

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



Analýza adherence pacientů k léčbě DOAC IV

Analysis of patient adherence to treatment by DOAC IV

Diplomová práce

Leona Strnadová

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

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Eliška Kolmanová, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Hradec Králové 2025

Prohlášení

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

V Hradci Králové

Leona Strnadová

Dne

Podpis

Poděkování

Velmi ráda bych poděkovala vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Elišce Kolmanové, Ph.D. a konzultantce PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D. za pomoc, odborné rady a cenné vedení při jejím zpracování. Dále bych chtěla poděkovat lékařům a zdravotním sestřám z Fakultní nemocnice Brno, řešitelskému týmu Katedry sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a ostatním účastníkům tohoto projektu. Velké poděkování patří také mé rodině a přátelům za jejich neustálou podporu, trpělivost a pochopení nejen při psaní diplomové práce, ale i během celého studia.

Obsah

Abstrakt	6
Abstract	8
Seznam pojmů a zkratk	10
1 Úvod a cíle	11
2 Teoretická část	12
2.1 Metodika rešerše	12
2.2 Antikoagulancia	12
2.3 Nepřímá perorální antikoagulancia	14
2.3.1 Warfarin	14
2.3.1.1. Charakteristika léčiva	15
2.3.1.2. Farmaceutická péče	19
2.3.1.3. Limitace a benefity warfarinu vnímané zdravotnickými profesionály	22
2.4 Přímá perorální antikoagulancia	22
2.4.1 Dabigatran	22
2.4.1.1. Charakteristika léčiva	22
2.4.2 Xabany	25
2.4.2.1. Charakteristika léčiv	25
2.4.3 Dostupnost DOAC	27
2.4.4 Farmaceutická péče	27
2.4.5 Limitace a benefity DOAC vnímané zdravotnickými profesionály	30
2.5 Postoje a názory pacientů k perorálním antikoagulanciím	30
2.5.1 Limity a benefity warfarinu z pohledu pacientů	34
2.5.2 Limity a benefity DOAC z pohledu pacientů	35
3 Praktická část	37
3.1 Metodika	37
3.2 Výsledky	40
3.2.1 Sociodemografické údaje a aspekty chování pacientů ve vztahu k DOAC	40
3.2.2 Obecné názory pacientů na DOAC	46
3.2.3 Benefity a limity DOAC vnímané pacienty	47
3.2.4 Dotazník BMQ antikoagulační léčby	50
3.3 Diskuse	52
4 Závěr	60
Seznam obrázků	61
Seznam tabulek	62

Seznam grafů.....	63
Použitá literatura.....	64

Abstrakt

Analýza adherence pacientů k léčbě DOAC IV

Autor: Leona Strnadová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Eliška Kolmanová, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutické fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cíl: Prevalence fibrilace síní (FiS) a tromboembolické nemoci (TEN) celosvětově roste. S prodlužující se střední délkou života můžeme očekávat, že tento trend bude mít trvalejší charakter. V prevenci TEN u pacientů s FiS jsou zlatým standardem perorální antikoagulační léčby – warfarin a přímá perorální antikoagulační léčba (DOAC; Direct Oral Anticoagulant). Cílem této práce bylo analyzovat postoje a názory pacientů, kteří v minulosti užívali warfarin, na jejich současnou antikoagulační terapii DOAC. Dále bylo cílem blíže specifikovat vnímané benefity a limity současné léčby a hodnotit aspekty chování pacientů s možným vlivem na antikoagulační terapii.

Metodika: Diplomová práce je součástí projektu zaměřeného na adherenci pacientů k terapii DOAC realizovaného mezi lety 2020 až 2022 na interní kardiologické ambulanci Fakultní nemocnice Brno. Do prospektivní studie byli zahrnuti pacienti ve věku 18 let a starší, s diagnózou FiS, léčení DOAC (dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem) v minimální délce 3 měsíce. Nástrojem pro analýzu dat této části práce byly dotazníky vyplňované formou strukturovaných rozhovorů pacienta s farmaceutem. Časovou osu studie tvořila iniciační schůzka při vstupu pacienta do studie, následovaná dotazníky vyplňovanými po 3 a 6 měsících. Součástí dotazníků hodnotících postoje a zkušenosti pacientů s terapií DOAC byl validovaný dotazník BMQ-CZ (Beliefs about Medicines Questionnaire, česká verze). Retrospektivně byla data doplněna ze zdravotnické dokumentace pacientů. Výsledky byly analyzovány pomocí deskriptivní statistiky.

Výsledky: Pro analýzu dat byly k dispozici výpovědi 71 respondentů, jejichž průměrný věk byl $73,4 \pm 8,0$ let, přičemž 41 (57,7 %) z nich byli muži. Z výsledků vyplynulo, že 56 (78,9 %) pacientů se cítilo spokojenější při léčbě DOAC než warfarinem. Hlavními uváděnými benefity DOAC byly nižší frekvence návštěv lékaře a méně odběrů krve. Většina respondentů žádné limity léčby DOAC nevnímala, ke zmiňovaným patřil výskyt nežádoucích účinků a snížená frekvence kontrol. Z hodnocení BMQ vyplývá, že pacienti považovali současnou léčbu za potřebnou a měli z užívání DOAC minimální obavy (NCD, Necessity-Concerns Differential = 2,12).

Závěr: Většina pacientů byla spokojenější s léčbou DOAC než s warfarinem. Vnímání potřebnosti léčby DOAC převyšovalo případné obavy. Výsledky práce mohou přispět k lepšímu pochopení faktorů ovlivňujících adherenci pacientů k perorální antikoagulační léčbě.

Klíčová slova: perorální antikoagulace, DOAC, warfarin, postoje, benefity, limity

Abstract

Analysis of patient adherence to treatment by DOAC IV

Author: Leona Strnadová

Tutor: PharmDr. Eliška Kolmanová, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction and aims: The prevalence of atrial fibrillation (FiS) and thromboembolic disease (TEN) is increasing worldwide. With the rising average life expectancy, this trend is expected to become more persistent. In the prevention of TEN in patients with FiS, the gold standard is oral anticoagulants – warfarin and direct oral anticoagulants (DOAC). The aim of the thesis was to analyze the attitudes and perceptions of patients with a history of warfarin use toward their current DOAC therapy. The study further sought to specify the perceived benefits and limitations of this treatment and to assess patient behaviors potentially influencing anticoagulant therapy.

Methods: This thesis is part of a project focused on patient adherence to DOAC therapy, conducted between 2020 and 2022 at the Internal Cardiology Outpatient Clinic of University Hospital Brno. The prospective study included patients aged 18 years and older, diagnosed with FiS, and treated with DOAC (dabigatran, rivaroxaban, or apixaban) for a minimum duration of 3 months. Data were collected using questionnaires completed through structured interviews between the patient and a pharmacist. The study timeline included an initial enrollment visit followed by follow-up check-points at 3 and 6 months. Patient attitudes and experiences with DOAC therapy were evaluated using the validated czech version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ-CZ). Retrospective data from medical records were also included. The results were analyzed using descriptive statistics.

Results: Responses from 71 participants were available for analysis. The mean age was $73,4 \pm 8,0$ years, with 41 (57,7 %) being male. Results showed that 56 (78,9 %) patients reported greater satisfaction with DOAC therapy compared to warfarin. The most commonly cited benefits of DOAC were fewer doctor visits and reduced need for blood testing. Most respondents did not perceive any limitations associated with DOAC therapy; among those mentioned were the occurrence of adverse effects and reduced frequency of clinical monitoring. According to the BMQ evaluation, patients perceived the current treatment necessary and expressed minimal concerns regarding DOAC treatment (Necessity–Concerns Differential, NCD = 2,12).

Conclusions: Most patients were more satisfied with DOAC therapy than with warfarin. The perceived necessity of DOAC treatment outweighed any concerns. The findings of this study may contribute to a better understanding of factors influencing patient adherence to oral anticoagulant therapy.

Keywords: oral anticoagulation, DOAC, warfarin, attitudes, benefits, limitations

Seznam pojmů a zkratk

BMQ	Beliefs about Medicines Questionnaire
CMP	cévní mozková příhoda
cps.	kapsle
CrCL	clearance kreatininu
ČR	Česká republika
DDD/TID	definovaná denní dávka na tisíc obyvatel a den
DOAC	přímá perorální antikoagulancia (Direct Oral Anticoagulant)
FiS	fibrilace síní
g	gram
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio)
kg	kilogram
l	litr
LMWH	nízkomolekulární hepariny (low-molecular-weight heparin)
LP	léčivý přípravek
mg	miligramy
minim.	minimálně
N	denominátor
např.	například
NCD	Necessity-Concerns Differential
NÚ	nežádoucí účinek
P-gp	P-glykoprotein
pozn.	poznámka
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, Warfarin, compared with Dabigatran
tbl.	tablety
TEN	tromboembolická nemoc
VKA	antagonista vitamínu K
VKORC1	subjednotka C1 vitamínu K epoxid reduktázy
μg	mikrogramy

1 Úvod a cíle

Antikoagulancia jsou jedna z nejčastěji předepisovaných léčiv, zejména kvůli jejich zásadnímu postavení v prevenci a léčbě tromboembolických příhod. Přestože jsou spojena s určitými zdravotními riziky, jako je zvýšené riziko hemoragie, a vyžadují pravidelnou monitoraci zdravotního stavu pacientů, počet pacientů užívajících antikoagulancia neustále roste. Dle dat získaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky byly perorální antikoagulancia během roku 2023 vydány nebo podány téměř 450 000 unikátním pacientům, což ukazuje na vysoký význam těchto léčiv ve zdravotní péči [1][2][3].

Antikoagulační terapie prošla významným vývojem od objevu heparinu ve 30. letech 20. století. Jedním z milníků bylo klinické využití warfarinu, které umožnilo perorální variantu v prevenci tromboembolických nemocí (TEN). Vývoj přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) zase nabídl pacientům fixní dávkování bez nutnosti monitoringu a nižší riziko interakcí léčiva především s potravou [4][5].

Bezpečnou a účinnou farmakoterapii představuje nejen výběr správného léčiva a optimálního dávkování, ale i poučený, spolupracující, a tedy adherentní pacient. Pouze tak může léčivo dosáhnout maximálního terapeutického potenciálu a zajistit pacientovi nejvyšší možnou kvalitu života [6].

Předložená práce je součástí výzkumného projektu s názvem Prevalence a determinanty adherence k léčbě přímými perorálními antikoagulancii v klinické praxi. Obsahem navazuje na diplomové práce Kataríny Rezákové a Natálie Janáčkové.

Cílem diplomové práce je analyzovat postoje a názory pacientů, kteří v minulosti užívali warfarin, na současnou antikoagulační terapii DOAC. Dále je cílem blíže specifikovat vnímané benefity a limity současné léčby a hodnotit aspekty chování pacientů s možným vlivem na antikoagulační terapii.

2 Teoretická část

Cílem teoretické části je souhrn informací o perorálních antikoagulancích, včetně popisu základních farmakokinetických a farmakodynamických vlastností. Další části textu se věnují postojům a zkušenostem zdravotníků a pacientů s antikoagulační terapií publikovaných v odborných textech. Parenterální formy antikoagulancí, tedy nefrakcionované hepariny, nízkomolekulární hepariny (LMWH) a fondaparinux nejsou předmětem této diplomové práce.

2.1 Metodika rešerše

Pro rešeršní vypracování teoretické části byly použity online i tištěné zdroje zaměřené na perorální antikoagulancia. Online články byly vyhledávány pomocí internetových vyhledávačů Google a Google Scholar a databází Scopus, Web of Science a PubMed s využitím MeSH (Medical Subject Headings) termínů, klíčových slov a neindexovaných termínů – direct oral anticoagulant, DOAC, warfarin, adherence, attitude, views, patient, experience, perspective, benefits, risks. Klíčová slova byla zadávána samostatně i v kombinacích. Výsledné články byly seřazeny dle abstraktů a data publikace a k vhodným článkům byla vyhledána plná znění.

Jako zdroj informací byly dále použity edukační weby pro zdravotnické odborníky (proLékaře.cz), informace ze souhrnu údajů o přípravku a informace o spotřebách léčivých přípravků (LP) dostupných na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv a Národního zdravotnického informačního portálu. Také byly použity odborné interakční databáze (Micromedex®, UpToDate®, Stockley's Interactions Checker, Databáze lékových interakcí) a online verze specializovaných časopisů, z vydavatelství Solen a z jiných odborných platform, např. Medicinal Tribune, Vnitřní lékařství a Cor et Vasa.

Z tištěných zdrojů byla použita odborná literatura citovaná v příslušné kapitole.

2.2 Antikoagulancia

Antikoagulancia jsou podskupina léčiv patřící mezi antitrombotická léčiva, která navozují hypokoagulační stav a snižují krevní srážlivost. Mechanismem účinku cíleně zasahují do koagulační kaskády a tím ovlivňují aktivitu nebo koncentraci koagulačních faktorů [7][8]. Dle způsobu účinku lze antikoagulancia rozdělit na přímá a nepřímá, dle způsobu podání na parenterální a perorální. Přímá antikoagulancia inaktivují koagulační faktory přímo a jejich účinek nastupuje po perorálním podání v rámci hodin [9]. Nepřímá antikoagulancia, zastoupená na českém trhu pouze warfarinem, ovlivňují koagulaci snížením syntézy koagulačních faktorů v játrech, což se projevuje prodlevou v nástupu účinku [7][9][10].

Léčiva s antikoagulačním účinkem jsou využívána více než sto let. Jako první antikoagulačně působící látka byl využíván nefrakcionovaný heparin (počátek 20. století) následovaný warfarinem schváleným jako LP v 50. letech 20. století [4][8]. V 70. letech 20. století byly zdravotnické obci představeny LMWH, které z důvodu lépe predikovatelného farmakokinetického profilu a antikoagulačního účinku postupně nahradily nefrakcionovaný heparin [11]. V roce 2010 přišla na trh nová skupina antikoagulancií, pro perorální podání a daný mechanismus účinku nazvaná přímá perorální antikoagulancia – DOAC (direct oral anticoagulants). Tato skupina léčiv částečně překonala některé limity starších antikoagulancií, zejména nutnost pravidelného monitoringu, nabídla jednodušší dávkování a jistý komfort pro pacienty stran méně striktního dodržování dietních opatření. Na druhou stranu, i DOAC nesou rizika spojená s neadekvátním užíváním léčiva a jejich bezpečné podávání vyžaduje dodržování dávkovacích intervalů a jistých specifíků (např. vztahu k jídlu, manipulace s lékovou formou) [4][7][8].

Hlavní terapeutické použití antikoagulačně působících léčiv podaných perorálně – warfarinu a léčiv ze skupiny DOAC, konkrétně dabigatran etexilátu, apixabanu, rivaroxabanu, edoxabanu je shrnuto v tabulce 1.

Tabulka 1 Indikace perorálních antikoagulancií [12][13][14][15][16]

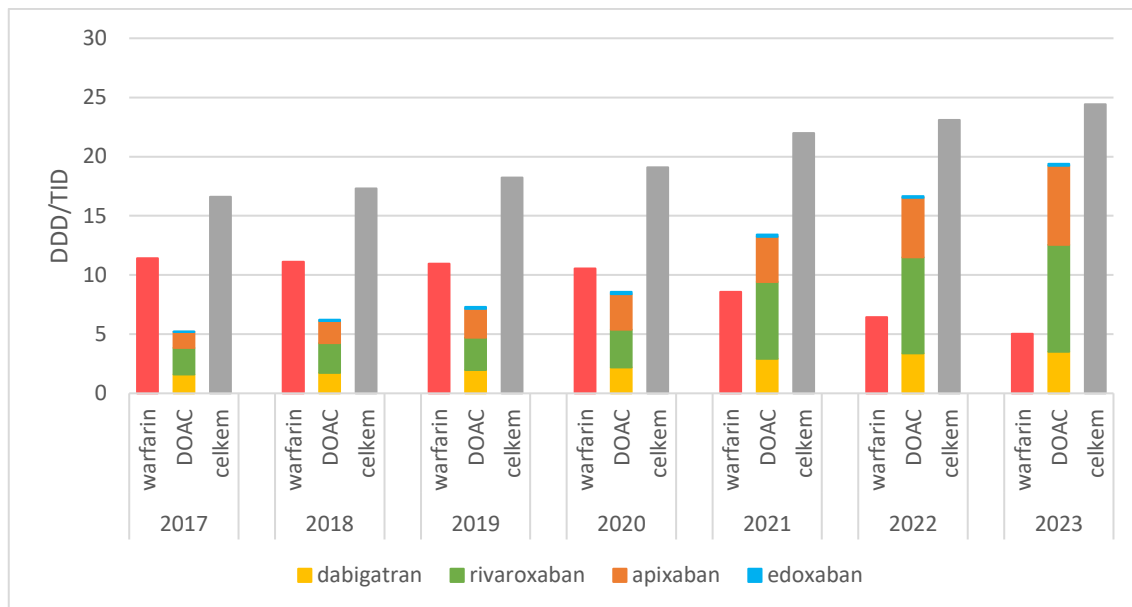
indikace	warfarin	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
léčba TEN	✓	✓	✓	✓	✓
prevence rekurence TEN	✓	✓	✓	✓	✓
prevence CMP a systémové embolizace při FIS	✓	✓	✓	✓	✓
prevence TEN při operaci nosných kloubů	✓	✓	✓	✓	X
prevence TEN u pacientů s onemocněním/náhradou srdečních chlopní	✓	X	X	X	X
sekundární prevence aterotrombotických příhod	✓	X	✓	X	X

Použité zkratky: CMP – cévní mozková příhoda, FIS – fibrilace síní, TEN – tromboembolická nemoc, X – léčivo se v indikaci nepoužívá

Antikoagulancia jsou léčiva se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací. Pro zajištění bezpečné a účinné léčby je nutné ji přizpůsobit individuálním potřebám pacienta, pečlivě zvážit její vhodnost, dostupné terapeutické alternativy i optimální dávkování pro danou indikaci. K dalším opatřením zvyšujícím bezpečnost antikoagulační terapie patří možnost monitorování plazmatických hladin a dostupnost antidot [7].

V posledních letech lze pozorovat v České republice (ČR) kontinuální zvyšování spotřeby perorálních antikoagulancií [17]. Graf 1 znázorňuje vývoj spotřeb perorálních antikoagulancií

hrazených z veřejného zdravotního pojištění na našem území formou definovaných denních dávek na tisíc obyvatel a den (DDD/TID) mezi lety 2017–2023.



Graf 1 Objemy perorálních antikoagulancií vydaných či podaných v letech 2017–2023 v ČR [3]

Data o DDD byla zpracována Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky a publikována na Národním zdravotnickém informačním portálu. Z grafu je zřejmá postupná převaha DOAC nad warfarinem, stejně jako trend rostoucí spotřeby perorálních antikoagulancií. V ČR v rámci výdeje dominuje rivaroxaban. Úhrada edoxabanu byla v ČR zavedena v roce 2017, proto jsou údaje o spotřebě perorálních antikoagulancií uvedeny od tohoto roku [3].

2.3 Nepřímá perorální antikoagulancia

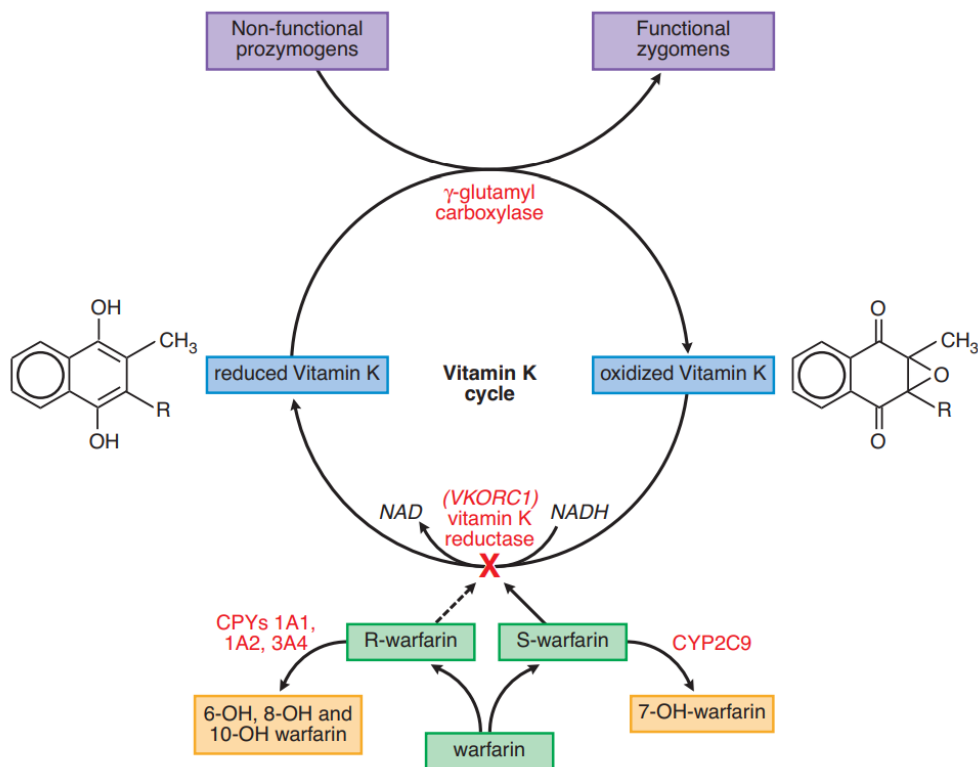
2.3.1 Warfarin

Zajímavá historie a objev warfarinu je spjat s biochemikem Karlem Paulem Linkem, který ve 30. letech minulého století vyšetřoval záhadné úmrtí skotu z několika farem obklopující jeho laboratoř na univerzitě ve Wisconsinu. Po několika letech výzkumu byl ze zkaženého sena, který způsobil smrt dobytka, vyextrahován dikumarol [4][18]. Link ve výzkumu kumarinových antikoagulancií pokračoval v naději získat účinnější látky, respektive účinnější jed na hlodavce. Warfarin (4-hydroxy-3-(3-oxo-1-fenylbutyl)kumarin) byl syntetizován v roce 1948 a pojmenován podle zkratky WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) a přípony – *arin*, což odkazuje na kumarinový původ. Jako o humánním léčivu se o warfarinu začalo uvažovat po neúspěšném pokusu vojáků spáchat sebevraždu tímto rodenticidem, kteří po podání antidota – vitamínu K – zůstali bez jakýkoliv zdravotních následků. Pro medicínské užití byl schválen ve Spojených státech amerických v roce 1954 a patří tak k nejdéle používaným léčivům moderní medicíny [8][19].

2.3.1.1. Charakteristika léčiva

Mechanismus účinku a antidotum

Warfarin patří do skupiny antagonistů vitamínu K (VKA). Blíže je mechanismus účinku warfarinu popsán na obrázku 1. Cílí na inhibici subjednotky C1 enzymu vitamín K epoxid reduktázy (VKORC1) a zabraňuje tak regeneraci vitamínu K zpět na jeho účinnou formu. Bez účinné formy vitamínu K nedochází k syntéze koagulačních faktorů II, VII, IX a X, dále i antikoagulačně působících proteinů C a S [4][19]. Při předávkování lze aktivitu VKA snadno zvrátit přísunem exogenního vitamínu K. Antidotum lze podat perorálně nebo intravenózně, v závislosti na závažnosti situace a hodnotě mezinárodního normalizovaného poměru (INR; International Normalized Ratio) [4][12].



Obrázek 1 Mechanismus účinku warfarinu [5]

Farmakokinetický profil a dávkování

Warfarin se vyskytuje ve dvou izomerních formách, přičemž S-warfarin je zhruba 2–5krát antikoagulačně účinnější než R-warfarin. Vyráběn je jako racemická směs [7][12][19]. Po perorálním podání se warfarin rychle vstřebává, biologická dostupnost přesahuje 90 % a téměř kompletně se váže na plazmatické bílkoviny, přičemž množství farmakologicky působící volné frakce léčiva kolísá mezi 0,5–3 %. Distribuční objem warfarinu činí přibližně 0,14 l/kg, prochází placentou, do mateřského mléka však nepřestupuje. K jeho eliminaci dochází skrz jaterní metabolismus (izoenzymy CYP2C9 u S-warfarinu, CYP1A2 a CYP3A4 u R-warfarinu) a z ledvin se

vylučuje ve formě neaktivních metabolitů. Pro racemickou směs se hodnota eliminačního poločasu uvádí kolem 36 hodin. Od prvního podání warfarinu trvá 5–7 dní k dosažení optimální terapeutické účinnosti, což je dáno dlouhým biologickým poločasem některých vitamin K závislých koagulačních faktorů [7][12].

Terapeutická odpověď na warfarin je poměrně variabilní. Mezi aspekty ovlivňující účinek molekuly patří interindividuální faktory jako genetický polymorfismus (např. možnost mutace VKORC1 nebo cytochromu P450), pohlaví, věk, výška a tělesná hmotnost. Mezi intraindividuální vlivy jsou řazena onemocnění organismu, lékové či potravinové interakce a variabilita v přísunu vitamínu K potravou. K dosažení terapeutického účinku warfarinu je nutný individuální přístup v dávkování u pacientů. V klinické praxi se obvykle začíná počáteční dávkou 5–10 mg denně. Účinek léčby se monitoruje pomocí hodnoty INR, na jehož základě se dávkování dále upravuje [7][12][19].

Nežádoucí účinky

Krvácení je typickým nežádoucím účinkem (NÚ) warfarinu i ostatních antikoagulačně působících léčiv. Udává se, že roční incidence krvácivých komplikací při léčbě warfarinem v rámci světové populace činí přibližně 8 %, přičemž drobné krvácení představuje asi 6 %, závažné krvácení 1 % a smrtelné přibližně 0,25 % případů [12][20][21]. Nejběžnějším projevem krvácení je krvácení do gastrointestinálního traktu a přítomnost krve v moči [20]. Vyšší opatrnost by měla být u pacientů s rizikovými faktory krvácení, mezi které se řadí věk nad 75 let, hypertenze, chronické jaterní nebo renální onemocnění, nespolupráce nemocného a nestabilita INR, popřípadě INR větší jak 3 [8][12].

Mezi další časté NÚ patří trávicí potíže (průjem, zvracení, nauzea) a hyperkoagulační stav, který se vyskytuje zejména v prvních dnech léčby. Tento stav je vyvolán kratším biologickým poločasem antikoagulačně působících proteinů C a S oproti vitamin K dependentním koagulačním faktorům, jejichž aktivaci warfarin rovněž inhibuje. Dočasně zvýšená srážlivost krve se může projevit až kumarinovou kožní nekrózou způsobenou trombózou malých cév [5][12].

Vzácné a velmi vzácné NÚ terapie warfarinem zahrnují alopecii, vyrážku, zvýšení jaterních enzymů, alergické reakce, priapismus, kalcifikaci trachey, nebo syndrom purpurových prstů [5][12].

Kontraindikace

Terapie warfarinem je kontraindikována při výskytu hypersenzitivity na účinnou nebo pomocné látky a klinicky významné, vrozené nebo získané hemoragie (hemofilie, trombocytopenie, nitrolební krvácení, krvácení do gastrointestinálního traktu nebo močových cest). Dále použití warfarinu vylučuje závažná jaterní insuficience, nekontrolovaná hypertenze, hypersenzitivita, psychické stavy typu demence, psychózy, alkoholismu, u kterých nelze zajistit bezpečné dodržování terapie, a gravidita [12][20][22].

Lékové a potravinové interakce

Warfarin má potenciál velkého množství lékových i potravinových interakcí. Ne všechny jsou považovány za klinicky významné, a ne vždy je průkaz lékové interakce důvodem k vyloučení komedikace [23].

Klasickým příkladem farmakodynamické interakce warfarinu je zvýšení rizika hemoragie současným podáním dalšího antikoagulačně nebo antiagregačně působícího léčiva či potravin s potenciálem zvyšovat krvácivé příhody [12][23][23].

Farmakokinetické interakce se mohou projevit na různých úrovních. Na úrovni absorpce interakci představuje např. současné podání s adsorbencii (aktivním uhlím nebo pryskyřicemi), v rámci distribuce může docházet ke kompetici warfarinu o vazbu na plazmatické bílkoviny (např. s kličkovými diuretiky či vybranými antiepileptiky). Farmakokinetické interakce warfarinu na úrovni metabolismu probíhají prostřednictvím indukce/inhibice izoenzymů P450, konkrétně izoenzymů CYP2C9, CYP1A2 a CYP3A4 [12][23][23][24][25].

Ke změně účinku warfarinu může docházet i vlivem změny hladiny substrátu enzymu, který warfarin antagonizuje. Užívání antibiotik může vést k dysmikrobii a následné změně v tvorbě vitamínu K střevními bakteriemi. Snížená tvorba vitamínu K může zvyšovat účinek antikoagulační terapie VKA. Naopak zvýšený příjem vitamínu K potravou účinek warfarinu snižuje [12][20].

Klinicky závažné interakce warfarinu s léčivy, doplňky stravy a potravinami jsou shrnuty v tabulce 2. Nejedná se o plný výčet, pouze přehled lékových interakcí nejčastěji zmiňovaných v odborných databázích.

Tabulka 2 Vybrané klinicky závažné farmakodynamické a farmakokinetické interakce warfarinu s léčivými, doplňky stravy a potravinami [24][25][26][27]

farmakodynamické interakce		farmakokinetické interakce	
léčivo/ farmakoterapeutická skupina	změna účinku warfarinu	léčivo/ farmakoterapeutická skupina	změna účinku warfarinu
antiagregancia (např.: ASA)	↑	azolová antimykotika (např.: ketokonazol)	↑
antikoagulancia (např.: DOAC, LMWH)	↑	antibiotika (např.: kotrimoxazol)	↑
NSA (např.: ibuprofen)	↑	antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)	↓
antidepresiva (SSRI, SNRI, TCA)	↑	antituberkulotika (rifampicin, rifabutin)	↓
		amiodaron	↑
		alopurinol	↑
		fenofibrát	↑
		inhibitory proteáz	↑ i ↓
doplňěk stravy/ fytofarmakum/ potravina	změna účinku warfarinu	doplňěk stravy/ fytofarmakum/ potravina	změna účinku warfarinu
andělíka čínská	↑	alkohol (nadměrná jednorázová konzumace, > 60 g /den)	↑
avokádo	↓	alkohol (chronická konzumace, minim. 3 měsíce)	↓
bromelain a papain	↑	brusinky	↑
česnek kuchyňský	↑	carbo medicinalis a ostatní adsorbencia (časově blízké podání)	↓
glukosamin sulfát a chondroitin sulfát/hydrochlorid	↑	granátové jablko	↑
heřmánek pravý	↑	grapefruit	↑
jinan dvoulaločný	↑	chinin, chinidin	↑
koenzym Q10	↓	cholestyramin	↓
omega-3 mastné kyseliny (> 3 g / den)	↑	kanabidiol	↑
serenoa plazivá	↑	kofein	↑
vitamin E	↑	ostropestřec mariánský	↑
vitamin K	↓	sója luštinatá (genistein, daidzein)	↓
závor lékařský	↑	tabák (cigaretový kouř)	↓
zelený čaj	↓	třezalka tečkovaná	↓
ženšen pravý	↓		

Pozn.: změna účinku: ↑ - potenciace účinku warfarinu, zvýšené riziko krvácení; ↓ - snížení účinku warfarinu
 Použité zkratky: ASA – kyselina acetylsalicylová, DOAC – přímá perorální antikoagulancia, LMWH – nízkomolekulární hepariny, minim. – minimálně, NSA – nesteroidní antiflogistikum, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA – tricyklická antidepresiva

Terapeutické monitorování léčiva

K monitorování účinku (antikoagulační aktivity) a k případné úpravě dávkování warfarinu slouží měření protrombinového času (tromboplastinový čas nebo Quickův test), který je vyjádřený hodnotou INR. Princip testu spočívá v měření rychlosti (v sekundách) tvorby krevní sraženiny při aktivaci vnější a poté společné hemokoagulační cesty. Výsledný čas se dále přepočítává na již zmíněné INR [22][28]. Hodnota INR zdravého člověka se pohybuje kolem 1 (0,8 až 1,2), u pacientů užívajících warfarin obvykle v rozmezí 2,0 až 3,0, u vysokého tromboembolického rizika cílíme k hodnotám 2,5 až 3,5. Optimální hodnota je určena individuálně dle indikace. Při zahájení terapie se měření provádí denně, dokud se nedosáhne cílové hodnoty, následně se intervaly mezi měřeními postupně prodlužují z týdenních na požadovanou měsíční frekvenci měření [12][22][28].

Dostupnost léčiva

V ČR je warfarin na současném trhu dostupný jako Warfarin Orion tbl. v síle 3 mg a 5 mg a dále jako Warfarin PMCS tbl. v síle 2 mg a 5 mg. Všechny přípravky jsou bez preskripčních a indikačních omezení [12][29].

2.3.1.2. Farmaceutická péče

Farmaceutická péče představuje systematickou a zodpovědnou činnost, jejímž hlavním cílem je optimalizace farmakoterapie, tedy maximalizace účinku a minimalizace rizik souvisejících s užíváním léčiv, a tím zajištění bezpečnosti a účinnosti léčby. U warfarinu cílí farmaceutická péče zejména na edukaci pacienta o správném způsobu užívání warfarinu, o dietních a režimových opatřeních, o nutnosti informovat lékaře o užívání warfarinu před operativním zákrokem či změnou léčby a v kontrole a případném upozornění na klinicky závažné interakce s léčivy a potravinami. Při zjištění lékových chyb by měl farmaceut zvolit jejich vhodný management [22][30][31]. Farmaceut by neměl provádět generickou substituci warfarinu, protože strukturální rozdíly mezi sodnou solí warfarinu v originálních a generických tabletách mohou ovlivnit jejich rozpustnost a farmakokinetický profil léčiva [32].

Warfarin versus léčiva

Při poskytování farmaceutické péče u pacienta s warfarinem mohou z pohledu další medikace nastat tyto případy:

- Pacient má warfarin poprvé – farmaceut by měl zhodnotit možná rizika interakcí warfarinu s dalšími užívanými léčivy, edukovat pacienta o významu a managementu pravidelného měření INR a upozornit na nutnost hlásit jakékoliv změny ve farmakoterapii lékaři. Pacienta

je nutné spravit o režimových a dietních opatřeních, o možných kožních projevech počátečního hyperkoagulačního stavu a nejčastějších NÚ [2][23][22].

- Pacient má již warfarin v chronické medikaci – cílem farmaceuta je reedukace pacienta stran správného užívání a režimových opatření. Je vhodné pacienta dotazovat, zda nezaznamenal výskyt NÚ, a zároveň pravidelně kontrolovat případné změny v jeho další medikaci stran vzniku lékových chyb [2][22].
- Pacient užívá warfarin a žádá jiné léčivo pro samoléčení menších zdravotních obtíží. Pacient patří do rizikové skupiny a tuto skutečnost je potřeba brát v potaz při používání algoritmů pro maximalizaci účinku a minimalizaci rizik [1][22][33].

Pro poskytování farmaceutické péče slouží farmaceutovi jako nástroj lékový záznam pacienta, cílená komunikace s pacientem, případná konzultace s předepisujícím lékařem.

Warfarin versus potrava vč. doplňků stravy

Dietní návyky pacienta mohou mít vliv na účinek antikoagulační terapie warfarinem, především kvůli obsahu vitamínu K ve stravě.

- **Obecné zásady stravování**
V rámci stravy je doporučeno složení potravy výrazně neměnit, ale dbát o co největší pestrost a od každého typu jídla jíst spíše menší množství. Není nutné ani vhodné dodržovat tzv. warfarinovou dietu, tedy vylučovat z jídelníčku potraviny s vyšším obsahem vitamínu K [34][35]. Denní doporučený příjem vitamínu K činí 100–150 µg [33].
- **Potraviny bohaté na vitamin K**
K potravinám s vyšším obsahem vitamínu K patří listová zelenina (např. špenát, brokolice, kapusta), játra, bylinné čaje (zelený, kopřivový, mátový, heřmánkový) a některé oleje (olivový, sójový). Tyto potraviny by neměly být vylučovány, ale jejich konzumace by měla být stabilní [22][27][34][34].
- **Alkohol a jiné nápoje**
Pacienti by měli omezit příjem alkoholu na 20–30 g denně. Vysoké jednorázové dávky mohou zvýšit riziko krvácení [22][34]. Nápoje z grapefruitu nebo granátového jablka by měly být zcela vyloučeny, protože obsahové látky v těchto nápojích inhibují enzymy cytochromu P450 (zejména CYP3A4), čímž zvyšují hladinu warfarinu v krvi a tím i antikoagulační efekt [35].

Warfarin a režim užívání

- Pravidelnost užívání a vztah k jídlu

Warfarin se užívá jednou denně, ve stejnou denní dobu. Nejlépe v poledne, zejména během nasycovací fáze, aby bylo možné v den kontroly upravit dávku podle naměřené hodnoty INR. Warfarin lze užívat nezávisle na jídle [2].

- Řešení vynechané dávky

Pokud pacient zapomene dávku a vzpomene si do 12 hodin, může ji ihned užít a pokračovat dle běžného/nastaveného režimu. Pokud uběhlo déle než 12 hodin, pacient dávku již neužívá. Při vynechání více dávek je nutné kontaktovat lékaře [2].

Warfarin a režimová opatření

Režimová opatření jsou nezbytná pro bezpečné užívání warfarinu a prevenci komplikací.

- Záznamy a edukace

Pacient by měl mít u sebe informaci o léčbě warfarinem, seznam užívaných léků a kontakt na ošetřujícího lékaře [2][36].

- Prevence zranění

Warfarinizovaní pacienti by se měli vyvarovat aktivit, které zvyšují riziko zranění, jako jsou kontaktní sporty, zahradničení nebo šití, popřípadě používat ochranné pomůcky, např. rukavice. Mezi další doporučení patří ochrana před kousavým hmyzem, nepoužívat párátka, nechodit na bosu a při holení upřednostňovat elektrický holící strojek před mechanickým. Pacient by měl být poučen, že při vážném zranění či neschopnosti zastavit jakékoli krvácení, výskytu krve v moči nebo stolici, by měl neprodleně informovat lékaře [2][36].

Warfarin v těhotenství a kojení

- Těhotné ženy

Warfarin je kontraindikován v graviditě z důvodu přechodu placentární bariérou a riziku malformací a fetálního krvácení [12]. Pokud žena užívající warfarin plánuje těhotenství, měla by se o tomto záměru poradit se svým ošetřujícím lékařem. Při graviditě se pacientka převádí na LMWH [1][37].

- Kojení

Užívání warfarinu během kojení je bezpečné díky silné vazbě molekuly na plazmatické bílkoviny a nízkému prostupu do mateřského mléka [2][12].

2.3.1.3. Limitace a benefity warfarinu vnímané zdravotnickými profesionály

Zdravotničtí pracovníci vnímají warfarin jako účinné antikoagulancium problematické v určitých oblastech. Jako benefity uvádí jeho klinicky ověřenou účinnost. Za nevýhody zmiňují nutnost pravidelného monitorování INR a riziko krvácení. Lékaři jako komplikované rovněž uvádí předepisování warfarinu specifickým skupinám pacientů – s psychiatrickou anamnézou, polypragmatickým pacientům, pacientům s vyšším rizikem pádů a pacientů s obecně nízkou adherencí k léčbě. Zdravotníci rovněž vnímají warfarin jako náročné léčivo stran edukace pacientů, a to i přes dostupnost edukačních a informačních materiálů [38][39][40].

2.4 Přímá perorální antikoagulancia

Skupina přímých perorálních antikoagulancií se označuje jako DOAC (Direct Oral Anticoagulant). V literatuře se lze setkat i se staršími názvy: NOAC (New Oral Anticoagulant/Non-vitamin K Oral Anticoagulant), ODI (Oral Direct Inhibitor), TSOAC (Target-Specific Oral Anticoagulant) nebo SODA (Specific Oral Direct Anticoagulant) [8].

2.4.1 Dabigatran

Dabigatran byl první registrovaný DOAC. Evropská agentura pro léčivé přípravky ho schválila v roce 2008, americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv o dva roky později v indikaci prevence cévní mozkové příhody (CMP) a vzniku trombů při fibrilaci síní (FIS) na základě výsledků studie RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, Warfarin, compared with Dabigatran) [4][41]. Předchůdce dabigatranu, ximelagatran, byl z evropského trhu stažen z důvodu hepatotoxicity [4][42][43].

2.4.1.1. Charakteristika léčiva

Mechanismus účinku a antidotum

Dabigatran patří mezi perorální přímé reverzibilní inhibitory serinové proteázy trombinu (koagulačního faktoru IIa). Léčivo je vůči trombinu velmi selektivní s vysokou afinitou, inaktivuje nevázaný trombin i trombin vázaný na fibrin. Dochází k blokaci přeměny fibrinogenu na fibrin a k zabránění aktivace krevních destiček a koagulačních faktorů V, VIII a XI [4][41][44]. Od ledna 2016 je v ČR dostupné antidotum idarucizumab, který se specificky váže na dabigatran a neutralizuje jeho účinek [45].

Farmakokinetický profil a dávkování

Samotná molekula dabigatranu je velmi polární. Jako vysoce hydrofilní látka by měla nízký potenciál absorpce, vyrábí se proto ve formě proléčiva, dabigatran etexilátu. Léčivo se obchoduje ve formě tvrdých tobolek naplněných směsí pelet dabigatranu etexilátu a kyseliny vinné, která

vytváří kyselé prostředí a zlepšuje absorpci samotného antikoagulantia [4][13][41][43]. Po absorpci z trávicího traktu je prolečivo hydrolyzováno střevními karboxylesterázemi ve stěně tenkého střeva a jaterními karboxylesterázemi na aktivní molekulu dabigatranu [46]. Dokud není dabigatran etexilát absorbován a metabolizován na aktivní molekulu, působí jako substrát P-glykoproteinu (P-gp), což je transmembránový efluxní přenašeč, jehož primárním cílem je ochrana buňky před toxickými exogenními látkami, včetně některých léčiv. Lékové interakce na P-gp mohou výrazně ovlivnit biologickou dostupnost řady léčiv včetně dabigatranu [23][47][48].

Maximální plazmatické koncentrace dosahuje dabigatran za 0,5 až 2 hodiny od podání. Biologická dostupnost se pohybuje kolem 7 %. Při nesprávném podání léčiva, konkrétně při otevření kapsle a požití samotných pelet, se míra absorpce zvyšuje až o 75 %, což představuje notné zvýšení účinku s velkým rizikem krvácení. Potrava nemá vliv na biologickou dostupnost, pouze zpomaluje vstřebávání. U dabigatranu se vyskytuje poměrně nízká vazba na plazmatické bílkoviny, přibližně 35 %, a lze ho z organismu odstranit hemodialýzou. Jeho distribuční objem je 60–70 l, což naznačuje tendenci pronikat do extravaskulárních prostor. Molekula dabigatranu je během metabolismu konjugována s kyselinou glukuronovou, vzniklé metabolity jsou farmakologicky aktivní. Eliminace probíhá až z 80 % renální cestou, u pacientů s onemocněním ledvin je proto třeba zohlednit dávku či zvážit podání alternativního antikoagulantia. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 12–17 hodin, při poruše funkce ledvin se prodlužuje [4][13][44][49].

Běžná udržovací dávka dabigatranu je u dospělého pacienta 150 mg dvakrát denně, ráno a večer s odstupem 12 hodin. U pacientů s clearance kreatininu (CrCL) 30–50 ml/min (středně těžká porucha ledvin), dále u pacientů užívajících inhibitory P-gp nebo starších 75 let je doporučeno podávat redukovanou dávku 110 mg ve dvoudávkovém režimu. U pediatrických pacientů je zachováno podávání dvakrát denně, celková dávka dabigatranu vychází z tělesné hmotnosti a věku dítěte [2][7][13].

Nežádoucí účinky

Krvácení různé lokalizace, anémie, gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení či dyspepsie) a zvýšení jaterních enzymů jsou časté (frekvence výskytu více jak 1/100) NÚ, které jsou společně pro všechny DOAC [13][14][15][16].

Studie RE-LY uvádí jako nejčastější NÚ dabigatranu různé formy krvácivých komplikací, přičemž v porovnání s druhou větví studie léčenou warfarinem vyvolal dabigatran méně intrakraniálních hemoragických příhod [49][50]. Výskyt gastrointestinální obtíží (dyspepsie, průjem, nauzea) pravděpodobně souvisí s přítomností kyseliny vinné v kapslích [13][41].

Kontraindikace

Dabigatran je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivou na léčivou nebo pomocné látky, těžkou poruchou funkcí ledvin (CrCL < 30 ml/min), s klinicky významným aktivním krvácením nebo s rizikovými faktory k závažné hemoragii popisovanými v souhrnu údajů o přípravku s obsahem dabigatranu a u pacientů s umělou chlopní. Dabigatran je kontraindikován v graviditě i při kojení [7][13].

Lékové a potravinové interakce

Dabigatran má nižší potenciál pro farmakokinetické interakce než warfarin, jeho farmakodynamické interakce jsou s warfarinem obdobné. Riziko interakce v důsledku vazby na plazmatické bílkoviny je minimální. Molekula není metabolizována enzymy cytochromu P450 a není ani induktorem nebo inhibítorem těchto enzymů. Za nejvýznamnější interakce dabigatranu je zodpovědný transportér P-gp [7][44][49]. V tabulce 3 jsou uvedeny klinicky významné interakce dabigatranu s léčivy a doplňky stravy. Seznam není kompletní, zahrnuje pouze nejčastější a klinicky nejzávažnější interakce.

Tabulka 3 Vybrané klinicky závažné farmakodynamické a farmakokinetické interakce dabigatranu s léčivy a doplňky stravy [51][52][53]

farmakodynamické		farmakokinetické	
léčivo/ farmakoterapeutická skupina/ doplňěk stravy	změna účinku dabigatranu	léčivo/ farmakoterapeutická skupina/ doplňěk stravy	změna účinku dabigatranu
antiagregancia (např.: ASA, klopidogrel)	↑	azolová antimykotika (např.: ketokonazol)	↑
antikoagulancia (např.: xabany, LMWH)	↑	antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)	↓
NSA (např.: ibuprofen)	↑	antituberkulotika (rifampicin, rifabutin)	↓
antidepresiva (SSRI, SNRI, TCA)	↑	antiarytmika (amiodaron, dronedaron)	↑
jinan dvoulaločný	↑	cyklosporin	↑
zázvor	↑	chinidin	↑
		klarithromycin	↑
		třezalka tečkovaná	↓
		verapamil	↑

Pozn.: změna účinku: ↑ - potenciace účinku dabigatranu, zvýšené riziko krvácení; ↓ - snížení účinku dabigatranu
Použité zkratky: ASA – kyselina acetylsalicylová, LMWH – nízkomolekulární hepariny, např. – například, NSA – nesteroidní antiflogistikum, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA – tricyklická antidepresiva

Terapeutické monitorování léčiva

Rutiní monitorování antikoagulačního účinku DOAC se v klinické praxi neprovádí. Absence jednoduché standardizované metody pro zhodnocení aktivity jednotlivých molekul představuje nevýhodu v určitých klinických situacích (např. předávkování, urgentní chirurgické zákroky) [44][49]. V případě potřeby se používají běžně dostupné koagulační testy, jejichž senzitivita a specifita se liší v závislosti na konkrétním léčivu. Interpretace naměřených hodnot bývá problematická a nelze je považovat za přesný odraz míry antikoagulační aktivity [54].

U dabigatranu lze orientačně využít aktivovaný parciální tromboplastinový čas, dilutovaný trombinový čas (např. Hemoclot) či trombinový čas [1][13].

2.4.2 Xabany

Mezi registrované a v současné době na českém trhu dostupné xabany patří rivaroxaban, apixaban a edoxaban. Nejdéle používaným léčivem z této skupiny je rivaroxaban, který Evropská agentura pro léčivé přípravky schválila pro léčbu v roce 2008, apixaban v roce 2011 a edoxaban o 4 roky později [41][55].

2.4.2.1. Charakteristika léčiv

Mechanismus účinku a antidotum

Xabany jsou přímé, selektivní a reverzibilní inhibitory koagulačního faktoru Xa. Aktivace faktoru X představuje společné místo setkání vnější a vnitřní koagulační kaskády, přičemž aktivovaný faktor Xa je klíčový pro konverzi protrombinu na trombin. Účinek xabanů lze neutralizovat antidotem andexanet alfa. Jedná se o modifikovanou formu lidského koagulačního faktoru Xa, který vyvazuje inhibitory faktoru Xa a snižuje tím jejich aktivitu [14][41].

Farmakokinetický profil a dávkování

Po perorálním podání dochází ke vstřebávání xabanů v proximální části tenkého střeva. Jejich biologická dostupnost přesahuje 50 %, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo 1 až 4 hodiny po užití. Biologická dostupnost rivaroxabanu je závislá na dávce a potravě. Důvodem je omezená rozpustnost ve vyšších dávkách a nasycení absorpčních mechanismů. Přítomnost potravy zvyšuje sekreci žluči, což zlepšuje rozpustnost a absorpci zejména u dávek nad 10 mg. Distribuční objemy a vaznost na plazmatické proteiny se u jednotlivých zástupců liší. Největší distribuční objem má edoxaban (> 107 l), na proteiny se nejvíce váže rivaroxaban (> 90 %). Xabany jsou v játrech metabolizovány izoenzymy CYP450, především CYP3A4, a jsou rovněž substráty P-gp. Eliminace probíhá různými cestami, nejčastěji se jedná o kombinaci renální a biliární exkrece. Biologický poločas xabanů je v rozmezí 5–14 hodin [4][7][49][55][56].

Indikační spektrum, velikost dávky a dávkovací schéma jednotlivých xabanů není identické. Tabulka 4 shrnuje hlavní indikace, včetně běžného dávkování.

Tabulka 4 Indikace xabanů, včetně dávkování [1][7]

indikace	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
prevence ischemické CMP a systémové embolizaci při FIS	20 mg 1x denně redukováná dávka 15 mg 1x denně	5 mg 2x denně redukováná dávka 2,5 mg 2x denně	60 mg 1x denně, redukováná dávka 30 mg 1x denně
léčba a sekundární prevence TEN	15 mg 2x denně v prvních 21 dnech, poté 20 mg 1x denně či 15 mg 1x denně při vyšším riziku krvácení	10 mg 2x denně v prvních 7 dnech, poté 5 mg 2x denně, po 6 měsících 2,5mg 2x denně	60 mg 1x denně po předchozí léčbě LMWH (minim. pětidenní) redukováná dávka 30 mg 1x denně
prevence TEN při operacích nosných kloubů	10 mg 1x denně redukce dávky se nedoporučuje	2,5 mg 2x denně redukce dávky se nedoporučuje	X
sekundární prevence aterotrombotických příhod	2,5 mg 2x denně v kombinaci s ASA	X	X

Použité zkratky: ASA – kyselina acetylsalicylová, CMP – cévní mozková příhoda, FIS – fibrilace síní, mg – miligramy, minim. – minimálně, TEN – tromboembolická nemoc, X – léčivo se v indikaci nepoužívá

Důvodem pro podání redukované dávky je přítomnost rizikových faktorů, které jsou pro každou molekulu jiné. Mezi rizikové faktory patří renální insuficience, vyšší věk, interakce s léčivými nebo nízká tělesná hmotnost (např. u rivaroxabanu při CrCl 15–49 ml/min, u apixabanu při CrCl 15–30 ml/min, věk ≥ 80 let nebo hmotnost ≤ 60 kg) [1][7].

Nežádoucí účinky

Často se vyskytující NÚ xabanů jsou bolesti hlavy, pruritus, abdominální bolesti a hypotenze [14][15][16].

Kontraindikace

Mezi kontraindikace xabanů patří hypersenzitivita na danou látku, klinicky významné krvácení, stavy považované jako rizikový faktor vážné hemoragie (gastrointestinální vřed, maligní novotvary, nedávné poranění mozku, ...), jaterní poruchy spojené s koagulopatií, velmi těžká renální insuficience (CrCL < 15 ml/min), těhotenství a kojení [14][15][16].

Lékové a potravinové interakce

Farmakodynamické interakce jsou totožné jako u dabigatranu (viz tabulka 3). V oblasti farmakokinetiky jsou všechny tři uvedené xabany substráty P-gp, stejně jako dabigatran, a navíc zde přibývají interakce na cytochromu P450. Rivaroxaban a apixaban se řadí mezi substráty CYP3A4, při společném podání s inhibitory (např. ketokonazol, ritonavir, klarithromycin) nebo induktory (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin) lze očekávat změnu účinku léčiv [14][15][16].

Terapeutické monitorování léčiv

V akutních situacích (např. předávkování, akutní chirurgický výkon) lze pro posouzení účinku xabanů využít kalibrovaný test anti-Xa aktivity. Jedná se o kvantitativní test měřící koncentraci léčiva v plazmě, nikoliv jeho antikoagulační účinek. Výsledky proto vyžadují pečlivou interpretaci. Jiné běžné koagulační testy nejsou pro hodnocení účinku xabanů dostatečně spolehlivé a rutinně se nedoporučují [1][14].

2.4.3 Dostupnost DOAC

Tabulka 5 uvádí aktuální seznam léčivých přípravků s obsahem DOAC dostupných na českém trhu dle databáze SUKL.

Tabulka 5 Přehled dostupných DOAC v České republice k 1. 5. 2025 [29]

účinná látka	léčivý přípravek	léková forma	síla
dabigatran	Dabigatran Etexilate Accord	cps. dur.	75/110/150 mg
	Dabigatran Etexilate Stada	cps. dur.	75/110/150 mg
	Dabigatran Etexilate Viatris	cps. dur.	110/150 mg
	Dabigatran Etexilát +Pharma	cps. dur.	110/150 mg
	Daxanlo®	cps. dur.	75/110/150 mg
	Pradaxa®	cps. dur.	75/110/150 mg
	Telexer®	cps. dur.	110/150 mg
rivaroxaban	Axalta	tbl. flm.	2,5 mg
	Kardatuxan®	tbl. flm.	2,5/10/15/20 mg
	Rivaroxaban Accord	tbl. flm.	15 mg
	Rivaroxaban Glenmark	tbl. flm.	15/20 mg
	Rivaroxaban Sandoz	tbl. flm.	2,5 mg
	Rivaroxaban Teva	tbl. flm.	10/20 mg
	Xanirva®	tbl. flm.	2,5/10/15/20 mg
	Xarelto®	tbl. flm.	2,5/10/15/20 mg
	Xarelto®	granule pro perorální suspenzi	1 mg/1 ml
	Xerdoxo®	tbl. flm.	2,5 mg
Xiltess®	tbl. flm.	2,5/10/15/20 mg	
apixaban	Eliquis®	tbl. flm.	2,5/5 mg
edoxaban	Lixiana®	tbl. flm.	30/60 mg

Použité zkratky: cps. – kapsle, DOAC – přímá perorální antikoagulancia, dur. – tvrdá, flm. – potahované, mg – miligramy, ml – mililitry, tbl. – tablety

Všechny uvedené LP mají pro úhradu z veřejného zdravotního pojištění preskripční a indikační omezení, některé však úhradu nemají (Xarelto® granule pro perorální suspenzi) [29].

2.4.4 Farmaceutická péče

Farmaceutická péče o pacienty užívající DOAC má za cíl maximalizovat účinek terapie a minimalizovat rizika spojená s užíváním léčiv prostřednictvím edukace a identifikace možných

lékových problémů. Cílem edukace je důkladné poučení o správném dávkování, dodržování intervalů mezi jednotlivými dávkami, správné manipulaci s lékovou formou a o režimových opatřeních. Vzhledem k tomu, že u DOAC není vyžadováno pravidelné laboratorní monitorování ani rozsáhlá dietní omezení, mohou pacienti nesprávně vnímat léčiva jako méně riziková. Proto je důležitou úlohou farmaceuta upozornit na specifika spojená s jejich farmakokinetickým profilem, zejména na nutnost dodržování pravidelnosti užívání a na rizika vyplývající z vynechání dávky nebo přerušování léčby z vlastního rozhodnutí. Součástí farmaceutické péče je také posouzení případných lékových interakcí, identifikace rizikových faktorů u konkrétního pacienta (např. polypragmázie, renální insuficience) a doporučení vhodného postupu při plánovaných operačních zákrocích či změnách terapie [57][58].

DOAC versus léčiva

Při poskytování farmaceutické péče pacientovi užívajícímu DOAC je z hlediska další medikace nutné zohlednit několik aspektů:

- Pacient má DOAC poprvé – farmaceut by měl zdůraznit nutnost pravidelného užívání (především upozornit na užívání dvakrát denně po 12 hodinách u dvoudávkového režimu), specifikovat vztah k jídlu (nutnost užívat rivaroxaban s jídlem), upozornit na správné uchování léčiva (hygroskopické vlastnosti dabigatranu), informovat o postupu při zapomenutí dávky, zhodnotit možná rizika interakcí s dalšími užívanými léčivy a edukovat pacienta o projevech NÚ, popřípadě projevech selhání terapie. Také je důležité pacientovi doporučit pravidelné návštěvy u lékaře a kontrolu renálních funkcí [2][57][58].
- Pacient má DOAC v chronické medikaci – cílem farmaceuta je reedukace pacienta stran správného užívání, zacházení s léčivem a režimových opatření. Je vhodné pacienta dotazovat, zda nezaznamenal výskyt NÚ, a zároveň pravidelně kontrolovat případné změny v jeho další medikaci s ohledem na riziko vzniku lékových chyb [2][31].
- Pacient užívá DOAC a žádá jiné léčivo pro samoléčení menších zdravotních obtíží. Pacient spadá do rizikové skupiny, což je nutné zohlednit při aplikaci algoritmů pro maximalizaci účinku a minimalizaci rizik [1].

Při poskytování farmaceutické péče slouží farmaceutovi jako nástroj lékový záznam, cílená komunikace s pacientem, případná konzultace s předepisujícím lékařem.

DOAC versus potrava vč. doplňků stravy

- Složení potravy
Skladba stravy pacientů nemá prakticky vliv na účinek DOAC [1].

- **Alkohol**
Pacienti by se měli vyhnout nepravdělné konzumaci alkoholu v míře, která může zvýšit riziko komplikací [59].
- **Doplňky stravy**
Je potřeba pacienty upozornit na potraviny a doplňky stravy, které by mohli zvýšit riziko krvácení, viz tabulka 3.

DOAC a režim užívání

- **Pravidelnost užívání**
Pacienti by měli být poučeni o důležitosti pravidelného užívání léčiva. Důvodem je krátký poločas DOAC. Při dávkování jednou denně lze lék užít kdykoliv během dne, ale vždy ve stejnou denní dobu. Při dávkování dvakrát denně je klíčové dbát na pravidelné užívání po 12 hodinách, zejména problematická se může zdát večerní dávka [59][59][60].
- **Užívání s jídlem**
Apixaban a edoxaban je možné užívat nezávisle na potravě. U vyšších dávek rivaroxabanu (> 10 mg) je podání s jídlem esenciální pro optimální absorpci léčiva. Dabigatran se doporučuje užívat s jídlem, aby se předešlo gastrointestinálním obtížím, jako jsou epigastrická či abdominální bolest, dyspepsie, reflux nebo nauzea [56][59][60][61].
- **Správné uchovávání léčiva**
Tobolky s dabigatranem jsou vysoce hygroskopické, proto je nezbytné zajistit jeho ochranu před vlhkostí. Kapsle by měly zůstat v původním obalu až do okamžiku podání a neměly by být přesouvány do dávkovačů, které dostatečně nechrání před vlhkostí. Nesprávné uchovávání může vést ke snížení stability a účinnosti léčiva [13][60].
- **Řešení vynechané dávky**
Postup při vynechání dávky se liší dle konkrétního léčiva a dávkovacího režimu:
Vynechanou dávku dabigatranu lze užít do 6 hodin před další plánovanou dávkou, poté se již neužívá a nesmí být užita dvojnásobná dávka jako náhrada za vynechanou. U rivaroxabanu při dávkování 15 mg dvakrát denně má pacient vynechanou dávku užít co nejdříve, případně může užít dvě 15 mg tablety současně, aby bylo zajištěno dávkování 30 mg rivaroxabanu denně. Při dávkování jednou denně má dávku užít co nejdříve tentýž den, ale pokud si vzpomene až následující den, nemá ji zdvojnásobovat. U apixabanu lze vynechanou ranní dávku užít později během dne, případně společně s večerní dávkou, zatímco vynechanou večerní dávku lze užít pouze tentýž večer, další ranní dávka se nesmí

zdvojnásobit. Edoxaban má být užit co nejdříve v daný den, ale pokud je dávka zmeškána až do dalšího dne, nemá být zdvojnásobena [13][14][15][16].

DOAC a režimová opatření

- Pacienti by měli být edukováni o možných NÚ
Nejčastěji se jedná o krvácivé komplikace, např. krev ve stolici, v moči, epistaxe či snadná tvorba podlitin. Při výskytu nadměrné, neobvyklé nebo neustávající hemoragie je nezbytné, aby pacienti neprodleně kontaktovali lékaře [59][59].
- Prevence zranění
Nedoporučují se sporty s vysokým rizikem úrazu, aktivity s rizikem poranění, popřípadě lze doporučit používání ochranných pomůcek (např. rukavice u zahradničení) [2][59].

DOAC při těhotenství a kojení

- Těhotenství
Užití dabigatranu, rivaroxabanu a edoxabanu v těhotenství je kontraindikováno z důvodu prokázání reprodukční toxicity na zvířatech. Apixaban při studiích na zvířatech škodlivé účinky na reprodukci nevykazoval, ale jeho užití v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje [13][14][15][16].
- Kojení
Užívání DOAC je během kojení kontraindikováno. Dabigatran nemá dostupné klinické údaje o účinku na kojence. Rivaroxaban, apixaban a edoxaban přecházejí do mateřského mléka (experimentální studie) [13][14][15][16].

2.4.5 Limitace a benefity DOAC vnímané zdravotnickými profesionály

Mezi převládající benefity DOAC uváděnými zdravotníky patří absence pravidelného monitorování, a tím i časová úspora zdravotníků, lepší bezpečnostní profil léčiva, stejná nebo větší terapeutická účinnost v porovnání s warfarinem a nižší frekvence NÚ. Naopak mezi zmiňované limity DOAC patří omezené možnosti monitorování adherence pacientů (měřením plazmatických hladin) a vyšší náklady na léčbu. Někteří lékaři se obávají, že přínosy DOAC jsou možná nadhodnocené a že se případné negativní důsledky léčiv projeví až po delší době jejich užívání [62][63][63].

2.5 Postoje a názory pacientů k perorálním antikoagulanciím

Přehled studií, které se zabývaly hodnocením postojů pacientů k antikoagulační terapii včetně popisu vnímaných přínosů a limitů, uvádí tabulka 6 a 7.

Tabulka 6 Studie zaměřené na benefity a limity warfarinu vnímané pacienty

název	autor	rok	země	cíl	sledovaná kohorta
Adherence, knowledge, and perception about oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at high risk for thromboembolic events after radiofrequency ablation: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association [71]	Smet et al.	2018	Belgie	Zjistit míru adherence k perorálním antikoagulantům u pacientů s FiS a vysokým rizikem TEN po radiofrekvenční ablacii; vyhodnotit znalosti a vnímání pacientů vůči perorálním antikoagulantům; prozkoumat vliv znalostí a názorů pacientů na adherenci k léčbě.	100 pacientů
Balancing risk versus benefit: the elderly patient's perspective on warfarin therapy [68]	Bajorek et al.	2009	Austrálie	Analyzovat názory starších pacientů a/nebo jejich pečovatелů na terapii warfarinem.	17 (14 pacientů, 3 ošetřovatelé)
Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association [66]	Hernández Madrid et al.	2016	Francie, Dánsko, Švédsko, Španělsko, Norsko, Německo, Itálie a Spojené království	Analyzovat znalosti pacientů o antikoagulanciích v závislosti na pohlaví, věku, vzdělání a regionu bydliště u pacientů s FiS.	1 147 pacientů
Knowledge, Adherence, and Satisfaction With Warfarin Therapy and Associated Factors Among Outpatients at University Teaching Hospital in Ethiopia [73]	Tadesse et al.	2024	Etiopie	Analyzovat znalosti, adherenci a spokojenost s warfarinovou terapií a související faktory mezi ambulantními pacienty v specializované nemocnici Tikur Anbessa v Addis Abebě, Etiopie.	350 pacientů
Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control [69]	Wang et al.	2014	Singapur	Analyzovat znalosti, spokojenost a obavy pacientů ohledně warfarinové terapie a vyhodnotit souvislost mezi adherencí a hodnotou INR.	183 pacientů
Patient Satisfaction with Direct Oral Anticoagulants and Warfarin [75]	Okumura et al.	2018	Japonsko	Zjistit, zda jsou pacienti podstupující antikoagulační terapii spokojeni se svou léčbou.	1475 pacientů (821 užívající VKA, 654 DOAC)
Patients' and physicians' perceptions and attitudes about oral anticoagulation and atrial fibrillation: a qualitative systematic review [38]	Mas Dalmau et al.	2017	Španělsko	Analyzovat vnímání a postoje pacientů a lékařů k výhodám VKA, aby bylo možné prozkoumat potenciální faktory související s jejich nedostatečným využíváním.	341 (250 pacientů, 91 zdravotníků)
Patients' perspectives on taking vitamin K antagonists: a qualitative study in the UK, USA and Spain [64]	Wild et al.	2009	Spojené království, USA a Španělsko	Podrobný průzkum perspektiv pacientů léčených VKA s FiS nebo TEN.	60 pacientů
Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family practice [74]	Dantas et al.	2004	Kanada	Cílem této studie bylo využít kvalitativní metody k prozkoumání zkušeností a pohledů jednotlivců užívajících warfarin.	21 pacientů

Perceived advantages and disadvantages of oral anticoagulants, and the trade-offs patients make in choosing anticoagulant therapy and adhering to their drug regimen [65]	Vaanholt et al.	2018	Spojené království, Německo, Španělsko, Itálie a Francie	Analyzovat vnímané výhody a nevýhody perorální antikoagulační terapie a kompromisy, které pacienti činí při volbě léčby a dodržování svého lékového režimu.	48 pacientů (28 užívající VKA, 20 DOAC)
Qualitative study of patient experiences of responsibility in warfarin therapy [67]	Gillespie et al.	2018	USA	Analyzovat zkušenosti pacientů léčených warfarinem, včetně jejich zkušeností s užíváním léčiv, komunikací s klinickými farmaceuty a monitoringu INR.	40 pacientů
Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: A PREFER in AF Registry substudy [72]	De Caterina et al.	2018	7 západoevropských zemí	Analyzovat do jaké míry faktory spojené s pacienty ovlivňují rozhodnutí o přechodu z VKA na DOAC.	7 247 pacientů
Survey of the use of warfarin and the newer anticoagulant dabigatran in patients with atrial fibrillation [78]	Nelson et al.	2014	USA	Popsat a porovnat charakteristiky pacientů s FIS, kteří užívali dabigatran nebo pouze warfarin.	364 pacientů (204 užívající VKA, 160 DOAC)
Warfarin Therapy: Survey of Patients' Knowledge of their Drug Regimen [70]	Shuaib et al.	2014	Malajsie	Analyzovat úroveň znalostí pacientů o jejich warfarinové terapii.	200 pacientů

Pozn.: Studie jsou seřazené v abecedním pořadí.

Použité zkratky: DOAC – přímá perorální antikoagulancia, FIS – fibrilace síní, INR – mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio), TEN – tromboembolická nemoc, USA – Spojené státy americké, VKA – antagonist vitamínu K

Tabulka 7 Studie zaměřené na benefity a limity DOAC vnímané pacienty

název	autor	rok	země	cíl	sledovaná kohorta
Factors Affecting Patients' Perception On, and Adherence To, Anticoagulant Therapy: Anticipating the Role of Direct Oral Anticoagulants [60]	Pandya et al.	2016	Austrálie	Analyzovat faktory ovlivňující přijetí antikoagulační léčby pacienty a jejich rozhodnutí tuto léčbu užívat.	48 článků
Medication Adherence to Direct Oral Anticoagulants: Extent and Impact of Side Effects [80]	van de Steeg et al.	2024	Nizozemsko	Zhodnotit dodržování léčby u uživatelů DOAC a prozkoumat souvislosti mezi názory na léčiva, vnímanými vedlejšími účinky, jejich zátěží a dodržováním léčebného režimu.	100 pacientů
Patient Perspectives of Dabigatran: Analysis of Online Discussion Forums [76]	Vaughan Sarrazin et al.	2016	USA	Získat informace o zkušenostech a vnímání pacientů ohledně dabigatranu prostřednictvím kvalitativní tematické analýzy komentářů zveřejněných na veřejně dostupných diskusních fórech a internetových podpůrných skupinách.	468 příspěvků
Patient Satisfaction with Direct Oral Anticoagulants and Warfarin [75]	Okumura et al.	2018	Japonsko	Zjistit, zda jsou pacienti podstupující antikoagulační terapii spokojeni se svou léčbou.	1475 pacientů (821 užívající VKA, 654 DOAC)
Patient-Reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [79]	Hanon et al.	2016	Francie	Zjistit, zda je v běžné praxi užívání rivaroxabanu po přechodu z VKA u pacientů s FiS spojeno s vyšší spokojeností.	405 pacientů
Patients' satisfaction with warfarin and willingness to switch to dabigatran: a patient survey [77]	Elewa et al.	2013	USA	Zhodnotit spokojenost pacientů s jejich současnou léčbou warfarinem a jejich názor na přechod na dabigatran prostřednictvím krátkého průzkumu.	260 pacientů
Patients' views and experiences on the use and safety of directly acting oral anticoagulants: a qualitative study [57]	Al Rowily et al.	2023	Saudská Arábie	Analyzovat názory a zkušenosti pacientů s užíváním DOAC a faktory podporující jejich bezpečné užívání.	9 pacientů
Perceived advantages and disadvantages of oral anticoagulants, and the trade-offs patients make in choosing anticoagulant therapy and adhering to their drug regimen [65]	Vaanholt et al.	2018	Spojené království, Německo, Španělsko, Itálie a Francie	Prozkoumat vnímané výhody a nevýhody perorální antikoagulační terapie a kompromisy, které pacienti činí při volbě léčby a dodržování svého lékového režimu.	48 pacientů (28 užívající VKA, 20 DOAC)
Survey of the use of warfarin and the newer anticoagulant dabigatran in patients with atrial fibrillation [78]	Nelson et al.	2014	USA	Popsat a porovnat charakteristiky pacientů s FiS, kteří užívali dabigatran nebo pouze warfarin.	364 pacientů (204 užívající VKA, 160 DOAC)

Pozn.: Studie jsou seřazené v abecedním pořadí.

Použité zkratky: DOAC – přímá perorální antikoagulancia, FiS – fibrilace síní, VKA – antagonisty vitamínu K

2.5.1 Limity a benefity warfarinu z pohledu pacientů

Nejčastěji zmiňované limity warfarinu:

- Nutnost monitoringu INR a z toho vyplývající [38][64][65][66]:
 - Nutnost pravidelných návštěv u praktického lékaře nebo specialisty, zejména na začátku terapie.
 - Časová a finanční náročnost – čas a výdaje na cestování a parkování, čekání u lékaře.
 - Zásah do pracovních povinností či plánů na dovolenou.
 - Častější úpravy dávkování náročnější na zapamatování velikosti dávky.
- Dietní omezení [65][67][68][69]:
 - Nutnost konzistentního příjmu vitamínu K bez velkých výkyvů.
 - Omezení alkoholu.
 - Obavy z interakcí léčivo – potrava.
- Nežádoucí účinky [38][64][68][70]:
 - Obava z NÚ.
 - Výskyt NÚ – mezi nejčastěji uváděné patří krvácení, tvorba modřin, únava a gastrointestinální potíže.
- Interakce s léčivy [64][69][70][71]:
 - Obava z lékových interakcí.
- Nedostatečná informovanost [38][65][68][65][71]:
 - Nedostatečná informovanost a edukace ohledně předepsaného léčebného režimu.
- Psychologický dopad [64][65][67][68][72]:
 - Omezení zájmových aktivit (sport, zahradničení, cestování, vyšívání) má negativní vliv na spokojenost s léčbou.
 - Nepříznivý dopad může mít i nevyhovující výsledek monitoringu INR nebo obavy z možných chyb při managementu léčby.
 - Potíže při uplatňování získaných znalostí v každodenním zvládnání léčby.
 - Omezení samoléčby lehčích zdravotních obtíží bez předešlé konzultace se zdravotníkem.
 - Někteří pacienti uvádějí, že užívání VKA jim navodilo mírnou depresi.

Nejčastěji zmiňované benefity warfarinu:

- Důvěra v terapii [38][73][73]:
 - Pocit jistoty.

- Cena [65]:
 - Přijatelné náklady na léčbu. Warfarin je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, případně na něj vzniká pouze malý doplatek pro pacienta.
- Monitoring INR [38][64][65][74][74]:
 - Pocit kontroly a jistoty nad svým zdravotním stavem, zejména u dlouhodobě léčených pacientů.

2.5.2 Limity a benefity DOAC z pohledu pacientů

Studie zaměřená na spokojenost pacientů užívajících perorální antikoagulancia ukázala, že mezi molekulami DOAC nejsou uživatelům vnímány rozdíly ve smyslu limitů a přínosů terapie. Statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny ani mezi aspekty týkající se vnímání účinnosti, NÚ nebo celkové spokojenosti pacientů [75].

Tabulka 7 je souhrnem studií zabývajících se zkušenostmi pacientů s DOAC.

Nejčastěji zmiňované limity DOAC:

- Absence monitoringu [60][76][77]:
 - Nepřítomnost monitoringu a pocit absence kontroly bezpečnosti a účinnosti léčby.
- Nežádoucí účinky [76][78][79][80]:
 - Obava z NÚ.
 - Výskyt NÚ – mezi nejčastěji uváděnými patří gastrointestinální potíže, únava, bolest hlavy, otoky svalů a kloubů, závratě a hemoragie většího či menšího charakteru.
- Nedostatečná informovanost [57][76]:
 - Nedostatečná informovanost a edukace ohledně předepsaného léčebného režimu, včetně lékových a potravinových interakcí.
- Léková forma [60][65][76]:
 - Uchování tobolek dabigatranu v primárním obalu.
 - Nemožnost použití dávkovače a obtížné otevírání primárního obalu (blistru).
- Dávkování [60][60][75][76][78]:
 - Problémový 12hodinový interval u dvoudávkového režimu.
 - Problematické načasování užití léčiva s potravou (rivaroxaban, dabigatran).
- Cena [57][60][77][78][60][78]:
 - Finanční nákladnost DOAC.

Nejčastěji zmiňované benefity DOAC:

- Absence monitoringu [60][65][77]
- Absence dietních opatření (klíčový benefit) [60][65][77]

- Nízký interakční potenciál [65][77]
- Fixní dávkování [60]

3 Praktická část

3.1 Metodika

Uspořádání studie a výběr sledované populace

Praktická část diplomové práce je součástí výzkumného projektu s názvem Prevalence a determinanty adherence k léčbě přímými perorálními antikoagulancii v klinické praxi. Tato prospektivní studie analyzovala adherenci k léčbě u ambulantních pacientů s FiS užívajících DOAC. Před zahájením byla studie schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Brno. Sběr dat probíhal na interní kardiologické ambulanci Fakultní nemocnice Brno mezi lety 2020 až 2022.

Pacienti byli pozváni k účasti na studii během jejich pravidelné návštěvy u lékaře po splnění vstupních a vylučovacích kritérií. Celkem s účastí souhlasilo 101 pacientů. Studii dokončilo 96 z nich, přičemž 71 pacientů mělo terapeutickou zkušenost s warfarinem a tvořilo kohortu sledovanou a hodnocenou touto diplomovou prací. Pacienti byli požádáni o podpis informovaného souhlasu, který se týkal jejich účasti ve studii a zpracování dat pro výzkumné účely. Získaná data byla anonymizována a chráněna před zneužitím.

Vstupní kritéria pro účast ve studii:

- Pacienti v ambulantní péči.
- Věk 18 let a více.
- Terapie DOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) indikovaná pro FiS v minimální délce 3 měsíce (edoxaban byl vyloučen z důvodu krátké doby výskytu na trhu).
- Písemný souhlas s účastí na studii.

Vylučovací kritéria:

- Patrný kognitivní deficit znemožňující vyplnění dotazníku (komunikaci s farmaceutem) a další cíle studie.
- Méně než jeden rok po akutním onemocnění kardiovaskulárního nebo nervového systému (např. infarkt myokardu, CMP).
- Závažná porucha funkce ledvin ($\text{CrCL} \leq 30 \text{ ml/min}$) nebo jaterní onemocnění s koagulopatií.

Sběr dat

Data byla během studie získávána prostřednictvím validovaných a doplňujících dotazníků, které pacient vyplňoval s farmaceutem během strukturovaného rozhovoru. Další údaje analyzované v této práci pocházely ze zdravotnické dokumentace.

Dotazník

Při vstupu do studie a následně po 3 a 6 měsících byly s pacientem za pomoci farmaceuta vyplněny celkem dva validované a tři doplňující dotazníky zaměřené na spokojenost pacienta s léčbou, životní styl, adherenci pacienta k léčbě a lékové problémy související s DOAC. Mezi dotazníky použité pro hodnocení cílů této diplomové práce patřily:

- Česká verze mezinárodního dotazníku zaměřeného na názory a postoje pacienta k léčbě: specifická škála *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ-CZ; 11 otázek/tvrzení). S pacienty byl vyplňován na iniciační schůzce.
 - Zahrnuje škálu potřeb léčiva (5 otázek zaměřených na přesvědčení pacienta o nezbytnosti konkrétní medikace), škálu obav z léčiva (6 otázek reflektujících pacientovy obavy z užívání léčiva) a rozdíl mezi škálou potřeb a obav (NCD; *Necessity-Concerns Differential*), přičemž vyšší pozitivní hodnota znamená vyšší přesvědčení o přínosu léčby oproti obavám. Dotazník dále rozřazuje pacienty do čtyř skupin na základě vnímaných potřeb a obav z léčby (skeptičtí, lhostejní, ambivalentní a akceptující). Hodnocení probíhalo pomocí pětibodové Likertovy škály (5 = plně souhlasím, 4 = souhlasím, 3 = nevím, 2 = nesouhlasím, 1 = zásadně nesouhlasím). Tvrzení ze škály potřeb může vyjadřovat např. přesvědčení pacienta, že antikoagulační léčba přispívá k ochraně jeho zdraví. Naopak tvrzení ze škály obav mohou reflektovat např. nejistotu ohledně možných dlouhodobých účinků této terapie. Metodika hodnocení dotazníku vycházela z metodiky podrobně popsané v odborných pracích Horne et al. [81][82].
- Doplňující dotazník „Užívání léčiv na ředění krve“ předložený pacientům na začátku studie:
 - Obsahoval základní sociodemografické otázky (dosažené vzdělání, pracovní status a rodinné zázemí), otázky na doplnění anamnézy (např. možný abúzus) a otázky zaměřené na užívání antikoagulancií (např. časování, užívání ve vztahu s potravou).
- Doplňující dotazník „Užívání léčiv a životní styl“ předložený pacientům po 3 měsících studie:
 - Zahrnoval otázky zaměřené na další léčiva a životní styl pacienta včetně dotazů cílených na možnou detekci lékových problémů (např. užívání a specifikace volně prodejných léčiv, doplňků stravy a specifických druhů ovoce), dále směřoval na zkušenosti s warfarinem a jeho porovnáním se současnou antikoagulační terapií.
- Doplňující závěrečný dotazník předložený pacientům po 6 měsících, tedy na konci studie:
 - Cítil na posouzení míry edukace pacienta stran správného užívání DOAC a spokojenosti pacienta s účastí ve studii.

Dotazníky byly tvořeny uzavřenými a polootevřenými otázkami s jednou nebo více možnými odpověďmi. K zajištění anonymity byly jednotlivé dotazníky označeny kódem příslušného pacienta.

Zdravotnická dokumentace

Ze zdravotnické dokumentace prostřednictvím nemocničního informačního systému Fakultní nemocnice Brno byly získávány další údaje o pacientovi. Konkrétně využitými pro účely této práce byly:

- Sociodemografické údaje (pohlaví, věk)
- Osobní anamnéza pacienta včetně uvedené diagnózy pro indikaci DOAC
- Historie podávání antikoagulancia (délka terapie včetně údaje o výměně antikoagulancia, tzv. switchi a důvodu)

Způsob zpracování a vyhodnocení získaných dat

Práce analyzovala předem určené oblasti studie, potažmo dotazníků. Kromě základních sociodemografických údajů byly pro vypracování diplomové práce použity dotazy cílené na spokojenost pacientů se současnou antikoagulační léčbou s akcentací postojů pacientů k léčbě a vnímání benefitů a limitů DOAC ve srovnání s předchozí léčbou warfarinem. Dále byly hodnoceny konkrétní aspekty užívání DOAC ve vztahu k potravě a potravinovým doplňkům.

Náhled na současnou terapii vycházející z doplňujících dotazníků doplnil validovaný dotazník BMQ a data ze zdravotnické dokumentace.

V rámci studie jsem se podílela na úpravě dat, statistickém zpracování a interpretaci dat subkohorty pacientů s historií užívání warfarinu.

Data byla vyhodnocena pomocí deskriptivní statistiky v programu Microsoft Excel. Cílem bylo získat základní popisné charakteristiky kohorty, jako aritmetické průměry, mediány, směrodatné odchylky (SD) a další statistické ukazatele.

3.2 Výsledky

3.2.1 Sociodemografické údaje a aspekty chování pacientů ve vztahu k DOAC

Charakteristika pacientů

Z 96 účastníků studie 71 (74,0 %) uvedlo, že mají zkušenost s warfarinem, čímž splnili kritéria pro zařazení do analýzy této diplomové práce. Z celkového počtu bylo 41 (57,7 %) mužů a 30 (42,3 %) žen. Průměrný věk hodnocených účastníků byl 73,4 (SD ± 8,0) let. Průměrný věk žen činil 74,7 (SD ± 5,4) let, průměrný věk mužů byl 72,4 (SD ± 9,5) let. Nejstaršímu účastníkovi studie bylo 88 let, nejmladšímu 53 let a medián věku byl 74 let.

Více než 80 % pacientů bylo ve starobním důchodu a pracujících účastníků bylo 14 %. Nejčastěji uváděné dosažené vzdělání bylo středoškolské, vysokoškolské vzdělání uvedla čtvrtina pacientů. Na otázku, zda pacienti žijí s rodinou, odpověděly kladně necelé tři čtvrtiny dotazovaných. Sociodemografické údaje blíže specifikuje tabulka 8.

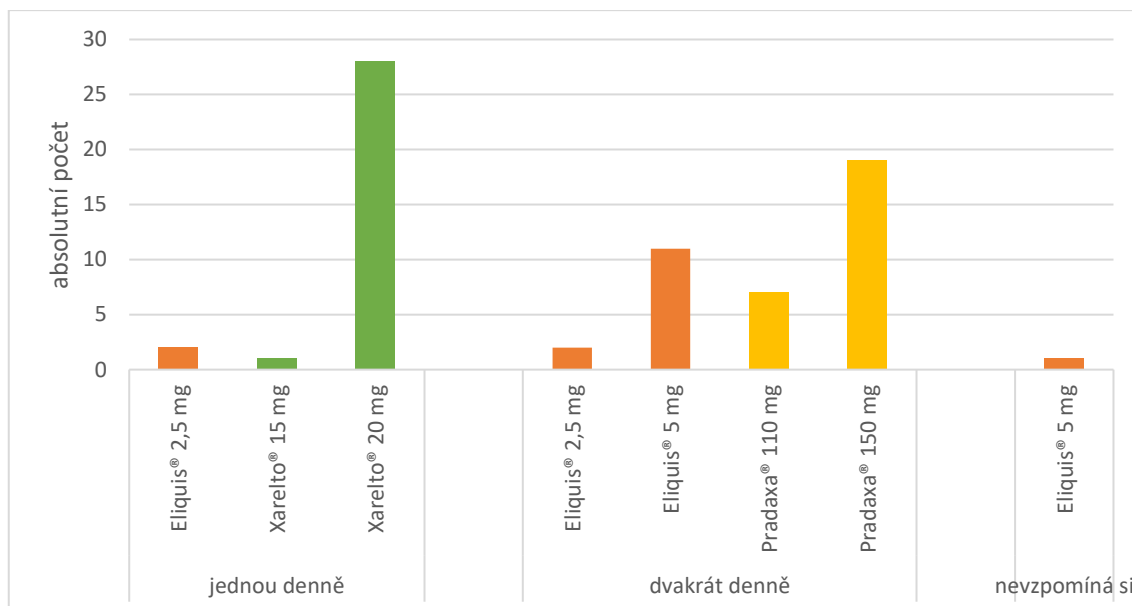
Tabulka 8 Sociodemografické údaje pacientů (N = 71)

charakteristika	absolutní počet	relativní počet
vzdělání		
středoškolské (výuční list/maturita)	47	66,2 %
vysokoškolské	18	25,4 %
základní	4	5,6 %
vyšší odborné	2	2,8 %
pracovní status		
starobní důchod	59	83,1 %
pracující	10	14,1 %
invalidní důchod	2	2,8 %
sociální status		
žije s rodinou	50	70,4 %
žije sám/sama	21	29,6 %

Použité zkratky: N – denominátor (100 %)

Současná antikoagulační terapie

Ze strukturovaného dotazníku vyplynulo, že nejčastěji užívaným DOAC bylo Xarelto® 20 mg v jednodávkovém schématu (39,4 % pacientů). Nejčastěji podávaným léčivem ve dvoudávkovém režimu byla Pradaxa® 150 mg (26,8 % respondentů). Jeden pacient užívající Eliquis® 5 mg si svůj dávkovací režim nepamatoval. Přehled užívaných DOAC a režim dávkování je uveden v grafu 2.



Graf 2 Léková anamnéza DOAC dle výpovědi pacientů

Aspekty chování pacientů k DOAC

Další zpracovaná oblast dotazníku se týkala způsobu užívání DOAC, konkrétně zapíjení léčiv a užití ve vztahu k jídlu a konzumaci rizikových potravin stran potenciálních lékových interakcí s DOAC.

- Zapíjení

Drtivá většina účastníků studie uvedla, že své léčivo na ředění krve zapíjí. Pouze 1 pacient odpověděl záporně. Z uvedených nápojů byla nejčastěji zmiňovaná voda (57,7 %). Jednotlivé nápoje a jejich zastoupení shrnuje tabulka 9. Možnost „jiné“ tekutiny, kterou pacienti mohli rovněž vybrat, zahrnovala karo, dia čaj, čaj bez uvedení druhu, čaj bylinný, čaj zelený, čaj černý s citronem, Kofolu®, limonádu, energický drink a roztok Kloubus®.

Tabulka 9 Zapíjení léčiva a volba nápoje (N = 71)

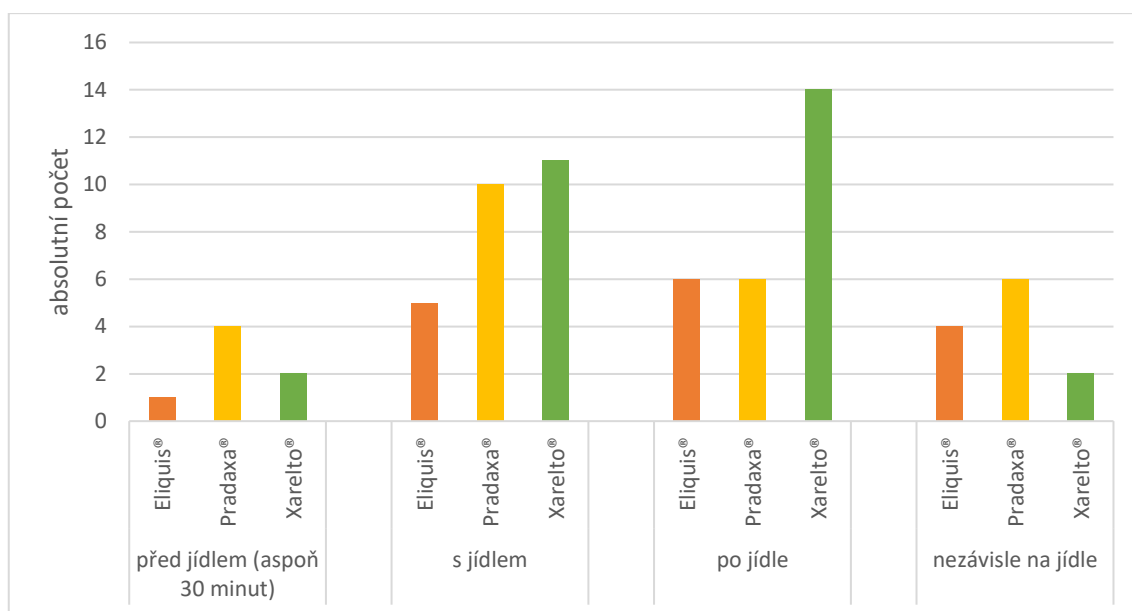
	absolutní počet	relativní počet
zapíjím své léčivo		
ano	70	98,6 %
ne	1	1,4 %
nápoj volby		
voda	41	57,7 %
čaj ovocný	15	21,1 %
jiné	13	18,3 %
čaj černý	11	15,5 %
voda minerální	9	12,7 %
voda s citronem	5	7,0 %
káva	3	4,2 %

Použité zkratky: N – denominátor (100 %)

* Pacienti mohli uvést více druhů nápojů, a proto součet absolutních a relativních četností může přesahovat 100 %.

- Vztah k jídlu

Pacienti dále v dotazníku odpovídali na způsob užití DOAC ve vztahu k jídlu. Eliquis® a Xarelto® pacienti nejčastěji užívali po jídle, Pradaxu® s jídlem. Celkový přehled nabízí graf 3. U otázek zaměřených na edukaci pacientů zdravotníkem, pouze 65,5 % pacientů užívajících Xarelto® uvedlo, že byli poučeni o správném podání léčiva ve vztahu k jídlu, 20,7 % poučeno nebylo, a 13,8 % si nepamatovali, zda poučení obdrželi. Informace o správném podání léčiva pacientům nejčastěji poskytovali lékaři, což uvedlo všech 19 (100,0 %) poučených pacientů, přičemž 6 (31,6 %) pacientů navíc uvedlo, že je poučil i lékárník.



Graf 3 Užití DOAC ve vztahu k jídlu

- Konzumace rizikového ovoce

Na základě výsledků uvedených v tabulce 10 většina pacientů rizikové ovoce konzumovala zřídka nebo vůbec. Nejčastěji se v jídelníčku pacientů objevovalo pomelo a grapefruit, které alespoň několikrát ročně konzumovalo 27 (38,0 %) respondentů. Naopak karambolu neuvedl žádný z pacientů, a granátové jablko konzumovalo pravidelně jen minimum z nich. Muži konzumovali rizikové ovoce o něco častěji než ženy, zejména grapefruit a pomelo. Grapefruit konzumovalo 39,0 % mužů oproti 36,7 % ženám, zatímco pomelo 41,5 % mužů oproti 33,3 % ženám. Granátové jablko konzumovaly více ženy, konkrétně 26,6 % žen (muži 12,2 %), přičemž většina pacientů toto ovoce do svého jídelníčku nezařazovalo.

Tabulka 10 Užívání rizikového ovoce dle pacientů (N = 71)

ovoce	absolutní počet	relativní počet
grapefruit		
často (několikrát týdně)	1	1,4 %
někdy (několikrát měsíčně)	8	11,3 %
zřídka (několikrát ročně)	18	25,3 %
nikdy	44	62,0 %
pomelo		
často (několikrát týdně)	3	4,2 %
někdy (několikrát měsíčně)	4	5,6 %
zřídka (několikrát ročně)	20	28,2 %
nikdy	44	62,0 %
granátové jablko		
často (několikrát týdně)	1	1,4 %
někdy (několikrát měsíčně)	2	2,8 %
zřídka (několikrát ročně)	10	14,1 %
nikdy	58	81,7 %
karambola		
často (několikrát týdně)	0	0,0 %
někdy (několikrát měsíčně)	0	0,0 %
zřídka (několikrát ročně)	0	0,0 %
nikdy	71	100,0 %

Použité zkratky: N – denominátor (100 %)

- Užívání volně prodejných léčiv, doplňků stravy a fytofarmak

V rámci dotazníku byla respondentům položena polootevřená otázka, zda užívají volně prodejná léčiva včetně fytofarmak a doplňků stravy, kde si přípravky pořizují a jaké konkrétní přípravky si pořizují. Z celkového počtu analyzovaných pacientů jich 58 (81,7 %) uvedlo, že nějaká volně prodejná léčiva nebo doplňky stravy užívalo, více muži (53,4 %). Tento sortiment nejčastěji pacienti kupovali v lékárnách (69,0 %). Nejméně zmiňovanou možností bylo užívání přípravků domácí výroby, kterou uvedlo 21 (29,6 %) pacientů.

Při dotazování na konkretizaci přípravků byly zmiňovány (N = 58):

- Oblast fytofarmak: užívání čajů a bylinných přípravků uvedlo 42 (72,4 %) pacientů, nejčastěji zmiňovaná byla meduňka (9 pacientů), máta (8 pacientů), černý bez (8 pacientů) a heřmánek (7 pacientů). Pacienti také často užívali čajové směsi na podporu zažívání, zlepšení spánku a při nachlazení.
- Oblast vitamínů, minerálů a doplňků stravy: užívání uvedlo 58 (100,0 %) respondentů, doplňky stravy pacienti uváděli buď obchodním jménem nebo názvem obsahové látky. Nejčastěji zmiňovanými přípravky byly vitamin C (17 pacientů), vitamin D (16 pacientů), komplex vitamínů B (10 pacientů), hořčík (8 pacientů), omega-3 mastné kyseliny (7 pacientů) a výživové doplňky k udržení dobrého zraku, např. Ocuville® (6 pacientů).
- Oblast volně prodejných léčiv: pravidelné nebo občasné užití volně prodejných léčiv uvedlo 13 (22,4 %) pacientů, nejčastěji zmiňovaný byl paracetamol (4 pacienti), LP s obsahem ibuprofenu (3 pacienti), Milgamma N® (2 pacienti). Mezi další uváděné přípravky patřily Kreon®, Diozen®, Voltaren® gel nebo Heparoid® krém.
- Oblast „jiné“: obsahovala masti a krémy domácí výroby, homeopatika a karminativa (simetikon).

Konzumace rizikových fytofarmak z hlediska interakcí léčivo-potravina (hodnocena na základě tabulky 3 uvedené v teoretické části) byla zjištěna v případě zázvoru (ve formě čaje nebo kandovaného ovoce) u 5 pacientů, pití třezalkového čaje u 3 pacientů, užívání přípravků s jinanem dvoulaločným u 2 respondentů.

Kompletní přehled o užívání volně prodejných přípravků poskytuje tabulka 11.

Tabulka 11 Užívání volně prodejných léčiv a doplňků stravy na základě výpovědi pacientů

	absolutní počet	relativní počet
užívání volně prodejných léčiv a doplňků stravy včetně fytoterapie (N = 71)		
ano, pořizuji si je v lékárně	49	69,0 %
ano, kupuji si je v obchodech jako např. zdravá výživa, sportovní výživa, drogerie, internet, ...	23	32,4 %
ano, užívám přípravky domácí výroby	21	29,6 %
ne, neužívám nic	14	19,7 %
druhy přípravků (N = 58)		
čaje a bylinné přípravky	42	72,4 %
vitamíny	31	53,4 %
výživové doplňky	17	29,3 %
volně prodejná léčiva	13	22,4 %
minerály	10	17,2 %
jiné	5	8,6 %

Použité zkratky: N – denominátor (100 %)

* Pacienti mohli uvést více možností, a proto součet absolutních a relativních četností může přesahovat 100 %.

3.2.2 Obecné názory pacientů na DOAC

Převážná většina pacientů (88,7 %) byla zcela spokojená se svým antikoagulanciem (dotaz směřoval na celkovou spokojenost s léčivem). Pouze částečnou spokojenost uvedly jednotky pacientů u léčiva Pradaxa® a Eliquis®, důvodem byl např. výskyt NÚ (modřiny, hematurie, rektální krvácení), manipulace s balením (Pradaxa®) nebo dávkování dvakrát denně. Bližší informace poskytuje tabulka 12.

Tabulka 12 Spokojenost s DOAC (N = 71)

	absolutní počet	relativní počet
ano, zcela		
Pradaxa®	22	31,0 %
Xarelto®	26	36,6 %
Eliquis®	15	21,2 %
ano, částečně		
Pradaxa®	4	5,6 %
Xarelto®	3	4,2 %
Eliquis®	1	1,4 %

Použité zkratky: N – denominátor (100 %)

Spokojenost s lékovou formou DOAC (chuť, velikost a vzhled) uvedlo 67 (94,4 %) hodnocených pacientů. Jako nevyhovující ji označili celkem 4 (5,6 %) pacienti, přičemž ve dvou případech šlo o velikost tablet Xarelta®, kterou pacienti považovali za příliš malou. U Pradaxy® respondentům nevyhovovala manipulace s blistrem.

Obstarávání léčiva (vzdálenost lékárny, časové možnosti) nebylo náročné pro 68 (95,8 %) pacientů. V případě potřeby získat radu o správném užívání léčiva se pacienti nejčastěji obraceli na lékaře, což uvedlo 47 (66,2 %) pacientů. Při dotazování, zda by respondenti ocenili více času na konzultace se zdravotníkem zaměřené na užívání jejich antikoagulancia, odpovědělo 32 (45,1 %) pacientů záporně, 29 (40,8 %) pacientů považovali konzultace za dostatečné a 10 (14,1 %) respondentů by více časového prostoru na konzultace ocenilo.

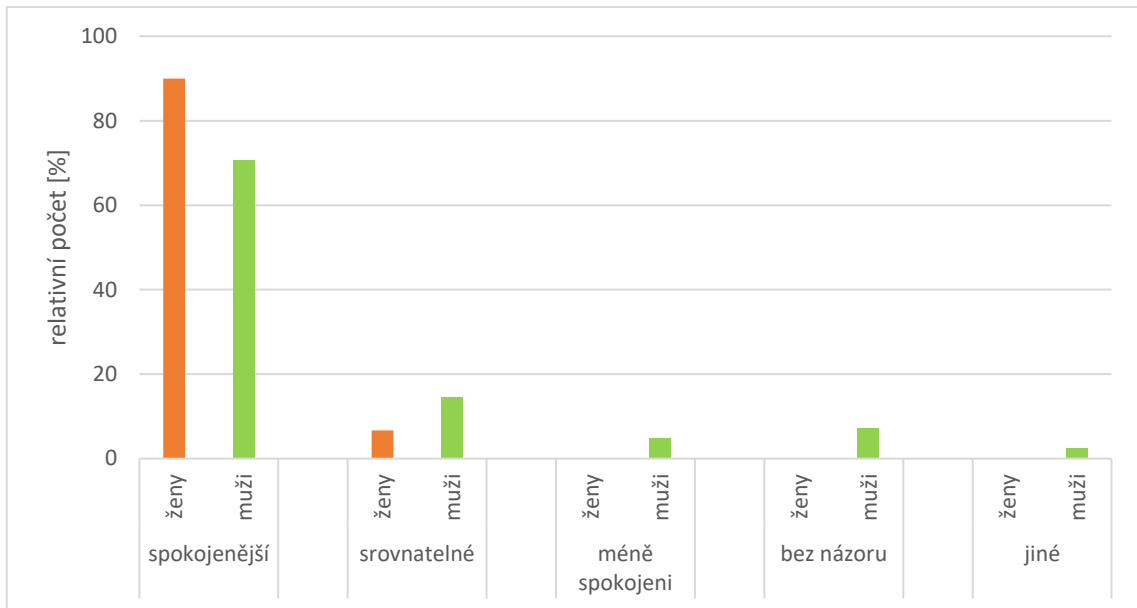
3.2.3 Benefity a limity DOAC vnímané pacienty

Níže analyzovaná oblast otázek byla zaměřena na spokojenost respondentů se současnou antikoagulační léčbou v porovnání s warfarinem, včetně vnímaných benefitů a limitů. Jeden pacient se z důvodu krátkodobého užívání warfarinu (dle jeho vyjádření „pár dní“) rozhodl k otázkám věnovaným porovnání warfarinu a DOAC nevyjadřovat.

- Spokojenost se současnou léčbou

Celkem 56 (80,0 %) participantů studie uvedlo, že se cítí spokojenější při léčbě DOAC než při léčbě warfarinem. Spokojenost se současnou léčbou byla vyšší u žen (90,0 %) než u mužů (70,7 %). Naopak 8 (19,5 %) mužů uvedlo, že jsou se současnou léčbu méně spokojeni nebo jsou jejich pocity srovnatelné. Podrobnější shrnutí názorů a pocitů pacientů při porovnání VKA a DOAC uvádí graf 4.

Pacient, který v dotazníku zvolil možnost „jiné“, upřesnil, že se v současné době cítí spokojenější s léčbou, ale nepřisuzuje tuto změnu samotnému antikoagulanci.



Graf 4 Spokojenost pacientů s DOAC v porovnání s warfarinem

- Uváděné benefity DOAC

Pacienti měli možnost v rámci dotazníku vybrat, případně uvést jednu nebo více výhod, které vnímají při užívání DOAC oproti užívání VKA. Nejčastěji zmiňovaný benefit byla nižší frekvence návštěv lékaře a méně odběrů krve, který byl uveden 54 (77,1 %) pacienty. Jako „jiné“ výhody respondenti uvedli: stabilnější stav (3 pacienti), větší účinek (2 pacienti), menší omezení při dalších lékařských zákrocích (2 pacienti) a větší pocit bezpečí (1 pacient). Uváděné výhody a jejich četnost popisuje tabulka 13.

Tabulka 13 Benefity DOAC v porovnání s warfarinem dle pacientů (N = 70)

	absolutní počet	relativní počet
uvedené benefity		
méně časté návštěvy lékaře a méně odběrů krve	54	77,1 %
menší omezení ve stravě	38	54,3 %
stabilní dávkové schéma /stabilní dávkování	30	42,9 %
méně nežádoucích účinků	22	31,4 %
jiné	8	11,4 %
žádné výhody nevidím	2	2,9 %

Použité zkratky: N – denominátor (100 %)

* Pacienti mohli uvést více možností, a proto součet absolutních a relativních četností může přesahovat 100 %.

- Uváděné limity DOAC

Tabulka 14 shrnuje uváděné limity DOAC v porovnání s warfarinem. Většina pacientů, 25 (83,3 %) žen a 34 (82,9 %) mužů, žádné limity v léčbě DOAC neviděla. Limity, které pacienti upřesnili při uvedení „jiné“, byl výskyt NÚ (2 pacienti), indikační omezení (2 pacienti), restrikce konzumace grapefruitu a pomela (1 pacient), nutnost užívat Pradaxu® po jídle (1 pacient), manipulace s blistrem Pradaxy® (1 pacient), pochybnost o účinnosti (1 pacient) a nejistota ohledně možnosti rychlé reverzibility účinku léčiva v případě poranění a závislost na lékařské péči (1 pacient).

Tabulka 14 Limity DOAC v porovnání s warfarinem dle pacientů (N = 70)

	absolutní počet	relativní počet
uvedené limity		
žádné limity nevidím	59	84,3 %
jiné	9	12,9 %
méně odběrů krve a méně návštěv u lékaře (pocit menšího dohledu)	2	2,9 %
nutnost návštěvy lékaře specialisty	1	1,4 %
obtíže s dodržením dávkového schématu/dávkování	1	1,4 %

Použité zkratky: N – denominátor (100 %)

* Pacienti mohli uvést více možností, a proto součet absolutních a relativních četností může přesahovat 100 %.

- Nežádoucí účinky

Pacienti byli dotázáni, zda v posledních 3 měsících zaznamenali nějaké nepříjemné NÚ v důsledku užívání antikoagulační léčby. Pozitivně odpovědělo 12 (16,9 %) respondentů, z toho 6 užívalo Pradaxu®, u přípravku Eliquis® a Xarelto® tuto odpověď uvedli 3 pacienti. Výčet uváděných NÚ obsahuje tabulka 15. Jako „jiné“ byly uváděny hematomy (3 pacienti), zhoršení hemoroidů (1 pacient), bolest v nose a epistaxe (1 pacient) a svědění kůže, kde si pacient nebyl jist souvislostí s léčivem.

Tabulka 15 Pacienty zaznamenané NÚ v posledních 3 měsících (N = 12)

	absolutní počet	relativní počet
NÚ		
jiné	5	41,7 %
krvácivé příhody	4	33,3 %
zažívací obtíže	2	16,7 %
příznaky anémie (např. únava)	1	8,3 %
otoky končetin	1	8,3 %

Použité zkratky: N – denominátor (100 %), NÚ – nežádoucí účinek

* Pacienti mohli uvést více možností, a proto součet absolutních a relativních četností může přesahovat 100 %.

3.2.4 Dotazník BMQ antikoagulační léčby

Tabulka 16 shrnuje výsledky postojů pacientů k DOAC, respektive vnímání antikoagulační léčby na dvou škálách dotazníku BMQ-CZ – na škále potřeb a škále obav. Dotazník byl s pacienty vyplňován na začátku studie.

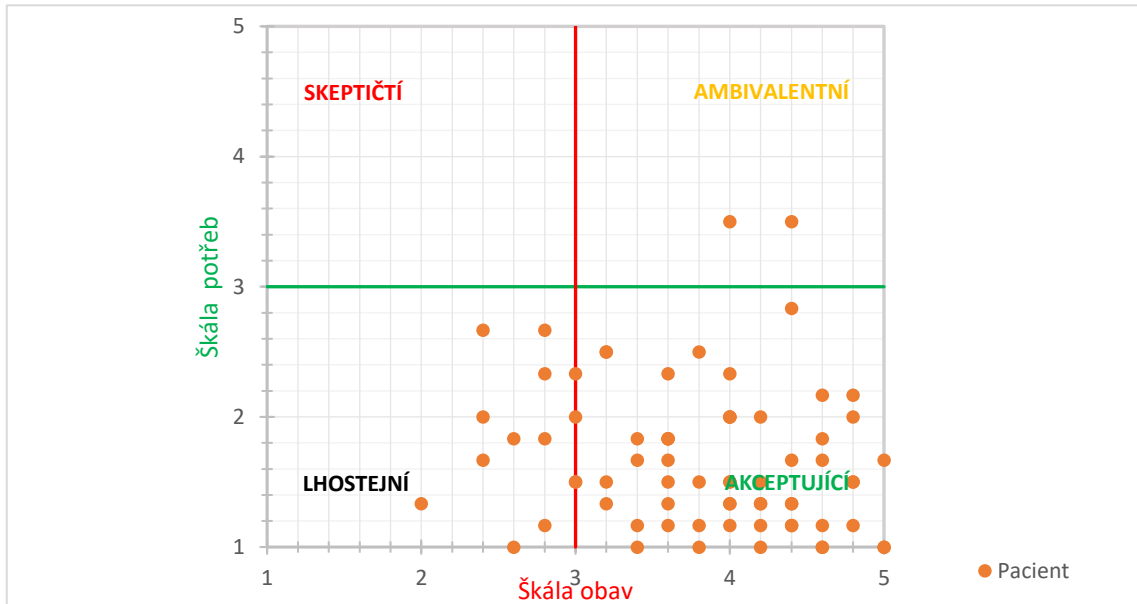
Výsledná průměrná hodnota škály potřeb (3,81) naznačuje, že pacienti obecně vnímali svou antikoagulační léčbu jako potřebnou. Naopak nízká hodnota škály obav (1,69) ukazuje minimální obavy z jejího užívání. Rozdíl mezi škálou potřeb a obav, vyjádřený hodnotou NCD (2,12), naznačuje, že pacienti považovali léčbu za důležitou a mají jen minimální obavy z jejího užívání, což svědčí o pozitivním postoji k léčbě.

Tabulka 16 Škály potřeb a obav (N = 71)

BMQ-CZ	škála potřeb (1–5)	škála obav (1–5)	NCD (-4 až + 4)
průměr	3,81	1,69	2,12
SD	0,74	0,57	1,00

Použité zkratky: BMQ – Beliefs about Medicines Questionnaire, NCD – Necessity-Concerns Differential, SD – směrodatná odchylka

Graf 5 zobrazuje rámeček potřeb a obav pacientů k DOAC. Z dotazníkového šetření vyplynulo, že většina pacientů (83,1 %) terapii přijímá, přestože se jejich individuální úroveň obav a potřeb liší, a žádný respondent není k léčbě skeptický.



Graf 5 Rámeček potřeb a obav pacientů

3.3 Diskuse

Antikoagulační léčba představuje zásadní součást prevence a léčby tromboembolických příhod u pacientů s FiS. V posledních letech dochází k výraznému posunu od léčby warfarinem k modernějším DOAC, a to především díky jejich rychlejšímu nástupu účinku, menšímu interakčnímu potenciálu, absenci pravidelného monitoringu a jednoduššímu dávkování. Ačkoli odborné společnosti u pacientů s FiS preferují v doporučených postupech terapii DOAC, postoje a zkušenosti samotných pacientů jsou dosud méně prozkoumanou oblastí.

Diplomová práce se zaměřila na unikátní skupinu pacientů – osoby s warfarinem ve farmakoterapeutické anamnéze a aktuální léčbou DOAC. Jejich zkušenosti s oběma typy antikoagulancií (přímými i nepřímými) mohou přispět k lepšímu pochopení postojů k léčivům, vnímání jejich potřeby a obav, které mají nesporný vliv na adherenci pacientů k léčbě a následně účinnost a bezpečnost antikoagulační terapie.

Zohlednění patientského pohledu je v kontextu chronické farmakoterapie zásadní, neboť preference, zkušenosti a postoje pacientů mohou významně ovlivnit úspěšnost terapie. V tomto smyslu se výzkum dotýká širšího konceptu individualizované péče (patient-centered care), která klade důraz na aktivní zapojení pacienta do rozhodování o léčbě. U chronických onemocnění, mezi které FiS nepochybně patří, je tento přístup klíčový nejen z hlediska spokojenosti pacientů, ale i z pohledu ekonomické efektivity a snižování rizika komplikací spojených s nízkou adherencí k léčbě [83].

Hodnocení se zúčastnili převážně pacienti vyššího věku s průměrným věkem 73,4 (SD ± 8,0) let, přičemž nejčastěji užívaným DOAC byl rivaroxaban v dávce 20 mg. Účinnost léčby DOAC není ovlivněna pouze samotným léčivem a jeho dávkováním, ale také řadou vnějších faktorů, jako je způsob jeho užívání, konzumace potravin s rizikem interakcí či užívání volně prodejných přípravků. Většina pacientů ve studii uvedla, že DOAC zapíjí, přičemž nejčastěji voleným nápojem byla voda (57,7 %). Další nápoje, jako čaj nebo minerální voda, se vyskytovaly v menší míře, přičemž pacienti měli možnost uvést vlastní odpověď. Mezi zmíněnými se vyskytla káva, Kofola® nebo energetický nápoj. Dle Hladun et al. [84] má pravidelná konzumace kofeinu v nadměrných dávkách (> 500 mg) antiagregační efekt a při užívání s antikoagulancii může zvyšovat riziko krvácení a tvorby modřin. V rámci naší studie jsme se sice specificky nezaměřovali na frekvenci ani množství konzumace kofeinových nápojů, nicméně uvedené poznatky poukazují na potenciálně zajímavou oblast pro další výzkum – možný vztah mezi denním příjmem kofeinu a výskytem NÚ u pacientů s antikoagulační léčbou.

Co se týče užívání DOAC ve vztahu k potravě, rivaroxaban je kvůli zvýšení biologické dostupnosti třeba užívat s jídlem nebo po jídle, u dabigatranu je doporučení uvedeno z důvodu snížení gastrointestinálních potíží. Většina pacientů uvedla užívání apixabanu a rivaroxabanu po jídle, dabigatranu s jídlem. Rivaroxaban s jídlem nebo po jídle užívalo 86,2 % pacientů, na edukaci o správném způsobu užívání při zahájení léčby si vzpomnělo pouze 65,5 % z nich. Rozdíl může upozorňovat na mezery v poskytování nebo zapamatování si informací o léčivu. Podobné výsledky uvádí i studie Leiter et al. [85] kde 59,5 % pacientů správně dodržovalo doporučení týkající se užívání rivaroxabanu ve vztahu k jídlu. Studie Spurring et al. [86], která se zaměřila na podávání rivaroxabanu hospitalizovaným pacientům, navzdory nízkému počtu účastníků poukázala na mezery ve znalostech zdravotních sester. Ačkoli 86,0 % zdravotních sester vědělo, že rivaroxaban má být podáván s jídlem, pouze 17,0 % pacientů jej skutečně užívalo správně – ve většině případů (75,0 %) byl LP dispensován více než hodinu po jídle. Přestože naše i uvedené studie zahrnovaly relativně malý počet pacientů (< 120), všechny naznačují, že je třeba zlepšit edukaci pacientů, zdravotníků i farmaceutů, např. formou opakovaného vzdělávání nebo praktických nástrojů pro podporu správného užívání léčby. Farmaceuti hrají klíčovou roli v edukaci pacientů, a to zejména díky snadné dostupnosti a častému kontaktu s pacienty při výdeji léčiv. Jejich aktivní účast v procesu edukace pacientů může zásadně přispět ke správnému porozumění režimu užívání léčiv, a tím i k posílení adherence a zvýšení bezpečnosti farmakoterapie.

Třetina pacientů (38,0 %) uvedla konzumaci rizikového ovoce (grapefruit a pomelo) alespoň několikrát ročně. Tyto plody ovlivňují metabolismus DOAC inhibicí CYP3A4 a P-gp, což může vést k vyšší koncentraci antikoagulancií v krvi a zvýšenému riziku hemoragie. Na druhou stranu, většina pacientů uvedla, že rizikové ovoce (grapefruit, pomelo, granátové jablko, karambola) zařazují do svého jídelníčku jen zřídka nebo vůbec. To může naznačovat určité povědomí o možných interakcích a snahu se rizikovým potravinám vyhýbat. Dle recentní studie (Talasaz et al. [87]) nejsou klinicky významné interakce mezi DOAC a grapefruitem dosud jednoznačně prokázány, avšak při pravidelné nebo nadměrné konzumaci může dojít k potenciálně rizikovému ovlivnění účinku léčiva. Studie doporučuje opatrnost, zejména při dlouhodobé nebo časté konzumaci více než jednoho celého grapefruitu denně (> 240 ml šťávy), a to hlavně u pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při souběžném užívání jiných léčiv ovlivňujících CYP3A4 a P-gp. Autoři zdůrazňují nutnost dalšího výzkumu k přesnému stanovení hranice bezpečné konzumace.

V oblasti užívání volně prodejných léčiv, doplňků stravy a fytofarmak uvedlo 81,7 % pacientů, že pravidelně užívají některé z těchto přípravků. Nejčastěji uvedenými byly čaje, bylinné přípravky a vitaminy. Nejvíce pacienti pořizovali produkty v lékárnách (69,0 %), což poukazuje na důvěru

ve farmaceutickou péči. Vzhledem k interakčnímu potenciálu některých volně prodejných přípravků s antikoagulancii je důležité, aby pacienti konzultovali jejich užívání se svým lékařem nebo lékárníkem. V rámci studie bylo zaznamenáno, že 22,4 % pacientů, kteří přiznali užívání volně prodejných přípravků, užívalo riziková volně prodejná léčiva (LP s obsahem ibuprofenu) a fytofarmaka (zázvor, třezalkový čaj, jinan dvoulaločný). Toto zjištění naznačuje, že pacienti si nejsou vždy vědomi potenciálních interakcí mezi volně prodejnými přípravky a jejich antikoagulační léčbou. Studie Magee et al. [88] potvrzuje, že pacienti často nevyhledávají informace o možných interakcích volně prodejných přípravků s DOAC. Autoři studie uvádějí, že tento přístup je ovlivněn několika faktory, jako je přesvědčení pacientů o bezpečnosti volně prodejných přípravků, předchozího užívání tohoto sortimentu bez výskytu NÚ a důvěry, že na případné interakce je upozorní zdravotníci. U pacientů s warfarinovou historií může přechod na DOAC vést k vnímání absence dietních omezení jako signálu, že u jiných přípravků taktéž není potřeba se omezovat, což může přispívat k podcenění rizika interakcí. Je nezbytné zlepšit edukaci pacientů v oblasti interakcí mezi volně prodejnými přípravky a DOAC. Zvýšené povědomí o rizicích může výrazně přispět k prevenci NÚ a bezpečnějšímu užívání léčiv.

Většina pacientů v naší studii byla s užíváním DOAC spokojená, přičemž 88,7 % účastníků uvedlo plnou spokojenost s předepsaným antikoagulanciem. Nejvyšší míru spokojenosti prokázali pacienti užívající Eliquis® (93,4 %), následováni pacienty užívajícími Xarelto® (89,7 %) a Pradaxu® (84,6 %). Tento výsledek odpovídá závěrům jiných studií, např. studie Okumura et al. [75], která rovněž zjistila vysokou míru spokojenosti pacientů s DOAC, přičemž nejvyšší průměrné skóre celkové spokojenosti dosáhl taktéž apixaban, avšak rozdíl v úrovni spokojenosti mezi apixabanem a ostatními DOAC nebyl statisticky významný. V naší studii pouze malé procento pacientů uvedlo částečnou spokojenost, důvodem byl výskyt NÚ, manipulace s obalem dabigatranu nebo užívání léčiva dvakrát denně.

V rámci naší analýzy uvedli částečnou spokojenost s DOAC 3 pacienti s jednodávkovým a 5 pacientů s dvoudávkovým režimem užívání léčiva. Ve výzkumu provedeném ve Španělsku (Gavín et al. [89]) majorita pacientů (82,5 %) uvedla preferenci dávkování jednou denně. Režim dávkování by bylo možné považovat za jeden z faktorů ovlivňující spokojenost pacientů a potenciálně i jejich adherenci k léčbě. Další výzkum by mohl objasnit, jak velký vliv má dávkový režim na dlouhodobou spokojenost pacientů a jejich perzistenci k antikoagulační léčbě.

I když majorita pacientů vyjádřila spokojenost s lékovou formou svého léčiva (94,4 %), některé faktory, jako velikost tablet Xarelta® (příliš malé) nebo primární obal (blister) Pradaxy®, byly několika pacienty hodnoceny jako méně vyhovující. Tento aspekt koresponduje s výsledky studie

Vaanholt et al. [65], která zjistila, že balení a léková forma DOAC sice nemá přímý vliv na adherenci, avšak jeho vhodné provedení může výrazně zvýšit pohodlí při užívání léčiv. Ideální balení by mělo být snadno otevíratelné, tableta by měla být dostatečně velká pro snadnou manipulaci a polykání. Vaanholt et al. [65] také uvádí, že pacienti vyjádřili zájem o balení obsahující připomínkové prvky, jako je štítek s dnem, datem a časem užití léčiva. Ve studii Vaughan Sarrazin et al. [76] se objevila výtka nad obalem pro dabigatran, kdy k otevření jsou potřeba nůžky nebo ostrý nůž, což se vzhledem k užívání léčiva na ředění krve jeví jako paradoxní. Podobně i jeden z respondentů v naší studii uvedl, že se při otevírání balení dabigatranu řízl. Zároveň pacienti ve studii Vaughan Sarrazin et al. [76] vyjádřili nespokojenost s nemožností uchovávat dabigatran v dávkovači léčiv. Omezení vyplývá z hygroskopických vlastností léčiva, jehož primární obal je navržen tak, aby maximálně chránil léčivo před vlhkostí.

Dominantní část pacientů (95,8 %) uvedla obstarávání léčiva jako nenáročnou. Takový přístup nelze generalizovat na všechny země. Výsledky se liší např. ve studii ze Saudské Arábie (Al Rowily et al. [57]), ve které pacienti zmiňují potíže při získávání DOAC v důsledku vzdálenosti nemocnice či lékárny a časové náročnosti.

Většina pacientů považovala edukaci za dostatečnou a byla spokojena s dosavadními konzultacemi se zdravotníky. Minorita respondentů (14,1 %) by uvítala delší čas na konzultace týkající se užívání antikoagulační terapie. Míra znalosti DOAC stran pacientů nebyla předmětem této práce, nicméně pokud nahlédneme na studie zabývající se úrovní edukace pacientů v oblasti antikoagulancí, např. práce Carey et al. [90], kromě bezproblémových oblastí, jakými je indikace DOAC, frekvence dávkování a NÚ, nalezneme i oblasti, které se jeví jako problematické, např. co dělat při vynechání dávky nebo při předávkování. I když pacienti většinou považují edukaci a vlastní znalosti za dostatečné, stále existuje prostor pro zlepšení.

Výsledky vybraných behaviorálních aspektů pacientů této diplomové práce vykazují konzistenci s daty uvedenými v pracích založených na stejném výzkumném projektu. Autorky Rezáková [91] a Janáčková [92] pracovaly se všemi respondenty studie, tedy i s pacienty bez anamnézy warfarinu (DOAC byl antikoagulační prvoléčbou).

Ve srovnání s jejich pracemi (N = 96) nebyly v naší kohortě (N = 71), tvořené pacienty s anamnézou užívání warfarinu, zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly v aspektech chování. Výsledky jsou tak s předchozími daty srovnatelné, navzdory nižšímu počtu zahrnutých pacientů. Soulad výstupů lze pravděpodobně vysvětlit tím, že většina účastníků studie měla zkušenost s léčbou warfarinem. Zajímavé by mohlo být porovnání naší skupiny s pacienty bez anamnézy užívání warfarinu.

V rámci hodnocení spokojenosti participantů s jejich současnou antikoagulační léčbou oproti warfarinu, bylo zjištěno, že většina respondentů (78,9 %) preferuje DOAC před warfarinem.

Více než tři čtvrtiny respondentů (77,1 %) v naší studii označily za výhodu léčby DOAC absenci nutnosti pravidelného monitoringu, což odpovídá výsledkům studií zaměřených na vnímání limitů léčby warfarinem (viz tabulka 6). Při léčbě warfarinem musí pacient pravidelně docházet k praktickému lékaři nebo k jinému ambulantnímu specialistovi, což může být časově náročné, zejména na začátku terapie, kdy je potřeba častějšího měření. Studie Gillespie et al. [67] uvádí, že pokud se hodnota INR u pacienta vyskytovala ve správném rozmezí, jednotlivé schůzky za účelem monitoringu považovali pacienti za všední a monotónní. V případě že se hodnota vymykala cílovému rozmezí, zdravotník zjišťoval, zda důvodem není změna chování pacienta. Pacient mohl mít pocit, že je to jeho chyba a je zdravotníkem obviňován. Ve výsledku mohlo dojít k narušení vztahu pacienta k lékaři i léčbě, ke zhoršení komunikace a znehodnocení pacientovi edukace.

Polovina pacientů (54,3 %) uvedla menší omezení ve stravě za benefit DOAC ve srovnání s warfarinem. U VKA je dietní opatření výrazným specifíkem, které může terapii komplikovat. Při léčbě warfarinem je nutné udržovat konzistentní příjem vitamínu K, bez výrazných výkyvů nahoru či dolů, pacienti ale mohou dietu dodržovat až příliš poctivě a vynechávat zeleninu zcela [34]. Ve studii Bajorek et al. [68] pacienti uvádějí, že i při dlouhodobém užívání warfarinu si nebyli zcela jisti správným složením svého jídelníčku.

Přibližně třetina pacientů (31,4 %) považovala nižší výskyt NÚ za výhodu DOAC oproti warfarinu. Studie Okumura et al. [75] zjistila, že pacienti užívající DOAC popisují nižší incidenci NÚ ve srovnání s pacienty užívající warfarin. Studie taktéž naznačuje, že nižší míra NÚ může být důvodem vyšší spokojenosti pacientů s DOAC.

Pokud se zaměříme na limity spojované s DOAC, přestože většina respondentů naší studie žádné neuvádí (83,1 %), jisté nevýhody DOAC ve shodě se zahraničními studiemi (viz tabulka 7) byly identifikovány. Výhrady se týkaly např. výskytu NÚ, nutnosti užívat léčivo po jídle, omezení konzumace grapefruitu a pomela, nebo problému v manipulaci s blistrem u Pradaxy®. Určité respondenty rovněž trápila nejistota ohledně rychlé reverzibility účinku léčiva v případě poranění.

Obavy z NÚ a jejich výskyt při terapii DOAC zaznamenala rovněž studie van de Steeg et al. [80], která se zabývala rozsahem a dopadem NÚ na adherenci k DOAC. Výskyt NÚ uvedlo 35,0 % účastníků studie, mezi nejčastější patřila tvorba modřin a mírné krvácení. Studie došla k závěru, že přítomnost NÚ má negativní vliv na adherenci k léčbě. V naší studii uvedlo 16,9 % respondentů

výskyt NÚ v posledních 3 měsících. Nejčastěji se jednalo o krvácivé epizody, zažívací obtíže a tvorbu hematomů. Riziko výskytu NÚ přetrvává i při užívání moderních DOAC, a to navzdory tomu, že jsou pacienti často vnímána jako bezpečnější alternativa k warfarinu. Rovněž je nutné mít na zřeteli, že DOAC jsou v klinické praxi využívána teprve relativně krátkou dobu, a proto s nimi nemáme srovnatelně rozsáhlé klinické zkušenosti jako s warfarinem.

Výsledky naší studie, které označují jako hlavní benefity DOAC nižší frekvenci návštěv u lékaře, méně časté odběry krve, menší dietní omezení a jednodušší dávkovací schéma korespondují s několika podobnými výzkumy v této oblasti. Například studie Okumura et al. [75] zaměřená na pacienti s FiS, uvádí, že uvedené výhody jsou hlavním důvodem vyšší spokojenosti pacientů s DOAC ve srovnání s warfarinem. Podobně Elewa et al. [77] zjistil, že zmíněné benefity představují hlavní motivaci pacientů ke změně léčby na DOAC. Oproti naší studii, kde nejběžněji zmiňovanými benefity byly méně časté návštěvy lékaře a méně odběrů krve, Elewa et al. [77] zaznamenal svobodu ve stravování jako nejvýznamnější výhodu DOAC. Rozdíl může být důsledkem kulturních faktorů – dietní omezení spojená s léčbou warfarinem mohou být v rozporu s životním stylem amerických pacientů, kteří kvůli zvyklostem a pohodlí nemusí být ochotni přizpůsobit svůj jídelníček farmakoterapii.

Naše studie naznačuje, že pacienti mohou vnímat DOAC jako výhodnější volbu oproti warfarinu, což by mohlo být jedním z faktorů vedoucích k vyšší adherenci a spokojenosti s léčbou. Avšak i přes spokojenost je důležité pokračovat v edukaci pacientů o možných omezeních, NÚ a správném užívání léčiv, aby se minimalizovala rizika spojená s jejich užíváním a zároveň maximalizoval terapeutický účinek.

Jedním z cílů práce bylo prozkoumat postoje a přesvědčení pacientů s warfarinovou historií k DOAC, konkrétně vnímání jejich potřeb a obav z užívání antikoagulační terapie, k čemuž byl použit dotazník BMQ-CZ. Výsledky signalizují, že pacienti vnímali antikoagulační léčbu jako potřebnou, přičemž vykazovali minimální obavy z jejího užívání.

Hodnota na škále potřeb (3,81) koresponduje s některými předchozími studiemi, např. se studií van de Steeg et al. [80], která zkoumala adherenci u uživatelů DOAC a její souvislost s názory na léčiva a vnímanými NÚ. Autoři nezaznamenali přímou souvislost mezi přesvědčením pacientů o DOAC a adherencí. Zjistili však, že pacienti vykazují pozitivní postoj k léčbě DOAC (hodnota na škále potřeb 3,98), což souhlasí s našimi výstupy. Naopak, studie Horne et al. [82] ukazuje, že pacienti s chronickými onemocněními, včetně kardiovaskulárních, mají lepší adherenci k léčbě, pokud věří v její potřebnost.

Poměrně nízká hodnota na škále obav (1,69) naznačuje, že pacienti měli minimální obavy z užívání DOAC. Tato tendence může být překvapivá, vzhledem k tomu, že antikoagulanty jsou vnímány jako riziková léčiva. Van de Steeg et al. [80] v rámci svého BMQ dotazníku zaznamenal celkovou hodnotu obav vyšší (3,40). Odlišnost může implikovat, že sledovaní pacienti měli dobře nastavenou antikoagulační terapii s nižším výskytem NÚ, případně si rizik spojených s užíváním DOAC nebyli plně vědomi vlivem nižší míry edukace. Alternativně může být příčinou i kvalitní edukace stran managementu NÚ léčby, proto byly jejich obavy nízké.

Rozdíl mezi škálou potřeb a obav (NCD = 2,12) signalizuje, že pacienti považovali antikoagulační léčbu za důležitou a nejsou výrazně znepokojeni jejími riziky. Vzhledem k omezenému počtu respondentů by však bylo vhodné výsledky dále ověřit na větší a rozmanitější kohortě pacientů.

Podle individuálních hodnot potřeb a obav byli účastníci studie rozřazeni do čtyř skupin: skeptičtí, lhostejní, ambivalentní a akceptující. Dominantní část pacientů naší studie (83,1 %) měla hodnotu potřeby nadprůměrnou (≥ 3) a hodnotu obav podprůměrnou (≤ 3), takže je lze zařadit do kategorie akceptující. V porovnání se studií van de Steeg et al. [80], kde většina pacientů (81,0 %) projevila ambivalenci, naši účastníci vykazovali nižší úroveň obav z terapie. Variace mezi studii může být způsobena rozdílnými demografickými charakteristikami, přístupy k informovanosti, komunikaci a edukaci pacientů a odlišnými zdravotními systémy. Dalším směrem výzkumu by mohlo být zkoumání vlivu demografických faktorů (věk, pohlaví, délka užívání léčby) na vnímání obav a potřeb léčby, což by mohlo přispět k navrhování cílených intervencí pro zlepšení adherence.

Vztah mezi vnímáním potřebnosti a obav z léčby je komplexní. Ačkoli pacienti považovali terapii za potřebnou, je důležité zajistit, aby správně chápali její důvod. Důkladná edukace a podpora zdravotníky mohou hrát klíčovou roli, aby pacienti plně pochopili význam dlouhodobé léčby a byli motivováni k jejímu pravidelnému a správnému užívání. Uvedený přístup je podporován i výzkumy, např. Xu et al. [93], který ukazuje, že edukace a intervence ze strany farmaceutů mohou vést k výraznému zlepšení adherence, znalostí a spokojenosti pacientů s léčbou.

Je rovněž možné, že existují určité kulturní nebo individuální faktory, které ovlivňují vnímání antikoagulační léčby. Různé studie ukazují, že přesvědčení o účinnosti a bezpečnosti léčiv může být ovlivněno nejen osobními zkušenostmi, ale také kulturními a sociálními normami, které mohou pacienty ovlivňovat ve vnímání zdravotní péče. Studie King-Shier et al. [94] uvádí, že etnokulturní rozdíly mohou významně ovlivnit adherenci k medikaci. Autoři zjistili, že některé etnické skupiny (Číňané a jižní Asiaté) projevily nižší míru důvěry k moderní medicíně a častěji zpochybňovaly účinnost a bezpečnost farmakologické léčby. Dále studie poukazuje na to, že

způsob, jakým pacienti rozumějí svému onemocnění a léčbě, je ovlivněn jejich kulturním zázemím – např. u některých etnických skupin je preferováno používání přírodních nebo tradičních léčebných postupů, což může vést ke skeptickému pohledu na užívání farmak. Zároveň studie uvádí, že jazykové bariéry nebo odlišné komunikační styly mezi pacientem a lékařem (např. ochota klást otázky, vyjadřovat obavy nebo potvrzovat pochopení léčebnému režimu) mohou způsobit nedorozumění ohledně nutnosti a významu léčby. Výzkum naznačuje, že zohlednění etnokulturních faktorů by mohlo hrát klíčovou roli ve zlepšení adherence k léčbě.

Na základě rešerše studií, které se zabývaly postoji pacientů k antikoagulanciím uvedené v teoretické části práce, vznikl předpoklad, že pacienti budou terapii DOAC hodnotit jako jednodušší a méně zatěžující než dřívější léčbu warfarinem, zejména kvůli absenci pravidelného monitorování INR a dietních opatření. Zároveň byla zvažována možnost, že někteří pacienti mohou mít vůči nové léčbě určité obavy, např. kvůli absenci laboratorních kontrol.

Naše kohorta byla specifická tím, že pacienti měli osobní zkušenost jak s warfarinem, tak s léčbou DOAC. Původní předpoklad se potvrdil, jelikož výstupy diplomové práce v převážné míře odpovídají závěrům mezinárodních studií.

Za přínosy této práce lze považovat unikátní přístup k získání názorů a postojů pacientů k antikoagulační léčbě. Díky jasné metodice rozhovorů s pacienty a zpětné vazbě od respondentů byly získány konzistentní výsledky (přesné znění otázek, poučený zdravotník). Práce přináší cenné podněty pro klinickou praxi.

Mezi limity práce lze zařadit její unicentrický charakter, malý počet účastníků studie a možné selekční bias, jelikož pacienti byli osloveni konkrétními lékaři. Studie nezahrnovala pacienty užívající edoxaban kvůli jeho krátké dostupnosti na trhu. Informace ze zdravotnické dokumentace byly k dispozici pouze ve formě souhrnu, bez možnosti dalšího ověření, protože přímý přístup ke zdravotní dokumentaci nebyl povolen. V práci byla provedena analýza pouze části dat.

4 Závěr

Výsledky diplomové práce ukázaly, že pacienti léčení DOAC vnímají svou léčbu jako potřebnou a většinově ji preferují před dřívějším užíváním VKA. Nejčastěji uváděným benefitem DOAC oproti warfarinu byla nižší frekvence návštěv lékaře a méně odběrů krve. Obavy z rizik léčby DOAC byly hodnoceny jako nízké a většina pacientů nevnímala žádné zásadní limity této terapie.

Práce odhalila jisté rizikové behaviorální aspekty, na které může cílit edukace pacientů. Patřila mezi ně např. konzumace rizikových potravin a užívání rizikových volně prodejných přípravků, které byť se vyskytly u pacientů v malé míře, mohou ovlivňovat účinek antikoagulační léčby a její bezpečnost.

Za hlavní přínos teoretické části diplomové práce lze považovat zpracování problematiky farmaceutické péče u pacientů užívajících perorální antikoagulační léčbu a přehled benefitů a limitů warfarinu a DOAC z pohledu pacientů ze zahraničních studií. Praktická část se zaměřuje na vymezení faktorů, které mohou ovlivňovat adherenci pacientů k léčbě DOAC.

I přes limity této práce subanalýza výsledků splnila stanovené cíle a přinesla cenné podněty pro budoucí studie a klinickou praxi.

Seznam obrázků

Obrázek 1 Mechanismus účinku warfarinu [5].....	15
---	----

Seznam tabulek

Tabulka 1 Indikace perorálních antikoagulancií [12][13][14][15][16]	13
Tabulka 2 Vybrané klinicky závažné farmakodynamické a farmakokinetické interakce warfarinu s léčivými doplňky stravy a potravinami [24][25][26][27]	18
Tabulka 3 Vybrané klinicky závažné farmakodynamické a farmakokinetické interakce dabigatranu s léčivými doplňky stravy [51][52][53]	24
Tabulka 4 Indikace xabanů, včetně dávkování [1][7]	26
Tabulka 5 Přehled dostupných DOAC v České republice k 1. 5. 2025 [29]	27
Tabulka 6 Studie zaměřené na benefity a limity warfarinu vnímané pacienty	31
Tabulka 7 Studie zaměřené na benefity a limity DOAC vnímané pacienty	33
Tabulka 8 Sociodemografické údaje pacientů (N = 71)	40
Tabulka 9 Zapíjení léčiva a volba nápoje (N = 71)	42
Tabulka 10 Užívání rizikového ovoce dle pacientů (N = 71)	44
Tabulka 11 Užívání volně prodejných léčiv a doplňků stravy na základě výpovědi pacientů	46
Tabulka 12 Spokojenost s DOAC (N = 71)	47
Tabulka 13 Benefity DOAC v porovnání s warfarinem dle pacientů (N = 70)	49
Tabulka 14 Limity DOAC v porovnání s warfarinem dle pacientů (N = 70)	49
Tabulka 15 Pacienti zaznamenané NÚ v posledních 3 měsících (N = 12)	50
Tabulka 16 Škály potřeb a obav (N = 71)	50

Seznam grafů

Graf 1 Objemy perorálních antikoagulancií vydaných či podaných v letech 2017–2023 v ČR [3]14	
Graf 2 Léková anamnéza DOAC dle výpovědi pacientů.....	41
Graf 3 Užití DOAC ve vztahu k jídlu	43
Graf 4 Spokojenost pacientů s DOAC v porovnání s warfarinem	48
Graf 5 Rámec potřeb a obav pacientů.....	51

Použitá literatura

- [1] KVASNIČKA, Tomáš; KVASNIČKA, Jan a SEIFERT, Bohumil. *Doporučené postupy: Antitrombotická prevence a léčba v primární péči*. Online. 2024. Dostupné z: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/antitromboticka-prevence-a-lecba-v-primarni-peci-100015>. [cit. 2025-03-11].
- [2] FRŇKOVÁ, Martina. *Pacient s antikoagulační léčbou*. Online. 2015. Dostupné z: <https://lekarnici.cz/doporučeny-postup-pacient-s-antikoagulacni-lecbou/>. [cit. 2025-02-10].
- [3] VYSOUDIL, Michal; JARKOVSKÝ, Jiří; KLIKA, Petr; KLIMEŠ, Daniel; MUŽÍK, Jan et al. Hromadně vyráběné léčivé přípravky dle ATC skupiny. Online. 2024. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/data/2185-hromadne-vyrabene-lecive-pripravky-atc-skupina-datovy-souhrn>. [cit. 2025-02-06].
- [4] HEESTERMANS, Marco; POENOU, Géraldine; HAMZEH-COGNASSE, Hind; COGNASSE, Fabrice a BERTOLETTI, Laurent. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 2022, roč. 11, č. 20.
- [5] BRUNTON, Laurence; CHABNER, Bruce a KNOLLMAN, Bjorn (ed.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. 2011, s. 861. ISBN 978-0-07-176939-6.
- [6] ZATLOUKALOVÁ, Anna; HOMZA, Miroslav a KOVALOVÁ, Martina. Compliance a kvalita života u pacientů s antikoagulační léčbou: první výsledky pilotní studie. *Profese Online*. 2020, roč. 13, č. 2, s. 36-45.
- [7] HIRMEROVÁ, Jana. Anticoagulation therapy - what a pharmacist should know. *Praktické lékařství*. 2021, roč. 17, č. 1, s. 14-21.
- [8] MATYÁŠKOVÁ, Miloslava; MICHALCOVÁ, Jana a PENKA, Miroslav. Antitrombotika dnes. *Vnitřní lékařství*. 2018, roč. 64, č. 5, s. 565-574.
- [9] KLAZAROVÁ, Alena. Vývoj antikoagulační léčby a novinky v jejím monitorování. Bakalářská práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biologických a lékařských věd. 2021.
- [10] BAUER, Jiří. Nová antikoagulantia v prevenci kardioembolických iktů u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2013, roč. 7, č. 5, s. 550-558.
- [11] ODUAH, Eziafa; LINHARDT, Robert a SHARFSTEIN, Susan. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals*. 2016, roč. 9, č. 3, s. 38.
- [12] SmPC Warfarin Orion. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Online. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>. Datum revize: 14. 11. 2022
- [13] SmPC Pradaxa. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Online. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>. Datum revize: 8. 1. 2018
- [14] SmPC Xarelto. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Online. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>. Datum revize: 22. 5. 2018
- [15] SmPC Lixiana. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Online. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>. Datum revize: 24. 2. 2020
- [16] SmPC Eliquis. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Online. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>. Datum revize: 11. 1. 2021
- [17] VELETA, Tomas; VLCEK, Jiri; CYRANY, Jiri; MALY, Radovan a SOUKUP, Tomas. TRENDS IN ORAL ANTICOAGULANT PRESCRIPTION PATTERNS IN THE CZECH REPUBLIC: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 2019-2024. *Military Medical Science Letters*. 2025.
- [18] BAUER, Jiří. Antikoagulační terapie v prevenci a léčbě ischemických iktů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2010, roč. 4, č. 5, s. 480-491.
- [19] MORAVEC, Ondřej; HUTYRA, Martin; SKÁLA, Tomáš a TÁBORSKÝ, Miloš. Terapie warfarinem a režimová opatření - myty a fakta. *Interní medicína pro praxi*. 2011, roč. 13, č. 11, s. 431-435.

- [20] MICHALCOVÁ, Jana; BULIKOVÁ, Alena; ZAVŘELOVÁ, Jiřina; PRUDKOVÁ, Marie a PENKA, Miroslav. Postavení warfarinu v současné době. *Vnitřní lékařství*. 2017, roč. 63, č. 12, s. 957-966.
- [21] YATES, S.G. a SARODE, R. New strategies for effective treatment of vitamin K antagonist-associated bleeding. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015, roč. 13, č. Suppl 1, s. S180-S186.
- [22] PRUDKÁ, Hana. Farmaceutická péče u warfarinizovaných pacientů v lékárně. *Farmacie pro praxi*. 2011, roč. 7, č. 5, s. 218-221.
- [23] PROKEŠ, Michal a SUCHOPÁR, Josef. Lékové interakce warfarinu a nových, přímých orálních antikoagulancií. *Medicína pro praxi*. 2018, roč. 15, č. 5, s. 267-275.
- [24] WARFARIN, MICROMEDEX®. *Merative*. Dostupné z: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>. [cit. 2025-02-09].
- [25] WARFARIN, UPTODATE, LEXICOMP®. *Drug interactions, Wolters Kluwer*. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist. [cit. 2025-02-09].
- [26] WARFARIN, STOCKLEY'S INTERACTIONS CHECKER. *Pharmaceutical Press*. Dostupné z: <https://www-medicinescomplete-com.ezproxy.is.cuni.cz/#/interactions/stockley>. [cit. 2025-02-09].
- [27] WARFARIN, DATABÁZE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ. *Drug Agency a.s.* Dostupné z: <https://lekoveinterakce-cz.ezproxy.is.cuni.cz/kontrola-preskripce>. [cit. 2025-02-09].
- [28] DORGALALEH, Akbar; FAVALORO, Emmanuel J.; BAHRAINI, Mehran a RAD, Fariba. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021, roč. 43, č. 1, s. 21-28.
- [29] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Přehled léčiv. *Databáze léků*. Online. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/>. [cit. 2024-02-26].
- [30] NAU, David P.; RIED, L. Douglas; LIPOWSKI, Earlene E.; KIMBERLIN, Carole; PENDERGAST, Jane et al. Patients' Perceptions of the Benefits of Pharmaceutical Care. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2000, roč. 40, č. 1, s. 36-40.
- [31] ANTONIOU, Sotiris; PINTO DA SILVA, Maria a CHAHAL, Jagjot Kaur. Pharmaceutical Care for Patients Receiving Anticoagulation. *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care*. 2019, s. 369-379.
- [32] MUSELÍK, Jan; URBANOVA, Martina; BARTONÍČKOVÁ, Eva; PALOVČÍK, Jakub; VETCHÝ, David et al. Structural Changes of Sodium Warfarin in Tablets Affecting the Dissolution Profiles and Potential Safety of Generic Substitution. *Pharmaceutics*. 2021, roč. 13, č. 9.
- [33] MATÝŠKOVÁ, Miloslava. Warfarin, potrava a potravinové doplňky. *Interní medicína pro praxi*. 2010, roč. 12, č. 2, s. 87-91.
- [34] KOHOUT, Pavel; KESSLER, Petr a RŮŽIČKOVÁ, Lucie. *Dieta při antikoagulační léčbě*. Forsapi, 2012.
- [35] LINHARTOVÁ, Alena. Lékové interakce warfarinu. *Practicus*. 2015, roč. 14, č. 6, s. 10-12.
- [36] Kolektiv autorů Ústavní lékárny IKEM. Antikoagulační léčba warfarinem. Online. 2016. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/antikoagulačni-lecba-warfarinem/a-2000/>. [cit. 2024-08-29].
- [37] Kolektiv autorů. Medical Tribune. Desatero antikoagulační léčby warfarinem. Online. 2021. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/desatero-antikoagulačni-lecby-warfarinem/>. [cit. 2024-11-29].
- [38] MAS DALMAU, Gemma; SANT ARDERIU, Elisenda; ENFEDAQUE MONTES, María Belén; SOLÀ, Ivan; PEQUEÑO SACO, Sandra et al. Patients' and physicians' perceptions and attitudes about oral anticoagulation and atrial fibrillation: a qualitative systematic review. *BMC Family Practice*. 2017, roč. 18, č. 1.
- [39] PUGH, Dan; PUGH, Jack; MEAD, Gillian E.; SOLÀ, Ivan; PEQUEÑO SACO, Sandra et al. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age and Ageing*. 2011, roč. 40, č. 6, s. 675-683.

- [40] OOI, Phaik Choo; RAMAYAH, Gogilavendan; OMAR, Syahril Rizwan; RAJADORAI, Vilasini; NADARAJAH, Thatsheila et al. Knowledge, attitude, and practice regarding atrial fibrillation among primary care physicians: the potential role of postgraduate training. *Malaysian Family Physician*. 2021, roč. 16, č. 1, s. 39-49.
- [41] SILVA, Rose. Novel oral Anticoagulants in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2014, roč. 12, č. 1, s. 3-8.
- [42] KEISU, M. a ANDERSSON, T. B. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol*. 2010, roč. 196, s. 407-418.
- [43] EISERT, Wolfgang G.; HAUDEL, Norbert; STANGIER, Joachim; WIENEN, Wolfgang; CLEMENS, Andreas et al. Dabigatran: An Oral Novel Potent Reversible Nonpeptide Inhibitor of Thrombin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010, roč. 30, č. 10, s. 1885-1889.
- [44] JANSKÝ, Petr. Dabigatran etexilát – přelom v antitrombotické léčbě v kardiologii? *Intervenční a akutní kardiologie*. 2011, roč. 10, č. 2, s. 82-86.
- [45] VÁCLAVÍK, Jan. Dabigatran antidote idarucizumab has come to clinical practice. *Cor et Vasa*. 2016, roč. 58, č. 1, s. 1-3.
- [46] LAIZURE, S. Casey; PARKER, Robert B.; HERRING, Vanessa L. a HU, Zhe-Yi. Identification of Carboxylesterase-Dependent Dabigatran Etexilate Hydrolysis. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013, roč. 42, č. 2, s. 201-206.
- [47] THACHIL, Jecko. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. *Clinical Medicine*. 2014, roč. 14, č. 2, s. 165-175.
- [48] LANG, Jennifer; VINCENT, Ludwig; CHENEL, Marylore; OGUNGBENRO, Kayode a GALETIN, Aleksandra. Reduced physiologically-based pharmacokinetic model of dabigatran etexilate-dabigatran and its application for prediction of intestinal P-gp-mediated drug-drug interactions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021, roč. 165.
- [49] BURDOVÁ, Karolína. Přímá perorální antikoagulancia. *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2015, roč. 29, č. 4, s. 138-143.
- [50] ZHOU, Ya; YAO, Zhihao; ZHU, Linjie; TANG, Yong; CHEN, Jie et al. Safety of Dabigatran as an Anticoagulant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021, roč. 12, č. 9.
- [51] DABIGATRAN, MICROMEDEX®. *Merative*. Dostupné z: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>. [cit. 2025-02-09].
- [52] DABIGATRAN, UPTODATE, LEXICOMP®. *Drug interactions, Wolters Kluwer*. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist. [cit. 2025-02-09].
- [53] DABIGATRAN, STOCKLEY'S INTERACTIONS CHECKER. *Pharmaceutical Press*. Dostupné z: <https://www-medicinescomplete-com.ezproxy.is.cuni.cz/#/interactions/stockley>. [cit. 2025-02-09].
- [54] RUZSIKOVÁ, Adriana; TOMEK, Aleš; ZVAROVÁ, Marta a MIKULÍK, Robert. Monitorování účinku nových orálních antikoagulancií. *Neurologie pro praxi*. 2014, roč. 15, č. 3, s. 131-135.
- [55] KVASNIČKA, Tomáš. Nová antikoagulancia a jejich současné indikace. *Medicina pro praxi*. 2012, roč. 9, č. 5, s. 230-232.
- [56] AL-SHOUBKI, Adam A.; H. TEAIMA, Mahmoud; ABDELMONEM, Rehab; EL-NABARAWI, Mohamed A. a ELHABAL, Sammar Fathy. Bioavailability enhancement strategies for rivaroxaban: A noteworthy review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2023, roč. 9, č. 5, s. 33-37.
- [57] AL ROWILY, Abdulrhman; BARAKA, Mohamed A.; ABUTALEB, Mohammed H.; ALHAYYAN, Aliah M.; ALOUDAH, Nouf et al. Patients' views and experiences on the use and safety of directly acting oral anticoagulants: a qualitative study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2023, roč. 16, č. 1.
- [58] ANTONIOU, Sotiris; PINTO DA SILVA, Maria a CHAHAL, Jagjot Kaur. Pharmaceutical Care for Patients Receiving Anticoagulation. *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care*. 2019, s. 369-379.

- [59] KARETOVÁ, Debora a BULTAS, Jan. *Farmakoterapie tromboembolických stavů*. 3. rozšířené a aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2015. s. 255–256. ISBN 978-80-7345-459-3.
- [60] PANDYA, Ekta Y. a BAJOREK, Beata. Factors Affecting Patients' Perception On, and Adherence To, Anticoagulant Therapy: Anticipating the Role of Direct Oral Anticoagulants. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*. 2017, roč. 10, č. 2, s. 163-185.
- [61] HWANG, Jongmin; LEE, So-Ryoung; PARK, Hyoung-Seob; LEE, Young Soo; AHN, Jin Hee et al. Adherence to dabigatran and the influence of dabigatran-induced gastrointestinal discomfort in the real-world practice. *International Journal of Cardiology*. 2021, roč. 323, s. 77-82.
- [62] DVOŘÁČKOVÁ, Simona; MALÁ-LÁDOVÁ, Kateřina; MERTOVIČ, Tereza; KOLMANOVÁ, Eliška a MALÝ, Josef. Direct oral anticoagulants from the perspective of Czech pharmacists - opinions, attitudes, confidence, and patient education during dispensing in a pharmacy. *Česká a slovenská farmacie*. 2024, roč. 73, č. 1, s. 22-26.
- [63] GENERALOVA, Daria; CUNNINGHAM, Scott; LESLIE, Stephen J.; RUSHWORTH, Gordon F.; MCIVER, Laura et al. Prescribers' perceptions of benefits and limitations of direct acting oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Pharmacy Practice*. 2020, roč. 18, č. 2.
- [64] WILD, Diane; MURRAY, Miranda; DONATTI, Christina; MENDELSON, Aaron B.; SCHROEDER, Thomas J. et al. Patient perspectives on taking vitamin K antagonists: a qualitative study in the UK, USA and Spain. *JAMA*. 2009, roč. 302, č. 5, s. 467-474.
- [65] VAANHOLT, Melissa C.W.; WEERNINK, Marieke G.M.; VON BIRGELEN, Clemens; GROOTHUIS-OUSSHOORN, Catharina G.M.; IJZERMAN, Maarten J. et al. Perceived advantages and disadvantages of oral anticoagulants, and the trade-offs patients make in choosing anticoagulant therapy and adhering to their drug regimen. *Patient Education and Counseling*. 2018, roč. 101, č. 11, s. 1982-1989.
- [66] HERNÁNDEZ MADRID, Antonio; POTPARA, Tatjana S.; DAGRES, Nikolaos; CHEN, Jian; LARSEN, Torben B. et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2016, roč. 18, č. 3, s. 463-467.
- [67] GILLESPIE, Chris; ROSE, Adam J.; PETRAKIS, Beth Ann; JONES, Ellen A.; PARK, Angela et al. Qualitative study of patient experiences of responsibility in warfarin therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2018, roč. 75, č. 22, s. 1798-1804.
- [68] BAJOREK, Beata V.; OGLE, Susan J.; DUGUID, Margaret J.; SHENFIELD, Gillian M. a KRASS, Ines. Balancing risk versus benefit: the elderly patient's perspective on warfarin therapy. *Pharm Pract (Granada)*. 2009, roč. 7, č. 2, s. 113-123.
- [69] WANG, Ye; KONG, Ming Chai; LEE, Lai Heng; NG, Heng Joo a KO, Yu. Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control. *Thrombosis Research*. 2014, roč. 133, č. 4, s. 550-554.
- [70] SHUAIB, Waqas; IFTIKHAR, Hira; ALWEIS, Richard a SHAHID, Hassan. Warfarin Therapy: Survey of Patients' Knowledge of their Drug Regimen. *Malays J Med Sci*. 2014, roč. 41, č. 4, s. 37-41.
- [71] SMET, Lily; HEGGERMONT, Ward A.; GOOSSENS, Eva; EECKLOO, Kristof; VANDER STICHELE, Robert et al. Adherence, knowledge, and perception about oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at high risk for thromboembolic events after radiofrequency ablation: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. *Journal of Advanced Nursing*. 2018, roč. 74, č. 11, s. 2577-2587.
- [72] DE CATERINA, Raffaele; BRÜGGENJÜRGEN, Bernd; DARIUS, Harald; KÖHLER, Sabine; LUCERNA, Markus et al. Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: A PREFER in AF Registry substudy. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2018, roč. 111, č. 2, s. 74-84.
- [73] TADESSE, Tamrat Assefa; YADETA, Dejuma; CHELKEBA, Legese; GEBREMEDHIN, Amha a FENTA, Teferi Gedif. Knowledge, Adherence, and Satisfaction With Warfarin Therapy and Associated Factors Among Outpatients at University Teaching Hospital in Ethiopia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2024, roč. 30.

- [74] DANTAS, Guilherme Coelho; THOMPSON, Barbara V; MANSON, Judith A; TRACY, C Shawn a UPSHUR, Ross EG. Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family practice. *BMC Family Practice*. 2004, roč. 5, č. 1.
- [75] OKUMURA, Yasuo; YOKOYAMA, Katsuaki; MATSUMOTO, Naoya; TACHIBANA, Eizo; KURONUMA, Keiichiro et al. Patient Satisfaction with Direct Oral Anticoagulants and Warfarin. *International Heart Journal*. 2018, roč. 59, č. 6, s. 1266-1274.
- [76] VAUGHAN SARRAZIN, Mary S.; CRAM, Peter; MAZUR, Alexandur; WARD, Melissa a REISINGER, Heather Schacht. Patient Perspectives of Dabigatran: Analysis of Online Discussion Forums. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*. 2014, roč. 7, č. 1, s. 47-54.
- [77] ELEWA, Hazem F.; DEREMER, Christina E.; KELLER, Kimble; GUJRAL, Jaspal a JOSHUA, Thomas V. Patients satisfaction with warfarin and willingness to switch to dabigatran: a patient survey. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014, roč. 38, č. 1, s. 115-120.
- [78] NELSON, Winnie; DIBONAVENTURA, Marco; KOPENHAFFER, Lewis a CHOI, Jiyeon. Survey of the use of warfarin and the newer anticoagulant dabigatran in patients with atrial fibrillation. *Patient Preference and Adherence*. roč. 8, s. 167-177.
- [79] HANON, Olivier; CHAUSSADE, Edouard; GUERANGER, Pierre; GRUSON, Elise; BONAN, Sabrina et al. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A French Observational Study, the SAFARI Study. *PLOS ONE*. 2016, roč. 11, č. 12.
- [80] VAN DE STEEG, Bas; ESSELINK, Anne; DE WIT, Hugo; KRAMERS, Cornelis a VAN DEN BEMT, Bart. Medication Adherence to Direct Oral Anticoagulants: Extent and Impact of Side Effects. *Patient Preference and Adherence*. 2024, roč. 18, s. 1779-1788.
- [81] HORNE, Robert; WEINMAN, John a HANKINS, Maitteu. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health*. 1999, roč. 14, č. 1, s. 1-24.
- [82] HORNE, Robert a WEINMAN, John. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research*. 1999, roč. 47, č. 6, s. 555-567.
- [83] GOLDFARB, Michael J.; BECKIE, Theresa M.; BOVBJERG, Kristen; HASKELL, William L.; KAPLAN, Heather M. et al. Patient-Centered Adult Cardiovascular Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023, roč. 148, č. 5.
- [84] HLADUN, Olga; PAPASEIT, Esther; MARTÍN, Soraya; BARRIOCANAL, Ana Maria; POYATOS, Lourdes et al. Interaction of Energy Drinks with Prescription Medication and Drugs of Abuse. *Pharmaceutics*. 2021, roč. 13, č. 10.
- [85] LEITER, Madeline R; PACKARD, Kathleen A; QI, Yongyue a KRUEGER, Steven K. Improved Dosing and Administration of Rivaroxaban when Prescribed by a Cardiologist. *Heart International*. 2019, roč. 13, č. 1.
- [86] SPURRING, E a DONNELLY, G. 62 A Retrospective Observational Study Into the Correct Administration of Rivaroxaban: Is it Being Taken with Food? *Age and Ageing*. 2021, roč. 50, č. Supplement_1, s. i12-i42.
- [87] TALASAZ, Azita H.; MCGONAGLE, Bridget; HAJIQASEMI, Mohsen; GHELICHKHAN, Zahra A.; SADEGHIPOUR, Parham et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between Food or Herbal Products and Oral Anticoagulants: Evidence Review, Practical Recommendations, and Knowledge Gaps. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2024, s. s-0044-1790258.
- [88] MAGEE, Marley P.D.; SCHWARTZ, Janice B.; MCARTHUR, Amanda; LIU, Ruey-Ying a TARN, Derjung M. Why patients fail to seek information on OTC product interactions with a direct-acting oral anticoagulant: perspectives on information-seeking. *BMC Primary Care*. 2025, roč. 26, č. 1.
- [89] GAVÍN, Olga; GRANDES, Jesús; GARCÍA, Ma Almudena; MARZO, Cristina; CURCIO, Alejandro et al. Treatment preferences as basis for decision making in patients using direct oral anticoagulants in Spain. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021, roč. 51, č. 2, s. 475-484.

- [90] CAREY, M; SILVARI, V; CROWLEY, E a MCCARTHY, S. Determining patient knowledge of direct oral anticoagulants: a questionnaire study. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2022, roč. 30, č. Supplement_1, s. i27-i28.
- [91] REZÁKOVÁ, Katarína. Analýza adherence pacientů k léčbě DOAC I. *Diplomová práce*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2023.
- [92] JANÁČKOVÁ, Natália. Analýza adherence pacientů k léčbě DOAC II. *Diplomová práce*. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2023.
- [93] XU, Wenlin; WU, Tingting; CHEN, Jiana; LV, Meina; WANG, Na et al. Effects of intensive, targeted education by pharmacists on anticoagulant patients with atrial fibrillation: a multicentre randomized controlled trial from China. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2024, roč. 23, č. 8, s. 935-944.
- [94] KING-SHIER, Kathryn; QUAN, Hude; MATHER, Charles; CHONG, Elaine; LEBLANC, Pamela et al. Understanding ethno-cultural differences in cardiac medication adherence behavior: a Canadian study. *Patient Preference and Adherence*. 2018, roč. 12, s. 1737-1747.