výsledky již zachycených a zhodnocených farmakovigilančních signálů z postmarketingového sledování bezpečnosti léčiv lze sledovat prostřednictvím EMA, případně SÚKL. Na základě doporučení PRAC byla např. v roce 2016 zjištěna souvislost mezi kalcifylaxí a warfarinem, která byla následně uvedena v jeho SmPC. Signál vznikl mimo další zdroje i analýzou hlášení v databázi EudraVigilance [100]. Podobně bylo u DOAC nalezeno doporučení z roku 2018 ohledně přidání informace o interakci s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a serotoninu/noradrenalinu do SmPC apixabanu a edoxabanu [101].

Tabulka 6: Přehled dosud publikovaných studií zabývajících se hlášením nežádoucích účinků antikoagulancií k 30. 4. 2021.

Autor a rok publikace	Období	Léčiva	Základní výsledky
Tiaden JD et al.; 2005 [102]	1990–2002	N	Zaměření na spontánní hlášení z německé farmakovigilanční databáze; 20838 hlášení, nejčastější byla hlášení na heparin (4,2 %); 1164 hlášení na OAC (fenpropakumon: 90,8 %, W: 8,3 %, AK 0,9 %). Mezi nejčastější NÚ patřily: změna koagulačních parametrů (14,8 %), krvácení do GIT (13,3 %), cerebrální krvácení (9,1 %), meléna (7,4 %) a vzestup jaterních testů (7,3 %).
Boudal P et al.; 2010 [91]	2003–2006	FL, AK, W	Zaměření na krvácivé NÚ z francouzské farmakovigilanční databáze; 195 hlášení (FL: 151, AK: 22, W: 21); 26 NÚ vedlo k úmrtí, 90 případů cerebrálního krvácení, 27 podkožního, 22 případů epistaxe, 21 krvácení do GIT, 12 krvácení do svalů a 12 případů urologického krvácení.
Narum S et al.; 2010 [90]	2003–2005	W	Zaměření na kazuistiky s hlášenými krvácivými příhodami po W z norské databáze spontánního hlášení NÚ; 289 hlášení krvácivých příhod s W (z 616 všech krvácivých případů), 97,6 % bylo závažných, 48,1 % vedlo k úmrtí (hlavně cerebrální krvácení).
Grampp G et al.; 2014 [103]	2008–2012	ENO	Zaměření na hlášení NÚ na ENO a jeho generika z USA z databáze FAERS (od držitelů rozhodnutí o registraci); 1283 hlášení, z toho 125 souviselo s trombocytopenií.
McConeghy KW et al.; 2014 [92]	2010–2011	W, D	Zaměření na hlášení krvácivých NÚ z databáze FAERS; na D celkem 9029 hlášení, ze kterých bylo 26 % krvácivých; na W přijato 2038 hlášení, z toho 32 % krvácivých; u D bylo více krvácivých NÚ do GIT, u W bylo více intrakraniálního krvácení; u D bylo letálních 15 % krvácivých NÚ, u W 7 %.
McDonald JC et al.; 2014 [85]	2005–2013	D	Zaměření na hlášení OAC z australské a kanadské farmakovigilanční databáze a dále z FAERS; celkem 1039 hlášení z Austrálie, 1333 z Kanady a 13788 z USA; nejčastěji hlášeny GIT NÚ v 28 % z Austrálie, 37 % z Kanady a 41 % z USA – z těchto NÚ nejčastější krvácení do GIT – 82 % v Austrálii, 72 % v Kanadě a 42 % v USA.
McDonald JC et al.; 2014 [86]	2005–2013	R	Zaměření na hlášení OAC z australské a kanadské farmakovigilanční databáze a dále z FAERS; celkem 244 hlášení z Austrálie, 536 z Kanady a 1638 z USA; krvácení jako NÚ bylo hlášeno ve 31 % v Austrálii, 38 % v Kanadě a 24 % v USA. GIT krvácení bylo nejčastější krvácivou příhodou: 14 % hlášení z Austrálie, 16 % z Kanady a 11 % z USA.
Carnovale C et al.; 2015 [95]	2001–2013	N	Zaměření na hlášení podezření na polékové anemie z italské farmakovigilanční databáze; 3305 hlášení podezření na polékovou anemii, 72 % závažné, 71 případů úmrtí (ve 40,8 % se mohla podílet léčiva – 7,5 % W, 6,6 % ENO, 4,7 % AK); 13 % případů u W.
Raschi E et al.; 2015 [96]	2013–2014	W, D, R, A	Zaměření na polékové poškození jater ve spojitosti s OAC z databáze FAERS; 17097 hlášení (13096 D, 3985 R, 16 A), polékové poškození jater bylo v 3,7 % hlášení na R, 1,7 % na D a jediný případ u A, v hlášeních často (42 % u R, 37 % u D) současně užívaná potenciálně hepatotoxická léčiva (např. statiny, paracetamol, amiodaron); v hlášeních s akutním jaterním selháním došlo ve 21 a 11 případech u D a R k úmrtí.
Bielefeldt K; 2016 [97]	2004–2015	N	Zaměření na hlášené NÚ kazuistiky s ischemickou kolitidou z databáze FAERS; 2811 případů ischemické kolitidy, 8 % ze všech případů vedlo k úmrtí; antikoagulancia byla uvedena jako souběžně užívaná nebo podezřelá z NÚ v 2,63 % případů; 51,1 % případů z USA.
Caughey GE et al.; 2017 [89]	2012–2014	A	Zaměření na hlášení OAC z australské a kanadské farmakovigilanční databáze a dále z FAERS; zaznamenáno 97 hlášení z Austrálie, 77 z Kanady, 2877 z USA; krvácivé NÚ v 18 % případů v USA, 26 % v Kanadě a 31 % v Austrálii; GIT krvácení bylo nejčastějším typem krvácení, pozitivní signály z dat z USA pro NÚ v podobě krvácení: ROR = 13,4; 95 % CI: 12,13–14,6 a pro krvácení do GIT: ROR = 12,3; 95 % CI: 10,8–14,0).

Tabulka 6 – pokračování z předchozí strany.

Autor a rok publikace	Období	Léčiva	Základní výsledky
Monaco L et al.; 2017 [87]	do roku 2014	W, D, R, A	Zaměření na hlášení na OAC z databáze VigiBase; celkem 115412 hlášení na OAC; 51 % na D, 28 % na W, 19 % na R a 2 % hlášení na A; 69 % obsahovalo závažné NÚ, 9,7 % vedlo k úmrtí, GIT krvácení hlášeno hlavně u D (1707 případů) a R (541 případů), u A hlavně cerebrovaskulární příhody (16 případů).
Béné J et al.; 2018 [98]	1985–2017	FL, AK, W	Zaměření na hlášené NÚ kazuistiky s nekrvácivými kloubními obtížemi po OAC z francouzské farmakovigilanční databáze; 61 hlášení z toho 12 ve spojitosti s W; nejčastěji hlášeno jako bolest kloubů (47 %) nebo artritida (15 %).
Caldeira D et al.; 2018 [88]	2010–2015	AK, W, D, A, R	Zaměření na hlášení OAC z portugalské farmakovigilanční databáze; 270 hlášení s 794 NÚ, 78 % NÚ na DOAC (hlavně D); 96 % NÚ závažných, 13 % vedlo k úmrtí; 67,5 % NÚ hlásili lékaři; DOAC měla větší podíl na NÚ nervového systému (ROR = 3,98; 99 % CI 1,50–10,53), VKA na NÚ spojenými s laboratorními parametry (ROR = 0,10; 99 % CI = 0,05–0,22) a se zraněním, zákroky či předávkováním (ROR = 0,36; 99 % CI = 0,19–0,69).
Eek AK et al.; 2018 [104]	2013–2015	W, D, R, A	Zaměření na hlášení OAC z norské farmakovigilanční databáze; celkem 409 hlášení (184 na R, 118 na W, 73 na D, 34 na A); poměr počtu hlášení na 1000 pacientů na OAC byl nejvyšší u R 6,5 (u D 3,8; u A 2,2; u W 1,3). Nejčastěji bylo hlášeno intrakraniální nebo muskuloskeletální či kožní krvácení nebo krvácení do GIT.
Nathan KT et al.; 2018 [93]	3 měs. 2017	W, D, R, A, E	Zaměření na kazuistiky s krvácivými příhodami u OAC z databáze FAERS; 40109 hlášení; 8729 spojeno s W (nejčastěji hlášeno jako krvácení, hematomy a vnitřní krvácení).
Shimada K et al.; 2019 [94]	2004–2016	D, R, A, E	Zaměření na hlášení krvácivých NÚ z databáze FAERS japonské farmakovigilanční databáze JADER; ve FAERS bylo ROR u GIT krvácení u A 6,79 (95 % CI = 5,84–7,91), u R 19,58 (95 % CI = 18,85–20,34) a u D 14,51 (95 % CI = 13,58–15,51); v databázi JADER bylo pro GIT krvácení ROR u A 11,80 (95 % CI = 9,50–14,64), u R 11,03 (95 % CI = 9,18–13,26), u E 10,17 (95 % CI = 6,95–14,88), a u D 9,85 (95 % CI = 7,23–13,42).
Ferro CJ et al.; 2020 [105]	do roku 2018	D, R, A, E	Zaměření na NÚ z databáze britské Yellow card; D měl nejvíce NÚ vztažených na počet preskripcí = 0,20 %, potom E = 0,13 %, R = 0,11 % a A = 0,07 %; nejčastěji GIT a intrakraniální krvácení, renální a respirační NÚ.
Mattison D et al.; 2020 [99]	2011–2017	D, R, A,	Zaměření na kazuistiky s esofageálními obtížemi u DOAC z databáze FAERS; u D hlášeny zánětlivá onemocnění, ulcerace a karcinomy jícnu; u R jícnové ulcerace a u A hlavně ulcerace a karcinomy jícnu.
Yokoyama S et al.; 2020 [106]	2004–2016	W, D, R, A, E	Zaměření na hlášení podezření na polékovou osteoporózu ve spojitosti s OAC z databáze FAERS; celkem 24772 hlášení NÚ osteoporózy, u W byla zachycena pozitivní asociace s podezřením na polékovou osteoporózu – ROR (1,43, 95 % CI = 1,32–1,54), která naopak u DOAC hlášena nebyla.
Dvorackova S et al.; 2021 [107]	2005–2017	W, D, R, A	Zaměření na hlášení NÚ na OAC z české farmakovigilanční databáze; 297 hlášení, obsahující 672 NÚ na OAC; 85 % hlášeno lékaři, 65 % hlášení na DOAC; vyšší výskyt hlášení ve spojitosti s DOAC oproti W: ROR = 10,76 (CI = 8,70–13,32; p < 0,001). Hlášení, kde vedly NÚ k úmrtí zachyceno 7 %, nejvíce u D; nejčastěji hlášeny krvácivé NÚ (37 % u D, 28 % u A, 24 % u W, 23 % u R).
<p><i>Legenda: A – apixaban; AK – acenokumarol; CI – konfidenční interval; D – dabigatran; DDD/TID – definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den; DOAC – přímé perorální antikoagulancium; E – edoxaban; ENO – enoxaparin; FAERS – Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; FL – fludionid; GIT – gastrointestinální; N – neurčeno; NÚ – nežádoucí účinek; OAC – perorální antikoagulancium; R – rivaroxaban; ROR – reporting odds ratio; USA – Spojené státy americké; W – warfarin.</i></p>			

3.4. Adherence k léčbě přímými perorálními antikoagulancii u pacientů s fibrilací síní

3.4.1. Fibrilace síní se zaměřením na antikoagulační léčbu

FS je definována jako supraventrikulární arytmie s nekoordinovanou aktivací síní a jejich neefektivními kontrakcemi. FS je celosvětově považována za velkou přítěž jak pro pacienty, tak pro zdravotnické pracovníky i zdravotní systém. Vzhledem k rozvoji technologií jsou v současné době poruchy rytmu lépe diagnostikovatelné [108,109]. S rostoucím věkem celé populace a delším přežitím pacientů i přes chronická onemocnění dosahuje FS téměř globální epidemie kardiovaskulárních nemocí, kdy roste incidence i prevalence tohoto onemocnění. Za posledních 50 let se prevalence FS zvýšila alespoň třikrát. Zlepšila se detekce FS a povědomí o tomto onemocnění, což je velmi důležité, protože velká část pacientů je asymptomatická. Díky novým a velmi snadným možnostem diagnostických a monitorovacích zařízení (smartphone a jiná přenosná zařízení) je možné, že se bude prevalence dále zvyšovat [110,111]. Rizikovými faktory pro vznik FS mohou být:

- vyšší věk, mužské pohlaví,
- genetická zátěž, etnicita,
- další kardiovaskulární a metabolické poruchy (hypertenze, ateroskleróza, diabetes mellitus apod.), dechové obtíže (spánková apnoe, chronická obstrukční plicní nemoc),
- selhání ledvin,
- faktory nezdravého životního stylu (kouření, dyslipidemie, obezita, užívání alkoholu, fyzická aktivita, stres atd.) [109,110].

Současnými komorbiditami při FS mohou být demence, žilní tromboembolismus, nádorové onemocnění či předchozí CMP. U pacienta se také může FS projevit ve spojitosti s ICHS, se srdečním selháním, při mitrálních vadách, při hyperfunkci štítné žlázy, u selhávajících funkcí ledvin, při různých kardiomyopatiích nebo může být také idiopatická [108,110]. Tato arytmie sama o sobě nemusí být pro pacienta akutním ohrožením životních funkcí, ale může především zvyšovat riziko systémových TE příhod (kardioembolická CMP) [108]. Dále může vést ke komplikacím, kterými jsou např. náhlé úmrtí, hospitalizace, srdeční selhání, vaskulární demence, deprese či snížení kvality života. Onemocnění FS může být asymptomatické nebo se může klinicky projevovat, např. jako bolest či tíseň na hrudi, intolerance námahy, zvýšená únava, synkopy, palpitace či ztížené dýchání [109].

Diagnostika spočívá hlavně v provedení elektrokardiogramu. Pro screening a případné monitorování FS lze využít i palpační měření pulzu, automatické tonometry s funkcí záchytu srdeční arytmie, technologie chytrých hodinek, aplikace v telefonech monitorující srdeční frekvenci apod. [109].

Klasifikace dělí FS na:

- poprvé diagnostikovanou,
- paroxysmální (spontánně nebo intervenčně vymizí do 7 dnů),
- perzistentní (trvajících déle než 7 dní i s pokusy o kardioverzi),
- dlouhodobě perzistentní (trvajících déle než 12 měsíců s plánem strategie kontroly rytmu),
- permanentní, kde již neprobíhají pokusy o návrat k sinusovému rytmu, je volena antiarytmická léčba nebo ablace [109].

Podle aktuálních DP Evropské kardiologické společnosti (*European Society of Cardiology*) je management pacientů s FS koncipován dle tzv. *Atrial fibrillation Better Care* (ABC) postupu. V tomto schématu krok „A“ (*Anticoagulation/Avoid stroke*) představuje prevenci kardioembolické CMP pomocí antikoagulační léčby. Krok „B“ (*Better symptom management*) znamená kontrolu symptomů a krok „C“ (*Cardiovascular and Comorbidity optimization*) souvisí s optimální kompenzací kardiovaskulárních nebo jiných doprovodných komorbidit [109].

V následující části této práce je detailněji popsána hlavně prevence kardioembolické CMP při FS. Ostatním součástí léčby FS byla věnována pozornost jen okrajově.

Terapeutický plán je závislý na příčině arytmií, komorbiditách, hemodynamické stabilitě a době trvání FS. V první řadě je potřebné odstranit příčiny, jako např. kompenzace mineralogramu nebo srdečního selhání. Jedním z cílů je sinusový rytmus, kterého lze dosáhnout farmakologicky antiarytmiky nebo invazivními metodami. Z antiarytmik se obvykle používá propafenon nebo amiodaron, dále i flekainid, dronedaron, betablokátoři, digoxin, verapamil či diltiazem [108]. Dalším cílem léčebného plánu je rovněž úleva od příznaků FS, optimální antikoagulační léčba jako prevence kardioembolických TE příhod a kompenzace doprovodných kardiovaskulárních onemocnění. Správným managementem těchto rizik lze předcházet dalšímu rozvoji onemocnění, jeho komplikacím (např. CMP, demence, snížená kvalita života, srdeční selhání) nebo smrti [109].

Antikoagulace je neméně důležitou součástí léčebného plánu pacientů s FS z důvodu několikanásobně vyššího rizika vzniku kardioembolické CMP. Terapeutický plán bývá individuální, zvláště např. u geriatrických či non-adherentních pacientů. Vždy je cílem udržení účinné antikoagulace a současně předcházení riziku krvácivých komplikací. Pro antikoagulační prevenci u pacientů s FS lze v současné době využít warfarin a DOAC. V klinických studiích se DOAC ukázala jako stejně účinná či účinnější než warfarin při srovnatelné nebo větší bezpečnosti, hlavně z hlediska závažných krvácení do CNS [108].

Obecně bylo v této práci o OAC pojednáno v kapitole 3.1.2. Dávkování i úpravy dávek DOAC u pacientů s FS jsou znázorněny v tabulce výše zmíněné kapitoly (Tabulka 1). U warfarinu je dávkování individuální a léčba závislá na čase, kdy je dosahováno terapeutického rozmezí (TTR). TTR je považován za dostatečný při alespoň 70 % doby léčby [109]. Vzhledem k tomu, že DOAC nevyžadují časté monitorování, může se zdát, že není nutný tak častý dohled nad léčbou u těchto pacientů. Nicméně

kontroly jsou důležité z hlediska dalších komorbidit, věku nebo renálních funkcí. Dále je nutno zmínit, že mnoho režimů u DOAC ještě není zcela ověřeno, např. u pacientů s nízkou nebo naopak velmi vysokou hmotností nebo u pacientů s náhradou chlopni [7]. Pro úplnost je nutné také podotknout, že antiagregancia nejsou pro pacienty s FS vhodnou prevencí TE příhod [109].

CHA₂DS₂-VASc skóre se často používá právě pro odhad rizika TE příhody a sdružuje rizikové faktory FS (Obrázek 2). Za málo rizikové pacienty s FS, u kterých není nutná prevence kardioembolické CMP, se považují muži se skóre rovno 0 a ženy se skóre 1 (které představuje právě bod za ženské pohlaví). Pokud pacient dosahuje 2 bodů u mužů a 3 bodů u žen, je obvykle doporučeno zahájení OAC. Prozatím však nebylo v doporučeních zcela jednoznačně definováno, zda má být zahájena antikoagulace u pacientů mužů se skóre 1 nebo žen se skóre 2 [109,112].

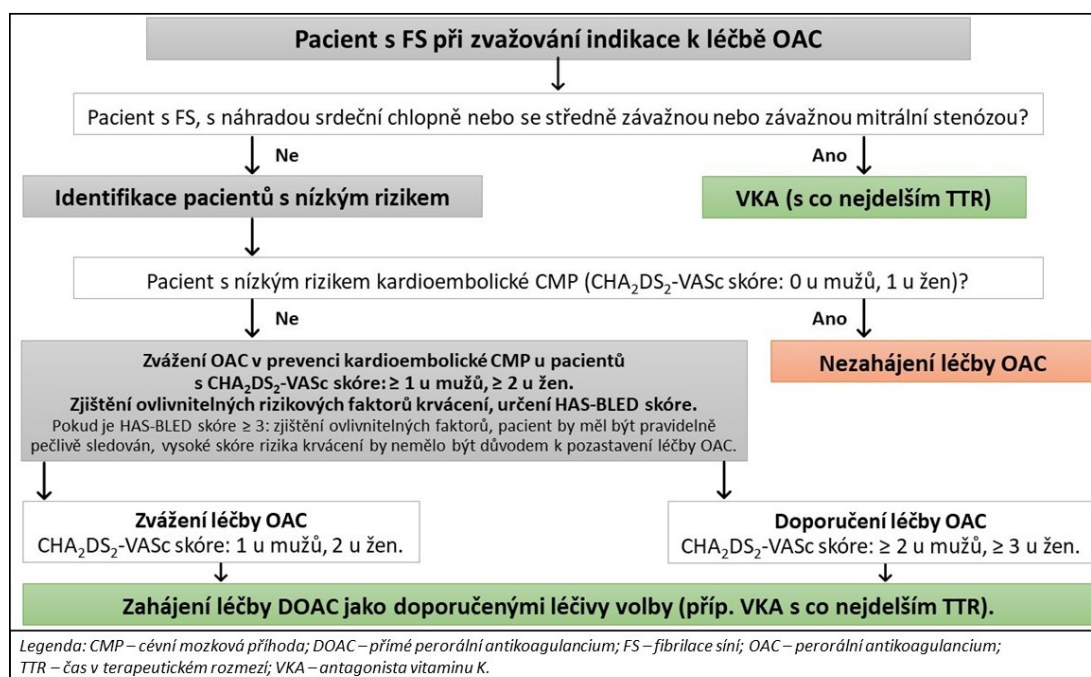
Zkratka	Rizikový faktor	Body
C (congestive heart failure)	Městnavé srdeční selhání - klinicky projevené srdeční selhání - závažná nebo středně závažná dysfunkce levé komory, hypertrofická kardiomyopatie	1
H (hypertension)	Hypertenze - nebo antihypertenzní léčba	1
A (age)	Věk - 75 let a více	2
D (diabetes mellitus)	Diabetes mellitus - nebo léčba perorálními antidiabetiky nebo inzulinem - glykemie nad 7 mmol/l	1
S (stroke)	Cévní mozková příhoda - nebo tranzitorní ischemická ataka, tromboembolismus	2
V (vascular disease)	Cévní onemocnění - ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu v anamnéze, ateroskleróza, aortální plaky	1
A (age)	Věk - 65–74 let	1
Sc (sex category – female)	Pohlaví - ženy	1
Maximální skóre		9

Obrázek 2: Jednotlivé rizikové faktory podle tzv. CHA₂DS₂-VASc skóre. Převzato a upraveno [109].

Na druhou stranu je při antikoagulační léčbě nutno brát zřetel na riziko krvácení, které však nemusí být důvodem k zastavení antikoagulační prevence kardioembolické CMP. Navíc riziko krvácení je poměrně proměnlivý ukazatel. Je vhodné jej posuzovat u pacienta individuálně, častěji a snažit se o eliminaci potencionálních rizikových faktorů, nikoliv se pouze spoléhat na stratifikační systémy. Riziko krvácení u těchto pacientů je obvykle hodnoceno pomocí HAS-BLED skóre (Obrázek 3) [109]. Pro rozhodování o zahájení léčby OAC u pacientů s FS je možné postupovat podle zjednodušeného schématu z mezinárodního DP (Obrázek 4).

Zkratka	Rizikový faktor	Body
H (hypertension)	Hypertenze - nekompensovaná hypertenze, systolický tlak nad 160 mmHg	1
A (abnormal renal and/or hepatic function)	Snížené renální nebo - dialýza, transplantace, kreatinin nad 200 μmol/l - cirhóza, bilirubin nad dvojnásobek normy, AST/ALT/ALP nad trojnásobek normy	1 za každý faktor
S (stroke)	Cévní mozková příhoda - ischemická i hemoragická (hemoragická i 1 bod u B)	1
B (bleeding)	Krvácení - závažné krvácení v anamnéze, anemie, trombocytopenie	1
L (labile INR)	Nestabilní INR (international normalized ratio) - jen u pacientů užívajících antagonisty vitamínu K, čas v terapeutickém rozmezí pod 60 %	1
E (elderly)	Věk - věk nad 65 let nebo křehký pacient	1
D (drugs or excessive alcohol drinking)	Léčiva nebo nadměrné pití alkoholu - současná léčba antiagregancii, nesteroidními antiflogistiky - nadměrné pití alkoholu (např. více jak 14 jednotek za týden), u kterého lékař určí, že by mohlo ovlivňovat zdraví nebo antikoagulační léčbu	1 za každý faktor
Maximální skóre		9

Obrázek 3: Jednotlivé rizikové faktory tzv. HAS-BLED skóre.
Převzato a upraveno [109].



Obrázek 4: Schéma pro postup při zahajování antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní.
Převzato a upraveno [109].

3.4.2. Poznatky o adherenci k léčbě přímými perorálními antikoagulancii

Adherence k léčbě podle definice představuje míru toho, jak pacient dodržuje instrukce od zdravotníka, respektive jak se chování pacienta shoduje s doporučeními zdravotníka z hlediska užívání léčiv, změn v životním stylu a stravovacích návycích [8]. Termínem compliance lze označit spíše pasivní následování léčby předepsané lékařem. Toto koresponduje s názvoslovím a klasifikací adherence k léčbě, které vznikly na základě literární rešerše a konsenzu evropských výzkumných skupin při odborné společnosti ESPACOMP (*European Society of Patient Adherence, Compliance, and Persistence*) [8,9,113,114].

V rámci měření adherence k léčbě jsou používány různé metody založené na nepřímé a přímé kvantifikaci adherence. Nepřímé měření lze provést např. formou sebehodnocení pacienta (např. deníky, dotazníky), počítáním tablet, elektronickým monitorováním (speciálně upravenými primárními obaly s elektronickými čipy nebo elektronickými tlačítky) či analýzou dat ze sledování preskripce nebo výdeje léčiv. Přímý způsob spočívá např. v pozorování pacienta či monitorování hladin nebo aktivity léčiva v organizmu. Vybrané metody pak mohou do určité míry analyzovat i kvalitativní aspekty adherence, a to v různých fázích užívání léčiva (zahájení – iniciace, dodržování – implementace a přerušení léčby – diskontinuace). Samostatně je zpravidla hodnocena perzistence neboli doba mezi iniciací a ukončením terapie [9,113,114,115].

Zajištění co nejlepší informovanosti pacientů o možnostech jejich léčby, edukace o tom, jak léčbu správně dodržovat a co hrozí v případě non-adherence, a dále respektování pacientových očekávání od léčby mohou být faktory, které mohou být zásadní ve zlepšování adherence k léčbě. Adherence k léčbě by měla být pravidelně ověřována a při záchytu signálu o non-adherenci by měly být implementovány vhodné strategie na zlepšení. Faktory, které ovlivňují adherenci k léčbě mohou být posuzovány z pohledu pacienta (např. demografické charakteristiky, další onemocnění, polyfarmakoterapie, kognitivní schopnosti, vnímání režimu léčby pacientem), z pohledu lékaře (např. znalosti a zkušenosti, odborné zaměření, sledování DP), a dále ty, které vyplývají ze zdravotního systému (např. dostupnost a náklady na léčiva) [109,113].

Poměrně striktní adherence k léčbě je vyžadována u DOAC, protože jejich antikoagulační účinek se pohybuje mezi 12–24 hodinami. Aktivita DOAC jako ukazatel adherence k léčbě však odráží jen krátkou dobu léčby před odběrem vzorku a měřením [7]. Non-adherence k léčbě OAC, která jsou užívána v prevenci kardioembolické CMP u FS, tak může přispět ke zvýšené morbiditě, mortalitě a k rostoucím nákladům na zdravotní péči [8,113,116,117].

V dnešní době je dostupné velké množství možností, které mohou přispět ke zlepšení adherence k antikoagulační léčbě u pacientů s FS je. V první řadě se jedná o již zmíněnou edukaci stran důležitosti léčby a informování o důvodech pro striktnost adherence k léčbě DOAC. Toho lze dosáhnout informačními materiály, letáky, edukací v začátku léčby, re-edukací na každé další návštěvě lékaře apod.

Poučení a zainteresování rodinných příslušníků pacienta může v tomto směru pomoci. Stejně tak multidisciplinární přístup zdravotnických pracovníků (kardiologů, praktických lékařů, farmaceutů, zdravotních sester a v některých zemích i dalších pracovníků antikoagulačních klinik). Lze také využít pomůcky, jako jsou dávkovače, které mohou být spojeny s elektronickými technologiemi, případně aplikacemi, které pacientovi připomínají užití léčiva. Další možností je telemonitoring či jiné způsoby elektronického monitorování užití léčiva. Někteří pacienti mohou profitovat právě z častějších kontrol, jako u warfarinu, takže je nutné brát ohled na individuální vnímání pacienta. Prozatím není dle dosud provedených studií zcela jasné, který z dávkových režimů (jedenkrát či dvakrát denně) je pro adherenci k léčbě lepší. Na druhou stranu se předpokládá, že k větším odchylkám aktivity DOAC v organizmu může vést spíše opomenutí dávky u jednodávkového režimu oproti dvoudávkovému [7,113]. Předpokládané faktory, které mohou míru adherence k DOAC ovlivnit, jsou stále předmětem výzkumu (např. již zmíněné dávkové režimy). Je proto velmi důležité pátrat po příčinách a faktorech nedostatečné adherence k léčbě, protože následky mohou být poměrně závažné [113,114,117].

V roce 2017 byl zpracován a publikován přehled studií týkajících se adherence k léčbě DOAC u pacientů s FS. Následující část disertační práce z této publikace (Dvořáčková S. et al. [114]) vychází. Pro zpracování tohoto přehledu byly zvoleny dvě bibliografické databáze. Bylo provedeno systematické vyhledávání v databázi Embase (od 1974–leden 2017) a PubMed (od 1950–leden 2017) s využitím neindexovaných a MeSH termínů. Použita byla tato klíčová slova:

- „dabigatran“, „dabigatran etexilate“, „rivaroxaban“, „apixaban“, „edoxaban“,
- „adherence“, „medication adherence“, „compliance“, „patient compliance“,
- „atrial fibrillation“.

Do přehledu byly zahrnuty v angličtině publikované randomizované kontrolované studie a observační studie. Byly vyřazeny přehledové články, krátká sdělení (např. dopisy autorům, abstrakta, editoriały, atd.). Dále nebyly zahrnuty publikace, ve kterých byla hodnocena pouze perzistence k léčbě. Každá z nalezených publikací byla posouzena v nejprve na základě názvu, abstraktu a následně na základě plného textu. Vybrané publikace byly rozděleny zejména dle designu studie a způsobu měření adherence. Pozornost byla věnována i dalším parametrům, např. zda byla adherence k DOAC analyzována samostatně nebo byla antikoagulancia porovnávána mezi sebou [114].

Na základě systematického vyhledávání splnilo vstupní kritéria 25 publikací. Přehled o designu studií, době a místě sběru dat, počtu pacientů, analyzovaných léčivech a výsledcích těchto studií je uveden v tabulce (Tabulka 7). Z této tabulky vyplývá, že ve 13 případech se jednalo o studie, kde byla data získávána ze zdravotnických registrů. To znamená, že měření adherence se zakládalo na údajích o vyzvednutí léčivého přípravku v lékárně, o preskripci dalších dávek léčiva nebo na záznamech zdravotních pojišťoven. K hodnocení adherence byly použity dva parametry, tzv. *Medication Possession Ratio* (MPR) nebo tzv. *Proportion of Days Covered* (PDC). Podle definice je MPR poměrem počtu dnů,

na který byla medikace pacientovi vydána, a počtu dnů, kdy měl pacient tuto medikaci užívat (doba mezi jednotlivými výdeji). PDC je definováno jako poměr počtu dní, kdy má pacient užívat jemu vydané léčivo, a počtu dní sledování pacienta (trvání studie). V ideálním případě se hodnoty těchto parametrů shodují a výsledkem je 100% adherence k léčbě [114,118,119].

Ve většině studií v přehledu byla adherence považována za vysokou či adekvátní, pokud dosahovalo PDC nebo MPR hodnoty vyšší než 0,80 neboli 80 %. Převážná většina těchto studií měla charakter retrospektivních kohortových. Ve dvou případech bylo zkombinováno měření adherence pomocí analýzy výdejů léčiv a dotazníkového šetření [114,120,121]. V jedné studii bylo provedeno měření adherence k rivaroxabanu elektronickým monitorováním pomocí *Medication Event Monitoring System* (MEMS) [114,122]. MEMS spočívá v použití speciálně upraveného primárního obalu léčiv, který ve svém uzávěru obsahuje monitorovací zařízení zaznamenávající otevření obalu, tím i předpokládané užití léčiva. Také detekuje přesný časový záznam tohoto procesu, ze kterého lze sledovat dávkový režim léčby [114,123,124].

V dalších studiích bylo k měření adherence využito dotazníkové šetření (odpovídá průřezové studii). Pacienti buď vyplňovali dotazníky sami, nebo jejich odpovědi byly zaznamenávány při rozhovoru se zdravotnickým nebo jiným odborným pracovníkem, případně byl proveden sběr dat on-line [114,125,126]. V případě validovaných dotazníků byl pro měření adherence využit *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) ve formě čtyř nebo osmi otázek [114,127,128]. Byl původně validován pro antihypertenziva, ale často se používá i jako standard pro validaci jiných dotazníků. První čtyři, respektive sedm jsou dichotomické otázky s možnostmi ano/ne, osmá je založena na Likertově škále. Dalším použitým validovaným dotazníkem byl SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*), modifikace MMAS používaná původně pro měření adherence k antiretrovirotikům [114,129,130,131]. V jedné studii bylo provedeno pro ověření adherence získané výpovědi pacienta i monitorování aktivity dabigatranu v plazmě [132]. Léčiva byla hodnocena samostatně, porovnávána jako jednotlivá DOAC mezi sebou nebo oproti VKA. Studie, kde byla data získána ze zdravotnických registrů, zahrnovaly (až na výjimky) řádově tisíce pacientů. V dotazníkových studiích se počty pacientů pohybovaly spíše v řádu stovek [114].

Přes poměrně velkou variabilitu charakteristik v těchto publikacích lze shrnout následující výsledky:

- pozorována byla spíše nižší míra adherence k léčbě dabigatranem a spíše vyšší u léčby rivaroxabanem,
- ve srovnání DOAC s VKA se vyšší adherencí i spokojeností s léčbou většinou projevovali pacienti s DOAC,
- u apixabanu ve srovnání s ostatními antikoagulancii byly výsledky napříč studiemi relativně nekonzistentní,
- téměř všechny studie, které monitorovaly adherenci v průběhu delšího časového období, se však shodovaly v postupném poklesu adherence k léčbě s časem,

- byla zaznamenána i určitá tendence k vyšší míře adherence k léčbě u dotazníkových šetření oproti analýze výdejů léčiv [114,126,128,133,134,135,136,137].

Tabulka 7: Přehled literatury zabývající se adhezí k léčbě perorálními antikoagulancii k lednu 2017.

Převzato a upraveno [114].

autor, rok	země sběru dat	dobu sběru dat [měsíc]	design studie	velikost studie [pacient]	způsob měření adherence	léčiva	výsledky
Yao X. et al.; 2016 [137]	USA	49	RETRO; KOH	64 661	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	W; D; R; A	po 13 měs. PDC \geq 0,8: 47,5 % pacientů s DOAC a 40,2 % pacientů s W ($p < 0,001$); PDC \geq 0,80: A 61,9 %, R 50,5 % a D 38,5 %
Lee P.Y. et al.; 2013 [138]	USA	13	RETRO; KOH	68	analýza záznamů o výdeji LP (MPR)	D	po 3 měs. \emptyset MPR = 88,4 % u pacientů s D; MPR \geq 0,80: 75 % pacientů
Zhou M. et al.; 2015 [139]	USA	25	RETRO; KOH	5951	analýza záznamů o výdeji LP (MPR)	D	po 6 měs. \emptyset MPR = 0,73; MPR \geq 0,80: 59 % pacientů; po 9 měs. \emptyset MPR = 0,69; MPR \geq 0,80: 53,3 % pacientů; po 12 měs. \emptyset MPR = 0,65, MPR \geq 0,80: 50,9 % pacientů
Gorst-Rasmussen A. et al.; 2015 [140]	Dánsko	34	RETRO; KOH	2960	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	D	po 12 měs. PDC \geq 0,80: 76,8 % pacientů
Shore S. et al.; 2014 [141]	USA	23	RETRO; KOH	5376	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	D	po 12 měs. PDC \geq 0,80: 72,2 % pacientů
McHorney C.A. et al.; 2016 [142]	USA	22	RETRO; KOH	14469	analýza záznamů o výdeji LP (PDC, MPR)	R; A	po 3 měs. léčby PDC \geq 0,80: R 85,3 % vs. A 79,9 % ($p < 0,001$), po 6 měs. 75,8 % vs. 72,2 % ($p = 0,001$); po 6 měs. \emptyset MPR = R: 0,92 vs. A: 0,89 ($p < 0,001$)
Al-Khalili F. et al.; 2016 [143]	Švédsko	41	RETRO; KOH	350	analýza záznamů o výdeji LP (MPR)	R; A	po 3 měs. léčby MPR \geq 0,80: R 96 % a A 97 % ($p = 0,43$)
Beyer-Westendorf J. et al.; 2016 [133]	Německo	20	RETRO; KOH	7265	analýza záznamů o výdeji LP (MPR)	D; R	po 6 měs. MPR \geq 0,80: 61,4 % pacientů s R a 49,5 % s D ($p < 0,001$); po follow-up (8-10 měs.) MPR \geq 0,80: 62,6 % pacientů s R a 47,6 % na D ($p < 0,001$)
Alberts M.J. et al.; 2016 [135]	USA	58	RETRO; KOH	36868	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	E; D; R; A	PDC \geq 0,80: 70,3 % u všech pacientů; dvoudávkový vs. jednodávkový režim 67,9 % vs. 72,8 % ($p < 0,001$)

Tabulka 7 – pokračování z předchozí strany.

autor, rok	země sběru dat	doba sběru dat [měsíc]	design studie	velikost studie [pacient]	způsob měření adherence	léčiva	výsledky
Brown J.D. et al.; 2016 [136]	USA	17	RETRO; KOH	5223	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	D; R; A	po 3, 6 a 9 měs. léčby nižší adherence k léčbě D: (PDC = 0,77; 0,67 a 0,62); R: (PDC 0,84; 0,75 a 0,70; p < 0,001) a A: (PDC = 0,82; 0,75 a 0,71; p < 0,001); po 9 měs. PDC ≥ 0,80 u D: 46,7 %, R: 55,0 %, A: 56,8 %
Forslund T. et al.; 2016 [134]	Švédsko	44	PROSP; KOH	17741	analýza záznamů o výdeji LP (PDC)	D; R; A	po 12 měs. PDC ≥ 0,80: 93,5 % pacientů s A, 95,7 % s R, 92 % s D, (mezi R a D (p < 0,001)
Inoue H et al.; 2016 [144]	Japonsko	33	PROSP; KOH	6148	rozhovor	D	po 3 měs. 92 % pacientů udávalo plnou adherenci k léčbě
Marquez-Contreras E. et al.; 2016 [122]	Španělsko	23	PROSP; KOH	370	MEMS	R	adherence k léčbě po 6 měs. 84,1 %, po 12 měs. 80,3 %
Schulman S. et al.; 2013 [121]	Kanada	1	RETRO; KOH; PRŮŘEZ	99	analýza záznamů o výdeji LP (MPR) + telefonický rozhovor	D	po 13 měs. MPR ≥ 0,80: 89 % pacientů; rozhovor: 100 % adherence u 82 %; 31 pacientů (30 %) uvedlo, že občas vynechá dávku
Verdecchia P. et al.; 2015 [120]	Itálie	6	PROSP; KOH; PRŮŘEZ	114	analýza záznamů o výdeji LP (PDC) + dotazník	D	po 6 měs. PDC ≥ 0,80: 76,5 % pacientů; dotazník: 100 % adherence u 85 % pacientů, 8 % vynechalo 1-2 dávky/týden, 7,1 % vynechalo 3-více dávek/týden
Andrade J.G. et al.; 2016 [126]	Kanada	4	PRŮŘEZ	266	on-line dotazník	W; D; R; A	vyšší adherence jednodávkový režim než dvoudávkový; 27 % resp. 30 % užívalo D resp. A 1xdenně (p < 0,001)
Castellucci L.A. et al.; 2015 [127]	Kanada	12	PRŮŘEZ	500	dotazník MMAS-4	W; D; R; A	MMAS-4 (median 24 měs. léčby): vysoká adherence u 56,2 % pacientů s VKA, 57,1 % s DOAC
Luger S. et al.; 2015 [128]	Německo	11	PRŮŘEZ	324	dotazník (nevalidovaný + MMAS-8)	VKA; D; R	po 12 měs. léčby adherence: VKA 80,9 %, D 70,9 %, R 83,3 %; MMAS-8: vysoká adherence u 81,0 % pacientů s VKA, 84,8 % s R, 70,3 % s D

Tabulka 7 – pokračování z předchozí strany.

autor, rok	země sběru dat	doba sběru dat [měsíc]	design studie	velikost studie [pacient]	způsob měření adherence	léčiva	výsledky
Polymeris A.A. et al.; 2016 [145]	Švýcarsko	27	PRŮŘEZ	218	rozhovor	VKA; D; R; A	≥80 % adherence byla 97,2 % (95,6 % VKA, 97,6 % DOAC)
Choi J.C. et al.; 2014 [125]	USA	2	PRŮŘEZ	364	online dotazník	W; D	počet vynechaných dávek/měsíc u pacientů s D 0,65 vs. s W 0,63; 27,5 % pacientů s D užívalo 1xdenně
Ho J.S.C. et al.; 2012 [146]	Hong Kong	26	PRŮŘEZ	244	rozhovor	W; D	adherence: 91,9 % pacientů s W vs. 84,9 % pacientů s D (p = 0,121)
Hanon O. et al.; 2016 [147]	Francie	14	PRŮŘEZ	405	rozhovor	VKA; R	adherence: VKA 95,3 %; R po 1 měs. 98,2 %, po 3 měs. 97,5 %, po 6 měs. 99,2 %
Hu Y.F. et al.; 2015 [132]	Taiwan	9	PRŮŘEZ	150	rozhovor (SMAQ), měření HTI	D	adherence u 89,3 % pacientů; HTI byl prediktorem non-adherence (OR 0,97; p = 0,003)
Michel J. et al.; 2012 [148]	Nový Zéland	6	PRŮŘEZ	70	rozhovor	D	vysoká adherence: 51 pacientů (73 %)
Kilickiran Avci B. et al.; 2016 [149]	Turecko	5	PRŮŘEZ	294	rozhovor	D; R	adherence: D 84,9 %, R 79,2 % pacientů

Legenda: A – apixaban; D – dabigatran; DOAC – přímé perorální antikoagulancium; E – edoxaban; HTI – Hemoclot thrombin inhibitor; KOH – kohortová; LP – léčivý přípravek; MEMS – Medication Event Monitoring System; MMAS – Morisky Medication Adherence Scale; MPR – Medication Possession Ratio; PDC – Proportion of Days Covered; PROSP – prospektivní; PRŮŘEZ – průřezová; R – rivaroxaban; RETRO – retrospektivní; SMAQ – Simplified Medication Adherence Questionnaire; USA – Spojené státy americké; VKA – antagonist vitamínu K; W – warfarin; Ø – průměrná hodnota.

4. Praktická část

4.1. Analýza spotřeby parenterálních a perorálních antikoagulancií v České republice v letech 2007–2020

4.1.1. Úvod

Cílovou skupinou analýzy byla hlavně parenterální antikoagulancia, a dále doplnění výsledků k OAC z let 2017–2020 k již publikované studii Malý J et al. [66], která shrnovala hlavně vývoj spotřeby perorálních antikoagulancií. Výzkumná skupina, jejíž je autorka této práce členkou, se problematikou spotřeby léčiv dlouhodobě zabývá. Na podobné téma již byly publikovány a obhájeny kvalifikační práce, nicméně v této části disertační práce jsou data významně aktualizována.

4.1.2. Cíl práce

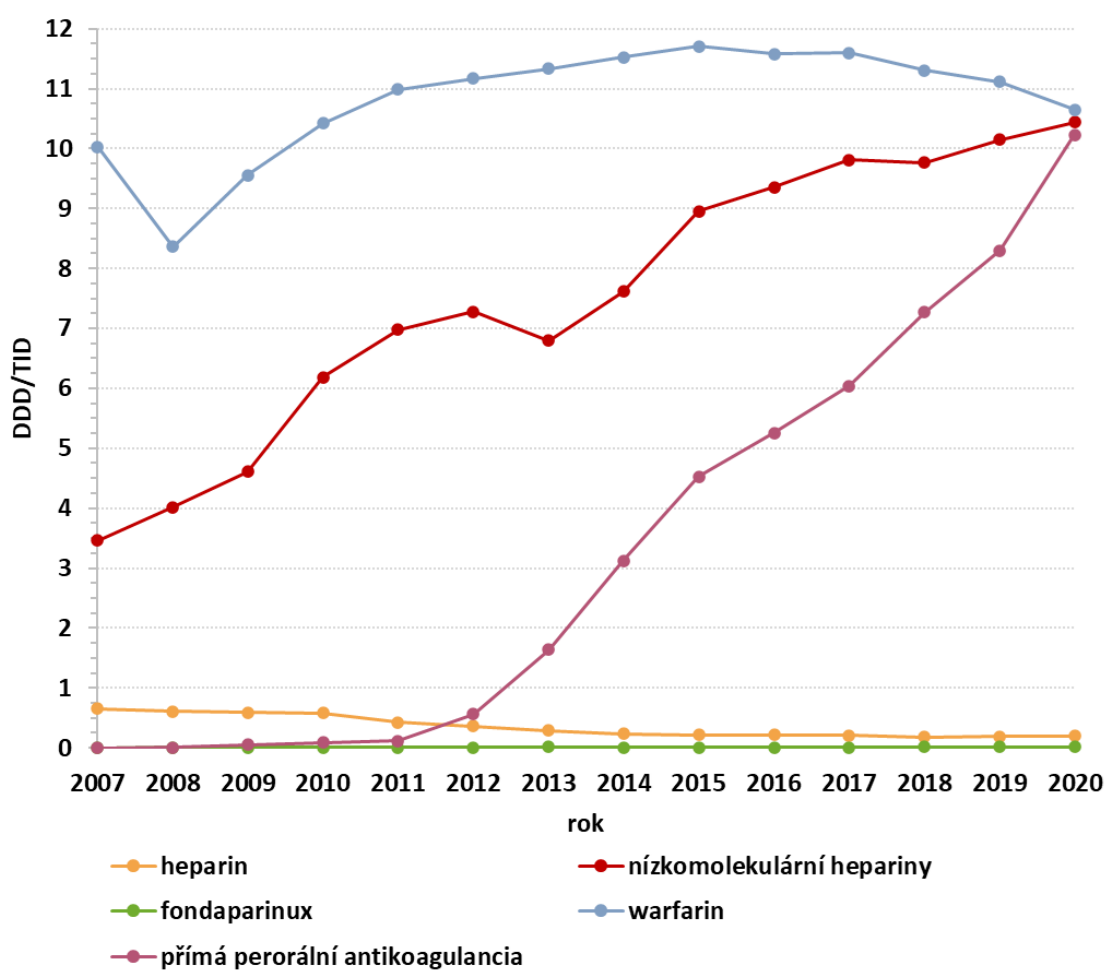
Cílem byla analýza spotřeby parenterálních a perorálních antikoagulancií v ČR v letech 2007–2020.

4.1.3. Metodika

Byla provedena deskriptivní retrospektivní studie navazující na již provedenou analýzu spotřeby antikoagulancií v ČR v letech 2007–2017. Data byla získána z databáze SÚKL, která shromažďuje povinná čtvrtletní hlášení distributorů léčiv o dodávkách léčiv do lékáren a dalších zdravotnických zařízení, prodejcům vyhrazených léčiv a veterinárním lékařům. V databázi nejsou dostupné informace o pacientovi nebo předepisujícím lékaři. Data byla shromážděna pro všechny běžně používané síly následujících antikoagulancií (s jejich ATC kódy): warfarin (B01AA03), dabigatran (B01AE07), rivaroxaban (B01AF01), apixaban (B01AF02), edoxaban (B01AF03); heparin (B01AB01), LMWH (dalteparin B01AB04; enoxaparin B01AB05; nadroparin B01AB06; reviparin B01AB08; bemiparin B01AB12) a fondaparinux (B01AX05). Spotřeba byla hodnocena pomocí ATC/DDD klasifikace. Výpočet spotřeby u jednotlivých léčiv byl proveden vztahem počtu DDD na 1000 obyvatel (DDD/TID) ČR a den mezi léty 2007–2020. Data byla hodnocena pomocí deskriptivní statistiky a dále byla použita cross-korelace jako míra podobnosti dvou řad. Data byla hodnocena pomocí Microsoft Excel a PASW software (verze 18.0, IBM Corporation, NY, U. S., 2009).

4.1.4. Výsledky

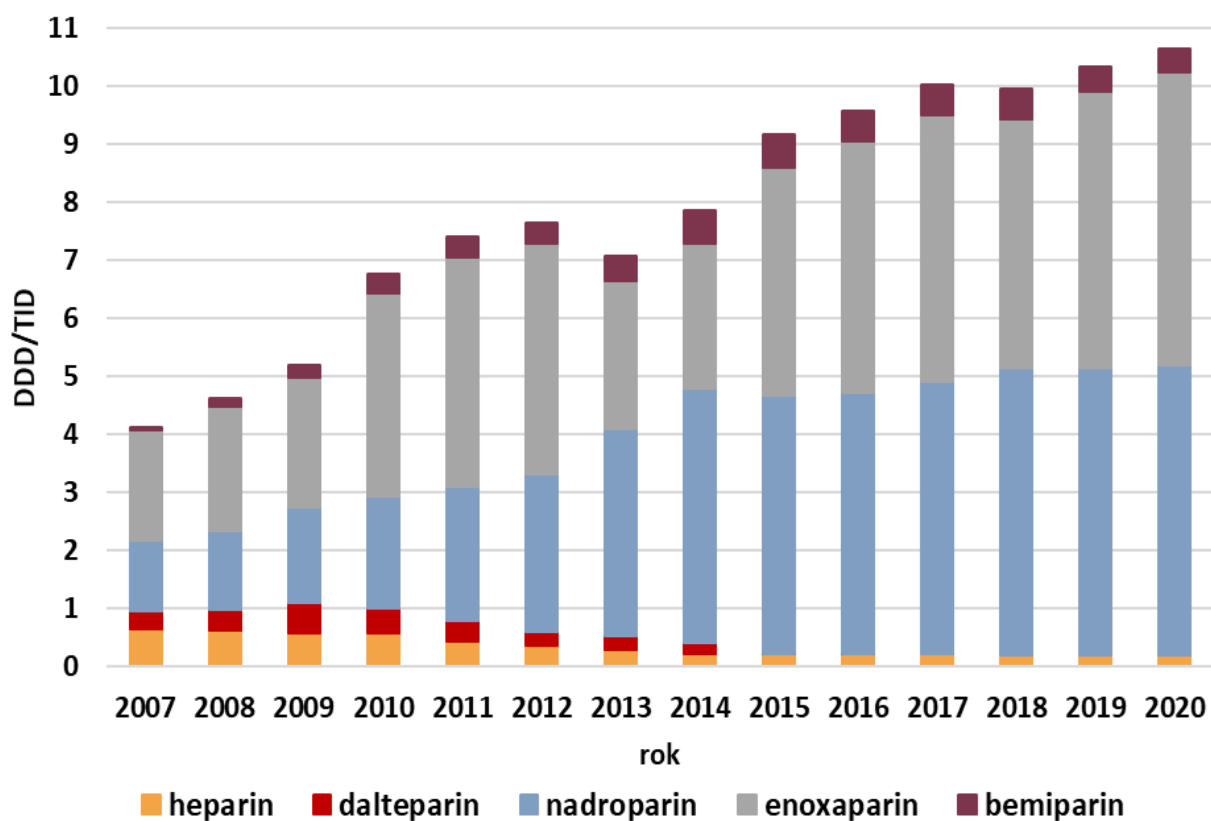
Od roku 2007 do roku 2020 se celková spotřeba (v tomto období v ČR registrovaných) antikoagulancií zvýšila z 14,15 DDD/TID na 31,54 DDD/TID. Za celé toto období bylo spotřebováno celkem 309,05 DDD/TID. Největší podíl na tomto čísle měl ze všech antikoagulancií warfarin se 48,97 %. Naopak nejmenší spotřeby za celé období dosáhl reviparin, který byl ve velmi zanedbatelném množství používán jen v roce 2007 (0,000007 DDD/TID). Graf 1 znázorňuje vývoj spotřeby antikoagulancií ve sledovaném období. Pro větší názornost byla spotřeba léčiv ze skupin LMWH a DOAC pro účely tohoto grafu sečtena. Detailnější popis spotřeb následuje v další části.



Legenda: DDD/TID – počet definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den

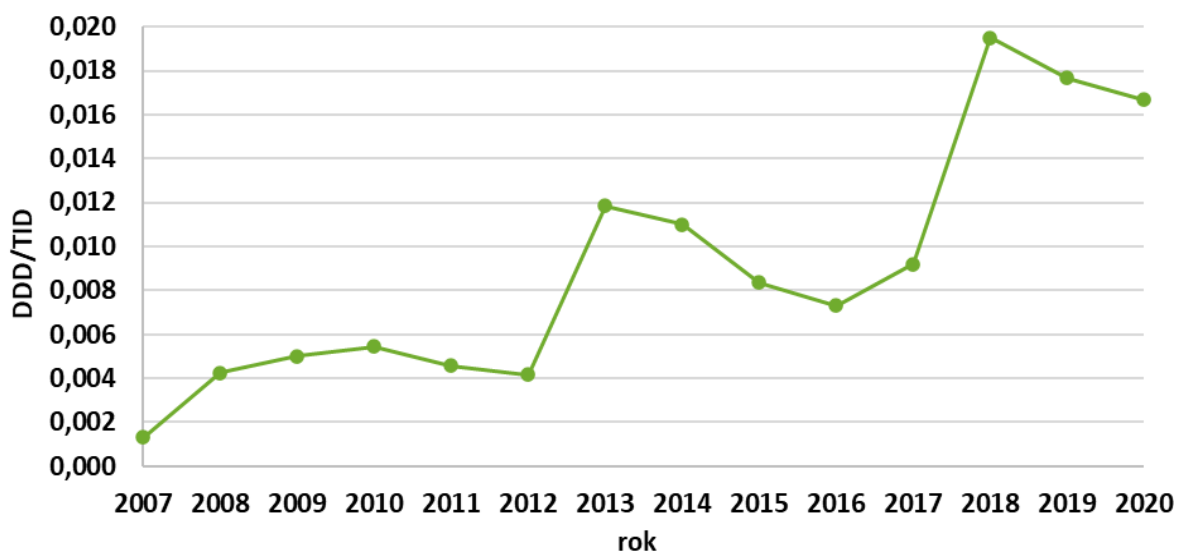
Graf 1: Spotřeba antikoagulancií mezi léty 2007–2020.

U parenterálních antikoagulancií byla za dané období zaznamenána největší spotřeba u enoxaparinu (49,66 DDD/TID) a nadroparinu (47,65 DDD/TID). Vývoj spotřeby parenterálních antikoagulancií demonstruje Graf 2. Spotřeba enoxaparinu v průběhu let stoupala z 1,91 DDD/TID v roce 2007 na 5,05 DDD/TID v roce 2020 s drobným kolísavým poklesem mezi lety 2013–2014. U nadroparinu spotřeba také postupně rostla z 1,19 na 4,98 DDD/TID mezi roky 2007–2020. Spotřeba dalšího z LMWH, bemiparinu, také mírně rostla, avšak celkově dosáhla za celé období 5,49 DDD/TID. Dalteparin byl používán pouze v rozmezí let 2007–2016 a celková spotřeba byla 2,64 DDD/TID. Jak již bylo zmíněno, reviparin dosáhl jen nepatrné spotřeby v roce 2007 a proto nebyl ani do dříve zmíněného grafu (Graf 2) zahrnut. Spotřeba UFH se v období této studie postupně snižovala z hodnoty 0,65 na 0,20 DDD/TID. V případě fondaparinuxu spotřeba sice s několika zakolísáními vzrostla z 0,0013 na 0,0167 DDD/TID, z těchto čísel je ale patrné, že oproti ostatním antikoagulanciím dosahovala velmi nízkých hodnot, a proto je její vývoj zobrazen na samostatném grafu (Graf 3).



Legenda: DDD/TID – počet definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den

Graf 2: Spotřeba heparinu a nízkomolekulárních heparinů mezi léty 2007–2020.



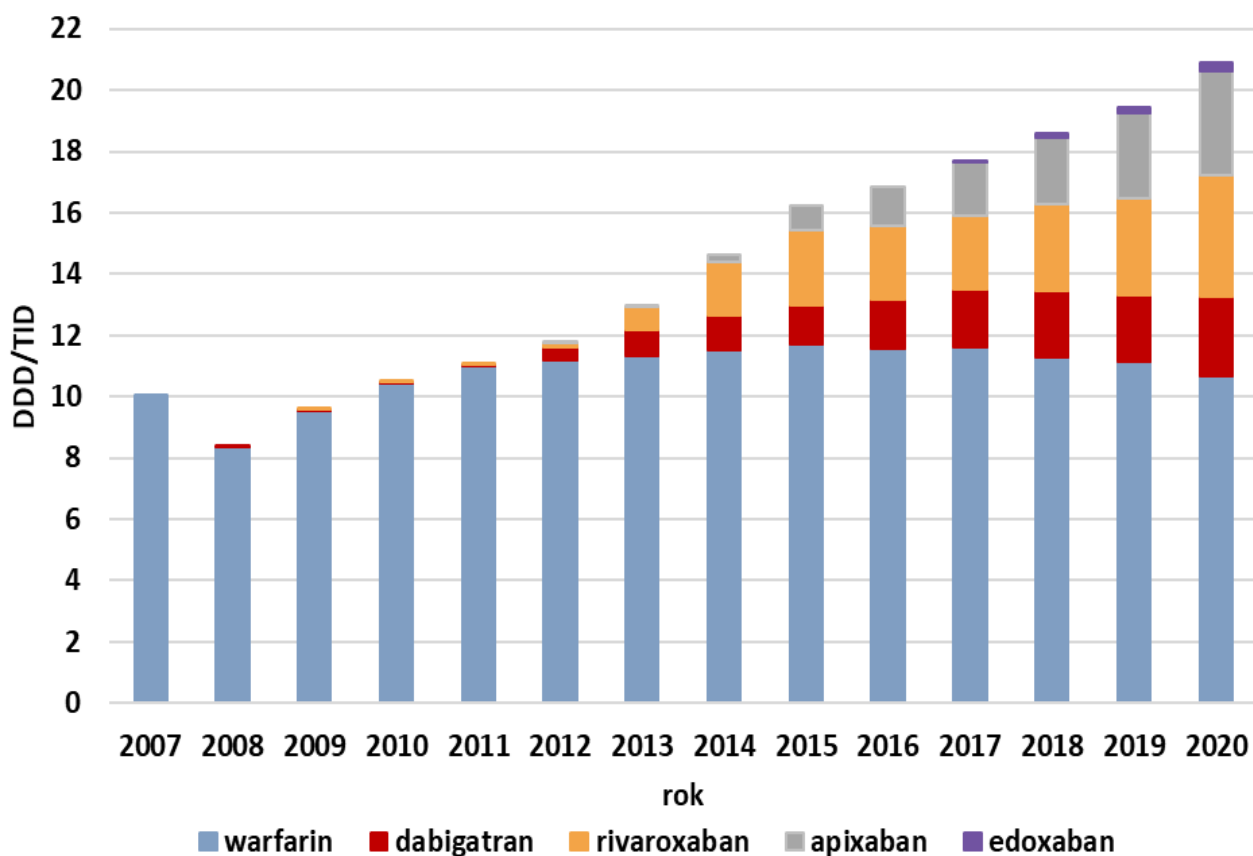
Legenda: DDD/TID – počet definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den

Graf 3: Spotřeba fondaparinuxu mezi léty 2007–2020.

Ve skupině OAC měl od začátku sledovaného období hlavní podíl na spotřebě warfarin, jak je vidět na následujícím grafu (Graf 4). V roce 2007 byla jeho spotřeba, jako jediného registrovaného OAC, 10,03 DDD/TID. Po mírném poklesu na 8,36 DDD/TID v roce 2008 jeho spotřeba postupně rostla až do roku 2015 (11,70 DDD/TID). Během období 2016 až 2020 spotřeba warfarinu kolísala sice na podobných hodnotách, avšak s mírným poklesem, zvláště v roce 2020 na 10,65 DDD/TID.

Dabigatran začal být obchodován v ČR již v roce 2008, kdy byla jeho spotřeba 0,002 DDD/TID. V průběhu let došlo k jejímu postupnému nárůstu až na 2,60 DDD/TID v roce 2020. Rivaroxaban byl v ČR používán od roku 2009, kdy jeho spotřeba byla 0,011 DDD/TID. Spotřeba rivaroxabanu dále rostla až na hodnotu 3,97 DDD/TID v roce 2020. Od roku 2014 rivaroxaban převýšil spotřebu dabigatranu. Spotřeba apixabanu od roku 2012 do roku 2020 vzrostla 0,004 na 3,40 DDD/TID a od roku 2018 jeho spotřeba také převýšila spotřebu dabigatranu. V roce 2017 přibyl ke stávajícím DOAC ještě edoxaban se spotřebou 0,015 DDD/TID, která do roku 2020 vzrostla na 0,26 DDD/TID.

V roce 2007 byl výhradním OAC warfarin, podílející se na spotřebě OAC ze 100 %. V roce 2020, kdy byla již registrována a používána čtyři DOAC, byl podíl warfarinu na celkové spotřebě OAC jen 51 %. Zbýlých 49 % spotřeby všech OAC zahrnovala DOAC (19 % rivaroxaban, 16 % apixaban, 13 % dabigatran a 1 % edoxaban).

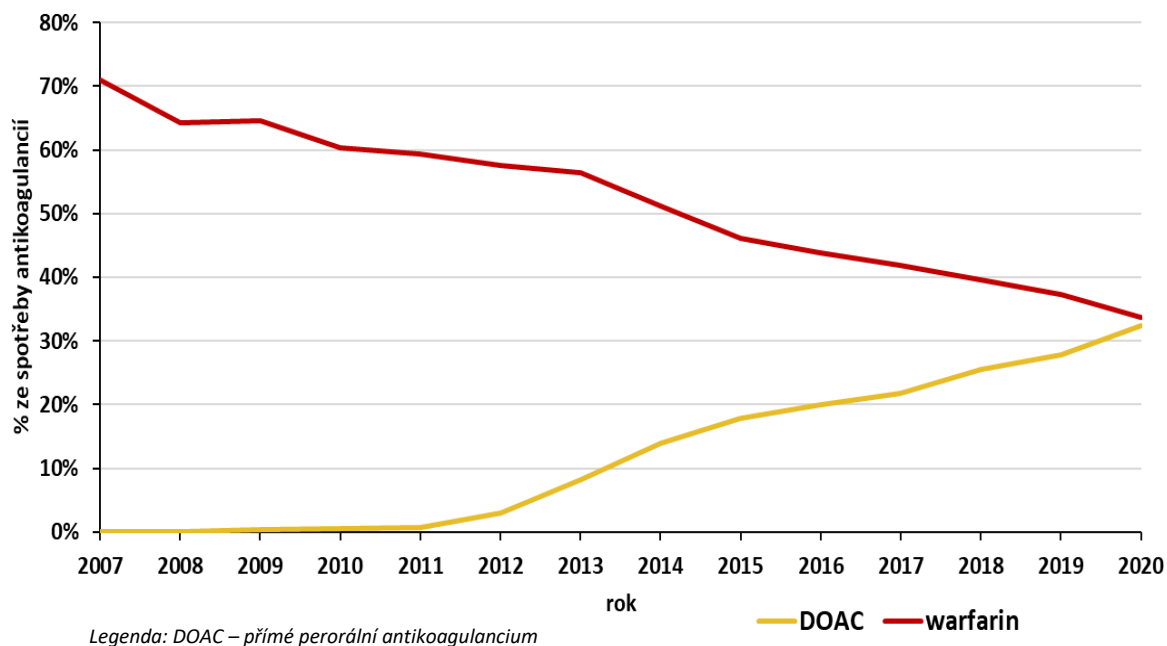


Legenda: DDD/TID – počet definovaných denních dávek na 1000 obyvatel a den

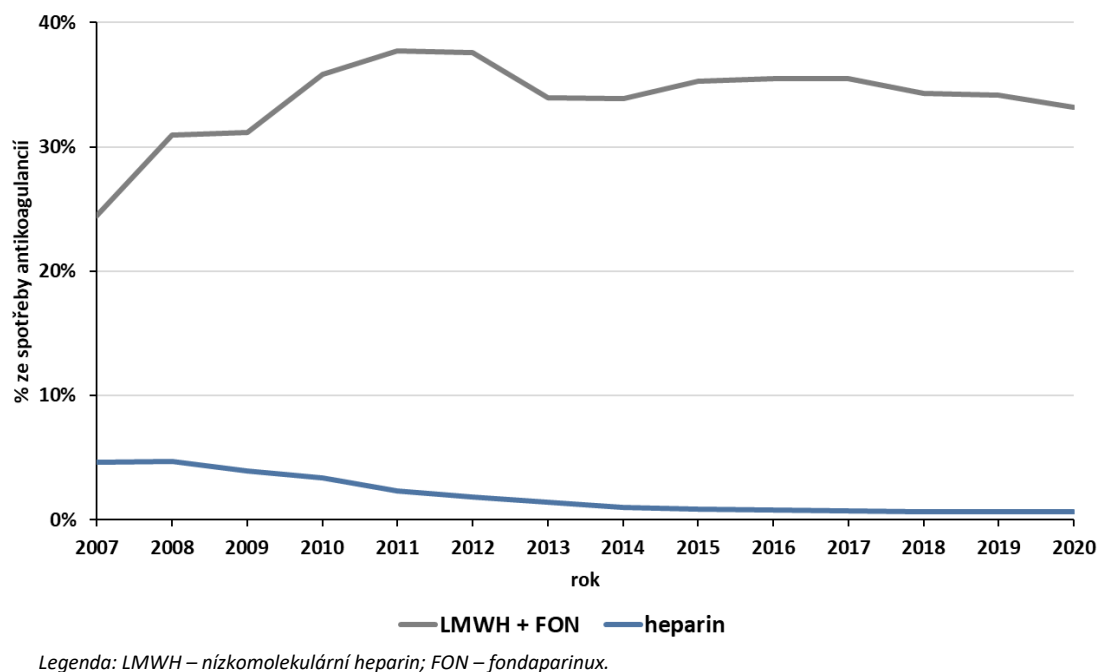
Graf 4: Spotřeba perorálních antikoagulancií mezi léty 2007–2020.

Mezi spotřebou DOAC a warfarinu byl nalezen statisticky signifikantní vztah, který vypovídá o tom, že růst spotřeby warfarinu byl zastaven spotřebou DOAC ($p < 0,05$). Podobně byl signifikantní vztah mezi spotřebou heparinu a spotřebou LMWH a fondaparinuxu, který naznačuje, že si navzájem konkurovaly ($p < 0,05$).

Procentuální podíl warfarinu a DOAC nebo heparinu a LMWH společně s fondaparinuxem na celkové spotřebě všech antikoagulancií znázorňují následující grafy (Graf 5, Graf 6)



Graf 5: Procento ze spotřeby všech antikoagulancií mezi léty 2007–2020 u warfarinu a přímých perorálních antikoagulancií.



Graf 6: Procento ze spotřeby všech antikoagulancií mezi léty 2007–2020 u heparinu, nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu.

4.1.5. Diskuze

Podle výsledků této studie měla spotřeba antikoagulancií od roku 2007 do současnosti rostoucí trend, který byl zaznamenán v obou skupinách, a sice OAC i parenterálních antikoagulancií. Během daného období se celková spotřeba všech antikoagulancií více než zdvojnásobila. Prozatím nebyly zjištěny přesné důvody tohoto trendu. Podobné výsledky však byly zaznamenány v několika dalších studiích spotřeby z různých zemí, např. z Kanady, Rakouska, Dánska či USA [56,63,64,69]. V dánské studii však byla počítána i antiagregancia, která mohla mít vliv na tento výsledek [56]. Dalšími důvody, které byly zmiňovány v souvislosti s růstem celkové spotřeby antikoagulancií, mohly být celkově rostoucí populace států, jako např. ve studii z Kataru [58]. Stejně tak může být za výsledky této studie celkový růst populace ČR a patrně také její stárnutí, které uvádí Český statistický úřad [150]. Jako další příčiny mohou být rostoucí prevalence a incidence onemocnění a stavů, kde jsou antikoagulancia indikována (nebo používána off-label). Vyšší prevalence může souviset i s lepším zachytem latentních forem onemocnění nebo s již zmíněným stárnutím populace. Se stárnutím mohou totiž krajně souviset i další rizikové faktory pro TE onemocnění, jako např. imobilita, onkologická nebo kardiovaskulární onemocnění [151]. Žilní TE onemocnění podle dat každoročně postihne 50–100 pacientů na 100000 obyvatel a incidence roste hlavně s věkem postižených osob [152]. Incidence FS je odhadována na přibližných 2–4 % populace a je očekáván její 2,3násobný nárůst kopírující vyšší dlouhověkost v populaci a větší screening nedagnostikovaného onemocnění. Věk v incidenci FS hraje velmi důležitou roli [66,109]. Dalšími faktory mohou být mezinárodní DP nebo vývoj predikčních skórovacích systémů [56].

Ve skupině parenterálních antikoagulancií výrazně převažovaly zejména enoxaparin a nadroparin. U obou LMWH byl trend stále rostoucí až do současné doby, který může odpovídat jejich širokému spektru indikací a dostupnosti jednotlivých sil a lékových forem [27,28]. Kromě výše zmíněných rostoucích incidencí FS a žilního TE např. roste i incidence onkologických onemocnění v ČR, u kterých jsou tyto léčivé přípravky rovněž indikovány [153]. Bemiparin se vyznačoval nižší spotřebou pravděpodobně z důvodu omezeného počtu indikací. Dalteparin a reviparin byly na českém trhu jen po omezeně dlouhou dobu, což může vysvětlovat jejich relativně nízkou spotřebu během daného období studie. Ve srovnání s enoxaparinem a nadroparinem byla spotřeba UFH poměrně nízká, a navíc v průběhu let postupně klesala. Jejich vzájemné konkurování ve spotřebě vyšlo v této studii i jako statisticky významné. Tento trend je vysvětlitelný určitými nevýhodami UFH oproti LMWH již zmíněnými v teoretické části této práce (kapitola 3.1.1 Parenterální antikoagulancia). Jedná se majoritně o nutnost intravenózního podání, monitoringu léčby a oproti LMWH častějších rizik v podobě HIT nebo osteoporózy [13,14,66]. Rizika uvedená ve spojitosti s UFH by měla být u LMWH nižší. Dále může být považována za výhodu dostupnost různých lékových forem, sil a velikostí balení

jednotlivých LMWH, zvláště enoxaparinu a nadroparinu [16]. Navíc LMWH mohou být díky využití předplněných stříkaček podávány i samotným pacientem v domácí péči. Podávání v podobě předplněných stříkaček je v terapii nebo prevenci TE příhod běžnou praxí, v edukaci hraje velmi důležitou roli i farmaceut, který pacienta instruuje stran použití při dispenzaci LMWH [66,154].

Dále může být zvyšování spotřeby LMWH spojeno s větší pozorností k riziku TE příhod a případným komplikacím a ovlivnění kvality života u pacientů po TE příhodách. S tím může souviset používání LMWH i u pacientů s nižším rizikem TE příhod [66]. V návaznosti na tuto otázku lze jako příklad uvést opatření, které vydala Česká společnost pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně, týkající se rizika žilního tromboembolismu u hospitalizovaných pacientů. Toto opatření vyšlo mimo jiné z doporučení *National Institute for Health and Care Excellence* a uvádí důležitost posouzení rizika tromboembolismu a krvácení u každého přijatého pacienta podle specifik a pravidel každého zdravotnického zařízení, dále důležitost vhodných léčivých přípravků, režimových opatření pro pacienty a další aspektů prevence TE příhod při hospitalizaci [155,156].

Ve srovnání s UFH, a zvláště s LMWH, byla u fondaparinuxu zaznamenána téměř zanedbatelná spotřeba, i když s rostoucí tendencí během celého období studie. Fondaparinux by měl mít oproti heparinům výhody v podobě delšího účinku bez nutnosti monitoringu, mizivého rizika HIT a také subkutánního podání [12,66]. Jeho nižší spotřeba by mohla být vysvětlena nedostupností všech sil přípravku nebo vyšší cenou oproti LMWH [16,66].

Problematika spotřeb parenterálních antikoagulancií ale nebyla dosud dostatečně publikována, aby bylo možné porovnat výsledky s ostatními státy. Pouze kolektiv autorů Adelborg K. et al. z Dánska zahrnoval studii spotřeby VKA, DOAC, heparinů a fondaparinuxu. V této studii převažovala spotřeba tinzaparinu a dalteparinu, a naopak spotřeba enoxaparinu spíše poklesla. Zvyšování spotřeby LMWH zde bylo přisuzováno zvýšené míře tromboprolaxe a jejich používání v onkologii. Pokles enoxaparinu a růst spotřeby fondaparinuxu byl zdůvodňován porovnáním těchto dvou přípravků u akutního koronárního syndromu, kde fondaparinux vykazoval nižší riziko krvácení (enoxaparin byl v Dánsku primárně používán právě v této indikaci) [56].

Mezi OAC měl v naší studii nejvyšší spotřebu warfarin, u kterého se do roku 2017 zdálo, že jeho spotřeba neklesá, ale spíše kolísá na podobných hodnotách za současného růstu spotřeby DOAC. Růst spotřeby warfarinu byl zastaven začínajícím používáním DOAC [66]. U warfarinu byl od roku 2017 znatelný mírný pokles za současného stálého růstu spotřeby DOAC. Spotřeba DOAC byla započata registrací dabigatranu v roce 2008, dále následovala registrace rivaroxabanu v roce 2009, apixabanu v 2012 a edoxabanu v roce 2017. Spotřeba rivaroxabanu a postupně i apixabanu převýšila dabigatran přibližně pátým až šestým rokem po jejich nástupu na trh. Celkově byl však trend spotřeby každého z registrovaných DOAC rostoucí.

Nejvyšší zastoupení ve spotřebě měl warfarin i v jiných zemích, např. v Kataru, Kanadě, Nizozemsku a ve Walesu. V Kanadě po registraci DOAC spotřeba VKA mírně poklesla, naopak ve Walesu či Dánsku rostla současně s DOAC [56,58,68,69,70,66]. Celkově nejvíce používaným DOAC byl podobně jako v ČR rivaroxaban i v dalších zemích, jako např. v Kataru, Dánsku, Norsku a v USA [58,59,62,64,65,71,66]. Naopak v Kanadě mezi DOAC převažoval spíše dabigatran [61,69]. V nejnovější studii Colacci M. et al. shrnující data spotřeby antikoagulancií z USA a Velké Británie bylo zjištěno, že apixaban měl dokonce vyšší spotřebu než rivaroxaban [57].

Objasnění relativně stálé vysoké spotřeby VKA není z dosud publikovaných studií zcela jasné. Nicméně lze předpokládat, že mají své místo v terapii či prevenci TE příhod, např. kvůli rostoucím počtům nově diagnostikovaných onemocnění jako je FS [56,109]. Navzdory tomu, že jsou DOAC v některých světových doporučeních upřednostňována před warfarinem, nemusí být vždy tou lepší volbou antikoagulace. Je to např. z důvodu menší klinické zkušenosti s jejich používáním v klinické praxi, menšího počtu schválených indikací (např. chlopňové vady) nebo jejich ceny [58,109]. Na druhou stranu mohou být DOAC vhodnou alternativou warfarinu v případě, že není možné dosáhnout stabilní antikoagulace nebo pravidelného monitorování léčby warfarinem (např. při nedostupnosti lékařské péče v místě bydliště) [68,69]. Léčiva ze skupiny DOAC určitým způsobem symbolizují jednodušší podávání a mohla tak podpořit zvýšenou míru používání např. u FS [59,67]. Tato skupina byla do klinické praxe poměrně rychle přijata jako non-inferiorní antikoagulancia z hlediska účinnosti a v určitých ohledech s nižšími riziky oproti warfarinu. Někteří autoři uvádějí, že dabigatran měl poměrně rychlý start jako první DOAC, kdežto další zástupci měli pozvolnější nástup do klinické praxe, protože již byly dostupné i jiné alternativy [65]. V ČR však tato tendence nebyla nijak zvláště znatelná. Odůvodnění vyšší spotřeby rivaroxabanu může spočívat např. jednodenním dávkovým režimu (oproti dabigatranu a apixabanu) nebo širším indikačním spektru oproti dalším DOAC [58,64,71,66]. Další faktory, které mohou přispívat k nižší míře používání dabigatranu, mohou být např. dosud zcela nevyjasněné kardiovaskulární riziko, KI použití u snížené funkce ledvin a třeba i skutečnost, že iniciace léčby žilního tromboembolismu u rivaroxabanu a apixabanu nemusí začínat heparinovými přípravky [62,67,71]. Dále se může jednat i o určité signály vyšších rizik užívání dabigatranu u geriatrických pacientů [157]. Je však také uváděno, že dvoudávkové denní režimy mohou být považovány za bezpečnější z hlediska menší variability účinku a případného managementu krvácení [62]. Dávkové režimy mohou také hrát roli v dodržování adherence k léčbě, ale prozatím nebylo dosaženo jednotného názoru v této oblasti [66]. Podle Colacci et al. je apixaban považován za bezpečnější z hlediska závažných krvácení a společně s rivaroxabanem měl v této studii nejvyšší spotřebu mezi DOAC. V této studii však byl také zmíněn důležitý fakt, a to nedostupnost přímého srovnání jednotlivých DOAC mezi sebou nebo skutečnost, že žádné z doporučení výhradně nepreferuje některé z DOAC [57]. V neposlední řadě může další vývoj ovlivnit edoxaban jako poslední registrované

DOAC v ČR s jednodenním dávkovým schématem jako potenciální konkurence jednodávkového rivaroxabanu [66].

Ve studii Malý et al. byla také provedena parciální analýza spotřeby jednotlivých sil DOAC, kde byla zjištěna vyšší spotřeba vyšších sil jednotlivých léčivých přípravků. Důvodem tohoto výsledku byl pravděpodobně vyšší počet indikací vyšších sil těchto přípravků. Vyšší síly jsou standardně a častěji používány dlouhodobě např. u prevence kardioembolické CMP u pacientů s FS oproti parenterálním antikoagulanciím. Nižší síly a redukované dávky jsou naopak obvykle používány spíše u specifických skupin pacientů. Dle osobní komunikace se SÚKL byly také vyšší síly spíše hrazeny ze zdravotního pojištění v ČR. Nicméně v případě rivaroxabanu, který byl od své registrace dostupný širšímu počtu odborností předepisujících lékařů, byla plná úhrada stanovena od jeho vstupu na český trh [66].

V neposlední řadě je nutné zmínit změny v úhradě ze zdravotního pojištění a indikační omezení u některých DOAC v ČR. Ke konci roku 2020 byla vydána rozhodnutí, která změnila od začátku roku 2021 postupně u dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu i edoxabanu kritéria jejich úhrady. Konkrétní změnou bylo zrušení podmínky předchozí léčby warfarinem, komplikací spojených s užíváním warfarinu nebo jeho KI jako podmínku pro preskripci výše zmíněných DOAC v prevenci kardioembolické CMP u pacientů s FS na úhradu zdravotní pojišťovny [16].

Na výběr OAC, a tedy i na jejich spotřebu také mohou mít zásadní vliv právě ekonomické faktory, jako již zmíněná výše úhrady, náklady na léčbu pro zdravotní systém i doplatky pacientů nebo také marketingové aktivity farmaceutických firem [62,66]. V ČR náklady na antikoagulační léčbu vzrostly s rostoucí spotřebou, hlavně s velkým vlivem růstu spotřeby nákladnějších DOAC. Do roku 2017 DOAC zahrnovala přibližně polovinu celkových nákladů na antikoagulancia, hlavně pak rivaroxaban. Warfarin jako levnější léčivo měl v době studie také minimálně dvě generické varianty, oproti mladším DOAC, u kterých byly dosud obchodované pouze originální léčivé přípravky [16,66]. Vliv vyšších nákladů byl znatelný i v mnoha dalších státech, např. v Kanadě nebo USA [61,64,69]. Náklady v dané zemi mohou být ovlivněny její farmakoekonomickou strategií a výší úhrad antikoagulancií ze zdravotního pojištění. Jisté výhody antikoagulační léčby pomocí DOAC však mohou vyvážit vyšší náklady [58,67,66]. V rámci sledování spotřeby antikoagulancií je některými autory vyjadřována obava ze stále trvajících nedostatečné léčby některých pacientů [63,66]. K zamyšlení zůstává otázka, zda je rostoucí spotřeba skutečně spojena s rostoucí incidencí a prevalencí indikovaných onemocnění, nebo je jen kladen důraz na správné podchycení prevence a léčby TE onemocnění [66].

Mezi hlavní limitace této studie lze zařadit obtížnost získávání podobných dat a nedostupnost univerzální databáze zdravotní péče v ČR. Další limitaci představuje původ dat, který pochází z hlášení o dodávkách léčiv distributory do zdravotnických zařízení, který může reálnou spotřebu zkreslovat. Výsledné porovnání dat z ČR s ostatními státy pak nemusí být přesné. Liší se tím, že v jiných státech data pocházela např. z databází o preskripci či výdeji léčiv nebo z dat zdravotních pojišťoven [66].

V ostatních studiích, které byly v této práci využity pro srovnání, byly mnohdy dostupné demografické informace o pacientech nebo předepisujícím lékaři. Tato demografická data ale databáze spotřeb léčiv v ČR neobsahovala. Posledním limitem je použití ATC/DDD klasifikace, která nemusí odpovídat skutečně užívaným dávkám v klinické praxi. Nicméně může posloužit jako jednotka pro srovnání spotřeb v různých státech a zdravotních systémech [70,66].

4.1.6. Závěr

Na závěr této navazující studie lze shrnout, že cíl této praktické části disertační práce byl splněn v podobě uceleného přehledu trendu vývoje ve spotřebě parenterálních antikoagulancií i OAC v ČR mezi roky 2007–2020. Celková spotřeba antikoagulancií se více než zdvojnásobila. Během daného období byl zaznamenán růst spotřeby a nákladů na léčbu u DOAC na úkor warfarinu. Warfarin však stále zůstává hlavním OAC používaným v ČR. Ve skupině parenterálních antikoagulancií dominovaly LMWH s rostoucím trendem oproti výrazně nižší spotřebě UFH.

Vzhledem ke zvyšující se spotřebě je nutné přistupovat k těmto léčivům zodpovědně ze strany zdravotnických pracovníků, aby byla zajištěna účinná a bezpečná antikoagulační léčba či prevence TE onemocnění. V ČR by bylo také vhodné doplnit data týkající se skutečného užívání léčiv, adherence k léčbě antikoagulancií a preskripce těchto léčiv.

4.2. Hodnocení spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinky perorálních antikoagulancií v České republice v letech 2005–2017

4.2.1. Úvod

Tato část vychází z již publikované studie Dvořáčková S. et al. [107] a jedná se o prvoautorskou publikaci autorky této disertační práce. Výzkumná skupina, jejíž je autorka této práce členkou, se problematikou analýzy hlášení NÚ v ČR rovněž dlouhodobě zabývá.

4.2.2. Cíl práce

Cílem bylo zhodnocení počtu a charakteristik spontánního hlášení podezření na NÚ u skupiny OAC v ČR během let 2005–2017 se záměrem rozšířit znalosti o bezpečnosti OAC a pátrat po případných nových, neznámých NÚ.

4.2.3. Metodika

Byla provedena retrospektivní farmakovigilanční analýza spontánního hlášení podezření na NÚ u OAC. Hlášení podezření na NÚ z období mezi lednem 2005 a listopadem 2017 byla získána z CDNÚ Odboru farmakovigilance při SÚKL. Začátek období představuje první kompletní rok systematického shromažďování hlášení v této databázi. Začátek působení této databáze ve farmakovigilančním systému v ČR je datován ke květnu 2004, kdy ČR vstoupila do Evropské Unie. Konec období této studie představuje datum, kdy se CDNÚ databáze SÚKL změnila v kontextu změn směrem k centralizovanému systému hlášení v evropské EudraVigilance. Hlášení analyzovaná v této studii pochází právě z období před touto změnou. Byla hodnocena pouze hlášení od zdravotnických pracovníků a pacientů. Hlášení od držitelů rozhodnutí o registraci nebo ze studií byla vyřazena. Hlášení zařazená do studie se týkala následujících OAC (s jejich ATC kódy): warfarin (B01AA03); dabigatran (B01AE07), rivaroxaban (B01AF01), apixaban (B01AF02). Edoxaban (B01AF03) nebyl do studie zařazen z důvodu krátkého setrvání na trhu v době trvání této studie. Duplicitní hlášení (např. když stejný NÚ nahlásili současně zdravotnický pracovník i pacient, nebo když byly do hlášení doplňovány další informace o průběhu nebo důsledku NÚ) nebyla vyřazena, ale sjednocena vždy pod jedno unikátní hlášení s více doplněnými údaji. Všechna data z databáze CDNÚ byla v anonymizované formě převedena do Microsoft Excel a následně zhodnocena. Počet hlášení byl vztažen na jednotku expozice léčivu, tzn. na milion DDD (mDDD), aby byl eliminován vliv rozdílné spotřeby jednotlivých antikoagulancií. Toto číslo bylo

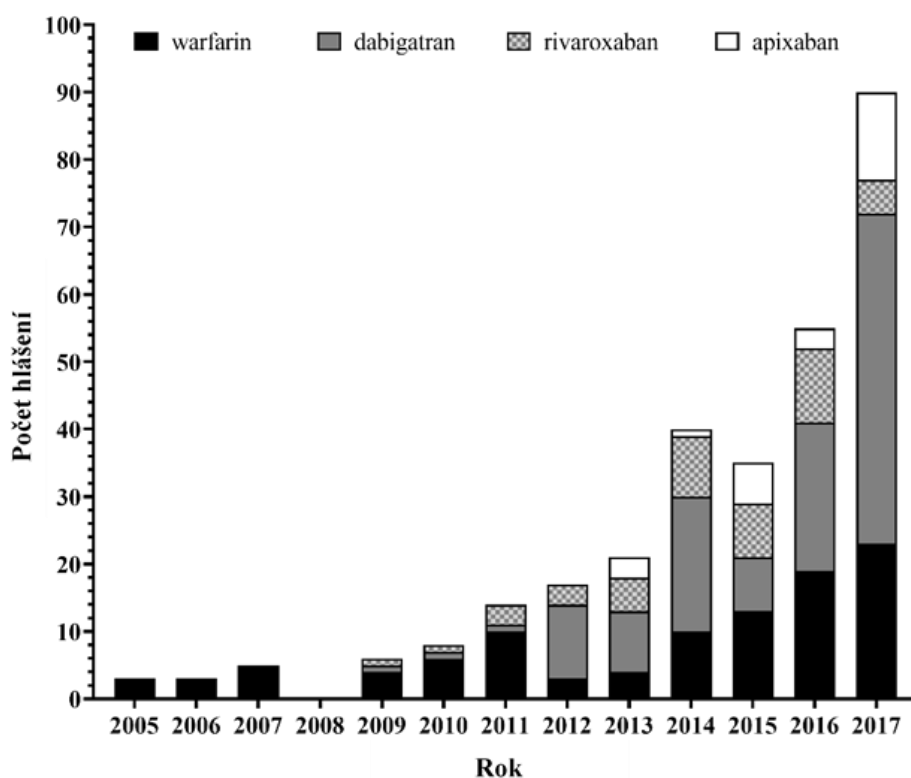
vypočteno aurory studie a nazváno jako tzv. reporting rate (RR). Data o spotřebě léčiv byla získána rovněž ze SÚKL na základě hlášení distributorů o dodávkách léčiv do zdravotnických a jiných zařízení. Analýza jednotlivých hlášení zahrnovala zhodnocení různých individuálních parametrů. Prvním parametrem byla závažnost NÚ, kterou při hlášení určuje hlásící osoba ve formuláři. Dle legislativy i metodiky hlášení je NÚ definován jako závažný, pokud způsobí ohrožení života nebo úmrtí, hospitalizaci nebo její prodloužení, vrozené vady či anomálie, dočasnou či trvalou invaliditu, či jinou klinicky významnou událost. Dále byla hodnocena očekávatelnost NÚ, kdy jako očekávatelný byl klasifikován takový NÚ, která je uveden v SmPC léčivého přípravku. Dalšími hodnocenými parametry byly charakteristiky pacientů uvedené v hlášení (věk, pohlaví) a osoby, které NÚ hlásily (lékař, farmaceut, jiný zdravotnický pracovník nebo pacient). Pro analýzu NÚ antikoagulancií byly autory studie jednotlivé NÚ rozděleny dle typu na krvácivé, TE a ostatní. Další částí tohoto hodnocení byla také analýza interakcí léčiv uvedených v hlášení současně s daným OAC. Bylo pátráno po interakcích vedoucích ke zvýšenému riziku krvácení a byly použity faktografické databáze Micromedex a UpToDate. Do úvahy byly brány interakce typu *Major/Contraindicated* a *X – Avoid combination*, *D – Consider therapy modification* [107].

Data byla analyzována pomocí deskriptivní statistiky (frekvence výskytu jednotlivých parametrů, průměrné hodnoty) v MS Excel. Pro určení asociace mezi warfarinem a DOAC z hlediska výskytu potenciálního signálu NÚ bylo využito a vypočteno reporting odds ratio (ROR) a jeho 99% konfidenční intervaly. ROR bylo vypočteno jako poměr šancí výskytu NÚ u DOAC ku NÚ u warfarinu ve vztahu k jednotce expozice léčivu (spotřebě). DOAC byla porovnávána vůči warfarinu jako celá skupina i jako jednotlivá léčiva. Pro porovnání jednotlivých DOAC byl využit Pearsonův Chi-square test (χ^2). Pearsonův Chi-square test, ROR s jejich konfidenčními intervaly byly vypočteny pomocí programu Mathematica (verze 11.2., Wolfram). Grafy byly vyhotoveny s využitím programu GraphPad Prism (verze 8.0.2.) [107].

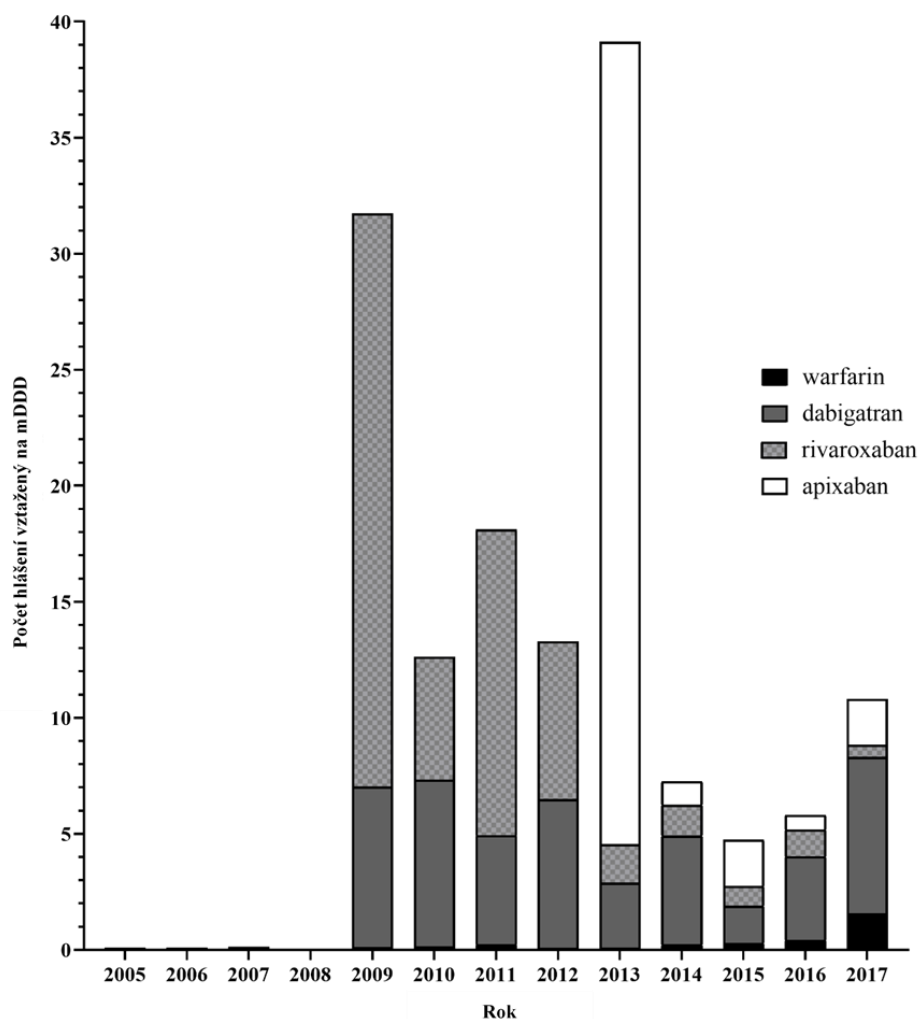
4.2.4. Výsledky

Během daného období obdržel Odbor farmakovigilance SÚKL 297 hlášení, která obsahovala celkem 672 NÚ. DOAC byla zahrnuta v 65 % hlášení na OAC (41 % na dabigatran, 15 % rivaroxaban, 9 % apixaban). Celkově se počty hlášení na OAC postupně v letech zvyšovaly, což znázorňuje Graf 7.

U warfarinu dosahoval RR téměř zanedbatelných hodnot kvůli jeho vyšší spotřebě ve srovnání s DOAC (i přesto, že má spotřeba DOAC rostoucí trend). Naopak RR u DOAC byl poměrně vysoký, zvláště v době časně po jejich uvedení na trh, kdy jejich spotřeba byla nižší. Graf 8 ukazuje, že s rostoucí spotřebou DOAC hodnota RR postupně klesala, hlavně u rivaroxabanu a apixabanu. Zdravotničtí pracovníci zaslali do databáze SÚKL 269 hlášení, z toho 85 % lékaři a 6 % farmaceuti. Pacienti nahlásili 44 hlášení. V celkem 15 případech zaslalo hlášení více hlásících osob. Přibližně polovina všech hlášení (49 %) zahrnovala pacienty ženského pohlaví.



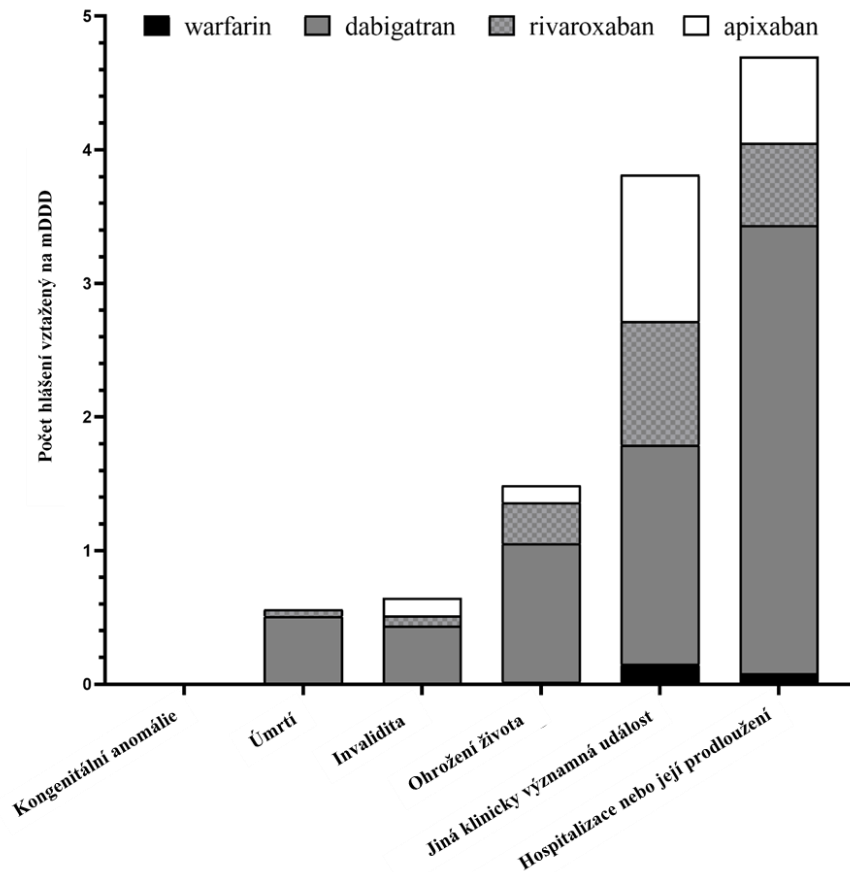
Graf 7: Počet hlášení nežádoucích účinků na antikoagulantia v jednotlivých letech. Převzato a upraveno [107].



Graf 8: Počet hlášení na nežádoucí účinky antikoagulancií v jednotlivých letech vztažený na milion definovaných denních dávek (mDDD).

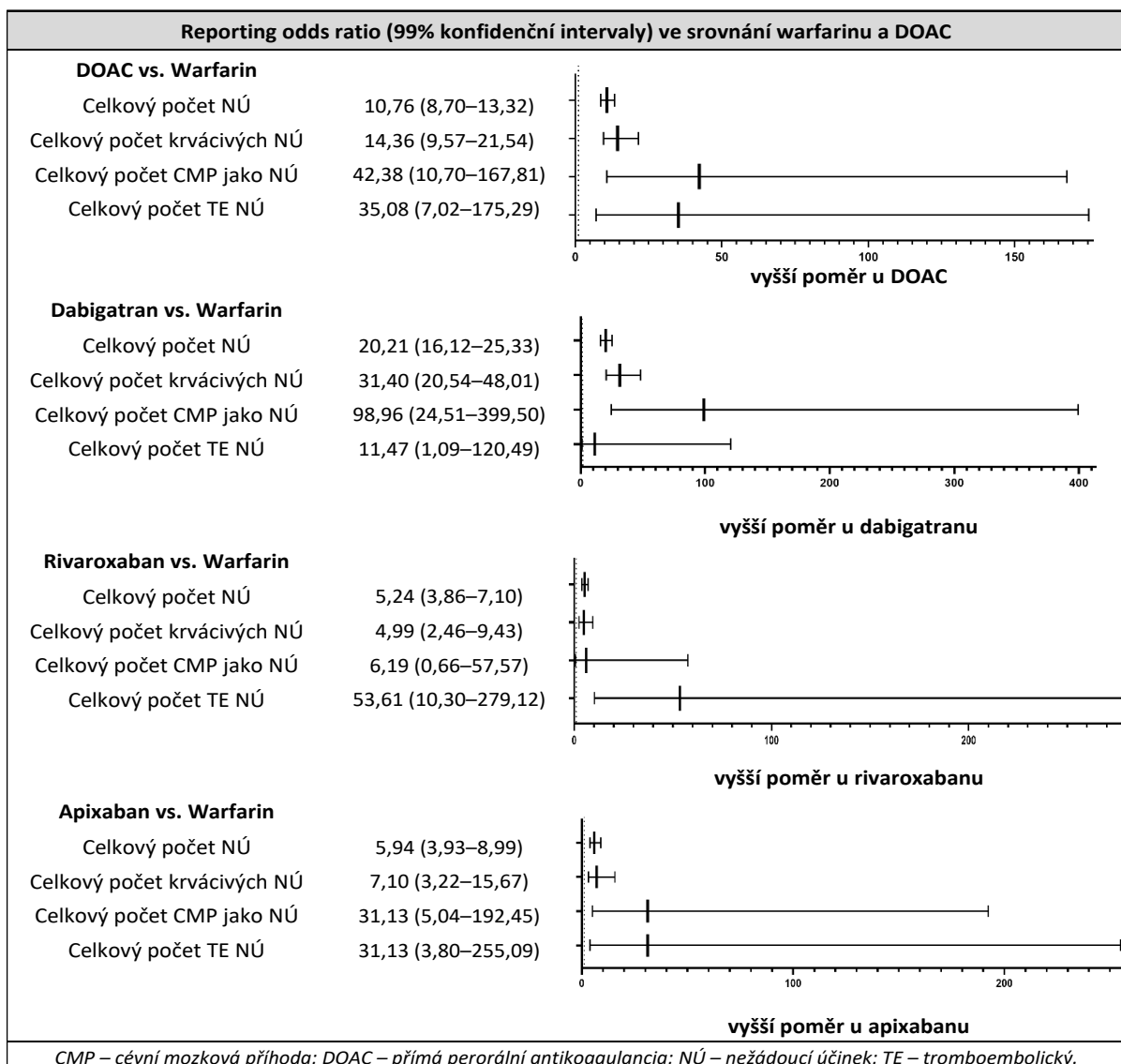
Převzato a upraveno [107].

Většina z analyzovaných hlášení (96 %) obsahovala závažné NÚ. Ze všech hlášení celkem 7 % vedlo k úmrtí pacienta, z většiny se jednalo o krvácení, TE příhody nebo koagulopatie. Nejvyšší počet hlášení NÚ vedoucích k úmrtí byl zaznamenán u dabigatranu, žádné u apixabanu. Žádná kongenitální anomálie nebyla hlášena ve spojitosti s DOAC. Naopak v jednom případě byla zachycena ageneze corpus callosum po expozici warfarinu v průběhu těhotenství. Závažné NÚ byly v grafu (Graf 9) vyjádřeny v počtu hlášení vztaženém na mDDD. Kvůli této jednotce však kongenitální anomálie, úmrtí, invalidita a ohrožení života vycházely u warfarinu jako téměř zanedbatelné hodnoty.



Graf 9: Počet hlášení obsahujících závažné nežádoucí účinky vztažený na milion definovaných denních dávek (mDDD).
Převzato a upraveno [107].

Výpočty ROR vedly k tomu, že hlášené NÚ byly signifikantně častěji spojeny s DOAC než s warfarinem ($p < 0,001$) (Obrázek 5). Stejně tak vyšší podíl NÚ byl zachycen u každého jednotlivého DOAC oproti warfarinu ($p < 0,001$). Signifikantně vyšší ROR ve smyslu výskytu krvácivých NÚ, CMP (bez určení typu) a TE NÚ bylo zachyceno u DOAC oproti warfarinu ($p < 0,001$). Stejně tak byly tyto NÚ více asociovány s každým jednotlivým DOAC ve srovnání s warfarinem. Všechna tato srovnání byla statisticky významná ($p < 0,001$) kromě počtu CMP u rivaroxabanu oproti warfarinu a počtu TE příhod u dabigatranu oproti warfarinu (Obrázek 5). Srovnáním všech třech analyzovaných DOAC byl zjištěn nejvyšší výskyt celkového počtu NÚ ($\chi^2 = 193,28$; $p < 0,001$), krvácivých NÚ ($\chi^2 = 101,87$; $p < 0,001$) a CMP ($\chi^2 = 27,93$; $p < 0,001$) u dabigatranu.



Obrázek 5: Reporting odds ratio (ROR) pro srovnání přímých perorálních antikoagulancií a warfarinu. Převzato a upraveno [107].

Výskyt NÚ v podobě TE příhod byl nejčastěji zachycen u rivaroxabanu ($\chi^2 = 5,19$), ale rozdíl oproti ostatním DOAC nebyl statisticky významný.

Výše zmíněné krvácivé, TE a ostatní NÚ, které se vyskytovaly ve více než 5 % případů, byly shrnuty ve dvou přehledových tabulkách (Tabulka 8 a Tabulka 9).

Tabulka 8: Krvácivé a tromboembolické nežádoucí účinky perorálních antikoagulancií. Převzato a upraveno [107].

	Krvácivé a tromboembolické nežádoucí účinky:	% ze všech případů
Apixaban N = 46	Krvácení	28
	Krvácivá CMP	0
	Tromboembolické příhody	7
	Ischemická CMP	2
	CMP*	7
Rivaroxaban N = 102	Krvácení	23
	Krvácivá CMP	0
	Tromboembolické příhody	13
	Ischemická CMP	1
	CMP*	1
Dabigatran N = 283	Krvácení	37
	Krvácivá CMP	0
	Tromboembolické příhody	1
	Ischemická CMP	7
	CMP*	1
Warfarin N = 241	Krvácení	24
	Krvácivé CMP	0,4
	Tromboembolické příhody	1
	Ischemická CMP	1
	CMP*	0,4

*Legenda: CMP – cévní mozková příhoda; * – cévní mozková příhoda bez uvedení typu;
N – celkový počet nežádoucích účinků hlášených na dané antikoagulancium.*

Tabulka 9: Ostatní nežádoucí účinky perorálních antikoagulancií (vyskytující se ve více než 5 % případů). Převzato a upraveno [107].

	Ostatní nežádoucí účinky	% ze všech případů
Apixaban N = 46	Poruchy kůže a podkožní tkáň (fotosenzitivita, vyrážky, alergické reakce apod.)	9
Rivaroxaban N = 102	Poruchy vědomí (slabost, únava apod.)	5
	Poruchy kůže a podkožní tkáň	5
	Gastrointestinální poruchy (dyspepsie, průjem apod.)	6
Dabigatran N = 283	Gastrointestinální poruchy	7
	Kardiovaskulární poruchy (srdeční nedostatečnost, arytmie apod.)	6
	Poruchy ledvin a močových cest	5
Warfarin N = 241	Poruchy kůže a podkožní tkáň	14
	Gastrointestinální poruchy	6
	Změny koagulačních parametrů	6

Legenda: N – celkový počet nežádoucích účinků hlášených na dané antikoagulancium.

Očekávatelné NÚ, jak již bylo zmíněno výše, představovaly ty NÚ, které jsou uvedeny v registrační dokumentaci jednotlivých OAC (SmPC). V rámci analýzy očekávatelnosti NÚ jednotlivých OAC bylo zjištěno, že 61 % NÚ u dabigatranu (z celkových 283), 54 % u rivaroxabanu (z celkových 102), 46 % u warfarinu (z celkových 241) a 44 % u apixabanu (z celkových 46) bylo klasifikováno jako očekávatelné. Určitý počet hodnocených NÚ spadl svým mechanismem spíše do kategorie selhání léčby, projevující se TE příhodami. Celkem bylo takových NÚ hlášeno 22 % u apixabanu, 19 % u rivaroxabanu, 11 % u dabigatranu a 3 % u warfarinu.

Neočekávané NÚ byly nalezeny celkem ve 46 % případů u warfarinu, 27 % u dabigatranu, 25 % u rivaroxabanu a 24 % u apixabanu. Přesný výčet neočekávaných NÚ, které byly zaznamenány při této analýze, je znázorněn v přehledu (Tabulka 10). Ostatní hlášené NÚ nemohly být zařazeny ani do očekávatelných, neočekávaných nebo k selhání léčby, jednalo se např. o NÚ nahlášené pod názvem krevní transfuze nebo léková interakce.

Analýza potenciálních lékových interakcí OAC s dalšími léčivými uvedenými v hlášení ukázala, že nejčastěji byly v těchto interakcích zapojeny warfarin a dabigatran. Warfarin rovněž zahrnoval nejširší spektrum různých potenciálně interagujících skupin léčiv. Celkem bylo v databázi Micromedex nalezeno 150 případů a v UpToDate 112 případů potenciálních interakcí s OAC (Tabulka 11).

Nejčastěji byla zachycena s OAC současně užívaná tato léčiva:

- amiodaron ve 23 případech (u dabigatranu či warfarinu),
- kyselina acetylsalicylová ve 13 případech (u všech čtyřech OAC),
- metamizol ve 13 případech (u dabigatranu, warfarinu a rivaroxabanu),
- klopidogrel v 11 případech (u dabigatranu, warfarinu a apixabanu),
- alopurinol v 9 případech (u warfarinu).

Výše vypsaná léčiva, potenciálně zvyšující riziko krvácení při léčbě OAC, byla v obou zmíněných databázích zaznamenána jako závažná/velmi závažná interakce ve shodném počtu i míře závažnosti. U dalších léčiv, která byla v hlášeních uvedena jako současně užívaná s OAC, se databáze lišily v hodnocení závažnosti interakcí, a proto nebyly takto detailněji rozebrány.

Tabulka 10: Neočekávané nežádoucí účinky perorálních antikoagulancií.

Převzato a upraveno [107].

Poruchy orgánových soustav:	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Warfarin
Kardiovaskulární systém		Infarkt myokardu (2).	Bradykardie, hypotenze, exsudativní perikarditida, komorová fibrilace, prodloužení QT-intervalu, plicní městnání, selhání oběhu (4), spasmus koronární arterie, srdeční dekompenzace, srdeční nedostatečnost, srdeční selhání (2), srdeční tamponáda, stenóza karotidy, syndrom kapilárního úniku, Tako-Tsubova kardiomyopatie, zalomení arteria carotis interna, varikózní ulcerace.	Flutter síní, hypotenze, non-STEMI infarkt myokardu, palpítace (3), pravostranné srdeční selhání, selhání oběhu.
Respirační systém	Bronchitida.	Dušnost.	Bronchopneumonie (2), hydrotorax, pneumonie, otok plic, respirační infekce, respirační nedostatečnost.	Dušnost.
Nervový systém	Dysartrie, paréza.	Hemiparéza, poruchy paměti.	Afázie, dysartrie, hemiparéza, hypestézie, obrna lícního nervu, pocit mravenčení, poruchy visu.	Bolest hlavy (3), diplopie, hemiplegie (levostranná); hydrocephalus, lokální pocit chladu, lokalizované brnění, mydriáza, pálení v očích, pálení ve rtech, porucha hybnosti jazyka, tinitus.
Gastrointestinální systém				Bolest břicha (2), bolest žaludku, gastroenteritida, gastropatie, křečovitá bolest břicha, pálení v ústech, subileus.
Muskuloskeletální systém	Bolest dolních končetin, otok dolních končetin (2).		Bolest kloubu (2), zlomenina páteře.	Bolest dolních končetin (2), bolest kloubu (3), bolest svalu, edém trupu, obtížná chůze, otok dolní končetiny (3).
Kůže a podkoží	Alopecie.	Alopecie.	Bolestivost kůže, kožní infekce, kožní vaskulitida.	Bércový vřed, fotosenzitivní toxická reakce, pruritus (2), vředovitá kůže.
Hepatobiliární systém				Hepatopatie, ikterus, koagulopatie, poškození jater (2).
Renální systém	Renální insuficience.		Oligurie.	Akutní renální selhání, černé zbarvení moči, dysurie (2), renální kolika.
Celkové poruchy	Slabost, únava.	Bezvědomí, cyanóza, dehydratace, hyponatremie, nízká saturace kyslíkem.	Azotemie, bezvědomí (2), celkové zhoršení fyzického zdraví (2), dehydratace (2), hypokalemie, malátnost, multiorgánové selhání, nadměrné pocení, ospalost, sepse, sepse s ložiskem v plicích, zánětlivá reakce.	Abnormální zápach potu, bezvědomí (4), dehydratace, horečka, hyperkalemie, hypochloremie, hyponátrémie, kóma, pyrexie neznámého původu, rabdomyolýza, únava (2), ztráta fyzické zdatnosti.

Tabulka 10 – pokračování z předchozí strany.

Poruchy orgánových soustav:	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Warfarin
Laboratorní abnormality	Abnormální D-dimery.	Abnormální INR.	Prodloužený aPTT (2) a TT, abnormální laboratorní test.	Abnormální INR a jeho kolísání (11), abnormální sérový kreatinin, prodloužený aPTT a TT, zvýšená glykemie, zvýšené zánětlivé markery.
Psychické poruchy		Delirium, sebevražedné tendence (3).	Zmatenost, zrakové halucinace.	Zmatenost (2).
Urogenitální systém		Selhání erekce, vypuzené nitroděložní tělísko.	Infekce močových cest, urosepse.	Akutní cystitida, fournierova gangréna, infekce močových cest, obstrukce močového měchýře.
Novotvary a onkologická onemocnění		Novotvar žaludku.	Maligní tumor pankreatu.	
Imunitní systém		Alergické astma.		
Krev a lymfatický systém			Hypokoagulační stav.	Anemie (2), normochromní normocytární a sideropenická anemie, sekundární anemie.
Jiné		Léková toxicita při úmyslném předávkování, pád, úmyslné předávkování (3),	Předávkování (4), rezistence měkké tkáně, toxicita opiátů, zvýšená hladina léčiva.	Expozice léčivu v těhotenství, ageneze corpus callosum, intoxikace léčivem (3), pád, parodontóza, předávkování (3), zranění hlavy, ztráta zubů.

*Každý neočekávaný nežádoucí účinek byl hlášen pouze jednou; počet opakovaně hlášených neočekávaných nežádoucích účinků je vyjádřen čísly v závorkách.
Legenda: aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; TT – trombinový čas.*

Tabulka 11: Počty hlášení na perorální antikoagulancia obsahující interakce a počty interagujících léčiv, která byla hlášena jako souběžně užívaná s antikoagulanciem. Převzato a upraveno [107].

	Micromedex	UpToDate
Apixaban (N = 26)		
Počet hlášení obsahující potenciálně interagující léčivo s OAC (v závorce počet interagujících léčiv)	5 (7)	4 (5)
Počet hlášení bez interakce	6	7
Rivaroxaban (N = 46)		
Počet hlášení obsahující potenciálně interagující léčivo s OAC (v závorce počet interagujících léčiv)	17 (22)	15 (16)
Počet hlášení bez interakce	16	18
Dabigatran (N = 122)		
Počet hlášení obsahující potenciálně interagující léčivo s OAC (v závorce počet interagujících léčiv)	38 (59)	35 (54)
Počet hlášení bez interakce	31	34
Warfarin (N = 103)		
Počet hlášení obsahující potenciálně interagující léčivo s OAC (v závorce počet interagujících léčiv)	42 (62)	27 (37)
Počet hlášení bez interakce	30	44
<i>Počet hlášení s/bez potenciálních interakcí zahrnuje pouze hlášení, kde byla uvedena další současně užívaná léčba mimo antikoagulancium. Legend: OAC – perorální antikoagulancium; N = celkový počet hlášení na dané antikoagulancium.</i>		

4.2.5. Diskuze

Tato studie přinesla přehled o farmakovigilančních datech z ČR za 13 let. Celkový počet hlášení na OAC měl rostoucí tendenci, podobně jako celkový počet hlášení NÚ přijatých SÚKL [81]. Téměř dvě třetiny všech hlášení v této studii, respektive NÚ byly spojeny s DOAC. Tento výsledek je v souladu se závěry studie Caldeira et al. [88], kde bylo celkem 78 % podezření na NÚ hlášeno ve spojitosti s DOAC. Tyto výsledky mohly být zapříčiněny jejich kratším setrváním na trhu, a tím i větší pozorností zdravotnických pracovníků směrem k bezpečnosti novějších léčiv a hlášení NÚ [104]. Na druhou stranu, nižší počet hlášení na warfarin ve srovnání s jeho vyšší spotřebou by mohl být vysvětlen sníženou vnímavostí zdravotnických pracovníků k jeho NÚ, pravděpodobně kvůli jeho dlouhodobému používání a předpokladu dostatečné klinické zkušenosti [88]. Podobně i v norské studii byla zaznamenána vyšší pozornost směrem ke sledování NÚ u novějších léčiv [104]. Jedním z dalších důvodů této skutečnosti mohlo být vnímání DOAC jako bezpečnějších antikoagulancií a jejich častější předepisování u pacientů s vyšším rizikem krvácení [104,107,158].

Díky tomu, že v posledních letech v ČR dosahoval warfarin relativně stabilní a spíše vyšší spotřeby, vyšel RR téměř jako zanedbatelný. Naopak RR byl poměrně vysoký u DOAC, hlavně u apixabanu a rivaroxabanu krátce po jejich uvedení na trh. Postupně s jejich rostoucí spotřebou RR klesal, jen u dabigatranu spíše kolísal na podobných hodnotách [107]. Nicméně hodnoty RR by měly být v této studii hodnoceny s určitým nadhledem kvůli nízkým počtům hlášení v některých letech. Jako příklad lze uvést rok 2009, kdy bylo u rivaroxabanu i dabigatranu zjištěno pouze jedno hlášení. Vztažením na mDDD však výsledný RR vyšel vyšší pro rivaroxaban.

Lékaři představovali největší skupinu osob hlásících podezření na NÚ u warfarinu i DOAC. V porovnání s lékaři relativně malý počet hlášení zaslali farmaceuti. Oproti tomu v portugalské studii hlásili ve velké míře NÚ u warfarinu hlavně farmaceuti [88]. Co se týče nízkého počtu hlášení od farmaceutů, je nutné podotknout, že lékárník ve veřejné lékárně běžně spíše nepřijde do kontaktu s pacienty se závažnými NÚ. Opakem mohou být kliničtí farmaceuti, jejichž potřebnost může být podtržena zapojením do hlášení NÚ v rámci farmakovigilance, což se i dle literatury jeví jako velmi prospěšné [159]. Je také faktem, že v ČR nese za léčbu pacienta v první řadě ošetřující lékař, který obvykle hlásí podezření na NÚ, i když je tento NÚ třeba zachycen klinickým farmaceutem [107]. Nemalý počet hlášení podezření na NÚ, který dokonce předčil farmaceuty a skupinu jiných zdravotnických pracovníků, byl přijat od pacientů. Toto zjištění je v souladu s daty SÚKL, kde byl zaznamenán rostoucí trend počtu hlášení od pacientů do roku 2018 [81]. Je známo, že se mohou informace obsažené v hlášení NÚ lišit mezi pacienty a zdravotnickými pracovníky, kteří bývají spíše objektivnější. Nicméně, obě strany mohou být velice důležité v dosažení, pokud možno, kompletního povědomí o hlášeném podezření na NÚ [107,160,161]. K této věci přispívá i SÚKL, který se snaží každé pacientské hlášení podezření

na NÚ verifikovat u ošetřujícího lékaře, případně doplnit další detaily daného případu [107]. Kvůli opakovaně chybějícím informacím o věku pacientů uvedených v hlášení nemohl být tento faktor vzhledem k výsledkům této studie diskutován. Věk hraje důležitou roli v určení správné dávky DOAC a teoreticky by mohl být i faktorem ovlivňujícím vznik NÚ [107].

Počet hlášení podezření na NÚ v ČR nebyl oproti dalším státům vysoký, ale 96 % z nich obsahovalo závažné NÚ, což je pravděpodobné v kontextu povinnosti hlásit závažné nebo neočekávané NÚ. Výsledkem studie hodnotící hlášení z databáze VigiBase a studie z Portugalska bylo 69 %, respektive 96 % hlášení se závažnými NÚ. Počet hlášení zmiňující úmrtí jako následek NÚ byl v naší studii spíše nízký a porovnatelný s dalšími výsledky (WHO: 10 %, Portugalsko: 13 %) [87,88,107]. Kongenitální anomálie nebyly v této studii zdokumentovány v žádném z hlášení na DOAC. Tato skutečnost odpovídá KI jednotlivých DOAC v těhotenství, která je uvedena v SmPC přípravků [21,22,23,107]. Jedna vrozená malformace byla hlášena u warfarinu, po jeho expozici v těhotenství, konkrétně ageneze corpus callosum. Podobné případy již byly u tohoto léčiva zachyceny, proto je kauzální souvislost pravděpodobná [107,162].

V této studii nebyly rovněž zachyceny žádné častěji se opakující závažné a neočekávané NÚ, čímž je prozatím potvrzen aktuálně známý bezpečnostní profil v ČR schválených OAC. Nicméně, hlášení některých NÚ, jako např. krvácení nebo selhání léčby vedoucí k TE příhodám, mohlo být hlášeno častěji vzhledem k obvyklé velké závažnosti těchto NÚ. Podobně jako ve výsledcích této studie, bylo ROR u krvácivých NÚ vyšší ve spojitosti s DOAC i v portugalské studii [88,107].

Na dabigatran byly hlášeny NÚ zejména v podobě GIT krvácení a GIT obtíží (např. nauzea, dyspepsie, bolest břicha), ischemické CMP a snížená funkce ledvin. Hlavně GIT obtíže a krvácení jsou v souladu s výsledky dalších studií (včetně klinického hodnocení) [85,163].

U rivaroxabanu byla ve studii McDonald et al. téměř jedna třetina NÚ krvácivých oproti 23 % v této české studii. Dále bylo také GIT krvácení u rivaroxabanu potvrzeno výsledky klinického hodnocení [86,107,164]. Na apixaban byly hlášeny hlavně GIT krvácení a kožní obtíže. GIT krvácení bylo zachyceno i jako častý NÚ ve studii Caughey et al., ale nebylo potvrzeno klinickou studií apixabanu [89,107,165].

Na dabigatran bylo nahlášeno několik různých NÚ souvisejících s kardiovaskulárním systémem, klasifikovaných jako neočekávané. Riziko koronárních příhod u dabigatranu, které bylo zaznamenáno již v klinických studiích je považováno za poněkud kontroverzní. Kvůli nejednotným dosavadním výsledkům je v této oblasti zapotřebí dalšího výzkumu, aby se tato problematika u dabigatranu řádně objasnila [107,166]. Je však nutné dále podotknout, že je zapotřebí obezřetně interpretovat informace z těchto hlášení, jelikož jedno z hlášení na dabigatran obsahovalo celkem 29 NÚ souvisejících se selháním oběhu a mohlo by tak vést k falešně pozitivnímu signálu o kardiovaskulárním riziku [107]. Co se týče ostatních NÚ kromě krvácivých a TE, v této studii byla zachycena alopecie jako podezření na NÚ u rivaroxabanu a apixabanu. Alopecie je známým NÚ u warfarinu či některých dalších

antikoagulancií, ale u DOAC ji lze považovat za neočekávaný NÚ. Je také nutné brát v potaz, že alopecie nemusí být v praxi snadno zachycena v souvislosti s podáním konkrétního léčiva. Mezi expozicí léčivu a znatelným projevem může být totiž delší doba [21,22,23,25,167]. Renální selhání již bylo zachyceno v souvislosti s DOAC i warfarinem, v této studii byly NÚ zasahující renální soustavu hlášeny u apixabanu, dabigatranu a warfarinu. Kritérium očekávatelnosti však splnil jen dabigatran, u kterého je renální selhání uvedeno v SmPC [21,166]. Dále byla publikována analýza hlášených polékových poškození jater u DOAC. Byl zde zachycen výskyt těchto NÚ u rivaroxabanu a dabigatranu [96]. V české studii byly NÚ spojené s poškozením jater hlášeny u warfarinu, dabigatranu a rivaroxabanu. V SmPC dabigatranu byly uvedeny alterace jaterních enzymů, které jsou rovněž u rivaroxabanu společně se žloutenkou, cholestázou, hepatitidou a bilirubinemií. U warfarinu je v SmPC zahrnuta elevace jaterních enzymů a cholestatická hepatitida [21,22,25]. Výskyt bolestí kloubů byl jako neočekávaný NÚ hlášen v české studii nejen u warfarinu, ale i apixabanu a dabigatranu. V souvislosti s VKA byla publikována analýza hlášení NÚ se zaměřením na nekrvácivé kloubní obtíže, jako např. artralgie od Béné J. et al., která toto riziko potvrzuje alespoň u warfarinu. Uvádí však také kazuistiky u dabigatranu, rivaroxabanu i apixabanu. Poléková bolest kloubů však může být obtížně uváděna do kauzální souvislosti s léčivem, hlavně u chronicky nemocných [98]. V této české studii nebylo zachyceno podezření na polékovou osteoporózu. Ve studii Yokoyama S. et al. byla zjištěna osteoporóza hlavně po expozici warfarinu, kazuistiky se objevily u dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu [106]. Ve studii Mattison D et al. byly zjištěny NÚ v podobě onemocnění jícnu, které ale nebyly zachyceny v ČR [99].

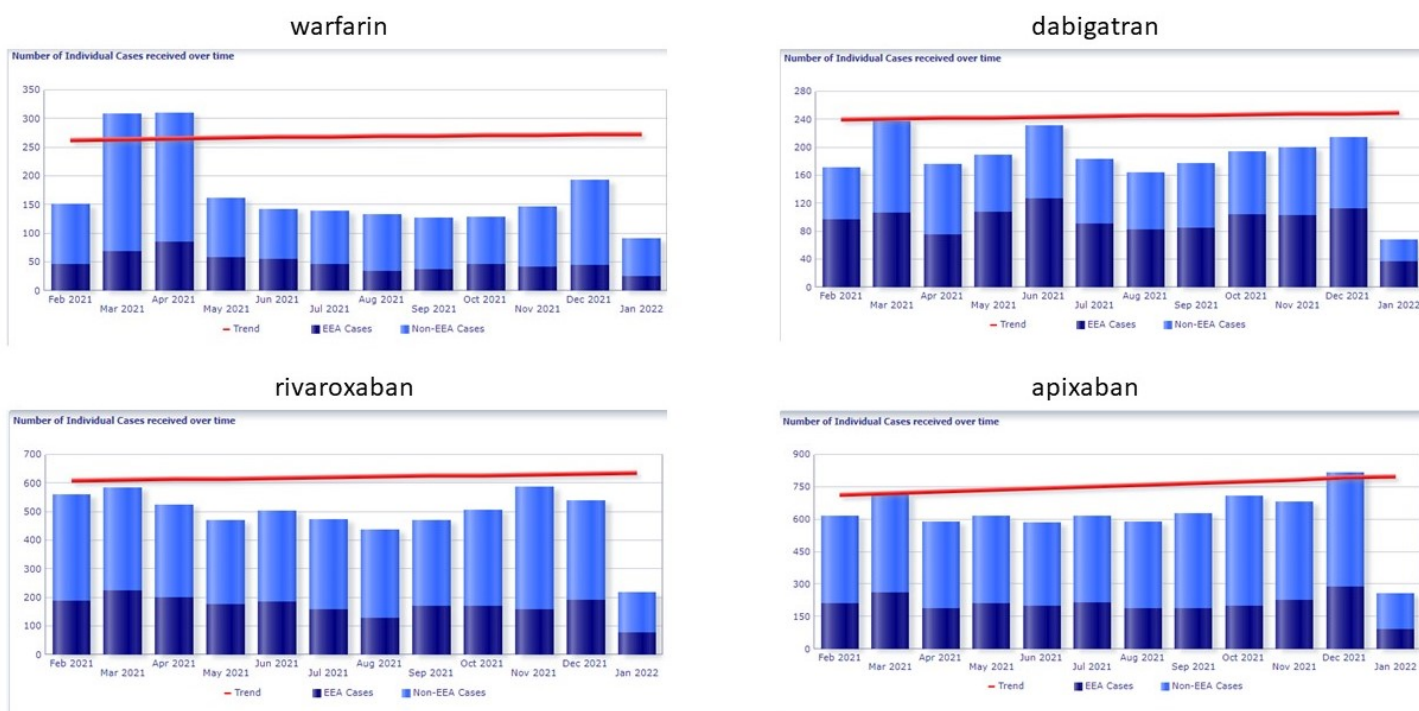
Při posuzování NÚ je nutné brát v potaz také lékové interakce, protože mohou k některým NÚ přispívat [168]. V této studii bylo nalezeno několik interakcí léčiv, ale jejich reálné přispění ke vzniku NÚ není možné zcela přesně z hlášení určit. Výsledky však ukazují, jak mohou být rozdílné jednotlivé databáze při hodnocení interakcí, a jak je důležité používat více informačních zdrojů [107]. Jako názorný příklad by mohla být uvedena interakce warfarinu a DOAC, která byla hodnocena jako závažná (*Major*) v databázi Micromedex, ale také jako středně závažná (*Moderate*) v UpToDate [169,170]. Opakovaně byla v obou těchto databázích označena potenciální interakce OAC s metamizolem (i když není uvedena v jejich SmPC). Metamizol je obecně považován za analgetikum s nižším rizikem GIT krvácení. Proto by mohl být vhodnou alternativou u antikoagulovaných pacientů, nicméně pro toto tvrzení chybí dostatečná opora v odborné literatuře [18,21,22,23,25,171].

Potenciální interakce dalších léčiv s warfarinem mohou být vnímány jako relativní, pokud jsou léčiva souběžně užívána dlouhodobě a dle INR je léčba v terapeutickém rozmezí. Ve skupině DOAC prozatím nebylo monitorování účinku natolik ověřeno, aby se dalo k podobným postupům využít.

Limitacemi této studie mohly být retrospektivní design a kvalita jednotlivých hlášení NÚ. Přestože je velkou snahou SÚKL shromáždit co největší počet hlášení společně s dodatečně získanými

informacemi, i tak mohou v hlášeních chybět údaje důležité pro zhodnocení a analýzu NÚ. Dále byl limitující nedostatek publikovaných studií z nedávné doby soustředících se na neočekávané NÚ, což mírně komplikovalo diskuzi výsledků. Vzhledem k tomu, že většina neočekávaných NÚ byla hlášena jako jednotlivé kazuistiky, není třeba je považovat za závažná rizika. Bude ale třeba dalšího sledování NÚ, a v případě jejich opakování je zkoumat jako potenciální farmakovigilanční signály. Výsledky analýzy očekávatelnosti NÚ také velmi záležely na obsahu jednotlivých dokumentů SmPC, např. SmPC dabigatranu a rivaroxabanu zmiňují i komplikace krvácivých NÚ (slabost, dušnost, selhání ledvin apod.). Tyto komplikace však nejsou zmíněny u krvácivých NÚ v SmPC warfarinu ani apixabanu, ale je pravděpodobné, že při krvácení se NÚ těchto léčiv bude projevat podobně [21,22,23,107]. Posouzení očekávatelnosti z SmPC je tímto částečně ovlivněno subjektivním hodnocením autorky této práce.

Další limitací je dostupnost dat pouze do roku 2017 (od roku 2018 došlo ke změně databáze SÚKL). Pro potenciální představu byla vybrána aktuální data z databáze EudraVigilance. Na obrázku je vidět aktuální trendy v počtu hlášení na OAC. Data z Evropy představuje tmavě modrá barva v jednotlivých grafech. Zvyšující se trend je patrný u warfarinu, rivaroxabanu a apixabanu. Vyšší počty hlášení jsou zaznamenány u DOAC, zejména u rivaroxabanu a apixabanu. Nejnovější trendy z celé Evropy jsou tedy v mírném rozporu s naší studií, kde převažoval počet hlášení na dabigatran.



Legenda: EEA – European Economic Area (tmavě modrá); Non-EEA – Non-European Economic Area

Obrázek 6: Aktuální výstupy (počty přijatých hlášení) z databáze EudraVigilance za necelý poslední rok. Převzato a upraveno [172].

Obecně bývá limitací podobných studií i nedostatečné hlášení NÚ (*under-reporting*). Jedná se obvykle o multifaktoriální, častý a obtížně odstranitelný problém, který bývá přisuzován nedostatečné motivaci jednotlivých hlásících osob, dále nedostatku jejich času nebo znalostí [173]. Pro zvýšení míry hlášení podezření na NÚ by mohla být cestou dlouhodobá edukace zdravotnických pracovníků i pacientů. Stejně tak bude důležitý další probíhající výzkum v této oblasti. Přidáváním jednotlivých hlášení na NÚ z jednotlivých států do databáze EudraVigilance se může významně pomoci zvýšit bezpečnost používaných léčiv. Je velmi pravděpodobné, že budou data ohledně NÚ u OAC v ČR dále přibývat, hlavně z důvodu jejich rostoucí spotřeby (i u nejnovějšího edoxabanu) [107].

4.2.6. Závěr

Většina z NÚ hlášených na OAC v ČR byla klasifikována jako závažné. Nejčastěji byly hlášeny NÚ krvácivého charakteru, což je v souladu s dosavadně známým bezpečnostním profilem této skupiny léčiv. Větší část hlášení byla obdržena ve spojitosti s DOAC, hlavně s dabigatranem. Data pocházející ze spontánního hlášení podezření na NÚ by měla být dále zhodnocována a posuzována regulačními autoritami v oblasti léčiv. Dále by měla být neustále poskytována odpovídající podpora pro zlepšení počtu hlášených podezření na NÚ, a to jak zdravotnickými pracovníky, tak pacienty.

5. Souhrnná diskuze

Tato disertační práce shrnuje různé aspekty terapeutické hodnoty parenterálních antikoagulancií a OAC, která jsou v současné době běžně používána v ČR. V první řadě byl vytvořen přehled nejdůležitějších informací o těchto léčivech, o jejich indikacích, KI, NÚ a rovněž o charakteristických znacích jejich použití v klinické praxi. Všechny tyto faktory uvedené v teoretické části mohou hrát roli v interpretaci výsledků praktické části, a tedy ovlivnit výstupy, které upřesňují terapeutickou hodnotu antikoagulancií. Kvůli neustálému vývoji novějších léčiv i postupů je přehodnocování terapeutické hodnoty a benefitů léčby důležité např. pro určení míry přežití, kvality života pacientů nebo lepší tolerance léčby [174].

Od druhé poloviny 20. století probíhaly první klinické studie s jedněmi z prvních antikoagulancií, UFH a warfarinem. Později byly připojeny k běžnému používání LMWH, zejména mimo nemocniční prostředí se srovnatelnou bezpečností a účinností jako UFH. Jednodušší aplikace (ve srovnání s UFH), která byla možná i v domácí péči, zvyšovala pohodlí pacientů a snižovala náklady na léčbu. Fondaparinux, který se trochu překvapivě do klinické praxe tolik významně nezapořil, byl shledán stejně účinným a bezpečným jako UFH a LMWH, hlavně z hlediska nižšího rizika nezávažných krvácení. V neposlední řadě, nejmladší skupina DOAC byla zavedena do praxe jako alespoň stejně účinná a bezpečná jako VKA, případně v kombinaci s LMWH u FS či žilního tromboembolismu. Společným trendem bylo a je hledání cest k léčivům nebo postupům, které budou mít minimálně stejnou účinnost, ale také nesporné výhody v podobě nižších rizik (např. krvácení) [175].

Jelikož se úvodní informace o antikoagulanciích vztahovaly čistě na léčiva registrovaná v ČR, lze ještě dodat, že v některých zemích jsou již používáni další zástupci jednotlivých skupin, o kterých tato práce nepojednávala. V blízké budoucnosti by však mohly ovlivnit šíři používaných antikoagulancií a spotřebu těch, které jsou nyní v klinické praxi běžné. Jedná se např. o betrixaban, nejnovější přípravek ze skupiny perorálních antagonistů faktoru Xa, který je podle Food and Drug Administration indikovaný u prevence žilního tromboembolismu v intenzivní péči [176]. V roce 2018 byla ale žádost o registraci na EMA pozastavena, kvůli nedostatečné účinnosti a většímu riziku krvácení oproti enoxaparinu, se kterým byl srovnáván [177]. Je tedy otázkou, zda bude toto léčivo v budoucnosti schváleno pro evropský trh a ovlivní situaci v trendech používání antikoagulancií v ČR, zvláště svojí specifikací pro použití u pacientů s dalšími akutními onemocněními [176].

Terapeutickou hodnotu může v budoucnu ovlivnit používání očekávaného antidota, jmenovitě andexanetu alfa. Podle SÚKL je již v ČR registrován a schválen pro použití, nicméně není prozatím obchodován. Andexanet alfa byl již zařazen např. i do doporučení pro zvládání závažných krvácivých stavů při užívání perorálních antagonistů faktoru Xa. Jeho použití je však právě limitováno jeho nedostupností nebo chybějící registrací v některých státech [7,109]. Dle výsledků této studie a dalších,

provedených napříč Evropou či USA, se spotřeba DOAC dosud orientovala směrem k převaze používání rivaroxabanu či apixabanu. Proto uvedení andexanetu do klinické praxe může přinést zvýšení bezpečnosti a odvrácení následků závažných krvácivých příhod, které mohou být v důsledku jejich vyšší spotřeby častější. Stejně tak je vhodné dodat, že ciraparantag, jako ještě univerzálnější antidotum proti účinku antikoagulancií se prozatím úspěšně posouvá fázemi klinického hodnocení. V nedávné době byly zaznamenány úspěšné výsledky klinických studií II. fáze na zdravých osobách mezi 50–75 lety, kde ciraparantag antagonizoval účinek rivaroxabanu a apixabanu [178].

Za zmínku stojí také rozšíření indikace rivaroxabanu v léčbě a prevenci žilního tromboembolismu u dětí, které nebylo do nedávné doby explicitně uvedeno v registrační dokumentaci tohoto léčiva. Ač se tyto zdravotní obtíže vyskytují v pediatrické populaci méně často než u dospělých či geriatrických pacientů, riziko TE příhod je patrně zvláště u hospitalizovaných nebo chronicky nemocných dětských pacientů. Ve studii Einstein Junior byla s rivaroxabanem srovnávána standardně používaná léčiva (VKA, LMWH, UFH a fondaparinux), kde byla zjištěna podobná účinnost a bezpečnost, jako v dospělé populaci. Na rozdíl od dospělých pacientů je ale v pediatrii nutné léčbu rivaroxabanem zahájit parenterálními antikoagulanciemi. S podobnými závěry klinických studií byl schválen pro pediatrické použití i dabigatran. V blízké budoucnosti lze také očekávat výsledky klinických hodnocení týkajících se použití apixabanu a edoxabanu u dětí [179]. V této souvislosti je v ČR nově registrován rivaroxaban a dabigatran ve formě perorální suspenze, nicméně ani jeden z těchto léčivých přípravků není v současné době obchodován [16].

V indikacích jako je prevence a léčba žilního tromboembolismu a prevence kardioembolické CMP u pacientů s FS jsou obecně preferována DOAC před warfarinem, eventuálně parenterálními antikoagulanciemi. Na druhou stranu je ale u některých onemocnění aktuálně warfarin ve srovnání s DOAC stále antikoagulanciem volby. Příkladem onemocnění, kde byla DOAC spojována s vyššími riziky oproti warfarinu, je antifosfolipidový syndrom nebo náhrady chlopní. Pro srovnání poměru benefitů a rizik u warfarinu v porovnání s DOAC je prozatím nedostatečná opora v literatuře např. u mitrální stenózy, obézních pacientů, plicní hypertenze, renálního či jaterního selhání. Konkrétně u závažného či terminálního selhání renálních funkcí se ze všech DOAC jako nejpříjemnější prozatím zdá apixaban (s nízkou mírou renální eliminace). V některých studiích srovnávajících apixaban a warfarin u závažných poruch renálních funkcí se apixaban jevil jako alespoň stejně účinný s méně závažnými krvácivými příhodami [180]. U warfarinu je ale nutné mít na paměti riziko nefropatie, které může být potencováno renální insuficiencí [181]. V nedávné době byly také publikovány výsledky randomizované klinické studie u hemodialyzovaných pacientů s FS. Rivaroxaban v redukováné dávce (10 mg) měl méně krvácivých či kardiovaskulárních příhod ve srovnání s VKA [182].

Pro závažnější formy hepatální selhání je prozatím volbou warfarin, a i když může být dosažení terapeutického rozmezí obtížné, stále je zde větší možnost monitoringu pomocí INR a postupná titrace dávek [180].

Rivaroxaban je také schválen jako antikoagulancium v sekundární prevenci po akutních koronárních syndromech v kombinaci s protidestičkovými léčivy. Je velmi pravděpodobné, že lze u DOAC z tohoto důvodu předpokládat zvyšování jejich spotřeby i na úkor antiagregancií [109,183].

V případě prevence TE příhod spojených s onkologickými onemocněními je LMWH standardem antikoagulace s benefity v účinnosti a bezpečnosti oproti VKA. Z důvodu nutnosti parenterálního podání LMWH a nevýhod léčby VKA byla DOAC zkoumána i v této indikaci. V současné době mohou být alternativou antikoagulace u onkologických pacientů i DOAC, nicméně jejich limity spočívají v riziku vzniku závažných krvácení, interakčním potenciálu s cytostatiky, limitovaných datech o bezpečnosti u pacientů s nízkou hmotností (kachexií) nebo sníženou funkcí ledvin [184].

Jak již bylo v této práci zmíněno, lze očekávat postupující stárnutí populace, se kterou souvisí i vyšší incidence a prevalence kardiovaskulárních onemocnění, včetně FS. Lze tedy předpokládat, že se antikoagulační léčba bude muset přizpůsobit pro geriatrické křehké pacienty a často bude potřebná individualizace terapeutického plánu. Tomu odpovídá i publikace nejnovějších poznatků o antikoagulaci při FS u geriatrických pacientů např. u edoxabanu [7,185].

Nemalou kapitolou je v současnosti problematika antikoagulace u onemocnění SARS-CoV2 (Covid-19). Tato celosvětová pandemie byla způsobena primárně respiračním virem, který ale může mimo jiných komplikací způsobit i závažné koagulopatie, u kterých se podle dosavadních znalostí uplatňuje antikoagulační léčba. Vzhledem k riziku potenciálních interakcí s dalšími léčivy používanými při zvládnání příznaků Covid-19 nejsou DOAC zcela vhodnou volbou. Naopak LMWH se jeví zvláště při hospitalizaci jako přínosné, navíc s výhodou rychlého podání bez nutnosti monitoringu. Dosud ale nebylo schváleno jediné antikoagulancium pro prevenci nebo léčbu koagulopatií spojených s Covid-19, takže dosavadní používání např. enoxaparinu, nadroparinu nebo UFH bylo tzv. off-label [186]. Je však otázkou do budoucna, jaký měla pandemie vliv na spotřebu antikoagulancií. Na jednu stranu bylo na antikoagulační prevenci či léčbě mnoho pacientů s Covid-19. Na druhou stranu byla po celou dobu výrazně omezena běžná péče, což mohlo snížit záchyt onemocnění či odradit pacienty od pravidelných návštěv lékaře.

Dále je třeba opakovaně zmínit změny v úhradě ze zdravotního pojištění a indikační omezení u některých DOAC v ČR. Nyní již není potřebná předchozí léčba warfarinem, komplikace spojené s užíváním warfarinu nebo jeho KI pro preskripci DOAC v prevenci kardioembolické CMP u pacientů s FS na úhradu zdravotní pojišťovny. Další změny na českém trhu také mohou nastat po uvedení generických přípravků rivaroxabanu a apixabanu na trh. Tyto léčivé přípravky jsou dle SÚKL

již registrovány, jejich obchodování však zahájeno prozatím nebylo. Stejně tak jsou v současné době registrovány biosimilární přípravky LMWH enoxaparinu, z nichž je jeden již v ČR obchodován [16].

Ze současného stavu poznání plyne, že warfarin v ČR pravděpodobně postupně přestane být dominantním OAC. S případným nástupem generických přípravků DOAC by se měla bezpečná antikoagulační léčba zlevnit a tím rozšířit jako možnost volby pro širší spektrum pacientů (zvláště když u FS nebude nutná prvotní léčba warfarinem). S těmito změnami souvisí i problematika vnímání antikoagulancí zdravotnickými pracovníky. Výzkumná skupina, jejíž je autorka této disertační práce členkou, se rovněž zabývá tematikou postojů farmaceutů k antikoagulancím a jejich názory na edukaci pacientů. Na toto téma již byla úspěšně obhájena diplomová práce [187]. Závěry této diplomové práce ukázaly, že DOAC jsou vydávána hlavně v nemocničních lékárnách a v lékárnách na poliklinikách. Zároveň vyšlo najevo, že farmaceuti byli při dispenzaci DOAC sebejistější právě ve výše zmíněných lékárnách a jejich sebejistota také statisticky významně souvisela s častější dispenzací DOAC, případně se současným poskytováním klinicko-farmaceutické péče. Sebejistota farmaceutů ovlivňovala názory a postoje farmaceutů k DOAC. Lze tedy předpokládat, že se podávání DOAC, jako antikoagulancí volby u některých indikací a s nástupem generik, stane rutinnější léčbou, která se nejspíše rozšíří více i mimo nemocniční lékárny či polikliniky. Z diplomové práce také vyplynulo, že většina farmaceutů by ocenila další vzdělávání v oblasti DOAC, což bude v nastávající situaci ještě důležitější u farmaceutů, kteří se dosud s DOAC setkávali méně [187].

V teoretické části této práce byl zpracován přehled o aktuálně používaných antikoagulancích a přehled dosud publikované literatury týkající se studií spotřeb těchto léčiv. Výše zmíněné aktuální či budoucí faktory a změny mohou ovlivnit další vývoj spotřeby léčiv v této klinické oblasti s možným vlivem na terapeutickou hodnotu. Limitací přehledu literatury je celkově malý počet publikovaných studií, který komplikuje porovnání výsledků s ČR. Dalším faktem je odlišný původ dat v ČR (dodávky léčiv distributory) oproti dalším studiím. Parenterální antikoagulancia byla analyzována pouze ve dvou z nich, přičemž jednou z nich byla studie z ČR od Malý J. et al., ke které byly doplněny výsledky v této disertační práci. Většina studií také dosud nezahrnovala nejnovější léčiva jako je edoxaban, případně betrixaban. Souhrnně lze uvést, že spotřeba antikoagulancí směřuje k používání novějších léčiv, patrně např. díky rostoucím zkušenostem a povědomí předepisujících lékařů, publikovaným DP a rozšiřování indikací [64,66]. I přes vyšší náklady na léčbu novějšími léčivy, např. ve skupině DOAC, se však tato léčiva jeví jako nákladově efektivní [64]. Navzdory tomu se obecně uvádí i časté nedostatečné používání (*underuse, undertreatment*) např. u pacientů s FS, které je může vystavovat riziku TE komplikací či úmrtí. Cestami k eliminaci těchto rizik mohou být např. edukační příležitosti pro předepisující lékaře, srozumitelné a aktuální DP, zapojení klinických farmaceutů do péče o pacienta nebo i zvyšování povědomí o onemocněních ve společnosti [188].

Dále byl v teoretické části této disertační práce zpracován přehled dostupné literatury hodnotící hlášení NÚ u antikoagulancií po jejich uvedení na trh. Podobně jako u studií týkajících se spotřeb antikoagulancií, nebyl jejich počet vysoký, zvláště u parenterálních antikoagulancií. Většina těchto studií se zabývala celkovým zhodnocením dané farmakovigilanční databáze, několik se jich zaměřilo na určitou skupinu NÚ, jako např. polékové poškození jater, polékové anemie nebo nekrvácivé kloubní obtíže. Je možná dobrou zprávou, že se dosud ve velké míře nebyly publikovány žádné závažné, neočekávané a opakující se NÚ ve spojitosti jak s novějšími, tak tradičními antikoagulancii [107].

Světově používaný systém spontánního hlášení podezření na NÚ je velmi důležitým nástrojem farmakovigilance léčiv a tím přispívá k povědomí o jejich bezpečnosti. Problematické může být nedostatečné hlášení (tzv. *under-reporting*), kdy se uvádí, že je hlášeno přibližně 5–10 % závažných NÚ, a ještě méně nezávažných NÚ [189]. Ve studii, jejíž výsledky byly představeny v rámci praktické části této práce, převážně hlásili podezření na NÚ lékaři, pacienti a méně farmaceuti [107]. Zdravotničtí pracovníci, kteří by tato podezření na NÚ měli hlásit povinně, mohou být limitováni určitými překážkami pro tuto činnost. Příkladem farmaceuty udávaných překážek může být nedostatek času, pochybnosti o závažnosti NÚ nebo vnímání NÚ jako dostatečně známého, než aby byl hlášen. Opačně, za výhody a podporu aktivního hlášení mohou být považovány např. školení ohledně způsobu a postupu při hlášení, finanční ohodnocení nebo přístup k informačním technologiím usnadňujícím hlášení (např. méně administrativní zátěže) [189,190]. Spolupodílení se pacientů na systému hlášení může být posilou pro hlášení podezření na NÚ, může přispět k vyšší bezpečnosti léčby a zároveň ušetřit náklady vynaložené na zdravotní péči [161,189,190]. Na druhou stranu spontánní hlášení může poskytovat zajímavé informace, ale není jediným zdrojem farmakovigilančních dat. Je také otázkou, zda je důležité hlásit jakékoliv podezření na NÚ, nebo jen ta, která splňují kritéria závažnosti. Data v naší studii byla hodnocena do roku 2017. Od roku 2018 došlo ke změně ve shromažďování hlášení podezření NÚ a databáze SÚKL. Je tedy pravděpodobné, že se metodika mírně změnila a optimalizovala. Při analýze hlášení z databáze SÚKL byla rovněž provedena dodatečná analýza souběžně s OAC užívaných léčiv, uvedených v hlášeních. Jak bylo zmíněno ve výsledcích této analýzy, některé rizikové kombinace se v hlášeních vyskytovaly, např. DOAC s warfarinem nebo s protidestičkovými léčivy. Výše zmíněné změny, tedy změny v indikačních omezeních DOAC by mohly vést k eliminaci těchto rizikových kombinací. Ke snížení rizika podávání nevhodných kombinací s DOAC by mohl také pomoci sdílený lékový záznam, který je v ČR již od roku 2020 dostupný [191]. DOAC jsou totiž obvykle předepisována lékaři specialisty a pacienti jsou současně také v péči dalších lékařů, čímž se riziko nevhodné preskripce může zvyšovat. Nevýhodou lékového záznamu je nedostupnost informací ohledně užívání volně prodejných léčiv, které mohou bezpečnost léčby OAC také ovlivnit.

V závěru teoretické části disertační práce byl sepsán přehled literatury hodnotící adherenci k léčbě OAC u pacientů s FS. V tomto přehledu bylo srovnání nalezených studií velmi obtížné vzhledem k jejich

rozmanitosti. V době zpracovávání přehledu byly apixaban a edoxaban teprve krátce na trhu, a proto se jimi mnoho studií nezabývalo. Jelikož neexistuje žádná jasně preferovaná metoda měření adherence k léčbě, nalezené studie se lišily i co se týče použitých metod. Časté byly studie hodnotící databáze preskripce či dispence, kvantifikující adherenci k léčbě pomocí PDC nebo MPR. Dále byly zastoupeny studie s dotazníkovým šetřením založené na měření adherence pomocí subjektivní výpovědi pacienta. V menším počtu studií bylo využito přímé měření aktivity DOAC pomocí krevních testů a méně bylo i těch, které využívaly elektronické monitorování. Faktory, které by mohly ovlivnit adherenci k léčbě OAC, jako např. věk, pohlaví či další komorbidity, nebyly jednoznačně určeny v důsledku zmíněné rozmanitosti studií. Některé pacienty mohlo v adherenci k léčbě ovlivnit riziko CMP nebo již proběhlá zkušenost s CMP či jinou kardiovaskulární příhodou. Jako adherenci podporující faktor byl zjištěn kontakt pacienta se zdravotníkem, případně edukace pacientů ohledně léčby. Naprosto nekonzistentní byly ale závěry studií ve věci ovlivnění adherence k léčbě OAC jednodávkovými a dvoudávkovými denními režimy OAC, a proto toto téma zůstalo diskutované a neuzavřené. Při hodnocení a řešení případné nízké míry adherence k léčbě OAC je také nutné vnímat rozdíly mezi OAC. Je rozdíl mezi warfarinem, kde drobné zakolísání v přístupu k užívání léčiva nemusí mít tak zásadní vliv, oproti DOAC, která mají kratší biologický poločas. Na druhou stranu, léčbu warfarinem provází více omezení (např. dietních), a proto zde může být velké riziko jejich nedodržování. Závěrem tohoto přehledu byla tendence k vyšší adherenci k léčbě rivaroxabanem a nižší u dabigatranu. Ve srovnání DOAC a VKA nebyly zjištěny jednotné závěry, ale byly zachyceny i doklady o tom, že předchozí užívání warfarinu vedlo k větší spokojenosti s DOAC [114].

Od doby publikování tohoto přehledu byly zveřejněny aktuálnější přehledové články hodnotící tuto problematiku. Kolektiv autorů Ozaki A. F. et al. zařadil do systematického přehledu a metaanalýzy k roku 2018 celkem 48 studií, z čehož plyne, že výzkum v této oblasti pokračuje. V tomto přehledu byla zjištěna spíše nedostatečná adherence k léčbě DOAC. Bylo také prokázáno zvýšené riziko kardioembolické CMP a celkové mortality u non-adherentních pacientů užívajících DOAC, což potvrzuje výše zmíněnou domněnku o možných dopadech non-adherence u DOAC oproti warfarinu. I přesto, že může být nepotřebnost pravidelného monitorování léčby u DOAC výhodou, může také svádět k nižší kontrole léčby a nižší adherenci k léčbě. V přehledu také dominovaly studie využívající měření adherence a persistence k léčbě pomocí PDC nebo MPR. Ve srovnání adherence k léčbě jednotlivými DOAC, dabigatran nadále souvisel s nižší mírou adherence k léčbě v porovnání s rivaroxabanem a apixabanem. Jako faktory vysvětlující horší výsledky dabigatranu byly uvedeny vyšší riziko GIT obtíží, specifické zacházení s lékovou formou nebo dvoudávkový režim. Dávkové režimy by ale i podle tohoto přehledu neměly mít na adherenci k léčbě zásadní vliv, protože se rivaroxaban a apixaban v míře adherence příliš nelišily. Adherence k léčbě DOAC však byla vyšší ve srovnání s VKA. Jelikož může mít

nedostatečná adherence k léčbě vliv na vývoj zdravotního stavu, je nutné, aby tato rizika vnímali zdravotničtí pracovníci pečující o antikoagulované pacienty a snažili se jim důsledně předcházet [192].

6. Souhrnný závěr

Závěrem této práce lze shrnout, že cíle byly splněny v podobě přehledu literatury týkající se spotřeby antikoagulancií, spontánního hlášení podezření na NÚ a adherence k léčbě OAC u pacientů s FS. Současně byly představeny výsledky dvou českých studií, a to analýzy spotřeby OAC a parenterálních antikoagulancií mezi léty 2007–2020, a dále analýzy spontánních hlášení podezření na NÚ u OAC mezi roky 2005–2017.

Vyšší spotřeba u parenterálních antikoagulancií byla zaznamenána u enoxaparínu a nadroparínu. Ve skupině OAC byla sice vyšší spotřeba warfarínu, v posledních letech byl ale zaznamenán její pokles na úkor zvyšování spotřeby DOAC. V případě DOAC byla jasná tendence k vyšší spotřebě rivaroxabanu následovaného apixabanem, oproti dabigatranu a edoxabanu. Podobných výsledků dosáhly i další studie, se kterými byla v této práci situace v ČR srovnávána.

Počty spontánně hlášených podezření na NÚ antikoagulancií byly spíše vyšší u DOAC a zejména u dabigatranu, a to jak v této studii, tak v dalších s touto studií srovnávaných. Tyto výsledky odpovídají vyšší pozornosti k NÚ u novějších zástupců OAC a současně s jejich zvyšující se spotřebou je možné, že bude jejich bezpečnost dále upřesňována pomocí farmakovigilančního sledování léčiv.

V případě adherence k léčbě závěry hovoří v souladu s předchozími, a sice, že vyšší adherence k léčbě byla zaznamenána v souvislosti s DOAC oproti VKA. Ve skupině DOAC pak byla adherence k léčbě vyšší spíše u rivaroxabanu a apixabanu.

Z jednotlivých dílčích přehledů a výsledků studií byl zaznamenán trend směrem k používání mladších zástupců parenterálních antikoagulancií a OAC. Starší zástupci těchto skupin však mají nesporně stále své místo v terapii či prevenci TE příhod různé etiologie z důvodu větších zkušeností s jejich dlouholetým používáním a rovněž díky širšímu spektru schválených indikací. V celé práci ale bylo diskutováno mnoho faktorů, okolností a velký počet více či méně očekávaných změn, které aktuální situaci a výsledky mohou posunout zcela jiným směrem. Je proto nutné dále pokračovat ve výzkumu v této dynamicky se rozvíjející skupině léčiv, které mohou odvrátit závažné komplikace a následky na zdraví pacientů, pokud jsou používána v souladu s aktuálními DP a medicínou založenou na důkazech. Stejně tak by tyto poměrně dynamické změny měli vnímat zdravotničtí pracovníci na všech pozicích multidisciplinárního týmu, který se věnuje péči o pacienta na antikoagulační léčbě.

Všechny aspekty zmíněné v této práci mohou, jak je vidět, ovlivňovat výslednou terapeutickou hodnotu antikoagulancií. Byly zmíněny také jisté limity, které tento výzkum mírně brzdí. Proto je třeba se také snažit pracovat na odstranění potenciálních překážek a pokračovat ve výzkumné činnosti za účelem neustálého upřesňování bezpečnosti a účinnosti antikoagulancií, jakožto léčiv s úzkým terapeutickým oknem.

Unikátnost této disertační práce tkví v tom, že je na antikoagulancia pohlíženo z různých pohledů týkající se jejich používání v klinické praxi. Práce rovněž přinesla vhled do aktuální situace ve farmakovigilančním sledování léčiv a potvrdila dosud známý bezpečnostní profil OAC. Podle osobního názoru autorky disertační práce jsou antikoagulancia velmi důležitou skupinou léčiv, kterou je nutno obezřetně používat u indikovaných pacientů. Zejména je nutné se zaměřit na neustálé sebevzdělávání v této oblasti a poznatky implementovat do optimální péče o pacienty při preskripci lékařem, dispenciaci v lékárně nebo při poskytování klinicko-farmaceutické péče. Tím může být dosaženo maximalizace účinku těchto léčiv, co nejefektivnější minimalizace rizik, a včetně podpory adherence pacienta k léčbě a jeho motivace starat se o svoje zdraví.

Výzkumná skupina, včetně autorky této práce, se antikoagulancii a terapeutikou hodnotou léčiv dlouhodobě zabývá. Výhledově je v plánu navázat na dosud získané výstupy, zejména v oblasti adherence k léčbě. V této práci totiž byla rozebrána již publikovaná rešerše na téma adherence k léčbě OAC u pacientů s FS. Tato rešerše předcházela samostatné prospektivní studii analyzující adherenci k léčbě OAC u ambulantních pacientů s FS. Zahájení této studie bylo bohužel výrazně opožděno epidemickou situací v ČR, která zpozdila sběr dat ve zdravotnických zařízeních. V současné době tato studie, která kombinuje metodu výpovědi pacienta a elektronického monitorování adherence k léčbě probíhá, ale výstupy bohužel nemohly být zařazeny do disertační práce. Dále je plánována také navazující studie zkoumající adherenci k léčbě stejnými metodami, avšak u pacientů podstupujících ablaci při FS. V souvislosti s primárními výsledky postojů a názorů farmaceutů na antikoagulační léčbu a edukaci pacientů je také v plánu rozšíření dotazníkového šetření i na další zdravotnické pracovníky (lékaře i zdravotní sestry), aby bylo dosaženo komplexního pohledu na antikoagulancia jak ze strany pacientů, tak zdravotnických pracovníků. Na základě dat z disertační práce, obohacených o výstupu z výhledově plánovaných studií bude dosaženo velmi cenných výstupů, které zajisté přispějí k další optimalizaci terapeutické hodnoty antikoagulancí.

7. Seznam tabulek, obrázků a grafů

7.1. Seznam tabulek

TABULKA 1: PŘEHLED DÁVKOVÁNÍ U JEDNOTLIVÝCH INDIKACÍ PŘÍMÝCH PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ.....	22
TABULKA 2: PŘEHLED INDIKACÍ JEDNOTLIVÝCH ANTIKOAGULANCÍ.....	24
TABULKA 3: PŘEHLED KONTRAINDIKACÍ ANTIKOAGULANCÍ ČI STAVŮ, KDY JE NUTNÁ OPATRNOST.	26
TABULKA 4: PŘEHLED VELMI ČASTÝCH A ČASTÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ANTIKOAGULANCÍ DLE REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE.	27
TABULKA 5: PŘEHLED DOSUD PUBLIKOVANÝCH STUDIÍ ZABÝVAJÍCÍCH SE SPOTŘEBOU ANTIKOAGULANCÍ K 1. 1. 2021.....	34
TABULKA 6: PŘEHLED DOSUD PUBLIKOVANÝCH STUDIÍ ZABÝVAJÍCÍCH SE HLÁŠENÍM NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ANTIKOAGULANCÍ K 30. 4. 2021.....	40
TABULKA 7: PŘEHLED LITERATURY ZABÝVAJÍCÍ SE ADHERENCÍ K LÉČBĚ PERORÁLNÍMI ANTIKOAGULANCII K LEDNU 2017.	50
TABULKA 8: KRVÁČIVÉ A TROMBOEMBOLICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ.....	70
TABULKA 9: OSTATNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ (VYSKYTUJÍCÍ SE VE VÍCE NEŽ 5 % PŘÍPADŮ).	70
TABULKA 10: NEOČEKÁVANÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ.	72
TABULKA 11: POČTY HLÁŠENÍ NA PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA OBSAHUJÍCÍ INTERAKCE A POČTY INTERAGUJÍCÍCH LÉČIV, KTERÁ BYLA HLÁŠENA JAKO SOUBĚŽNĚ UŽÍVANÁ S ANTIKOAGULANCIEM.	74

7.2. Seznam obrázků

OBRAZEK 1: VÝVOJ MĚSÍČNÍ PRESKRIPCE PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ V TEXASU MEZI LETY 2010–2015.....	32
OBRAZEK 2: JEDNOTLIVÉ RIZIKOVÉ FAKTORY PODLE TZV. CHA ₂ DS ₂ -VASC SKÓRE.	44
OBRAZEK 3: JEDNOTLIVÉ RIZIKOVÉ FAKTORY TZV. HAS-BLED SKÓRE.....	45
OBRAZEK 4: SCHÉMA PRO POSTUP PŘI ZAHAJOVÁNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY U PACIENTŮ S FIBRILACÍ SÍNÍ.....	45
OBRAZEK 5: REPORTING ODDS RATIO (ROR) PRO SROVNÁNÍ PŘÍMÝCH PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ A WARFARINU.	69
OBRAZEK 6: AKTUÁLNÍ VÝSTUPY (POČTY PŘIJATÝCH HLÁŠENÍ) Z DATABÁZE EUDRAVIGILANCE ZA NECELÝ POSLEDNÍ ROK.	78

7.3. Seznam grafů

GRAF 1: SPOTŘEBA ANTIKOAGULANCÍ MEZI LÉTY 2007–2020.....	54
GRAF 2: SPOTŘEBA HEPARINU A NÍZKOMOLEKULÁRNÍCH HEPARINŮ MEZI LÉTY 2007–2020.	55
GRAF 3: SPOTŘEBA FONDAPARINUXU MEZI LÉTY 2007–2020.	56
GRAF 4: SPOTŘEBA PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ MEZI LÉTY 2007–2020.	57
GRAF 5: PROCENTO ZE SPOTŘEBY VŠECH ANTIKOAGULANCÍ MEZI LÉTY 2007–2020 U WARFARINU A PŘÍMÝCH PERORÁLNÍCH ANTIKOAGULANCÍ.	58
GRAF 6: PROCENTO ZE SPOTŘEBY VŠECH ANTIKOAGULANCÍ MEZI LÉTY 2007–2020 U HEPARINU, NÍZKOMOLEKULÁRNÍCH HEPARINŮ A FONDAPARINUXU.....	58
GRAF 7: POČET HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ NA ANTIKOAGULANCIA V JEDNOTLIVÝCH LETECH.	66
GRAF 8: POČET HLÁŠENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIKOAGULANCÍ V JEDNOTLIVÝCH LETECH VZTAŽENÝ NA MILION DEFINOVANÝCH DENNÍCH DÁVEK (MDDD).	67
GRAF 9: POČET HLÁŠENÍ OBSAHUJÍCÍCH ZÁVAŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VZTAŽENÝ NA MILION DEFINOVANÝCH DENNÍCH DÁVEK (MDDD).	68

8. Přehled publikovaných vědeckých a odborných prací

8.1. Publikace *in extenso*

Práce publikované v časopisech s impaktním faktorem:

- Dvorackova S, Mala-Ladova K, Zimcikova E, Jirsova E, Steurbaut S, Kubena AA, Kolar J, Maly J; Spontaneous reports of adverse drug reactions related to oral anticoagulants in the Czech Republic. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2021; 43(4):948–957. IF₂₀₂₀ = 2,054.
- Maly J, Dvorackova S, Zimcikova E, Kubena AA, Kolar J, Vlcek J, Penka M, Mala-Ladova K; Patterns in anticoagulant utilization in the Czech Republic during 2007–2017. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2019; 47(2):305–311. IF₂₀₁₈=2,941.

Práce publikované v časopisech indexovaných v databázi Scopus:

- Dvořáčková S, Láďová K, Malý J, Kolář J, Penka M. Adherence k léčbě non-vitamin K perorálními antikoagulancii u nevalvulární fibrilace síní: přehled literatury. *Vnitřní lékařství* 2017; 63(10):633–639.

Práce publikované v časopisech uvedených v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice:

- Vosátka J, Dvořáčková S, Malý J, Kolář J. Revize farmakoterapie u polymorbidního geriatrického pacienta se zaměřením na rizika pádu a jejich řešení. *Praktické lékařství* 2017; 13(2e):e16–e24.
- Vosátka J, Vaňková B, Dvořáčková S, Malý J. Léčivé přípravky a doplňky stravy ovlivňující nežádoucí symptomy klimakteria. *Praktické lékařství* 2018; 14(4):162–169.

8.2. Abstrakta

- Dvorackova S, Maly J, Locatelli I, Kos M. Persistence with lipid lowering Medicines in Slovenia. Book of abstracts 11th Postgraduate and Postdoc Conference – online. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2021; (ústní sdělení, prezentující autor).
- Dvorackova S, Kolmanova E, Mala-Ladova K, Mertova T, Kolar J, Maly J. Pharmacists' attitudes to anticoagulants with focus on patients' education. Poster PP102. 49th ESCP virtual symposium on clinical Pharmacy. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2021; 43:1736–1801; (poster, prezentující autor).
- Kolmanova E, Dvorackova S, Sisakova M, Brabec M, Penka M, Kala P, Maly J, Mala-Ladova K. Electronically monitored medication adherence and behavioural patterns of direct oral anticoagulants. 25th ESPACOMP Conference: International Society for Medication Adherence 2021; Annual Meeting, online; (posterová prezentace, spoluautor).
- Dvořáčková S, Mertová T, Kolmanová E, Malá K, Malý J. Postoje a názory farmaceutů na přímá perorální antikoagulancia s důrazem na dispenzaci a úroveň edukace pacientů. Sborník abstrakt "XXIII. symposium klinické farmacie farmacie René Macha", s. 59. ISBN: 978-80-908308-0-6. XXIII. symposium klinické farmacie René Macha, Hradec Králové 2021; (ústní sdělení, prezentující autor).

- Kolmanová E, Dvořáčková S, Šišáková M, Brabec M, Penka M, Kala P, Malý J, Malá K. Analýza adherence k léčbě přímými perorálními antikoagulancii prostřednictvím elektronického monitorování a výpovědi pacienta. Sborník abstrakt "XXIII. symposium klinické farmacie farmacie René Macha", s. 69. ISBN: 978-80-908308-0-6. XXIII. symposium klinické farmacie René Macha, Hradec Králové 2021; (poster + posterová prezentace, spoluautor).
- Dvorackova S, Vankova B, Mala-Ladova K, Dusilova Sulkova S, Maly J. Analysis of drug related problems in patients after kidney transplantation. Book of abstracts 10th Postgraduate & 8th Postdoc Conference. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2020; (ústní sdělení, prezentující autor).
- Dvorackova S, Zimcikova E, Mala-Ladova K, Jirsova E, Kolar J, Maly J. Spontaneous adverse drug reactions reporting to oral anticoagulants in the Czech Republic. Book of abstracts 9th Postgraduate & 7th Postdoc Conference. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2019; (ústní sdělení, prezentující autor).
- Dvorackova S, Mala-Ladova K, Zimcikova E, Kubena AA, Jirsova E, Steurbaut S, Maly J. Analysis of spontaneous adverse drug reactions reports with oral anticoagulants in the Czech Republic. European Society of Clinical Pharmacy International Workshop 2019 in Antwerp. (poster, spoluautor).
- Vankova B, Mala-Ladova K, Dvorackova S, Dusilova Sulkova S, Maly J. Analysis of drug related problems in patients after kidney transplantation. 48th European Society of Clinical Pharmacy conference. Ljubljana. 2019; Meeting abstract: PT003; (poster a ústní sdělení, prezentující autor).
- Vaňková B, Dvořáčková S, Malá-Ládová K, Dusilová Sulková S, Malý J. Analýza lékových problémů u pacientů po transplantaci ledviny. Sborník abstraktů „XXI. symposium klinické farmacie René Macha“, ISBN: 978-80-906644-2-5. XXI. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2019; (poster, prezentující autor).
- Dvorackova S, Zimcikova E, Mala-Ladova K, Maly J, Penka M, Kolar J. Drug utilization study of anticoagulants. Book of abstracts 8th Postgraduate & 6th Postdoc Conference. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2018; (ústní sdělení, prezentující autor).
- Dvorackova S, Zimcikova E, Mala-Ladova K, Kolar J, Jirsova E, Maly J; Patterns of drug utilization and spontaneous adverse drug reactions reporting of oral anticoagulants in the Czech Republic between 2007–2016. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2018; 27(supl.2):418–419; Meeting Abstract: 914; (poster, prezentující autor).
- Dvořáčková S, Zimčíková E, Malá-Ládová K, Kolář J, Jirsová E, Malý J. Spontánní hlášení na nežádoucí účinky perorálních antikoagulancií v České republice. Sborník abstraktů „XX. symposium klinické farmacie René Macha“, s. 70. ISBN: 978-80-906644-2-5. XX. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2018; (poster, prezentující autor).
- Vaňková B, Malá-Ládová K, Dvořáčková S, Dusilová Sulková S, Malý J. Lékové problémy včetně non-adherence u pacientů po transplantaci ledvin. Sborník abstraktů "XX. symposium klinické farmacie René Macha", s. 59. ISBN: 978-80-906644-2-5. XX. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2018; (ústní sdělení, spoluautor).
- Dvorackova S, Mala-Ladova K, Kolar J, Maly J. Prevalence and determinants of medication adherence to direct oral anticoagulants in clinical practice. European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence. Dublin; Book of abstracts 2018; 56–57. Meeting abstract: 0072; (poster, prezentující autor).

- Dvořáčková S, Zimčíková E, Malá-Ládová K, Malý J, Kolář J, Penka M. Analýza spotřeby perorálních antikoagulancií v České republice. Sborník abstraktů „XIX. Sympozium klinické farmacie René Macha“, s. 62. ISBN: 978-80-906644-1-8. XIX. Sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2017; (poster, prezentující autor).

8.3. Ocenění, přehled další odborné činnosti a reprezentace fakulty

Ocenění

- Nejlepší poster v rámci odborné konference „XXI. symposium klinické farmacie René Macha“, Mikulov 2019.

Stáž

- Odborná zahraniční stáž, která proběhla ve Slovinsku, na Univerzitě v Lublani, na Farmaceutické fakultě, na Katedře sociální farmacie. Vedení stáže a odborný dohled prováděl profesor Mitja Kos M. Pharm., Ph. D. (1. 9. – 30. 11. 2020).
- Odborná stáž na Oddělení klinické farmacie v Oblastní nemocnici Náchod pod vedením PharmDr. Šárky Erbanové (dva týdny, 2019).
- Odborná stáž na Oddělení klinické farmacie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové pod vedením PharmDr. Petry Rozsivalové a PharmDr. Martiny Maříkové (jeden týden, 2018).

Další odborné činnosti

- Členka Lékového informačního centra Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové (od 2016).
- Lékárník asistent ve veřejných lékárnách (2016–2020).
- Lékárník asistent v Nemocniční lékárně Fakultní nemocnice Hradec Králové (od 2021).
- Konzultantka diplomové práce na téma analýzy spotřeb a nežádoucích účinků antidiabetik (2021).

Reprezentace a propagace fakulty

- Prezentace katedry a fakulty na Dnech otevřených dveří Farmaceutické fakulty v Hradci Králové (od 2017).
- Prezentace fakulty na akci organizované Rektoriátem Univerzity Karlovy – (Ne)zdravé Česko! A jak dál? (2020).
- Prezentace fakulty na Noci vědců (2019).
- Prezentace fakulty na Festivalu vědy (2017).

9. Přehled použité literatury

1. Matýšková M, Michalcová J, Penka M. Antitrombotika dnes. *Vnitř Lék.* 2018; 64(5):565–74.
2. Karetová D, Bultas J. Farmakoterapie tromboembolických stavů. 3. rozšířené a aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2015. Farmakoterapie pro praxi. ISBN: 978-80-7345-459-3.
3. Papastergiou J, Kheir N, Ladova K et al. Pharmacists' confidence when providing pharmaceutical care on anticoagulants, a multinational survey. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39(6):1282–90.
4. Hluší A, Slavík L, Palová M et al. Nová orální antikoagulancia – pohled hematologa. *Interní Med.* 2015; 17(4): 200–03.
5. World Health Organization, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Introduction to Drug Utilization Research, 2003. ISBN: 92-4-156234-X. Citováno 26. 7. 2021. Dostupné z: https://www.whocc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf.
6. World Health Organization. Quality Assurance and Safety of Medicines Team. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions: why health professionals need to take action. World Health Organization; 2002. Citováno: 17. 1. 2021. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67378>.
7. Steffel J, Collins R, Antz M et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021; 23:1612–76.
8. Sabaté E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva, World Health Organization, 2003.
9. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73(5):691–705.
10. Turpie AGG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis – pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2011; 105(4):586–96.
11. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. 2020 Oct 3. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Citováno: 26. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/?report=classic>.
12. Kvasnička J, Seifert B. Antitrombotická prevence a léčba v primární péči: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2018. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN: 978-80-88280-08-8.
13. Karetová D, Bultas J. Antikoagulační léčba v ambulantní praxi. *Interní med.* 2004; 6(3): 120–25.
14. UpToDate© 2021, Wolters Kluwer. Heparin (unfractionated): Drug information. Lexicomp. Citováno 15. 5. 2021. Dostupné z: <https://www.uptodate.com>.
15. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C et al. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013; 1:83–97.
16. Státní ústav pro kontrolu léčiv; Databáze léků; ATC klasifikace. Citováno 25. 1. 2022. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php.
17. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran etexilatem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř Lék.* 2015; 61(6): 66–73.

-
- 18.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Lixiana potah. tablety; datum poslední revize textu: 24. 2. 2020. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210607&tab=texts>.
- 19.** Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P et al. Farmakologie. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN: 978-80-247-5558-8.
- 20.** Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10206):1335–43.
- 21.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Pradaxa tvrdé tobolky; datum poslední revize textu: 8. 1. 2018. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029326&tab=texts>.
- 22.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Xarelto potah. tablety; datum poslední revize textu: 22. 5. 2018. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168899&tab=texts>.
- 23.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Eliquis potah. tablety; datum poslední revize textu: 11. 1. 2021. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0193747&tab=texts>.
- 24.** Witt DM, Clark NP, Kaatz S et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):187–205.
- 25.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Warfarin Orion tablety; datum poslední revize textu: 27. 1. 2020. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0094113&tab=texts>.
- 26.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Heparin Léčiva inj. roztok; datum poslední revize textu: 7. 6. 2018. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093746&tab=texts>.
- 27.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Clexane inj. roztok; datum poslední revize textu: 6. 5. 2020. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0115401&tab=texts>.
- 28.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Fraxiparine inj. roztok; datum poslední revize textu: 25. 5. 2021. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0258283&tab=texts>.
- 29.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Zibor inj. roztok; datum poslední revize textu: 19. 2. 2021. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0107605&tab=texts>.
- 30.** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o přípravku; Arixtra inj. roztok; datum poslední revize textu: 21. 3. 2007. Citováno 25. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0026409&tab=texts>.
- 31.** Heparin. IBM Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 4. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 32.** UpToDate© 2021, Wolters Kluwer. Enoxaparin: Drug information. Lexicomp. Citováno: 12. 7. 2021. Dostupné z: <https://www-uptodate-com>.

-
- 33.** Enoxaparin. Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 13. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 34.** Nadroparin. Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 13. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 35.** UpToDate© 2021, Wolters Kluwer. Fondaparinux: Drug information. Lexicomp. Citováno: 13. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.uptodate-com>.
- 36.** Fondaparinux. Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 13. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 37.** Warfarin. Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 13. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 38.** Dabigatran. Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 13. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 39.** UpToDate© 2021, Wolters Kluwer. Rivaroxaban: Drug information. Lexicomp. Citováno: 13. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.uptodate-com>.
- 40.** Rivaroxaban. Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 13. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 41.** Apixaban. Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 13. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 42.** UpToDate© 2021, Wolters Kluwer. Apixaban: Drug information. Lexicomp. Citováno: 13. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.uptodate-com>.
- 43.** Apixaban. Micromedex® Solutions. Greenwood Village, Truven Health Analytics. Citováno 13. 7. 2021. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 44.** UpToDate© 2021, Wolters Kluwer. Possible contraindications to anticoagulation. Citováno 26. 7. 2021. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F107527&topicKey=CARD%2F1031&source=see_link.
- 45.** Briggs GG, Freeman RK. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 2014; 10th Edition. Citováno 20. 7. 2021. Dostupné z: <https://wolterskluwer.vitalsource.com/#/books/9781469887449/>.
- 46.** UpToDate© 2021, Wolters Kluwer. Warfarin: Drug information. Lexicomp. Citováno: 15. 5. 2021. Dostupné z: <https://www.uptodate-com>.
- 47.** Daughety MM, Zilberman-Rudenko J, Shatzel JJ et al. Management of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. *Obstet Gynecol Surv.* 2020; 75(3):190–98.
- 48.** Nicolas D, Nicolas S, Hodgens A, Reed M. Heparin Induced Thrombocytopenia. 2020 July 13. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Citováno: 15. 5. 2021. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482330/>.
- 49.** Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klin Farmakol Farm.* 2006; 20: 219–22.
- 50.** Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB et al. Drug utilization research. *Methods and Applications.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2016. ISBN: 9781118949788.

-
51. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S et al. *Pharmacoepidemiology*, 6th Edition. Wiley-Blackwell. 2019. ISBN: 978-1-119-41342-4.
52. Polk RE, Fox C, Mahoney A et al. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(5): 664–70.
53. Kallen MC, Natsch S, Opmeer BC et al. How to measure quantitative antibiotic use in order to support antimicrobial stewardship in acute care hospitals: a retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(2):347–55.
54. Araujo da Silva AR, Jaszkowski E, Schober T et al. Patterns of antimicrobial consumption in neonatal and pediatric intensive care units in Germany and Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(2):249–55.
55. Willis CD, McNeil JJ, Cameron PA et al. Monitoring drug safety with registries: useful components of postmarketing pharmacovigilance systems. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65(2):121–25.
56. Adelborg K, Grove EL, Sundbøll J et al. Sixteen-year nationwide trends in antithrombotics drug use in Denmark and its correlation with landmark studies. *Heart*. 2016; 102(23):1883–89.
57. Colacci M, Tseng EK, Sacks CA et al. Oral Anticoagulant Utilization in the United States and United Kingdom. *J Gen Intern Med*. 2020; 35(8):2505–07.
58. Elewa H, Alhaddad A, Al-Rawi S et al. Trends in oral anticoagulant use in Qatar: a 5-year experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 43(3):411–16.
59. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med*. 2015;128(12):1300–05.
60. Ziakas PD, Kourbeti IS, Poulou LS et al. Medicare part D prescribing for direct oral anticoagulants in the United States: Cost, use and the "rubber effect". *PLoS One*. 2018; 13(6):e0198674.
61. Gao L, Tadrous M, Knowles S et al. Prior Authorization and Canadian Public Utilization of Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Healthc Policy*. 2017 Nov; 13(2):68–78.
62. Urbaniak AM, Strøm BO, Krøntveit R, Svanqvist KH. Prescription Patterns of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Across Indications and Factors Associated with Their Increased Prescribing in Atrial Fibrillation Between 2012–2015: A Study from the Norwegian Prescription Database. *Drugs Aging*. 2017; 34(8):635–45.
63. Schuh T, Reichardt B, Finsterer J et al. Age-dependency of prescribing patterns of oral anticoagulant drugs in Austria during 2011–2014. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(3):447–51.
64. Wong SL, Marshall LZ, Lawson KA. Direct oral anticoagulant prescription trends, switching patterns, and adherence in Texas Medicaid. *Am J Manag Care*. 2018; 24(8 Spec No.):SP309–14.
65. Pottgård A, Grove EL, Hellfritsch M. Use of direct oral anticoagulants in the first year after market entry of edoxaban: A Danish nationwide drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 27(2):1–8.
66. Maly J, Dvorackova S, Zimcikova E et al. Patterns in anticoagulant utilization in the Czech Republic during 2007–2017. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 47(2):305–11.
67. Kirley K, Qato DM, Kornfield R et al. National trends in oral anticoagulant use in the United states, 2007–2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(5):615–21.
68. Hanemaaijer S, Sodihardjo F, Horikx A et al. Trends in antithrombotic drug use and adherence to non-vitamin K oral anticoagulants in the Netherlands. *Int J Clin Pharm*. 2015; 37(6):1128–35.
69. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG et al. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Ther*. 2015; 37(11):2506–14.

-
- 70.** Protty MB, Hayes J. Dawn of the direct-acting oral anticoagulants: trends in oral anticoagulant prescribing in Wales 2009-2015. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42(2):132–34.
- 71.** Haastrup SB, Hellfritsch M, Rasmussen L et al. Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants 2008–2016: A Danish Nationwide Cohort Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 123(4):452–63.
- 72.** World Health Organization. World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The Safety Of Medicines In Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool. 2006. ISBN: 92-4-159391-1.
- 73.** Santoro A, Genov G, Spooner A et al. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf.* 2017; 40(10):855–69.
- 74.** Fornasier G, Francescon S, Leone R et al. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(4):744–47.
- 75.** European Medicines Agency. Pharmacovigilance – post-authorization [Internet]. Citováno: 25. 1. 2022. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation>.
- 76.** Státní ústav pro kontrolu léčiv. Farmakovigilance. [Internet]. Citováno: 24. 1. 2022. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/farmakovigilance>.
- 77.** Kopečná E, Deščíková V, Vlček J, Mladá J. Adverse drug reaction reporting in the Czech Republic 2005–2009. *Int J Clin Pharm.* 2011; 33(4):683–89.
- 78.** Srba J, Descikova V, Vlcek J. Adverse drug reactions: analysis of spontaneous reporting system in Europe in 2007–2009. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(7):1057–63.
- 79.** WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Uppsala [Internet]. VigiBase: signalling harm and pointing to safer use. Citováno: 30. 7. 2021. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/#>.
- 80.** Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Zákon č. 378/2007 Sb. [Internet]. Zákony pro lidi. Citováno: 19.1.2022. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378/zneni-20220101>.
- 81.** Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informační zpravodaj, Nežádoucí účinky léčiv. 2021; 14(1).
- 82.** Jirsová E. Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené SÚKL v roce 2012. *Prakt lekaren.* 2013; 9(6):247–49.
- 83.** Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informační zpravodaj, Nežádoucí účinky léčiv. 2018; 11(1).
- 84.** Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informační zpravodaj, Nežádoucí účinky léčiv. 2020; 13(1–2).
- 85.** McDonald CJ, Kalisch Ellett LM, Barratt JD, Caughey GE. An international comparison of spontaneous adverse event reports and potentially inappropriate medicine use associated with dabigatran. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24(4):399–405.
- 86.** McDonald CJ, Kalisch Ellett LM, Barratt JD, Caughey GE. A cross-country comparison of rivaroxaban spontaneous adverse event reports and concomitant medicine use with the potential to increase the risk of harm. *Drug Saf.* 2014; 37(12):1029–35.
- 87.** Monaco L, Biagi C, Conti V 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.
- 88.** Caldeira D, Rodrigues R, Abreu D et al. Suspected adverse drug reaction reports with oral anticoagulants in Portugal: a pharmacovigilance study. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17(4):339–45.

-
- 89.** Caughey GE, Kalisch Ellett LM, Barratt JD, Shakib S. Apixaban, concomitant medicines and spontaneous reports of haemorrhagic events. *Ther Adv Drug Saf.* 2017; 8(5):157–64.
- 90.** Narum S, Solhaug V, Myhr K et al. Warfarin-associated bleeding events and concomitant use of potentially interacting medicines reported to the Norwegian spontaneous reporting system. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(2):254–62.
- 91.** Boudal P, Sommet A, Bagheri H et al. Bleedings induced by oral anticoagulants: a study of adverse drug reactions reported to Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Centre between 2003 and 2006. *Thérapie.* 2010; 65(6):567–69.
- 92.** McConeghy KW, Bress A, Qato DM et al. Evaluation of dabigatran bleeding adverse reaction reports in the FDA adverse event reporting system during the first year of approval. *Pharmacotherapy.* 2014; 34(6):561–69.
- 93.** Nathan KT, Conn KM, van Manen RP, Brown JE. Signal detection for bleeding associated with the use of direct oral anticoagulants. *Am J Health Syst Pharm.* 2018; 75(13):973–77.
- 94.** Shimada K, Hasegawa S, Nakao S et al. Adverse reaction profiles of hemorrhagic adverse reactions caused by direct oral anticoagulants analyzed using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database and the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Int J Med.* 2019; 16(9):1295–303.
- 95.** Carnovale C, Brusadelli T, Casini ML et al. Drug-induced anaemia: a decade review of reporting to the Italian Pharmacovigilance data-base. *Int J Clin Pharm.* 2015; 37(1):23–6.
- 96.** Raschi E, Poluzzi E, Koci A et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(2):285–93.
- 97.** Bielefeldt K. Ischemic Colitis as a Complication of Medication Use: An Analysis of the Federal Adverse Event Reporting System. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(9):2655–65.
- 98.** Béné J, Rousselin C, Bagheri H et al. Nonhemorrhagic joint disorders and vitamin K antagonists: an under-recognized adverse drug reaction? *Fundam Clin Pharmacol.* 2018; 32(6):663–68.
- 99.** Mattison D, Gravel C, Krewski D et al. Direct oral anticoagulants and oesophageal disorders: a pharmacovigilance analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020; 76(7):1045–47.
- 100.** European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 10-13 May 2016. 2016. Citováno 15. 8. 2021. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals-section>.
- 101.** European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals Adopted at the 14-17 May 2018 PRAC meeting. 2018. Citováno: 15. 8. 2021. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals-section>.
- 102.** Tiaden JD, Wenzel E, Berthold HK, Müller-Oerlinghausen B. Adverse reactions to anticoagulants and to antiplatelet drugs recorded by the German spontaneous reporting system. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31(4):371–80.
- 103.** Grampp G, Bonafede M, Felix T, et al. Active and passive surveillance of enoxaparin generics: a case study relevant to biosimilars. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(3):349–60.

-
- 104.** Eek AK, Strøm BO, Bakkehøi G, Stenberg-Nilsen H. Anticoagulant-associated adverse drug reactions in 2013–15. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2018; 138(12).
- 105.** Ferro CJ, Solkhon F, Jalal Z, Al-Hamid AM, Jones AM. Relevance of physicochemical properties and functional pharmacology data to predict the clinical safety profile of direct oral anticoagulants. *Pharmacol Res Perspect.* 2020; 8(3):e00603.
- 106.** Yokoyama S, Ieda S, Nagano M, et al. Association between oral anticoagulants and osteoporosis: Real-world data mining using a multi-methodological approach. *Int J Med Sci.* 2020; 17(4):471–79.
- 107.** Dvorackova S, Mala-Ladova K, Zimcikova E 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.
- 108.** Vrablík M, Marek J et al. *Markova farmakoterapie vnitřních nemocí. 5., zcela přepracované a doplněné vydání.* Praha: Grada Publishing, 2019. ISBN: 978-80-247-5078-1.
- 109.** Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021; 42(5):373–498.
- 110.** Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020; 127(1):4–20.
- 111.** Schnabel RB, Yin X, Gona P et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015; 386(9989):154–62.
- 112.** Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG et al. Oral Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1. *Eur Heart J.* 2019; 40(36):3010–12.
- 113.** Vrijens B, Heidebuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace.* 2015; 17(4): 514–23.
- 114.** Dvořáčková S, Ládová K, Malý J et al. Adherence k léčbě non-vitamin K perorálními antikoagulantii u nevalvulární fibrilace síní: přehled literatury. *Vnitr Lek.* 2017; 63(10):633–39.
- 115.** Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5): 487–97.
- 116.** Kehinde OO, Chalmers L, Bereznicki LRE. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016; (16): 349–63.
- 117.** Wilke T, Bauer S, Mueller S et al. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient.* 2017; 10(1): 17–37.
- 118.** Ladova K, Vytrisalova M, Vlcek J. Measures of adherence to therapy in patients with osteoporosis. *Osteol bull.* 2013; 18(1): 15–20.
- 119.** Lehmann A, Aslani P, Ahmed R et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36(1): 55–69.
- 120.** Verdecchia P, Molini G, Bartolini C et al. Safety of dabigatran in an elderly population: Single center experience in Italy. *Curr Drug Saf.* 2015; 10(2): 165–69.
- 121.** Schulman S, Shortt B, Robinson M et al. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(7): 1295–99.
- 122.** Marquez-Contreras E, Martell-Carlos N, Gil-Guillen V 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.

-
- 123.** Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999; 21(6):1074–90.
- 124.** De Bleser L, De Geest S, Vandenbroeck S et al. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. *Sensors (Basel).* 2010; 10(3):1652–60.
- 125.** Choi JC, Dibonaventura MD, Kopenhafer L et al. Survey of the use of warfarin and the newer anticoagulant dabigatran in patients with atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 7(3):167–77.
- 126.** Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC et al. 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.
- 127.** Castellucci LA, Shaw J, Van Der Salm K et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res.* 2015; 136(4):727–31.
- 128.** Luger S, Hohmann C, Niemann D et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention – impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Prefer Adherence.* 2015; 9:1695–1705.
- 129.** Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1):67–74.
- 130.** Knobela H, Alonsob J, Casadoc JL et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS.* 2002; 16:605–13.
- 131.** Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA et al. Validation on the simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) in renal transplant patients on tacrolimus. *Nefrologia.* 2011; 31(6):690–96.
- 132.** Hu YF; Liao JN; Chern CM et al. Identification and management of noncompliance in atrial fibrillation patients receiving dabigatran: the role of a drug monitor. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015; 38(4):465–71.
- 133.** 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):1150–57.
- 134.** 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.
- 135.** Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE 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; 215:11–13.
- 136.** Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22(11):1319–1329.
- 137.** Yao X, Abraham NS, Alexander GC 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.
- 138.** Lee PY, Han SY, Miyahara RK. Adherence and outcomes of patients treated with dabigatran: pharmacist-managed anticoagulation clinic versus usual care. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70(13):1154–61.
- 139.** Zhou M, Chang HY, Segal JB et al. Adherence to a novel oral anticoagulant among patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015; 10(2):165–69.
- 140.** Gorst-Rasmussen A; Skjoth F; Larsen TB et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(4):495–504.

-
- 141.** Shore S, Carey EP, Turakhia MP et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J.* 2014; 167(6):810–17.
- 142.** McHorney CA, Peterson ED, Laliberte F et al. Comparison of Adherence to Rivaroxaban Versus Apixaban Among Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Ther.* 2016; 38(11):2477–88.
- 143.** Al-Khalili F, Lindstrom C, Benson L. Adherence to anticoagulant treatment with apixaban and rivaroxaban in a real-world setting. *Clin Trials Regul Sci Cardiol.* 2016; 18:1–4.
- 144.** Inoue H, Uchiyama S, Atarashi H et al. Post-marketing surveillance on the long-term use of dabigatran in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: Preliminary report of the J-dabigatran surveillance. *J Arrhythm.* 2016;32(2):145–50.
- 145.** Polymeris AA, Traenka C, Hert L 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.
- 146.** Ho JC, Chang AM, Yan BP et al. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention with atrial fibrillation: experience in Hong Kong. *Clin Cardiol.* 2012; 35(12):40–45.
- 147.** Hanon O, Chaussade E, Gueranger P et al. 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.
- 148.** Michel J, Mundell D, Boga T et al. Dabigatran for anticoagulation in atrial fibrillation – early clinical experience in a hospital population and comparison to trial data. *Heart Lung Circ.* 2013; 22(1):50–55.
- 149.** Kilickiran Avci B, Vatan B, Ozden Tok O 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.
- 150.** Český statistický úřad. Aktuální populační vývoj v kostce. Citováno: 14. 10. 2021. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/aktualni-populacni-vyvoj-v-kostce>.
- 151.** Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012; 379(9828):1835–46.
- 152.** Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 61(1):9–82.
- 153.** World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. CI5PLUS: Cancer incidence in five continents time trends. Citováno: 28. 10. 2021. Dostupné z: <https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>.
- 154.** Mengiardi S, Tsakiris DA, Molnar V et al. Impact of pharmaceutical care on self-administration of outpatient low-molecular-weight heparin therapy. *Pharmacol Pharm.* 2014; 5(4):372–85.
- 155.** Česká společnost pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Doporučené postupy a stanoviska – Opatření k snížení rizika žilního tromboembolizmu u hospitalizovaných nemocných. Citováno: 28. 10. 2021. Dostupné z: <https://csth.cz/doporucene-postupy/>.
- 156.** National Institute for Health and Care Excellence Guidance. NICE guideline 92 (update guideline 89). Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. Citováno: 28. 10. 2021. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>.
- 157.** Kundu A, Sardar P, Chatterjee S et al. Minimizing the Risk of Bleeding with NOACs in the Elderly. *Drugs Aging.* 2016; 33(7):491–500.

-
- 158.** Gremmel T, Niessner A, Domanovits H, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with an increased risk of bleeding. *Wien Klin Wochenschr.* 2018; 130(23–24):722–34.
- 159.** Fornasier G, Taborelli M, Francescon S et al. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(4):795–802.
- 160.** Rolfes L, van Hunsel F, Wilkes S et al. Adverse drug reaction reports of patients and healthcare professionals—differences in reported information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24:152–58.
- 161.** Kampichit S, Pratipanawat T, Jarernsiripornkul N. Confidence and accuracy in identification of adverse drug reactions reported by outpatients. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40:1559–67.
- 162.** Raghav S, Reutens D. Neurological sequelae of intrauterine warfarin exposure. Review. *J Clin Neurosci.* 2007; 14(2):99–103.
- 163.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139–51.
- 164.** Patel MR, Mahafey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:883–91.
- 165.** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:981–92.
- 166.** Raschi E, Bianchin M, Ageno W, De Ponti R, De Ponti F. Adverse events associated with the use of direct-acting oral anticoagulants in clinical practice: beyond bleeding complications. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126:552–61.
- 167.** Watras MM, Patel JP, Arya R. Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature. *Drugs Real World Outcomes.* 2016; 3:1–6.
- 168.** Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J.* 2011; 52:604–14.
- 169.** Micromedex® Healthcare Series. Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; Greenwood Village. Drug interactions. Citováno 30. 10. 2020. Dostupné z: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- 170.** UpToDate 2021, Lexicomp® Drug Interactions, Wolters Kluwer. Citováno 30. 10. 2020. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/drug-interactions>.
- 171.** Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C et al. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract.* 2017; 17(3):402–08.
- 172.** European Medicines Agency, EudraVigilance – European Database of suspected adverse drug reaction reports. [Internet]. Citováno: 24. 1. 2022. Dostupné z: <https://www.adrreports.eu/en/index.html>.
- 173.** Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf.* 2013; 36:317–28.
- 174.** Vitry AI, Shin NH, Vitre P. Assessment of the therapeutic value of new medicines marketed in Australia. *J Pharm Policy Pract.* 2013; 13(6):2.
- 175.** Hirsh J, Eikelboom JW, Chan NC. Fifty years of research on antithrombotic therapy: Achievements and disappointments. *Eur J Intern Med.* 2019; 70:1–7.

-
- 176.** Lekura J, Kalus JS. Overview of betrixaban and its role in clinical practice. *Am J Health Syst Pharm.* 2018; 75(15):1095–1102.
- 177.** European Medicines Agency, Medicines: Dexxiene. Citováno 1. 11. 2021. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dexxiene>.
- 178.** Ansell J, Bakhru S, Laulicht BE et al. Ciraparantag reverses the anticoagulant activity of apixaban and rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Eur Heart J.* 2021:ehab637.
- 179.** Boženková E, Souček M. Rivaroxaban v léčbě a prevenci recidivy žilního tromboembolismu u dětí. *Vnitr Lek.* 2021; 67(3):165–68.
- 180.** Wadsworth D, Sullivan E, Jacky T et al. A review of indications and comorbidities in which warfarin may be the preferred oral anticoagulant. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46(3):560–70.
- 181.** de Aquino Moura KB, Behrens PMP, Pirolli R et al. Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2019; 12(3):400–07.
- 182.** De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(6):1474–83.
- 183.** Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14):1319–30.
- 184.** Wojtukiewicz MZ, Skalić P, Tokajuk P et al. Direct Oral Anticoagulants in Cancer Patients. Time for a Change in Paradigm. *Cancers (Basel).* 2020; 12(5):1144.
- 185.** Okumura K, Akao M, Yoshida T et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 383(18):1735–45.
- 186.** Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2021; 47:100761.
- 187.** Mertová T. Postoje farmaceutů k přímým perorálním antikoagulantům. Diplomová práce. 2021. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.
- 188.** Hsu JC, Freeman JV. Underuse of Vitamin K Antagonist and Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Contemporary Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 104(2):301–10.
- 189.** Laven A, Schmitz K, Franzen WH. Reporting adverse drug reactions: contribution, knowledge and perception of German pharmacy professionals. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(4):842–51.
- 190.** Cheema E, Haseeb A, Khan TM et al. Barriers to reporting of adverse drugs reactions: a cross sectional study among community pharmacists in United Kingdom. *Pharm Pract (Granada).* 2017; 15(3):931.
- 191.** Státní ústav pro kontrolu léčiv. eRecept – oficiální stránky. [Internet]. Lékový záznam a evidence očkování. Citováno: 24. 1. 2022. Dostupné z: <https://www.epreskripce.cz/sdileny-lekovy-zaznam>.
- 192.** Ozaki AF, Choi AS, Le QT 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):e005969.