

**UNIVERZITA KARLOVA**

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

**Analýza spotřeby antikoagulancií v České republice v letech  
2007 – 2016**

Diplomová práce

Vedící katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedúca diplomovej práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Konzultant diplomovej práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Hradec Králové 2018

Zuzana Hocheľová

## **Prehlásenie:**

Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové .....

## **Pod'akovanie:**

Veľmi rada by som poďakovala svojej školiteľke PharmDr. Eve Zimčíkovej, Ph.D. a konzultantke PharmDr. Kateřine Malej, Ph.D. za ich odborné vedenie, pomoc pri metodike, trpezlivosť a hodnotné rady k mojej práci. Moje poďakovanie patrí aj mojej rodine a priateľom za podporu a vytvorenie vhodných podmienok pre vypracovanie diplomovej práce.

# Obsah

Úvod a ciele .....	9
1 Teoretická časť .....	10
1.1 Spotreba liečiv .....	10
1.2 Antikoagulanciá .....	11
1.3 Perorálne antikoagulanciá .....	12
1.3.1 Warfarín .....	12
1.3.1.1 Mechanizmus účinku .....	13
1.3.1.2 Farmakokinetika .....	13
1.3.1.3 Terapeutické indikácie .....	14
1.3.1.4 INR (International normalized ratio) .....	14
1.3.1.5 Interakcie warfarínu .....	15
1.3.1.6 Nežiadúce účinky .....	19
1.3.1.7 Kontraindikácie .....	19
1.3.1.8 Interindividualita warfarínu .....	19
1.3.1.9 Terapia warfarínom .....	20
1.3.1.10 Predávkovanie .....	22
1.4 Priame perorálne antikoagulanciá .....	22
1.4.1.1 Od warfarínu k novým perorálnym antikoagulanciám .....	22
1.4.2 Dabigatran etexilát .....	23
1.4.2.1 Mechanizmus účinku inhibítorov trombínu .....	23
1.4.2.2 Farmakokinetika .....	24
1.4.2.3 Štúdie dabigatranu .....	24
1.4.2.4 Indikácie a dávkovanie dabigatranu-etexilát .....	25
1.4.2.5 Monitorovanie účinku dabigatranu .....	27
1.4.2.6 Liekové interakcie .....	27
1.4.2.7 Kontraindikácie .....	28
1.4.2.8 Nežiadúce účinky .....	28
1.4.3 Rivaroxaban .....	28
1.4.3.1 Mechanizmus účinku .....	29
1.4.3.2 Farmakokinetika .....	29

1.4.3.3	Štúdie rivaroxabanu.....	30
1.4.3.4	Indikácie .....	31
1.4.3.5	Terapia rivaroxabanom.....	31
1.4.3.6	Možnosti terapeutického monitorovania .....	32
1.4.3.7	Liekové interakcie .....	32
1.4.3.8	Kontraindikácie .....	32
1.4.3.9	Nežiadúce účinky .....	33
1.4.4	Apixaban.....	33
1.4.4.1	Mechanizmus účinku.....	33
1.4.4.2	Farmakokinetika .....	34
1.4.4.3	Štúdie apixabanu .....	34
1.4.4.4	Indikácie .....	35
1.4.4.5	Terapia apixabanom .....	36
1.4.4.6	Monitorovanie apixabanu.....	36
1.4.4.7	Liekové interakcie .....	36
1.4.4.8	Kontraindikácie .....	37
1.4.4.9	Nežiadúce účinky .....	37
1.4.5	Edoxaban .....	37
1.4.5.1	Štúdie Edoxabanu.....	38
1.4.5.2	Súčasnosť v terapii perorálnymi antikoagulanciami .....	38
1.5	Heparín a nízkomolekulárne heparíny .....	41
1.5.1.1	Mechanizmus účinku.....	41
1.5.1.2	Nefrakciovaný vs. frakciovaný heparín.....	42
1.5.1.3	Monitorovanie účinku .....	43
1.5.1.4	Indikácie .....	43
1.5.1.5	Terapia a prevencia s LMWH .....	43
1.5.1.6	Kontraindikácie .....	45
1.5.1.7	Liekové interakcie .....	45
1.5.1.8	Nežiadúce účinky .....	46
1.5.1.9	Doporučenia v terapii .....	47
1.6	Ostatné.....	47
1.6.1	Fondaparinux .....	47

1.6.2	Sulodexid .....	49
1.6.3	Antitrombin III.....	50
2	Praktická časť.....	52
2.1	Metodika .....	52
3	Výsledky .....	54
3.1.1	Warfarín (B01AA03).....	54
3.1.2	Dabigatran – etexilát (B01AE07) .....	56
3.1.3	Rivaroxaban (B01AF01).....	58
3.1.4	Apixaban (B01AF02) .....	59
3.1.5	Nízkomolekulárne heparíny a heparín .....	60
3.1.6	Celková spotreba perorálnych antikoagulancií.....	62
3.1.7	Celková spotreba antikoagulancií .....	64
3.1.8	Spotreba antikoagulancií vo financiách (Kč) .....	66
3.1.9	Ostatné .....	68
3.1.9.1	Fondaparinux (B01AX05).....	68
3.1.9.2	Sulodexid (B01AB11).....	69
3.1.9.3	Antithrombin III (B01AB02) .....	70
3.2	Diskusia.....	72
3.3	Záver .....	76
	Zoznam skratiek.....	77
	Použitá literatúra .....	79

## Abstrakt

### Analýza spotreby antikoagulancií v Českej republike v rokoch 2007 – 2016

**Autor:** Zuzana Hocheľová<sup>1</sup>

**Školiteľ:** PharmDr. Eva Zimčiková, Ph.D.<sup>1</sup>

**Konzultant:** PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra sociálnej a klinické farmácie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Česká republika

**Úvod:** Antikoagulanciá sú liečivá, ktoré znižujú zrážanlivosť krvi a predchádzajú tvorbe krvnej zrazeniny.

**Cieľ:** Cieľom diplomovej práce bolo prostredníctvom dát o spotrebe perorálnych aj parenterálnych antikoagulancií zo Štátneho ústavu liečiv (SÚKL) vyhodnotiť spotrebu antikoagulancií na území Českej republiky (ČR) v období od 01. 01. 2007 – 31. 12. 2016.

**Metodika:** Výskum spočíval v retrospektívnej analýze liečiv z databázy SÚKL. V štúdiu boli zahrnuté všetky perorálne a parenterálne antikoagulanciá schválené v ČR. Spotreba liečiva sa vypočítala ako počet definovanej dennej dávky na tisíc obyvateľov za deň (DID). Údaje o počte obyvateľov boli získané z Českého štatistického úradu. Bola aplikovaná deskriptívna štatistika.

**Výsledky:** Perorálne antikoagulanciá si držia svoje dominantné postavenie. Najmä warfarín má konštantne dominujúce postavenie medzi antikoagulanciami. Jeho spotreba zostáva takmer nezmenená, od roku 2007 do roku 2016 sa zvýšila z 10,03 DID na 11,61 DID. Skupina priamych perorálnych antikoagulancií (DOAC) je na českom trhu liečiv od roku 2008. Celková spotreba DOAC sa od roku 2008 do roku 2016 zvýšila z 0,002 DID na 5,27 DID. Celková spotreba nízkomolekulárnych heparínov (LMWH) sa od roku 2007 do roku 2016 zvýšila z 3,46 DID na 9,38 DID.

**Záver:** Výsledky preukázali celkovo zvýšený rastúci trend spotreby antikoagulancií. Warfarín aj napriek jeho mnohým nevýhodám si drží svoje prvenstvo v spotrebe. Skupina DOAC predstavuje alternatívu v antikoagulačnej terapii, avšak stále sa stretávame s jej limitáciou. Skupina LMWH má napriek parenterálnemu podaniu doposiaľ nezastupiteľné miesto.

## **Abstract**

### **Analysis of anticoagulant utilization in the Czech republic in the period from 2007 to 2016**

**Author:** Zuzana Hocheľová<sup>1</sup>

**Supervisor:** PharmDr. Eva Zimčiková, Ph.D.<sup>1</sup>

**Consultant:** PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

**Introduction:** Anticoagulants are drugs that reduce blood clotting and prevent the formation of blood clots. In the Czech Republic – antagonists of vitamin K-warfarin, direct oral inhibitors of factor Xa-rivaroxaban, apixaban, edoxaban, direct oral inhibitors trombin – dabigatran, parenteral anticoagulants – heparin, low-molecular heparin, fondaparinux, oral and parenteral hirudin are used.

**Objective:** The objective of this diploma thesis was to assess the consumption of oral and parenteral anticoagulants in the Czech Republic from 01. 01. 2007 to 31. 12. 2016, based on the data from the State Institute of Drug Control (SIDC).

**Methods:** ATC/DDD methodology was applied. The research consisted of a retrospective analysis of the SIDC database. All oral and parental anticoagulants approved in the CR were included in the study. Drug utilization was calculated as number of defined daily doses per thousands of inhabitants per day (DID). The data on the number of residents was acquired from the Czech Statistical Office.

**Results:** Oral anticoagulants hold a dominant position. Especially warfarin continuously holds a dominant position among anticoagulants. Its consumption remains almost constant, from 2007 to 2016 raised from 10.03 DID to 11.61 DID. Group of DOACs has been available on the Czech market since 2008. The consumption of DOAC grew rapidly from 2012. Total consumption of DOACs increased from 2007 to 2016 from 0.002 DID to 5.27 DID. Total consumption of LMWH increased from 2007 to 2016 from 3.46 DID to 9.38 DID.

**Conclusion:** conclusion, the results showed a generally increasing trend in anticoagulant consumption. Warfarin, despite its many disadvantages, has kept its primacy in consumption. The group of DOAC is an alternative to anticoagulation therapy, but we are still confronted with its limitation. Despite the parenteral administration, the LMWH group still has an irreplaceable place.



## Úvod a ciele

Antikoagulačná terapia ovplyvňuje systém koagulácie v ľudskom tele v okamihu, kedy je potrebné zabrániť vzniku zrazeniny, či využiť fibrinolytickú aktivitu vlastnej krvi a rozpustiť zrazeninu.<sup>1</sup> Medzi perorálne antikoagulanciá patrí warfarín, dabigatran-etexilát, rivaroxaban, apixaban a najnovší z nich edoxaban. Medzi parenterálne patrí heparín, nízkomolekulárny heparín a fondaparinux.<sup>2</sup> Liečivo edoxaban do analýzy v diplomovej práci nebol zahrnutý, pretože v Českej republike bol schválený až v roku 2017.

V Českej republike je približne 150 000 až 200 000 pacientov odkázaných na antikoagulačnú terapiu. Najviac pacientov trpí diagnózou fibrilácie siení. Dochádza k rozporu názorov medzi warfarínom a skupinou priamych perorálnych antikoagulancií. Spotreba je limitovaná z veľkej časti financiami a zdravotnými poisťovňami.<sup>3</sup>

Cieľom diplomovej práce bolo analyzovať a vyhodnotiť spotrebu antikoagulancií na území Českej republiky, ako prebiehala v jednotlivých rokoch od 2007 – 2016, či má spotreba trend narastať alebo klesať, a ktoré liečivá si držia prvenstvo v spotrebe.

# 1 Teoretická časť

Cieľom teoretickej časti je priblížiť, čo je spotreba liečiv a zároveň urobiť všeobecný prehľad o antikoagulanciách – perorálnych a parenterálnych. Spomínané sú aj liečivá, ktoré majú zrovnateľné indikácie, ale menšie využitie alebo majú využitie aj v iných indikáciách. Teória zahŕňa prehľad o mechanizme účinku, farmakokinetike, indikáciách, dávkovaní, o nových informáciách a doporučeníach v terapii antikoagulanciami.

## 1.1 Spotreba liečiv

Podľa World Health Organization (WHO) je spotreba liečiv definovaná ako nástroj pre popisovanie distribúcie liečiv, na určovanie efektivity a stratégie marketingu, pre predpisovanie a užívanie liečiv v spoločnosti so špeciálnym zreteľom k medicínskym, sociálnym, či ekonomickým vzťahom. Môže vystihovať veľkosť expozície liečiva, ktorý je vo vzťahu k určitej populačnej skupine, zároveň v určitom časovom období a v určitom socioekonomickom prostredí. Otvplyvňujú ju farmakologické faktory – zdravotný stav populácie a nefarmakologické faktory – socioantropologické, behaviorálne a ekonomické. Môže byť analyzovaná samostatne, ale aj podľa jednotlivých farmakoterapeutických skupín alebo rôznych liekových foriem s rôznou silou. V súčasnosti sa spotreba liečiv delí na prehľad spotreby liečiv a hodnotenie spotreby liečiv. Cieľom **prehľadu spotreby liečiv** (drug utilisation review – DUR) je vyjadriť súčasný stav v množstve spotreby liečiv na úrovni – predajov farmaceutických výrobcov, výzkumu trhu a efektívite liekovej politiky, prednosti v predpisovaní vo vzťahu k pozitívnym listom, či doporučeniam, predpisovania v lôžkových alebo ambulantných zdravotníckych zariadeniach, dispenciacie v lekárni alebo na úrovni farmakoepidemiologického sledovania. Sledovanie spotreby v čase sa uvádza ako longitudinálne a sledovanie spotreby medzi rôznymi miestami je označované ako ekologická štúdia. Cieľom **hodnotenia spotreby liečiv** (drug utilisation evaluation – DUE) je súbežné využívanie informácií o prítomnosti určitého účinku liečiva a vzťahu k spotrebe. Spotreba liečiv môže byť vyjadrovaná pomocou ceny, hmotnosti účinnej látky, počtu jednotlivých liekových foriem, počtu dávok, počtu receptov, počtu chorých užívajúcich liečivo alebo definovaných denných dávok (DDD). Spotreba v DDD dáva možnosť sledovať a zároveň porovnávať spotrebu vo všetkých ekologických či longitudinálnych štúdiách a takisto umožňuje porovnať spotrebu aj v jednotlivých

skupinách liečiv s rôznymi liečivými látkami a liekovými formami. Aby došlo k realizácii sledovania spotreby v určitých skupinách dochádza vedľa systému DDD k vývoju anatomicko-terapeuticko-chemického klasifikačného systému (ATC systém liečiv), v ktorom sa pokúša liečivo štandardne zaradiť podľa jeho vlastností. Vyvinula sa metodológia systému ATC/DDD. Je vyvíjaná WHO s jej pracoviskom nazývaným Spolupracujúce centrum WHO pre metodológiu liekovej štatistiky v Osle. Centrum zodpovedá za aktuálne hodnoty DDD a zároveň za kategorizáciu liečiv podľa ATC (anatomicko-terapeuticko-chemický systém), ktorý bol vyvinutý Asociáciou pre výskum európskeho farmaceutického trhu a Medzinárodnou skupinou pre výskum farmaceutického trhu. Systém ATC sa v súčasnosti nachádza v databázach zdravotných poisťovní, lekárenských programoch ako je Automatizovaný informačný systém liečivých prípravkov (AISLP), alebo v číselníkoch Všeobecnej zdravotnej poisťovne. Je potrebné sledovať, či nedošlo k zmene ATC kódu, pokiaľ ide o longitudinálne analyzovanie spotreby liečiv. Systém DDD je dohodnutou jednotkou, ktorá spravila predstavuje udržiavaciu dennú dávku hlavnej diagnózy pre hmotnosť 70 kg u dospelého pacienta, v prípade detských dávok je DDD uvedená len pokiaľ sa liečivá používajú u detí napr. rastový hormón, fluoridy. Avšak nie je možné ju použiť ako vodítko pre udržiavaciu dávku. Aby bolo možné študovať spotrebu liečiv je potrebná dostupnosť databáz. Okrem databázi SÚKL je možné použiť dáta z databáz zdravotných poisťovní alebo nemocničných lekární. Každá databáza má výhody, ale aj nevýhody, ktoré sú dané hlavne jej dostupnosťou a zároveň pôvodom obsiahnutých informácií. V niektorých databázach chýbajú údaje o predaji balení alebo predpisujúcom lekárovi a takisto charakteristika pacienta, ktorému bolo liečivo predpísané. Spotreba liečiv je ovplyvňovaná hlavne zdravotným stavom obyvateľov, regulačnými zásahmi vrámci liekovej politiky, doporučeniami odborných spoločností, marketingové aktivity firiem, alebo rozvoj generického trhu.<sup>4,5</sup>

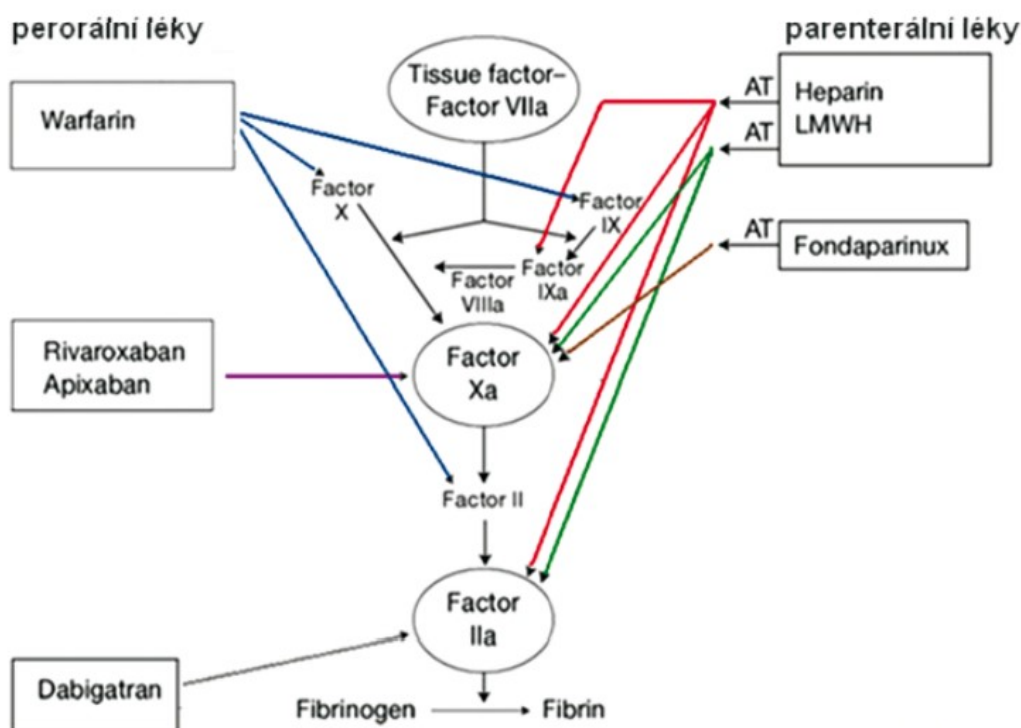
## 1.2 Antikoagulancia

Antikoagulačná terapia je aplikovaná pri liečbe rozpustenia krvnej zrazeniny, buď v mieste vzniku (trombóza), alebo v mieste, kde bola vmetená (embólia). Používa sa v prevencii vzniku zrazeniny ako primárna prevencia – k vzniku krvnej zrazeniny ešte nedošlo, ale existuje riziko vzniku (pacienti s fibriláciou siení), alebo ako sekundárna prevencia – po vyliečení trombembolickej príhody a zamedzení jej opätovného vzniku.<sup>1</sup>

V súčasnosti sú v ČR používané antikoagulantia, ktoré môžeme rozdeliť do 4 základných skupín:

1. Kumarínové deriváty, antagonisti vitamínu K – warfarín, používané per orálne.
2. Perorálne priame inhibítory faktoru Xa – rivaroxaban, apixaban, edoxaban a trombínu – dabigatran-etexilát, používané per os.
3. Heparíny – nefrakciovaný heparín (UH) a LMWH a selektívne pôsobiaci inhibítor aktivovaného faktoru Xa – syntetický polysacharid fondaparínux, aplikujú sa injekčne.
4. Inhibítory trombínu – hirudin a podobné látky (bivalirudin).<sup>6</sup>

Pôsobenie jednotlivých antikoagulantí v koagulačnej kaskáde je zobrazené na obr. 1.



Obrázok 1 Pôsobenie jednotlivých antikoagulantí v koagulačnej kaskáde<sup>59</sup>

## 1.3 Perorálne antikoagulantia

### 1.3.1 Warfarín

Warfarín bol vyvinutý Karlom Paul Linkom, pričom warfarín je skratka pracoviska vo Wiskonzine – Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) s príponou –arin, ktorá je odvodená od jeho predchodcu kumarínu. V roku 1951 došlo k požitiu warfarínu ako možnosť samovraždy a následnej aplikácii vitamínu K ako antidota. Odvtedy sa začal warfarín skúmať ako antikoagulantium pre humánne účely, kým dovtedy bol používaný

ako jed na hlodavcov.<sup>7</sup> Dlhodobo bol v ČR registrovaný ako jediné perorálne antikoagulancium. Dnes sa ako liečivo nachádza v prípravku Warfarin Orion tbl. 3 mg a 5 mg alebo Warfarin PMCS 2 mg a 5 mg.<sup>8</sup>

#### 1.3.1.1 Mechanizmus účinku

Vitamín K je kofaktorom pri karboxylácii glutamátových zostatkov v protrombine, koagulačných faktorov VII, IX, X a zároveň proteínov C a S. Kumarínové deriváty ovplyvňujú prirodzený cyklus vitamínu K tým, že bránia premene jeho oxidovanej formy na redukovanú. Sú antagonistami vitamínu K s tým, že dochádza k irreverzibilnému blokovaní subjednotky C1 vitamín K-epoxidreduktázy (VKORC1). Tento enzým sa podieľa na premene epoxidu vitamínu K, z ktorej vzniká účinná forma hydrochinon vitamínu K, ktorá je potrebná pre gama-karboxyláciu glutamátových zostatkov molekúl koagulačných faktorov napr. FII, FVII, FIX, FX a zároveň aj prirodzených antikoagulačných proteínov C, S a Z, čím sa zvyšuje jeho prokoagulačný potenciál. Pri nedostatku vitamínu K dochádza k neúplnej a nedokonalej karboxylácii glutamátových zostatkov a spomínané koagulačné faktory sa uvoľnia v neúčinnnej forme ako tzv. PIVKA (Protein Induced Vitamin K Absence).<sup>9,10</sup> U warfarínu je nástup účinku pozvoľný, pretože sa musia najprv spotrebovať vytvorené funkčné faktory. Preto ani jeho vyššia zahajovacia dávka neurýchli nástup účinku, ale vedie len k nadmernému účinku. Preto sa na počiatku terapie neodporúča nárazová dávka.<sup>8</sup> Napríklad užívanie 5 mg warfarínu vedie k poklesu funkčných faktorov o 30–50 % po 3–4 dňoch terapie a protrombínový čas (PT) odpovedá hodnote INR 2,0 a viac.<sup>9</sup>

#### 1.3.1.2 Farmakokinetika

Po perorálnom podaní má vysokú absorpciu takmer 100 % s dosiahnutím vrcholovej plazmatickej koncentrácie po prvých štyroch hodinách od podania.<sup>7</sup> Súčasné užitie s potravou spomaľuje jeho absorpciu, ale biologickú dostupnosť to neovplyvňuje.<sup>11</sup> Distribučný objem sa pohybuje okolo 0,14 l/kg. Vyznačuje sa vysokou väzbovosťou na plazmatické bielkoviny albumin, ktorá činí asi 99 %, pričom účinná je len jeho voľná frakcia.<sup>9,11</sup> Warfarín je racemát, čo znamená, že sa skladá z dvoch izomérov S a R formy. S-warfarín má 5krát väčšiu účinnosť a rýchlejšie sa eliminuje ako jeho R forma. Existujú rozdiely v eliminačnom poločase u oboch foriem, ale celkovo sa pre warfarín udáva hodnota eliminácie asi 1,5 dňa. Na eliminácii sa podieľa niekoľko izoenzýmov cytochromu P450. Cestou izoenzýmovej zložky CYP2C9 vznikajú dva hydroxyderiváty 7- a 6-

hydroxywarfarín, významný je aj metabolizmus skrz CYP3A4. Jeho neúčinné metabolity sa vylučujú obličkami.<sup>8</sup> R-warfarín je premieňaný formou CYP3A4 a CYP1A2. S-warfarín predstavuje pri antikoagulačnej terapii 70% účinnosť a R-warfarín zostávajúcich 30%. **Chyba! Záložka není definována.**<sup>9</sup> Vďaka biologickému poločasu 40 hodín je umožnené podávanie 1krát denne a jeho terapeutický účinok je dosiahnutý v priebehu 2 až 5 dní.<sup>7</sup>

#### 1.3.1.3 Terapeutické indikácie

Warfarín je indikovaný v prevencii a liečbe hlbokkej žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE), v sekundárnej prevencii infarktu myokardu (IM), v prevencii trombembolických komplikácií ako je cievna mozgová príhoda (CMP), systémová embolizácia po IM, v prevencii trombembolických komplikácií u pacientov s fibriláciou siení (FiS), s ochorením srdcových chlopní, či s náhradami srdcových chlopní.<sup>8,12</sup>

#### 1.3.1.4 INR (International normalized ratio)

Účinok warfarínu je potrebné monitorovať. K tomu sa používa Quickov test, čo je PT s výsledkom v podobe INR. Skratka INR v preklade znamená medzinárodný normalizovaný pomer. Udáva zhruba koľkokrát pomalšie sa zráža vyšetovaná plazma oproti normálnej, pokiaľ by bol použitý medzinárodný štandard tromboplastinu. Optimálne terapeutické rozmedzie INR sú hodnoty 2,0 – 3,0 prípadne až 3,5. Pokiaľ hodnoty sú nad 4,0 stúpa riziko krvácania, pri hodnotách pod 2,0 stúpa riziko trombózy.<sup>73</sup> Zahájenie terapie warfarínom vyžaduje kontrolu INR 2. až 3. deň, pokračuje sa podľa nameraných hodnôt 1 alebo 2krát týždenne pokiaľ sa stabilizuje INR a dávkovanie warfarínu.<sup>9</sup> Práve kolísanie v hodnotách INR môže byť najväčším rizikom trombembolických, či krvácajúcich komplikácií po náhrade chlopní. Riziko krvácajúcich a trombembolických príhod je najväčšie po operácii s tým, že riziko klesá po jednom roku, kedy dochádza k stabilizácii INR.<sup>13</sup>

Hladina INR môže byť ovplyvnená:

1. Príjmom potravín, kde je vysoký obsah vitamínu K, alebo náhla zmena v prijímaní potravín s významným množstvom vitamínu K.
2. Pitie čajov s obsahom bylín, alebo zelený čaj, užívanie doplnkov stravy, ktoré obsahujú vitamín K, užívanie antibiotík, probiotík, prípravkov s obsahom vitamínu K.
3. Horúčkavité stavy, hnačky, ochorenia s vynútením zníženia príjmu potravy.

#### 4. Redukčná diéta, alebo hladovka. <sup>1</sup>

##### 1.3.1.5 Interakcie warfarínu

Liečivá interagujú s warfarínom pomocou nasledujúcich mechanizmov:

##### • **Predĺžením PT / INR:**

- zmenená črevná flóra so zníženou syntézou črevného vitamínu K – antibiotiká, najmä cotrimoxazol, metronidazol, makrolidy a fluorochinolóny,
- inhibítory CYP2C9 alebo CYP3A4, ktoré znižujú metabolizmus warfarínu, čo vedie ku kumulácii warfarínu a prehlbovaniu jeho antikoagulačného účinku – patrí sem mnoho látok (napr. flukonazol, mikonazol, vorikonazol, metronidazol, amiodaron, gemfibrozil a sulfametoxazol, lornoxikam, propafenon, chinin),
- prerušenie recyklácie vitamínu K – paracetamol,
- vytesnenie warfarínu z albumínu – akékoľvek liečivo, ktoré viaže albumín; tento účinok je však zvyčajne malý.<sup>14</sup>

##### • **Zvýšením rizika krvácania nezávislého od PT / INR:**

- lézie na gastrointestinálnej sliznici – kyselina acetylsalicylová (ASA) a nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID),
- interferencia s funkciou krvných doštičiek – ASA, NSAID, dipyridamol, klopidogrel, prasugrel a tikagrelor,
- iné (neúplne charakterizované) – napr. ginkgo biloba, harmanček.<sup>14</sup>

##### • **Znížením antikoagulačného účinku:**

- indukory CYP2C9 zvyšujú metabolizmus warfarínu a tým znižujú jeho účinok. Ich účinok nastupuje pomaly v priebehu niekoľkých dní. Pokiaľ je pacient liečený warfarínom a zároveň enzymatickým induktorom je potrebné zvýšiť frekvenciu kontrol INR na 1–2krát týždenne. V prípade poklesu účinnosti warfarínu sa jeho dávka zvyšuje, avšak v niektorých prípadoch sa vôbec nepodarí nastaviť antikoagulačnú terapiu. – napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, atď.,
- zablokovanie účinku warfarínu prostredníctvom veľkého množstva vitamínu K – niektoré doplnky vitamínu a vápnika,
- *Hypericum perforatum* – je induktorom CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2.<sup>14</sup>

Príklady niektorých interakcií v praxi:

**Inhibítory CYP2C9** – pri liečbe warfarínom je vhodné sa inhibítorom CYP2C9 vyhnúť a nahradiť ich inými liečivami, avšak v prípade, že liečiva nasadené musia byť (napr. amiodaron u FiS) je nutné od začiatku terapie redukovať dávku warfarínu približne na 70–80 % a kontrolovať INR nazačiatku terapie aspoň 3krát do týždňa.<sup>11</sup>

**ASA/NSAID** – zvyšujú riziko krvácania u pacientov liečených s warfarínom a pri bežnom zvládaní menšej bolesti alebo horúčke by sa mali týmto liečivám vyhýbať. Pacientom s warfarínom sa vo všeobecnosti neodporúča užívať ASA v prevencii kardiovaskulárnych ochorení, avšak pri akútnom koronárnom syndróme (AKS) v anamnéze a užívaní warfarínu z iných dôvodov dochádza k individualizácii rizika a prínosu ASA alebo iných protidoštičkových liečiv. Pri súbežnom užívaní NSAID a warfarínu dochádza k riziku krvácania z vredu z hornej časti gastrointestinálneho traktu (GIT) približne o 3krát viac. Aby bola ochránená žalúdočná sliznica, je vhodné riešenie podanie súbežne s podaním pantoprazolu alebo lansoprazolu. **Omeprazol** inhibítorom CYP2C9 môže zvyšovať účinok warfarínu.<sup>11</sup> Pri výbere NSAID sa preferujú liečivá selektívne pôsobiace na cyklooxygenázu (COX) – 2 (napr. meloxicam), pretože neinterferujú s funkciou krvných doštičiek a majú menší počet krvácaných komplikácií, alebo diklofenak v čo najnižšej dávke. Pri analgetickej liečbe je vhodné zvoliť metamizol, tramadol, opiáty.<sup>11,14,15</sup>

**Paracetamol** – môže teoreticky interferovať s warfarínom, a to najmä pri vyšších dávkach (napr. > 2–3 g denne a viac než 2 alebo 3 dni). Vyššie dávky predlžujú alebo zvyšujú PT/INR pravdepodobne prerušením recirkulácie vitamínu K medzi jeho redukovanou a oxidovanou formou metabolitov. Pacientov je potrebné poučiť, že pokiaľ požijú dávku  $\geq 2$  g za deň počas aspoň 3 po sebe nasledujúcich dní má sa skontrolovať INR 3–5 dní po prvej dávke paracetamolu. Na druhej strane, pokiaľ je paracetamol užívaný v odporúčaných dávkach je vo všeobecnosti oveľa bezpečnejší pre bolesť, ako NSAID u pacientov užívajúcich warfarín.<sup>14</sup>

**Antibakteriálne a antifungálne liečivá** – antibiotiká (napr. erytromycín, klaritomycín, metronidazol) ovplyvňujú metabolizmus warfarínu tým, že pôsobia na črevnú mikroflóru inhibíciou CYP2C9 alebo inými izoformami CYP450. Antifungálne liečivá (napr. klotrimazol, flukonazol, vorikonazol) a takisto topické (napr. ekonazol, bifonazol) môže spôsobiť interakciu warfarínu a zároveň nestabilitu antikoagulačnej terapie. Niektoré antibiotiká aj antifungálne liečivá (napr. dikloxacilín, griseofulvín, rifmpin) znižujú účinok



warfarínu. **V prípade antibiotík sa odporúča** použiť penicilínové, p.o. cefalosporíny, azitromycín, ciprofloxacín, ofloxacín, alebo nitrofurantoin<sup>11,14</sup>

**Antiulcerózne liečivá** – zahŕňajú antagonistov histamínových receptorov H<sub>2</sub>, inhibítorov protónovej pumpy (PPI) a sukralftátu. Môžu zosilovať účinok warfarínu, ale nedochádza k odrádzaniu pacientov od ich používania, najmä ak majú vysoké riziko gastrointestinálneho krvácania. Sukralftát môže znížiť absorpciu warfarínu, preto sa odporúča podávať warfarín najmenej 2 hodiny pred alebo 6 hodín po sukralftáte.<sup>14</sup>

**Statíny** (napr. simvastatín, fluvastatín, rosuvastatín, atorvastatín) zvyšujú riziko krvácania. Súbežné užívanie simvastatínu s warfarínom vedie k zvýšenému riziku krvácania a zvýšenému riziku rabdomyolýzy mechanizmom kompetície CYP3A4. Je potrebné starostlivo monitorovať INR, a podľa toho upraviť dávku alebo úplne vysadiť simvastatín. Monitorujú sa aj na príznaky myopatie alebo rabdomyolýzy (svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť), hladiny keratínkinázy (CK). Fluvastatín pôsobí mechanizmom inhibície CYP29 a zvyšuje tak riziko krvácania. Zo statínov je relatívne bezpečný atorvastatín.<sup>11,15</sup>

**Fibráty** (napr. fenofibrát) zvyšujú účinky warfarínu tým, že zvyšujú afinitu kumarínového receptora a zároveň kompetujú o mikrozomálne cytochrómy CYP3A4 a sčasti CYP2C9, aj keď údaje nie sú úplne jednoznačné. Súčasné užívanie fenofibrátu a perorálnych antikoagulancií sa neodporúča. Ak sa vyžaduje súbežné užívanie, je potrebné znížiť dávku antikoagulancia o približne jednu tretinu na začiatku liečby, a potom postupne upravovať dávku na základe výsledkov monitorovania INR.<sup>15</sup>

Niektoré **antidepresíva** (napr. fluoxetín, citalopram, paroxetín, amitryptilín, mirtazapín) pri súbežnej liečbe s warfarínom zvyšujú riziko krvácajúcich komplikácií. V prípade SSRI antidepresív (napr. fluoxetín, citalopram) je uvoľňovanie serotonínu doštičkami dôležité pre udržanie hemostázy. Súbežné použitie SSRI a antikoagulancií vedie k zvýšenému riziku krvácania antidepresív. Pri súbežnom užívaní je nutné sledovať parametre koagulácie.<sup>11,15</sup>

**Fajčenie cigaret a alkohol** – fajčenie cigaret interaguje s metabolizmom warfarínu tak, že zvyšuje clearance liečiva prostredníctvom indukcie aktivity pečenejých cytochrómov P450 (napr. CYP1A1, 1A2, 2E1) polycyklickými aromatickými uhl'ovodíkmi v cigaretovom dyme. Avšak samotný nikotín nemá predpoklad meniť metabolizmus warfarínu. Nie je pravdepodobné, že alkohol v nízkych alebo miernych množstvách má významný vplyv na účinok warfarínu. Alkohol ovplyvňuje účinok warfarínu pri nadmernej spotrebe alkoholu, najmä u chronického požívania, a predlžuje tak poločas warfarínu, ale neovplyvňuje hodnotu INR.<sup>14,15</sup>

**Príjem vitamínu K** – pacienti užívajúci warfarín sú citliví na kolísanie príjmu vitamínu K. Je potrebné dbať nato, aby príjem vitamínu K obsiahnutý v potravinách bol maximálne vyrovnaný. Nemali by sa vyhnúť ovociu ani zelenine v primeranom množstve. Doporučená je denná dávka vitamínu K v množstve 80 µg u dospelého muža a 70 µg u dospeljej ženy.<sup>7</sup> Pretože veľké rozdiely v príjme vitamínu K môžu viesť k nestabilite INR. Pacienti užívajúci warfarín by mali poznať možné zdroje vitamínu K. Vysoký obsah vitamínu K má napr. špenát, brokolica, ružičkový kel, hrach, uhorka, repa, mrkva, maliny atď. Dodatočným zdrojom vitamínu K sú napr. multivitamíny, doplnky vápnika, vitamínom obohatené nápoje, niektoré bylinkové produkty, a preto by warfarinizovaní pacienti dôkladne kontrolovať ich zloženie.<sup>14</sup>

**Avokádo** – urýchľuje metabolizmus warfarínu, a tým znižuje jeho absorpciu a účinok. Má nízky obsah vitamínu K, počas konzumácie avokáda súbežne s warfarínom je pacientovi odporúčané aby si udržal príjem avokáda konštantný, pretože môže dôjsť ku kolísaniu INR.<sup>15</sup>

**Zeler, petržlen** – zeler zvyšuje riziko krvácania, pretože apigenín, zložka zeleru, môže inhibovať tvorbu tromboxanu A<sub>2</sub>, čo vedie k zníženej agregácii doštičiek. Zároveň zeler a petržlen obsahuje deriváty kumarínu, ktoré môžu spôsobiť dodatočné antikoagulačné účinky.<sup>15</sup>

**Brusnicová šťava** – zvyšuje riziko krvácania a má nízky obsah vitamínu K, avšak môže ovplyvniť antikoagulačné účinky warfarínu. Ich príjem by mal byť obmedzený na 1 alebo 2 dávky denne.<sup>15</sup>

**Granátové jablko** – zvyšuje plamatické koncentrácie warfarínu, a tým zvyšuje riziko krvácania, mechanizmom inhibície metabolizmu warfarínu sprostredkovaného buď CYP3A4, alebo CYP2C9.<sup>15</sup>

**Kofeín** – väčšinou nie je významný vplyv nápojov obsahujúcich kofeín na INR. Avšak opatrnosť je potrebné dodržať u zeleného čaju, ktorý znižuje účinok warfarínu. Odporúča sa obmedziť príjem čaju na 1 alebo 2 dávky denne.<sup>14</sup>

**Potrava** síce spomaľuje absorpciu warfarínu, ale nevplýva na jeho biologickú dostupnosť (AUC). Pri vysokoproteínovej diéte dochádza k nárastu hladiny albumínu a zároveň aj väzbovej kapacity pre warfarín, čo môže spôsobiť zníženie účinku warfarínu. Pri malnutrícii dochádza k zníženiu hladiny albumínu, a teda zvyšuje sa účinok warfarínu.<sup>9</sup>

**Carbo medicinalis** so svojou veľkou absorpčnou plochou znižuje biologickú dostupnosť warfarínu, preto je potrebné pri súbežnom užití dodržať odstup asi 2 hodín. Mnoho pacientov uvádza, že s nimi niesú prebrané možné potravinové interakcie.<sup>10</sup>

Niektoré **komorbidity** môžu mať taktiež vplyv na účinok warfarínu napr. horúčka, hnačka, tyreotoxikóza, malabsorpcia tukov, chronická renálna insuficiencia, hepatálna dysfunkcia a srdcové zlyhanie jeho účinok zvyšujú. Zvýšené riziko krvácania je v prítomnosti malformácií v cievach, výskytu vredov v tráviacom trakte, alebo pri ťažkých ochoreniach pečene.<sup>14,74</sup>

#### 1.3.1.6 Nežiadúce účinky

Hlavný nežiadúci účinok (NÚ) pri užívaní warfarínu je **krvácanie** (krvácanie z nosa, ďasien, do slizníc, hematória, metroragia, tvorba modrín alebo silné menštručné krvácanie) a s ním spojené komplikácie. Najväčšie riziko je na začiatku terapie, kým sa neustáli účinok warfarínu – hlavne kým sa s tým pacient naučí žiť. **Chyba! Záložka není definována.** Medzi ďalšie časté NÚ patrí hnačka, nauzea, či zvracanie. Vzácnymi NÚ je alopecia alebo kožné alergické reakcie.<sup>8</sup>

#### 1.3.1.7 Kontraindikácie

**Kontraindikované** sú stavy **aktívneho krvácania** (von Willebrandove ochorenie, hemofília, trombocytopenia, porucha funkcie krvných doštičiek) alebo stavy s **vysokým rizikom krvácania** napr. cievna mozgová aneuryzma, ťažká nedostatočnosť funkcie pečene, nekontrolovaná hypertenzia, nedávne vnútrolebečné krvácanie, sklon k častým pádom, infekčná endokarditída, predispozície ku krvácaniu do urogenitálu, gastrointestinálneho traktu.<sup>8</sup> Absolútnou kontraindikáciou je pacient, ktorý nechce spolupracovať, či už to je podmienené demenciou, psychózou, alkoholizmom, či inou situáciou. **Chyba! Záložka není definována.** Kontraindikované je taktiež tehotenstvo, pretože warfarín prechádza placentou, kde interaguje s fetálnymi bielkovinami v kostiach a krvi plodu. Vyvoláva embryopatie, spontánne potraty, predčasný pôrod alebo pôrod mŕtveho plodu. Najrizikovejšie obdobie je medzi 6. a 12. týždňom tehotenstva.<sup>16</sup> Warfarinizované pacientky musia tehotenstvo plánovať, aby pred počatím mohli prejsť na inú formu terapie, najčastejšie sú to LMWH. V období 2. trimestra sa warfarín používa u pacientok s umelou náhradou chlopne, kde je nutné zvážiť pomer riziko/benefit. Warfarín je bezpečný počas obdobia kojenia, pretože neprechádza do materského mlieka.<sup>9,11</sup>

#### 1.3.1.8 Interindividualita warfarínu

Metabolická transformácia warfarínu je geneticky podmienená, a teda je zodpovedná za jeho interindividuálne dávkovanie.<sup>16</sup> Podjednotka C1 enzýmu VKOR je polymorfna

takmer u štvrtiny populácie a spôsobuje citlivosť k inhibícii antivitaminov K. Existuje **warfarín-senzitívna** subpopulácia s alelickou variantou VKORC1AA, **warfarín-rezistentná** subpopulácia s alelickou variantou VKORC1BB, alebo zmiešaný genotyp s alelickou variantou VKORC1AB, ktorí tvoria približne 50 % populácie a sú stredne citliví. Senzitívny genotyp má účinnú dávku okolo 3 mg denne, zatiaľ čo pre rezistentný genotyp je účinná dávka okolo 6 mg denne. Ďalším významným faktorom v ovplyvnení terapie sú izoenzýmy CYP2C9 a CYP4F2, ktoré môžu byť polymorfné. Hlavný význam má oxidáza CYP2C9, pretože môže byť u časti populácie amorfná (typ CYP2C9\*1\*1), teda ide o pomalých metabolizátorov, alebo ide o hyperaktívnu populáciu (typ CYP2C9\*2\*2, CYP2C9\*1\*3) teda rýchlych metabolizátorov. U pomalých metabolizátorov sú postačujúce nízke dávky k plnému antikoagulačnému účinku, naopak u rýchlych sú potrebné vysoké dávky. Pri súčasnom spojení genotypov pomalého metabolizátora s genotypom „senzitívny“ sa terapeutické dávky pohybujú okolo 1–2 mg denne, alebo dokonca môžu klesnúť až pod 1 mg. Na druhej strane môže byť genotyp rýchleho metabolizátora spojený s genotypom „rezistentného“, kde sa dávky pohybujú okolo 10–15 mg warfarínu denne. Spomínané genetické faktory vysvetľujú približne dve tretiny interindividuálnych rozdielov odpovede na terapiu warfarínom.<sup>17</sup>

#### 1.3.1.9 *Terapia warfarínom*

Warfarín sa podáva 1krát denne (poločas 35–45 hod.) v dávke, ktorá v jednotlivých dňoch nemusí byť rovnaká a rozdiely v dávke sú prípustné do 2,5 mg medzi jednotlivými dňami. Pokiaľ by pacient zabudol užiť dávku môže ju užiť pozdejšie. Pri **ambulantnom** zahájení terapie warfarínom sa účinok INR prejaví po 2–3 dňoch v závislosti na dávke. Antitrombotický účinok sa preukáže až behom ďalších dní.<sup>18</sup>

Pomalé zahájenie warfarinizácie je napr. u pacienta s chronickou fibriláciou siení, kde nie je potrebné rýchle dosiahnutie cieľovej hodnoty INR. Terapia sa zaháji s dávkou 1,5 mg–3 mg 1krát denne, pričom prvá kontrola prebehne po 5–7 dňoch. Denná dávka warfarínu sa zvyšuje o 1,5 mg každých 5–7 dní, kým sa nedosiahne cieľová hodnota INR.<sup>18</sup>

Rýchle zahájenie terapie warfarínom je indikované u stavov, kedy je nutné dosiahnuť rýchly účinok. Terapia sa vždy zahajuje súbežnou aplikáciou LMWH a warfarínom. LMWH sa aplikuje minimálne 5 dní a je ukončené potom, keď je hodnota INR > 2,0 počas 24 hodinového intervalového odstupu. Iniciálne dávky sú 5–10 mg warfarínu. U starších

pacientov, ťažko chorých, podvyživených pacientov a pacientov s vysokým rizikom krvácania, sa odporúča zahájiť terapiu s dávkou  $\leq 5$  mg. Kontrola INR je v 3. deň.<sup>18</sup>

#### Príprava warfarinizovaného pacienta k invázivnému výkonu

- a) v prípade warfarinizovaného pacienta s nízkym bazálnym rizikom trombózy sa odporúča warfarín vysadiť 5 dní pred výkonom,
- b) v prípade warfarinizovaného pacienta so stredným až vysokým rizikom trombózy sa odporúča vysadiť warfarín 5 dní pred zákrokom, po 2 dňoch kontrola INR, pri dosiahnutí  $INR \leq 2,0$  aplikovať LMWH (pri vysokom riziku trombózy v liečebnej dávke, u stredného rizika trombózy v profylaktickej dávke). Deň pred operáciou kontrola INR, pokiaľ by mal hodnotu  $\geq 1,5$  aplikovať vitamín K 1 mg p.o. Posledná aplikácia LMWH sa podáva 12 hodín (stredné riziko) pred výkonom v profylaktickej dávke alebo 24 hodín (vysoké riziko) v liečebnej dávke pred výkonom.<sup>18,76</sup>

#### Pooperačná fáza warfarinizovaných pacientov

Začať s podávaním warfarínu 12–24 hod po zákroku. Kontrola INR po 2–3 dňoch, po opätovnom nasadení warfarínu a ukončiť podávanie LMWH po dosiahnutí cieľových hodnôt  $INR \geq 2,0$  v priebehu dvoch meraní s odstupom 24 hodín.<sup>18</sup>

Výkony s **nízkym rizikom krvácania**, kedy warfarín nie je potrebné vysadiť: extrakcia zubov – lokálne opatrenia, výplachy s kyselinou tranexámovou, operácia katarakty, klbová punkcia, gastroskopia, kolonoskopia (dochádza k riziku predávkovania warfarínom pri zníženom príjme potravy a prehánadle – nutná kontrola INR a úprava dávky). Pokiaľ je INR pred zákrokom v norme nie je nutné dávku warfarínu upraviť.<sup>18</sup> Pokiaľ by došlo k **náhlemu vysadeniu warfarínu** nastáva prechodný hyperkoagulačný stav, preto sa odporúča ho vysádzať postupne z dôvodu výskytu rebound fenoménu. Účinok pretrváva ešte 4 až 5 dní po ukončení terapie. Každý pacient liečený warfarínom je vybavený **legitimiáciou**, do ktorej sa zapisujú výsledky hodnôt INR a dávky warfarínu. S touto legitimiáciou by sa mali preukazovať všetkým lekárom, ktorých navštevujú aby sa predišlo liekovým interakciám. Popřípade aby došlo k upraveniu dávky warfarínu, pokiaľ by nebolo možné zmeniť liečbu.<sup>8,9</sup>

#### Zásady v terapii warfarínom:

1. Užívať pravidelne warfarín na základe doporučenia lekára a zároveň dochádzať na pravidelné kontroly INR
2. V prípade interkurentného ochorenia, horúčky, hnačky je potrebné navštíviť lekára.
3. Bez súhlasu lekára, ktorý sleduje účinnosť antikoagulačnej terapie, neužívať iné liečivá.
4. Nevypit' viac ako 1–2 drinky alkoholu denne (0,5 l piva, 2 dcl vína, 50 ml destilátu).

5. V celkovej strave prijímať stabilné množstvo vitamínu K. <sup>1</sup>

#### 1.3.1.10 *Predávkovanie*

K predávkovaniu warfarínom môže dôjsť niekoľkými spôsobmi ako je napr. pacient užije väčšej dávky, ako je doporučovaná dávka lekárom, alebo ignoruje doporučené monitorovanie terapie, lekár nedostatočne kontroluje koagulačné parametre (INR) a je indikovaná príliš veľká dávka, prebiehajúce interakcie s inými liečivami a potravinami.<sup>19</sup> Pri mierne krvácajúcich prejavoch alebo predávkovaní, ktoré sa vyvinulo postupne, zvyčajne stačí, keď sa podávanie warfarínu preruší, až kým sa hodnota INR neupraví. Pri riziku veľkého krvácania sa aplikuje antidotum – vitamín K, ktorá môže byť perorálna s účinkom za 24–48 hodín alebo intravenózne v dávke 10–20 mg. Dávka nad 10 mg môže spôsobiť rezistenciu na liečbu, ktorá môže trvať týždeň, alebo aj dlhšie. Pri závažnom predávkovaní sa kvôli riziku krvácania neodporúča robiť výplach žalúdka. Opakovane sa podáva aktívne uhlie, ktoré bráni vstrebávaniu a entero-hepatálnemu obehu warfarínu. Po jeho aplikácii sa vitamín K musí podať intravenózne.<sup>8</sup> Život ohrozujúce krvácanie (ŽOK) je spojené s podávaním koncentrátov faktorov protrombínového komplexu (Prothromplex Total NF<sup>®</sup>, Ocplex<sup>®</sup>), čerstvo zmrazenej plazmy, alebo podaním rekombinantného faktoru VIIa (Novoseven<sup>®</sup>).<sup>16,20</sup>

## 1.4 Priame perorálne antikoagulanciá

Spočiatku boli pod názvom nové perorálne antikoagulanciá v skratke NOAC (New Oral AntiCoagulants).<sup>21</sup> Pretože už niesú relatívne nové začal sa používať názov Non-vitamín K Anticoagulants pod rovnakou skratkou NOAC, ktorý ju však nevystihoval.<sup>22,23</sup> V súčasnosti je uprednostnený názov DOAC (Direct Oral AntiCoagulants). Táto terminológia odráža ich priamy mechanizmus účinku. Známe sú dve skupiny látok, ktoré majú odlišný mechanizmus účinku. Oproti ostatným pôsobia cielene v oblasti koagulačnej kaskády, nevyžadujú monitorovanie. Ich účinnosť a bezpečnosť bola preukázaná v rozsiahlych perspektívnych štúdiách. Patria sem perorálne priame inhibítory trombínu, ktoré nazývame **gatrany (dabigatran)** alebo perorálne priame inhibítory faktoru Xa, ktoré nazývame **xabany (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)**.<sup>24</sup> V ČR je terapia DOAC umožnená počas 1 roka bez obmedzenia, ale v prípade terapie dlhšej ako 1 rok je nutné požiadať o schválenie revíznym lekárom príslušnej zdravotnej poisťovne.<sup>25</sup>

#### 1.4.1.1 Od warfarínu k novým perorálnym antikoagulanciám

Donedávna bol jediným perorálne dostupným antikoagulanciom warfarín. Jeho dlhoročné užívanie viedlo k tomu, že z jeho liečebného potenciálu dnes vieme vyťažiť maximum. Je to liečivo, ktoré znamenito zlepšilo prognózu u pacientov so žilovou trombózou, s fibriláciou siení a s náhradami srdcových chlopní. No napriek tomu má úzke terapeutické okno, interindividuálnu variabilitu v liečebnej odpovedi, čo vedie k mnohým liekovým a potravinovým interakciám s frekventovaným výskytom NÚ.<sup>26</sup> V roku 2008 sa trh orálnych antikoagulancií rozrástol o prvú konkurenciu warfarínu. V ČR pribudlo registrované liečivo **Pradaxa<sup>®</sup>** s účinnou látkou **dabigatranom**,<sup>32</sup> v roku 2009 **Xarelto<sup>®</sup>** s **rivaroxabanom**,<sup>52</sup> v roku 2011 **Eliquis<sup>®</sup>** s účinnou látkou **apixabanom**.<sup>61</sup> Posledným registrovaným liečivom (rok 2017) je doposiaľ prípravok **Lixiana<sup>®</sup>** obsahujúci **edoxaban**.<sup>66</sup> Oproti warfarínu majú **praktické výhody** ako napríklad jednoduché podávanie, jednotnosť dávkovania, rýchly nástup účinku, vysoký bezpečnostný profil, absenciu nutnosti pravidelného monitorovania účinku a minimum interakcií s ostatnými liečivami.<sup>24,27</sup>

#### 1.4.2 **Dabigatran etexilát**

Dabigatran etexilát bol schválený a uvedený na trh Európskou komisiou dňa 27. 3. 2008 ako prípravok PRADAXA<sup>®</sup> v dávkách 75 mg, 110 mg a 150 mg. Nachádza sa vo forme prodrug, je to malá molekula dabigatranu etexilátu, ktorá nemá farmakologickú aktivitu. V súčasnosti je jediným dostupným perorálnym antikoagulanciom zo skupiny inhibítorov trombinu na trhu.<sup>23,28,29,32</sup>

##### 1.4.2.1 Mechanizmus účinku inhibítorov trombinu

Dabigatran ako **priamy inhibítor trombinu** sa selektívne viaže na katalytické miesto trombinu bez potreby plazmatického kofaktora a blokuje tak proces koagulácie. K jeho pôsobeniu nie je potrebný antitrombin (AT). Dochádza tak k inhibícii voľného solubilného trombinu (sérinovej proteázy), ale aj trombinu, ktorý je viazaný vo fibrínovej sieti. Inhibuje nielen premenu fibrinogénu na fibrín, ale aj aktiváciu trombocytov a koagulačných faktorov V, VIII a IX, a tým bráni vzniku trombu. Účinok dabigatranu je reverzibilný. Prebieha disociácia molekuly z väzby na trombín, čo znamená, že stále zostáva malé množstvo enzymatického trombinu, ktorý udržiava normálnu hemostázu. Vďaka dobrej predikcii inhibície trombinu nie je potrebné monitorovanie antikoagulačnej terapie.<sup>26,29,30</sup>

#### 1.4.2.2 Farmakokinetika

Dabigatran-etexilát sa až po perorálnom podaní pôsobením plazmatických esteráz hydrolyzuje na aktívny metabolit dabigatran, ktorý sa rýchlo vstrebáva zo zažívacieho traktu. Jeho absolútna biologická dostupnosť je 6,5 %, ktorá nie je závislá od dávky a zároveň je nezávislá na súčasnom podávaní s jedlom. Tobolka dabigatranu má obal z hydroxypropylmetylcelulózy (HPMC). Celistvosť tobolky by mala byť vždy zachovaná, aby nedošlo k nežiadúcemu zvýšeniu AUC dabigatranu-etexilátu.<sup>32</sup> Na vstrebávaní dabigatranu sa podieľa aktivita transportného systému glykoproteínu P (P-gp) v membránach endocytozomov. Aby sa uľahčila absorpcia v gastrointestinálnom trakte, obsahujú kapsule dabigatranu etexilátu pelety s kyselinou vínou. Toto vytvára kyslé prostredie, ktoré podporuje rozpustenie a absorpciu liečiva. Dabigatran sa absorbuje rýchlo a jeho maximálna koncentrácia (C<sub>max</sub>) je dosiahnutá za 0,5 až 2 hodiny po užití.<sup>23,30,31</sup> Len 35 % dabigatranu sa viaže na plazmatické bielkoviny, preto sa vyznačuje nízkym rizikom interakcií, a je teda možné ho odstrániť z organizmu hemodialýzou. Jeho distribučný objem je 50–70 l.<sup>23,30</sup> Asi 20 % dabigatranu sa konjuguje s kyselinou glukurónovou, čím vznikajú farmakologicky aktívne acylglukuronidy, z ktorých každý zobrazuje menej ako 10 % celkového dabigatranu v plazme. Jeho biologický poločas je 8–10 hodín po prvej dávke a 14–17 hodín po opakovanom požití. Vylučuje sa primárne v nezmenenej podobe močom, pretože obličky prevažujú v eliminácii dabigatranu približne z 85 %. Fekálnou cestou sa vylučuje približne zo 6 %.<sup>23,30,32,34</sup>

#### 1.4.2.3 Štúdie dabigatranu

Rozsiahly program **REVOLUTION** porovnával účinok a bezpečnosť **dabigatranu** v porovnaní so štandardnou liečbou s **enoxaparínom a warfarínom**, ktorého súčasťou sú štúdie: v primárnej prevencii žilového tromboembolického ochorenia (TEN) – štúdie **RENOVATE**, **RENOVATE II**<sup>33</sup>, **RE-MODEL**<sup>34</sup> a **REMOBILIZE**, v akútnej liečbe TEN – štúdie **RE-COVER** a **RECOVER II**, v prevencii CMP a systémovej embolizácie u pacientov s FiS, štúdia **RE-LY**, v sekundárnej prevencii akútneho koronárneho syndrómu (AKS), štúdia **RE-DEEM** (fáza II), v sekundárnej prevencii žilovej trombózy a PE, štúdie **RE-MEDY** a **RESONATE**. Štúdie **RENOVATE**, **RECOVER**, **REMEDY**, **RESONATE** zrovnávali účinnosť dabigatranu voči enoxaparínu. Štúdie viedli k schváleniu dabigatranu v roku 2008 EMA (European Medicines Agency), v terapii primárnej prevencie tromboembolických komplikácií u dospelých pacientov pri náhrade bedrového a kolenného kĺbu.<sup>29,34</sup> Chyba! Záložka není definována. Štúdia **RE-DEEM** testovala použitie dabigatranu



u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), ktorí boli randomizovaní do skupín s jednou zo 4 dávok (50, 75, 110 a 150 mg) 2krát denne alebo placebo. Z toho väčšina pacientov zároveň užívala aj duálnu antiagregačnú liečbu. Pri dabigatrane bol spozorovaný väčší výskyt krvácajúcich komplikácií v závislosti na dávke najmä u žien, starších pacientov, ktorí užívali dávku 110 mg a 2krát denne a 150 mg 2krát denne. Vo všetkých dávkach dabigatran znížil hladinu D-diméru (ukázateľ zníženej tvorby trombín), avšak výskyt ischemických príhod bol nízky, preto nebolo možné preukázať účinnosť v sekundárnej prevencii.<sup>35</sup> Kľúčovou štúdiou bola **RE-LY**,<sup>36</sup> ktorá porovnávala monopolné postavenie warfarínu s dabigatranom v indikácii FiS. Bola to medzinárodná multicentrická zaslepená randomizovaná štúdia, v ktorej bolo zapojených 18 113 pacientov. Porovnávané boli dve dávky dabigatranu (110 mg 2krát denne a 150 mg 2krát denne) oproti warfarínu dávkovaným podľa INR s hodnotou 2,0–3,0. Primárnym sledovateľom bol výskyt CMP, či systémové embolizácie. Výsledky preukázali väčší výskyt CMP a systémovej embolizácie v skupine pacientov liečených warfarínom. Ischemická CMP mala väčší výskyt u dabigatranu v dávke 110 mg oproti warfarínu a dabigatranu v dávke 150 mg. Z toho vyplýva, že vyššia dávka dabigatranu z DOAC preukázala významne znížené ischemickej CMP v porovnaní s warfarínom, čo je kľúčové v podaní antikoagulačnej liečby u pacientov, ktorí majú FiS. Závažné krvácanie, hemoragická mozgová príhoda a mortalita mali nižší výskyt u dabigatranu oproti warfarínu.<sup>36,37</sup> Z výskytu NÚ boli častejšie gastronintestinálne problémy, gastrointestinálne krvácanie u dabigatranu (150 mg) oproti warfarínu.<sup>34,71</sup> V liečebnej dávke dabigatranu 150 mg 2krát denne bol zaznamenaný vyšší výskyt infarktu myokardu. **Chyba! Záložka není definována.** rieskum EHRA (European Heart Rhythm Asociation) uvádza dáta o používaní dabigatranu z reálnej praxe a rovnako štúdia RE-LY poukazujú na jeho prínos v prevencii CMP, zníženie závažných krvácaní a kardiovaskulárnej mortality, ktorý prevažuje nad nevýznamným rozdielom vo výskyte IM oproti warfarínu.<sup>37</sup>

#### 1.4.2.4 *Indikácie a dávkovanie dabigatranu-etexilát*

Dabigatran-etexilát (Pradaxa) je v ČR indikovaný v terapii **a)** primárnej prevencie žilových trombembolických príhod u dospelých pacientov s elektívnou náhradou kolenného a bedrového kĺbu, **b)** v prevencii CMP a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou siení (NVFS), ktorí majú jeden alebo viac rizikových faktorov: CMP alebo tranzistorným ischemickým atakom (TIA) v anamnéze, vek  $\geq 75$  rokov,

srdcové zlyhanie NYHA  $\geq$  II. trieda, diabetes mellitus, hypertenziu, **c)** liečba a prevencia HŽT a pľúcna embólia (PE).

V dávkovanie pri **prvej indikácii** spomínanej vyššie sa doporučuje užívanie 220 mg 1krát denne, pričom sa užívajú 2 tabletky po 110 mg. Liečba sa zahajuje 1–4 hodiny po operácii s podaním jednej tabletky 110 mg a pokračuje sa podľa doporučenia. U pacientov s poruchou funkcie obličiek (clearance kreatinínu (CrCL) 30–50 ml/min), alebo pri súbežnej terapii s amiodaronom, chinidínom, či verapamilom, alebo u pacientov nad 75 rokov je doporučená redukcia dávky dabigatranu na 150 mg, ktorá sa užíva v 2 tabletkách po 75 mg. **Druhá indikácia** ma odporúčané dlhodobé dávkovanie 300 mg denne a užíva sa 1 tabletkou so 150 mg 2krát denne. Pacienti vo veku nad 80 rokov, alebo súbežne užívajúci verapamil majú redukovanú dávku dabigatranu na 220 mg ako 1 tabletku so 110 mg 2krát denne. V **tretej indikácii** je doporučená dávka dabigatranu 300 mg denne a užíva sa 1 tabletkou so 150 mg 2krát denne, s tým, že táto terapia nasleduje po predchádzajúcej parenterálnej liečbe s LMWH s trvaním liečby aspoň 5 dní. Trvanie liečby je individuálne. K redukcii dávky na 220 mg s užívaním 1 tabletkou so 110 mg 2krát denne dochádza u pacientov nad 80 rokov, či pri súbežnom podávaní s verapamilom, amiodaronom.<sup>29</sup> Pred zahájením terapie je odporúčané u všetkých pacientov skontrolovať funkciu obličiek, u pacientov nad 75 rokov so zníženou funkciou obličiek by mali byť obličkové funkcie kontrolované 1krát za rok.<sup>18</sup> Pred **operačným zákrokom** je potrebné vynechanie dávky dabigatranu aspoň 24 hodín pred zákrokom, pokiaľ ide o bežné riziko krvácania pri zákroku a ide o pacienta s normálnou funkciou obličiek. Pokiaľ ide o zákrok s vysokým rizikom krvácania a pacientom so stredne ťažkou renálnou insuficienciou, je doporučené vynechať dabigatran až 4 dni pred zákrokom. **Akútne zákroky** je vhodné pokiaľ to je možné odložiť minimálne o 12 hodín od poslednej dávky dabigatranu. Obnovenie užívania je možné hneď nasledujúci deň po zákroku alebo až na druhý pooperačný deň.<sup>38</sup> Prelom nastal pri objavení špecifického prípravku **PRAXBIND** s obsahom liečivej látky idarucizumab, ktorý dokáže zvrátiť účinok dabigatranu. Indikuje sa u dospelých pacientov v situáciách, kedy je potrebné urýchlene zvrátiť jeho účinok: a) pri akútnych chirurgických alebo urgentných výkonoch, b) pri život ohrozujúcom alebo nekontrolovanom krvácaní. Dávka Praxbindu je podľa doporučení 5 g (2  $\times$  2,5 g/50 ml) ako dve po sebe nasledujúce infúzie s tým, že podanie každej trvá 5–10 min, alebo je možné aplikovať bolusovú dávku. Opätovná antikoagulačná terapia dabigatranom sa môže zahájiť 24 hodín po aplikácii Praxbindu.<sup>29,39</sup>

#### 1.4.2.5 Monitorovanie účinku dabigatranu

Dabigatran sa vyznačuje stabilným farmakokinetickým profilom, a preto nie je potrebné stále monitorovanie jeho antikoagulačného účinku. Neexistuje spoľahlivý test, ktorý by jednoznačne odrážal jeho antikoagulačný efekt. Pre potrebu rýchleho vyhodnotenia antikoagulačnej aktivity je doporučené vyšetriť **aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT)**, pretože dochádza k jeho predlžovaniu. Pokiaľ dôjde k v dobe očakávaného minima účinku dabigatranu k dvojnásobku maxima referenčných hodnôt pri dávke 150 mg 2krát denne, tak ide o vysoké riziko krvácania, a tým aj k značnej poruche koagulácie. Hodnota, ktorá je vyššia ako 1,3 násobok normy pri dávke 220 mg 1krát denne (ortopedické indikácie), môže byť spojená s vyšším rizikom krvácania. Kalibrovaný dilutovaný trombínový čas (**Hemoclot® Thrombin Inhibitor**) informuje o údajoch koncentrácie dabigatranu v plazme. Dabigatran v koncentráciách vyšších ako 67 µg/l pri dávke 220 mg 1krát denne alebo 200 µg/l pri dávke 150 mg 2krát denne v dobe očakávaného minima účinku, vypovedá o zvýšenom riziku krvácania. Informácie o vplyve dabigatranu na koaguláciu podáva aj trombínový čas (TT), ktorý sa síce predlžuje aj pri nízkych koncentráciách dabigatranu, avšak pokiaľ je v referenčných medziach laboratória (väčšinou do 16 s), tak je jeho antikoagulačná aktivita už nulová. Variantou je aj prevedenie ekarinového testu, ktorý obsahuje jed zmyje *Echis Carinatus*, ale jeho meranie sa vo väčšine laboratórií nerobí.<sup>12,40,41</sup>

#### 1.4.2.6 Liekové interakcie

Metabolizmus dabigatranu nie je ovplyvnený enzýmami cytochromu P450, a teda má minimálne riziko liekových a potravinových interakcií. Liekové interakcie prebiehajú na základe **inhibície alebo indukcie P-glykoproteínu (P-gp)**.<sup>23</sup> Súbežná liečba s **inhibítormi P-gp** vedie k zvýšeniu plazmatických hladín dabigatranu, a tým aj k predávkovaniu dabigatranom. Silné inhibítory P-gp (napr. ketokonazol, itraconazol, cyklosporín, takrolimus) sú v súbežnej liečbe s dabigatranom kontraindikované. U slabých až stredne silných inhibítorov P-gp (napr. amiodaron, verapamil, tikagrelol, posakonazol) je nutná opatrnosť pri súbežnom podávaní. Doporučuje sa dávku dabigatranu redukovať. Súbežná liečba s **induktormi P-gp** (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín a výťažky *Hypericum perforatum*) znižuje hladinu dabigatranu, čo môže viesť až k zlyhaniu terapie dabigatranom.<sup>11,30,32</sup> Súbežné podávanie s NSAID nie

je spojené so zvýšeným rizikom krvácania, avšak u NSAID s poločasom dlhším ako 12 hod. sa doporučuje sledovať, či nedošlo ku krvácaniu. Farmakodynamické interakcie pri súbežnom podávaní dabigatranu s inými antikoagulanciami môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. So zvýšeným rizikom krvácania je potreba počítat' aj pri prechode z jedného antikoagulancia na druhé. Závažné riziko veľkého krvácania je nutné zvážiť pri súbežnom podávaní dabigatranu s antiagreganciom, ako je aspirin alebo klopido-grel. Úroveň absorpcie negatívne ovplyvňuje aktívne uhlie, čo sa môže využiť v prípade náhodnej intoxikácie alebo predávkovaní.<sup>23</sup>

#### 1.4.2.7 *Kontraindikácie*

Liečba dabigatranom je kontraindikovaná pri renálnej insuficiencii s CrCL pod 30 ml/min, u tehotných a dojčiacich žien, u klinicky významného aktívneho krvácania, u umelých chlopní srdca vyžadujúcich antikoagulačnú terapiu, u organických lézií alebo stavov považovaných ako rizikové faktory závažného krvácania. Zároveň súčasná liečba s inými antikoagulanciami, dronedaronom, ketokonazolom, itrakonazolom, cyklosporínom, či takrolimom je taktiež kontraindikovaná.<sup>11,21,23,30</sup>

#### 1.4.2.8 *Nežiadúce účinky*

Doterajšie skúsenosti poukazujú nato, že pokiaľ sa dabigatran podáva správne, tak je **znášaný veľmi dobre**. Často hlásenými NÚ sú hlavne krvácanie, alebo gastrointestinálne problémy (bolesti brucha, hnačka, nauzea, dyspepsia). Dyspeptickým problémom sa dá predísť pokiaľ sa dabigatran užije s jedlom a dostatočným množstvom tekutín.<sup>23,38,42,43</sup>

### 1.4.3 *Rivaroxaban*

Rivaroxaban je prvý priamy perorálny inhibítor faktoru Xa koagulačnej kaskády.<sup>44</sup> Zablokovanie faktoru Xa je dôležité, pretože ide o posledný krok pri aktivácii trombínu.<sup>45</sup> Jeho mechanizmus účinku vedie k relatívne širokému terapeutickému rozmedziu a zároveň nevedie k rebound fenoménu, teda syndrómu z vysadenia.<sup>46</sup> Vyhovuje súčasným trendom v terapii, v ktorých ide o jednoduché dákovanie bez ohľadu na hmotnosť, vek, pohlavie zároveň nie je potrebné ho monitorovať.<sup>47</sup> V ČR je registrovaný od 30. 9. 2009 ako prípravok XARELTO<sup>®</sup> v dávkách 2,5 mg, 10 mg, 15 mg a 20 mg.<sup>52</sup>

#### 1.4.3.1 Mechanizmus účinku

Rivaroxaban je relatívne malá molekula, ktorá priamo a reverzibilne inhibuje aktivovaný faktor Xa, a obsadzuje katalytické miesto koagulačného faktoru. Ide o vysoko selektívnu väzbu. V priamej závislosti na dávke inhibuje faktor Xa. Faktor Xa je kľúčový koagulačný faktor, ktorý sa môže aktivovať vnútornou aj vonkajšou cestou. Jedna molekula faktoru Xa podnecuje vznik tisíc ďalších molekúl trombínu. Rivaroxaban môže inhibovať voľný Xa aj viazaný v protrombinázovom komplexe. Blokáda faktoru Xa inhibuje premenu protrombínu na trombín. Neblokuje však už existujúcu trombínovú aktivitu, čím umožňuje aj naďalej aktiváciu endogénnych antikoagulačných faktorov – proteínov C a S, a tak pomocou spätnej väzby zaisťuje rovnováhu koagulačného aj antikoagulačného systému.<sup>46</sup>

#### 1.4.3.2 Farmakokinetika

Rivaroxaban sa vstrebáva rýchlo a jeho maximálne koncentrácie sú dosiahnuté v priebehu 2 až 4 hodín po podaní jednej dávky od 1,25 mg až do 80 mg, alebo po podaní dávky 30 mg dvakrát denne.<sup>48</sup> Rivaroxaban sa absorbuje takmer úplne, pretože AUC dosahuje 80 až 100 % pre dávku 10 mg bez ohľadu na to, či je podávaná s potravou, alebo bez.<sup>49</sup> Dávky 15 mg a vyššie sa lepšie vstrebávajú, keď sú podávané s jedlom. Pri dávke 20 mg súčasne s potravou sa AUC zvýšila o 39 %, pri dávke 50 mg je dosiahnutý strop a väčšia dávka už nebude vstrebaná.<sup>46</sup> V niektorých prípadoch je možné tabletu rozdrviť, užiť rozpustenú vo vode alebo vmiešanú v tekutej strave, poprípade je to možné podať aj pomocou žalúdočnej sondy bez obáv zo zvýšenia AUC, či C<sub>max</sub>.<sup>23</sup> Distribučný objem rivaroxabanu je 50 litrov. Rivaroxaban sa viaže na plazmatické bielkoviny, hlavne albumín z 92–95 %.<sup>46</sup> V dôsledku vysokej väzby na plazmatické bielkoviny nie je odstrániteľný dialýzou.<sup>50</sup> Metabolizácia rivaroxabanu prebieha radom nezávislých metabolických ciest zahŕňajúcich rôzne triedy enzýmov, preto by mal byť menej náchylný k interakciám medzi liečivami navzájom. V pečeni dochádza k metabolizácii 2/3 podanej dávky, pričom vznikajú neúčinné metabolity. Tieto metabolity vznikajú pôsobením hlavných systémov (cytochrómy P450, 3A4, 2J2), ktoré degradujú rivaroxaban. Prebieha tu oxidatívna degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb, čo sú hlavné metabolické cesty rivaroxabanu. Rivaroxaban je takisto substrátom transportných proteínov P-gp a Bcrp (breast cancer resistance protein).<sup>46,50,51</sup> Vylučovanie rivaroxabanu prebieha prevažne obličkami s tým, že zostávajúca 1/3 množstva apixabanu sa vylúči v nezmenenej podobe tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke 20 mg je počas eliminácie 5–9 hodín.<sup>46,52</sup>

### 1.4.3.3 Štúdie rivaroxabanu

Účinnosť **perorálneho rivaroxabanu** bol porovnávaný s **parenterálnym enoxaparínom** v profylaxii žilových trombembolických príhod (VTE) po ortopedických operáciách v rozsiahlej multicentrickej randomizovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdií s kontrolnou skupinou programu **RECORD (RECORD1, RECORD 2, RECORD 3)**, v ktorej bolo viac ako 10 000 ortopedických pacientov. Rivaroxaban bol dávkovaný v dávke 10 mg 1krát denne perorálne, a to najskôr 6 hodín po operácii oproti nemu stojí LMWH enoxaparín v dávke 40 mg, ktorý bol aplikovaný subkutánne (s.c.) 12 hodín od operácie. Vo všetkých troch štúdiách v klinickej fázi III perorálne podávaný rivaroxaban znížil štatisticky významne výskyt VTE a závažných typov HŽT, zatiaľ čo bezpečnostný profil oboidvoch bol zrovnateľný.<sup>53</sup> **Rivaroxaban** bol taktiež porovnávaný s **warfarínom** v dvojito zaslepenej randomizovanej multicentrickej noninferitnej štúdií **ROCKET AF**,<sup>54</sup> ktorá bola zameraná na prevenciu CMP a systémovej embolizácie u pacientov s NVFS. V štúdií bolo randomizovaných 14 264 pacientov buď do skupiny s rivaroxabanom v dávke 20 mg 1krát denne (u pacientov s CrCL 30–49 ml/min v dávke 15 mg 1krát denne), alebo boli v skupine s warfarínom, aby bola dosiahnutá hodnota INR 2,5 (rozmedzie 2,0–3,0). Primárne sledovaná CMP alebo systémovej embolizácia mala vyšší výskyt u warfarínu oproti sledovanému rivaroxabanu. Kritické, fatálne a intrakraniálne krvácanie bolo častejšie v skupine warfarínu oproti sledovanému rivaroxabanu.<sup>37,55,56</sup> **Rivaroxaban** bol testovaný aj v štúdií **ATLAS ACS-TIMI 46**<sup>57</sup> v **klinickej fázi II**, kde boli zaradení pacienti s recentným AKS. Rivaroxaban bol podávaný v dávkach 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg buď v jednej, alebo dvoch dávkach za deň spoločne so štandardnou antiagregačnou liečbou. Bol pozorovaný trend k zníženiu primárneho cieľového ukazovateľa účinku (úmrtie, infarkt myokardu, CMP), avšak so zvyšujúcou sa dávkou narastal počet krvácajúcich komplikácií. Tento pozitívny pomer prínosu a rizika posunul rivaroxaban do nasledujúcej štúdie **fáze III**, v ktorej bol rivaroxaban dávkovaný 2,5 mg 2krát denne a 5 mg 2krát denne. Štúdia **ATLAS ACS 2-TIMI 51**<sup>58</sup> bola doposiaľ najrozsiahlejšou štúdiou, ktorá testovala inhibítory faktoru Xa u pacientov s AKS, do ktorej bolo zaradených viac ako 15 000 pacientov. Buď im bol podávaný rivaroxaban v dávkach (viď vyššie), alebo placebo. V skupine rivaroxabanu s dávkou 2,5 mg 2krát denne došlo k zásadnému zníženiu výskytu úmrtia z kardiovaskulárnych príčin o 34 % a celkovej mortality o 32 %, toto však nebolo pozorované u dávky 5 mg 2krát denne. Výsledky tejto štúdie stoja za schválením

rivaroxabanu Európskou liekovou agentúrou aj Európskou komisiou v roku 2013 v dávke 2,5 mg 2krát denne v indikácii prevencie aterotrombotických príhod u pacientov s AKS s eleváciou kardiomarkerov.<sup>35</sup>

#### 1.4.3.4 *Indikácie*

Schválené terapeutické indikácie rivaroxabanu ako prípravku Xarelto sú:

- prevencia CMP a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVFS,
- liečba a prevencia recidivujúcej HŽT a PE,
- prevencia VTE dospelých pacientov, ktorí podstupujú elektívnu náhradu bedrového alebo kolenného kĺbu,
- spoločne s antiagreganciom (ASA, klopidogrel, tiklopidin) sa používa v prevencii aterotrombotických príhod u osôb s akútnym koronárnym syndrómom.<sup>44</sup>

#### 1.4.3.5 *Terapia rivaroxabanom*

Dávkovanie pri **ortopedických indikáciách** je 10 mg 1krát denne per os, podaním 6 až 10 hodín po operácii a ďalej pokračuje podaním 1krát denne po dobu 2 týždňov pri náhrade kolenného kĺbu a 5 týždňov po náhrade bedrového kĺbu. Toto dávkovanie je rovnaké pre všetkých pacientov nezávisle od veku, hmotnosti či pohlavia. Pri poruchách funkcie obličiek je možné rivaroxaban použiť u pacientov, ktorí majú CrCL nad 15 ml/min bez toho, aby došlo k úprave dávky, ale pri závažnejších poruchách sa jeho podávanie neodporúča. Doporučené dávkovanie pri **prevencii CMP a systémovej embolizácie** u pacientov s NVFS je 20 mg jedenkrát denne. Podávanie je dlhodobé pokiaľ prínos prevencie CMP a systémovej embolizácie prevážia nad rizikom krvácania. Pacienti so stredne závažnou (CrCL 30–49 ml/min) alebo závažnou (CrCL 15–29 ml/min) poruchou funkcie obličiek majú upravené dávkovanie na 15 mg jedenkrát denne. Úvodná dávka 15 mg 2krát denne po dobu prvých troch týždňov a ďalej 20 mg 1krát denne ako udržiavacia liečba sa doporučuje pri liečbe **HŽT, prevencii recidivujúcej HŽT a PE**. Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek by mali byť liečení úvodnou dávkou 15 mg 2krát denne počas prvých 3 týždňov, a potom je doporučená dávka 15 mg 1krát denne.<sup>46</sup> V prípade potreby operačného zákroku je nutné vysadiť rivaroxaban 24 hodín pred zákrokom.<sup>18</sup> U pacientov s CrCL 15–30 ml/min by malo byť zvážené včasné prerušenie liečby ako 24 hodín pred výkonom u inhibítorov FXa. Posledné užitie by malo byť 36–48 hodín pred výkonom.<sup>56</sup> V indikácii **prevencie aterotrombotických príhod u pacientov s AKS** sa rivaroxaban užíva v dávke 2,5 mg 2krát denne spoločne s ASA (75–

100 mg) samotnou alebo v kombinácii s ASA, klopidogrel (75 mg), alebo štandardnou dávkou tiklopidinu. Terapia sa zahajuje, čo najskôr po stabilizácii AKS do 24 hodín. Terapia by mala byť pravidelne kontrolovaná a hodnotená zvážením rizika ischemickej príhody voči riziku krvácania. Terapia je indikovaná na obdobie 12 mesiacov, predĺženie terapie by malo byť zhodnotené individuálne u každého pacienta, pretože skúsenosti s liečbou dlhšou ako 24 mesiacov sú obmedzené.<sup>51</sup>

#### 1.4.3.6 Možnosti terapeutického monitorovania

Terapeutické monitorovanie nie je počas liečby rivaroxabanom štandardne vyžadované. Výnimočné situácie, ako je predávkovanie, aktívne krvácanie, či neodkladné chirurgické výkony využívajú pre monitoring **test anti-Xa aktivity**, ktorý je kalibrovaný na príslušnú látku vyjadrený v medzinárodných jednotkách IU/ml alebo ng/ml.<sup>23,59</sup>

#### 1.4.3.7 Liekové interakcie

Na účinok rivaroxabanu majú vplyv najmä **silné inhibítory CYP3A4** a súčasne **P-gp**. Pokiaľ liečivá silne inhibujú iba jednu z eliminačných dráh rivaroxabanu CYP3A4 alebo P-gp (napr. klarithromycin, erytromycin), je predpoklad menšieho zvýšenia plazmatických koncentrácií rivaroxabanu a ich interakcie niesú klinicky závažné.<sup>32</sup> Ovplyvňujú ho hlavne azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol) a inhibítory proteáz (ritonavir), ktoré môžu viesť k jeho kumulácii. Silné induktory CYP3A4 (napr. rifampicin, karbamazepin, barbituráty) jeho účinok znižujú. Pri farmakodynamických interakciách je zvýšené riziko krvácania pri súbežnej liečbe s inými antikoagulanciami, alebo antiagreganciami. Pri súbežnej terapii je preto doporučená opatrnosť. Možné interakcie s amiodaronom, či verapamilom na úrovni P-gp boli zistené, že ovplyvňujú rivaroxaban len v supratherapeutických dávkach, ktoré sa v bežnom dávkovaní nepoužívajú. Pri podaní naproxenu nebolo taktiež zistené významné ovplyvnenie farmakokinetiky rivaroxabanu, avšak je požadovaná opatrnosť pri súbežnom podávaní. Úroveň absorpcie negatívne ovplyvňuje aktívne uhlie, čo sa môže využiť v prípade náhodnej intoxikácie alebo predávkovaní.<sup>46,51</sup>

#### 1.4.3.8 Kontraindikácie

Rivaroxaban je kontraindikovaný v tehotenstve, laktácii, pri CrCL pod 15 ml/min a u stredne ťažkej a ťažkej nedostatočnosti funkcie pečene spojených s koagulopatiami.<sup>46</sup> Kontraindikáciou je súbežné podávanie s azolovými antimykotikami (ketokonazol,



itrakonazol, posakonazol) a ritonavírom, kvôli výrazne zvýšenej plazmatickej koncentrácii.<sup>47</sup> Súbežná liečba s inými antikoagulanciami.<sup>52</sup>

#### 1.4.3.9 *Nežiadúce účinky*

Medzi **najčastejšie** a závažné nežiadúce účinky rivaroxabanu patrí krvácanie (do urogenitálneho traktu – vrátane hematurie a menoragie, do gastrinintestinálneho traktu – vrátane gingiválneho a rektálneho krvácania, krvácanie z nosa, či očné krvácanie – vrátane spojivkového krvácania a pooperačné krvácanie), poprípade anémia. **Časté** nežiadúce účinky sú aj nešpecifické príznaky ako napríklad zvýšenie sérových hladín pečeňových enzýmov, závrat, bolesť hlavy, tachykardia, hypotenzia, prípadne snykopy.<sup>44</sup>

#### 1.4.4 *Apixaban*

Apixaban patrí rovnako ako rivaroxaban medzi priame perorálne účinné inhibítory faktoru Xa.<sup>25</sup> Je to vysokoselektívny inhibítor faktoru Xa a od 18. 5. 2011 je registrovaný v ČR ako prípravok ELIQUIS® v dávkách 2,5 mg a 5 mg.<sup>28</sup> Apixaban sa v roku 2014 stal jedným zo základných prípravkov v terapii žilovej trombózy doprevádzanej PE, alebo PE samotnej.<sup>25</sup> Apixaban je jediným z DOAC, ktorý bol porovnávaný s ASA u pacientov s FiS a významne znižoval riziko CMP a systémovej embolizácie.<sup>71</sup>

##### 1.4.4.1 *Mechanizmus účinku*

Blokádou faktoru Xa apixaban zabráni aktivácii protrombínu na aktívnu proteázu trombín. Proteáza trombínu polymerizuje fibrinogén na fibrín s tým, že dochádza k vytvoreniu fibrínovej siete koagula.<sup>60</sup> Má niekoľkonásobne vyššiu afinitu k faktoru Xa, ktorý je viazaný v koagule ako k voľnému faktoru Xa v plazme. Dochádza tu k **priamej** inhibícii faktoru Xa, ide o inhibíciu katalytického miesta faktoru Xa, nie je tu nutné pôsobenie cez AT, ako je to u heparínov alebo jeho derivátov. Priama inhibícia zachováva plný účinok AT a nedochádza tak k zlyhaniu liečby.<sup>60</sup> Ďalšou inhibíciou je **kompetitívna** inhibícia, kde sa kompetitívnou väzbou zachováva vzťah medzi dávkou a efektom, ktorý je v terapeutických dávkach lineárny a antikoagulačný účinok je priamo úmerný hladine apixabanu v plazme a trvá len po túto dobu. Ďalej dochádza k **selektívnej** inhibícii, tu je inhibícia faktoru Xa vysoko špecifická v porovnaní napr. s warfarínom, ktorý inhibuje aktiváciu množstva faktorov. Apixaban inhibuje len na koagulačnej úrovni, preto sa neobjavuje iniciálna fáza hyperkoagulácie, s ktorou sa stretávame pri zahájení liečby warfarínom.<sup>25,60</sup>

#### 1.4.4.2 Farmakokinetika

AUC apixabanu je asi 50 % pri dávke do 10 mg. Absorbcia apixabanu v tablete je rýchla s maximálnou koncentráciou, ktorá nastane za 3 až 4 hodiny po jej užití. Jedlo neovplyvňuje AUC ani Cmax, preto sa apixaban užíva nezávisle od jedla. Podávať sa môžu aj tablety rozpustené vo vode, pretože 2 rozdrvené 5 mg tablety vo vode vykazujú porovnateľnú expozíciu s perorálnym podaním 2 celých 5 mg tabliet. Rozdrvená 5 mg tableta apixabanu podaná nazogastrickou trubicou vykazuje podobnú expozíciu ako u jednorázovej dávky 5 mg podanej perorálne.<sup>61</sup> Pri dávkach nad 25 mg je rozpustením limitovaná jeho AUC, ktorá dosahuje nižšie hodnoty.<sup>Chyba! Záložka není definována.</sup>

Na plazmatické bielkoviny sa apixaban viaže približne z 87 % a jeho distribučný objem je približne 21 litrov.<sup>61</sup> Metabolizácia apixabanu prebieha hlavne prostredníctvom CYP3A4/5. Nezmenený apixaban, ktorý je bez prítomnosti jeho aktívnych cirkulujúcich metabolitov, je najdôležitejšou súčasťou v ľudskej plazme. Celkový CrCL je okolo 3,3 l/h a jeho eliminačný poločas je približne 12 hodín. Apixaban je zároveň substrátom transportných proteínov, P-gp a proteínu, ktorý je zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka – Bcrp.<sup>61</sup> Asi 27 % požitého apixabanu sa vylúči renálnou exkréciou, ale hlavný podiel má vylúčenie stolicou, kde asi polovica podaného množstva sa týmto spôsobom vylúči. Tým, že existuje viacero ciest eliminácie dochádza k zníženiu rizika liekových interakcií a umožňuje tak apixaban užívať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a so stredne ťažkou poruchou pečene, pokiaľ nie je spojená s koagulopatiou, no zároveň musí byť dodržané doporučené dávkovanie a kontraindikácie.<sup>23</sup>

#### 1.4.4.3 Štúdie apixabanu

**Apixaban** bol porovnávaný s warfarínom u pacientov s FiS v štúdiách **ARISTOTLE** a **AVERROES**<sup>62</sup>. Štúdia **ARISTOTLE**<sup>63</sup> bola dvojito zaslepená randomizovaná, v ktorej bolo v období od decembra 2006 do apríla 2010 zaradených 18 201 pacientov z 39 štátov hlavných svetových regiónov. Primárne sledovaný výskyt CMP alebo systémovej embolizácie bol nižší v skupine apixabanu oproti porovnávanému warfarínu. Bezpečnosť apixabanu bola sledovaná výskytom závažného krvácania, intrakraniálneho krvácania, úmrtím z akejkoľvek príčiny s tým, že skupina apixabanu mala nižší výskyt spomínaných komplikácií oproti sledovanému warfarínu. Celkovo bol apixaban počas štúdie veľmi dobre znášaný. Prítomnosť NÚ bola v oboch skupinách zrovnateľná. **ARISTOTLE** teda preukázala, že apixaban bol lepší ako warfarín v prevencii CMP, či systémovej embolizácie, pretože mal menší výskyt krvácania a mortality. V štúdiu **AVERROES**, ktorá

bola dvojito zaslepená randomizovaná bol apixaban porovnávaný s ASA v prevencii CMP u pacientov s FiS, ktorí nemohli užívať antagonistov vitamínu K. Štúdia sa predčasne ukončila z dôvodu jasne prevažujúceho efektu apixabanu nad ASA.<sup>37</sup> **Apixaban** sa takisto zúčastnil štúdií **APPRAISE** a **APPRAISE-2** u pacientov s AKS. V štúdií APPRAISE vo fázi III bolo 1 715 pacientov s AKS, ktorým bol apixaban podávaný navyše k antiagregačnej liečbe v jednom zo 4 schém dávkovania: 2,5 mg 2krát denne, 10 mg 1krát denne, 10 mg 2krát denne alebo 20 mg 1krát denne oproti podávanému placebo. Vetvy s najvyššou dávkou apixabanu boli predčasne ukončené, kvôli výraznému nárastu krvácajúcich komplikácií, avšak celkovo bol počas štúdie pozorovaný trend zníženia výskytu ischemických príhod za cenu častejšieho krvácania v závislosti na dávke. Nasledujúca štúdia APPRAISE-2 vo fázi III mala zaradených 7 392 pacientov s vysokým rizikom recidív, kde apixaban bol podávaný v dávke 5 mg 2krát denne oproti porovnávanému placebo za súčasného podávania antiagregačnej liečby. Už počas skorej fázi štúdie bol spozorovaný výrazný nárast závažných komplikácií počas aktívnej liečby, kde medzi krvácajúcimi komplikáciami boli spozorované prípady fatálneho, či intrakraniálneho krvácania. Výskyt primárneho cieľového ukazovateľa (úmrtie, infarkt myokardu, ischemická CMP) nepreukázal významný rozdiel v porovnaní s placebo, a aj preto bola štúdia predčasne ukončená.<sup>35</sup>

#### Štúdia ARISTOTLE pri ochoreniach obličiek

Keďže sa apixaban z nízkeho podielu vylučuje renálnou cestou je potenciálne vhodným liečivom pre pacientov, ktorí majú funkčnú poruchu obličiek. V tejto štúdií sa potvrdilo zvýšené kardiovaskulárne riziko aj vyšší výskyt krvácania pri koincidencii fibrilácie siení a renálnej dysfunkcie a zároveň bolo potvrdené, že apixaban v porovnaní s warfarínom znižuje výskyt cievnych mozgových príhod, systémových embolizácií a celkovej mortality bez ohľadu na stupeň poškodenia obličkových funkcií. Apixaban je bezpečnejší ako warfarín a predstavuje perspektívnu liečbu pre pacientov, ktorí trpia fibriláciami siení, sú ohrození tromboembolickými komplikáciami a súčasne trpia chronickým ochorením obličiek.<sup>64</sup>

#### 1.4.4.4 Indikácie

Schválené indikácie pre apixaban sú:

- sekundárna prevencia CMP u NVFS,
- primárna prevencia CMP u NVFS s  $\geq 1$  rizikovými faktormi,
- liečba a prevencia recidivujúcej HŽT a PE,<sup>44</sup>

- prevencia VTE u pacientov, ktorí podstúpili elektívnu náhradu kolenného, či bedrového kĺbu.<sup>61</sup>

#### 1.4.4.5 *Terapia apixabanom*

V indikácii **prevencie VTE** po elektívnej náhrade bedrového alebo kolenného kĺbu je doporučená dávka 2,5 mg 2krát denne. Zahajovacia dávka má byť užitá 12–24 hodín po operácii. U pacientov po elektívnej náhrade bedrového kĺbu je liečba doporučená na 32–38 dní, u pacientov pri náhrade kolenného kĺbu to je 10–14 dní. V **prevencii CMP a systémovej embolizácie** sa doporučuje podávať apixaban v dávke 5 mg 2krát denne. Zníženie dávky sa odporúča u pacientov s NVFS a za prítomnosti aspoň dvoch z nasledujúcich skutočností: vek  $\geq 80$  rokov, hmotnosť  $\leq 60$  kg, alebo kreatinín v sére  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l). Liečba je dlhodobá. Dĺžka terapie sa odvíja od rizika recidivity príhod s tým, že minimálna doba užívania sú 3 mesiace. Pri diagnóze **TEN a PE** sa apixaban začína podávať v dávke 10 mg 2krát denne počas 7 dní, a potom sa pokračuje dlhodobou dávkou 5 mg 2krát denne. Pri **komplikujúcej sa PE**, trvajúcim riziku trombózy (znížená mobilita, nutná hormonálna liečba), v prípade už recidivujúcej príhody sa antikoagulačná liečba predlžuje na 6–12 mesiacov. Pokiaľ sa preukáže významný trombofilný stav pri pacientovi s proximálnou flebotrombózou, je doporučená 12 mesačná antikoagulačná terapia. Pacienti s rekurentnými trombózami, komplikovanou pľúcnou embóliou, s trombózami v nezvyčajných lokalitách alebo s vážnymi trombofilnými stavmi majú po zvážení všetkých okolností indikovanú až doživotnú antikoagulačnú medikáciu.<sup>25,61</sup>

#### 1.4.4.6 *Monitorovanie apixabanu*

Nie je nutné pravidelne monitorovať hladiny apixabanu. Pri výnimočných situáciách je možné použiť kalibrovaný test **anti – Xa aktivity**.<sup>44</sup> V súčasnosti je pre apixaban doporučený test Rotachrom® antiFXa.<sup>27</sup>

#### 1.4.4.7 *Liekové interakcie*

Pri užívaní apixabanu sa neodporúča súbežné užívanie s liekmi, ktoré pôsobia ako **silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp**. Patria sem azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol, vorikonazol) a inhibítory HIV proteáz (ritonavir), ktoré môžu zvyšovať expozíciu apixabanu. Liečivá, ktoré niesú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (napr. amiodaron, diltiazem, naproxen, verapamil, chinidín) nevyžadujú úpravu dávky apixabanu.

Silné **induktory CYP3A4 a P-gp** (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, *Hypericum perforatum*) naopak môžu znižovať účinnosť apixabanu. Nie je tu nutná úprava dávky apixabanu, avšak mal by sa užívať s opatrnosťou. V kombinácii s inými antikoagulanciami je súbežné podávanie kontraindikované, avšak v prípade špecifických okolností, ako je zmena antikoagulačnej terapie dochádza k prekryvu ich účinkov. Pacienti s FiS užívajúci súčasne ASA majú zvýšené riziko závažného krvácania z 1,8 % na 3,1 %. Úroveň absorpcie negatívne ovplyvňuje aktívne uhlie, čo sa môže využiť v prípade náhodnej intoxikácie alebo predávkovaní.<sup>61</sup>

#### 1.4.4.8 Kontraindikácie

U apixabanu sú kontraindikované poranenia alebo ochorenie (napr. gastrointestinálna ulcerácia, malígne nádory s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie alebo operácie mozgu, atď.), ktoré sú považované za rizikový faktor závažného krvácania, tehotenstvo, laktácia, ochorenie pečene spojené s koagulopatiou, umelá náhrada srdcovej chlopne, súbežná liečba s inými antikoagulanciami, azolovými antimykotikami (napr. ketokonazol, itraconazol, posikonazol, vorikonazol), ritonavírom.<sup>61</sup>

#### 1.4.4.9 Nežiadúce účinky

**Častým** NÚ je krvácanie (do gastrointestinálneho traktu, krvácanie z nosa, hematória, krvácanie v mieste chirurgického zákroku, punkcie, oblasti inštalovaného katétru). Ďalším častým NÚ sú tráviace problémy a **menej časté** elevácie pečeňových enzýmov.<sup>44</sup>

### 1.4.5 **Edoxaban**

Edoxaban patrí takisto k skupine priamych perorálnych inhibítorov faktoru Xa. K dispozícii je v dávkach 15 mg, 30 mg a 60 mg a má preukázateľný antiagregačný aj antikoagulačný účinok.<sup>65</sup> V ČR je registrovaný od júla 2017 ako prípravok LIXIANA®.<sup>66</sup> Je schválený v **indikáciách a)** prevencie CMP a systémovej embolizácie u pacientov s NVFS, ktorí majú jeden alebo viac rizikových faktorov (kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek nad 75 rokov, diabetes mellitus, predchádzajúca CMP alebo TIA), **b)** Liečba HŽT, PE a prevencia rekurentnej HŽT a PE. Podáva sa perorálne v jednej dennej dávke. Má rýchly nástup účinku (1–2 hod.), kedy je dosiahnutá aj maximálna expozícia.<sup>67</sup> Jeho **najčastejším** NÚ je krvácanie do kože a mäkkých tkanív, epistaxia a vaginálne krvácanie. Ďalšími NÚ sú anémia, vyrážka alebo zhoršenie

pečeňových funkcií. Nesmie sa podávať tehotným ženám a nieje schválený pre kombináciu s inými antikoagulanciami.<sup>65</sup>

#### 1.4.5.1 *Štúdie Edoxabanu*

Klinická štúdia **edoxabanu** sa nazýva **ENGAGE AF-TIMI 48** a bola ukončená v roku 2013. Bola to randomizovaná a dvojito zaslepená štúdia, ktorej sa zúčastnilo 21 105 pacientov, z ktorých bolo 1 173 pacientov z ČR. Boli sledované dve dávky edoxabanu 30 mg a 60 mg 1krát denne počas priemernej doby sledovania, ktorá bola 2,8 roka. Primárnym cieľovým ukazateľom v štúdiu bola CMP a systémová embolizácia. Ročný výskyt primárneho ukazateľa bol nižší u pacientov s vyššou dávkou edoxabanu oproti nižšej dávke edoxabanu a warfarínu. Primárnym bezpečnostným ukazateľom bolo krvácanie a jeho ročný výskyt bol nižší v skupine edoxabanu oproti sledovanej skupine warfarínu. Prednosťou štúdie EGAGE AF-TIMI 48 je rozsiahla vzorka pacientov, ktorá bola dlhodobo sledovaná s minimálnym počtom pacientov, ktorí opustili štúdiu a rozsiahly počet warfarinizovaných pacientov. Nedostatky sú v celkovo nízkom výskyte primárneho cieľového ukazateľa aj u warfarinizovaných pacientov, je potrebné zdôrazniť, že obidve dávky edoxabanu boli non-inferiorné v prevencii CMP a systémovej embólie a ich užívanie bolo doprevádzané nižším výskytom krvácania, či úmrtia z kardiovaskulárnych príčin. Ďalšou štúdiou edoxabanu bola štúdia **HOKUSAI**, kde v liečbe HŽT a PE bol v úvode ochorenia podávaný heparín a následne 30 mg alebo 60 mg edoxabanu. Edoxaban podávaný 1krát denne bol non-inferiorný voči warfarínu po úvodnej liečbe heparínom u širokého spektra pacientov s HŽT alebo PE so značne nižším výskytom krvácania.<sup>65</sup>

#### 1.4.5.2 *Súčasnosť v terapii perorálnymi antikoagulanciami*

**DOAC** majú podobné indikačné spektrum ako **warfarín**, avšak v niektorých indikáciách je warfarín stále nezastupiteľný, pretože doposiaľ neexistujú údaje o používaní DOAC v týchto indikáciách: v profylaxii trombózových a trombembolických komplikácií u pacientov, ktorí su po implantácii mechanických chlopňových náhrad, u dialyzovaných aj nedialyzovaných pacientov, ktorí trpia ťažkou nedostatočnosťou funkcie obličiek, a pri liečbe a prevencii trombotických komplikácií od 2. trimestra tehotenstva, pretože tu je warfarín alternatívou LMWH, ktoré nemožno nahradiť za DOAC.<sup>71</sup> Prehľad indikácií v porovnaní s warfarínom je zobrazený v tabuľke č. 1

**Tabuľka 1** Prehľad schválených indikácií u perorálnych antikoagulancií

<i>Indikácie</i>	<i>Warfarín</i>	<i>Daigatran-etexilát</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Edoxaban</i>
<b><i>Prevenčia TEN (ortopedické indikácie)</i></b>	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	–
<b><i>Liečba TEN (flebotrombóza a PE)</i></b>	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
<b><i>Prevenčia rekurencie TEN</i></b>	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
<b><i>Prevenčia CMP a systémovej embolizácie u FiS</i></b>	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
<b><i>Sekundárna prevencia AKS</i></b>	ÁNO	–	ÁNO	–	–
<b><i>Prevenčia trombózy u chlopňových náhrad</i></b>	ÁNO	–	–	–	–
<b><i>Antikoagulačná liečba v gravidite</i></b>	ÁNO	–	–	–	–

**Fibrilácia siení** patrí k najčastejším indikáciám v antikoagulačnej terapii. Prevalencia FiS stúpa. Môžeme to vysvetliť lepšou detekciou nemej FiS, stárnutím populácie, zvyšovaním výskytu stavov, ktoré k nej predisponujú: hypertenzia, srdcové zlyhanie, ischemická srdcová choroba, chlopňové vady, obezita, diabetes mellitus, chronické ochorenie obličiek, alebo spánková apnoe. Antikoagulačná terapia u FiS bráni väčšine vzniku ischemických CMP. Nástrojom pre hodnotenie rizika CMP pri NVFS je doporučené skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Toto skóre znamená C: Chronické zlyhávani srdca/ dysfunkcia ľavej komory so skóre 1, H: hypertenzia so skóre 1, A<sub>2</sub>: age – vek ≥ 75 rokov so skóre 2, D: diabetes mellitus so skóre 1, S<sub>2</sub>: stroke/TIA/Trombembólia so skóre 2, V: vaskulárne-cievne ochorenie (predchádzajúci IM, periférna cievna choroba, aortálny plát) so skóre 1, A: age – vek 65–74 rokov so skóre 1, Sc: Sex category, ženské pohlavie so skóre 1. Najnovšie doporučenia sa odvolávajú práve na tento systém s tým, že platí, že pacienti s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0 antitrombotickú liečbu nepotrebujú, ale u pacientov s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1 u mužov a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=2 u žien bude liečba prospešná. Antikoagulačná terapia so sebou prináša takisto riziko výskytu závažného krvácania, ktoré je nutné stratifikovať s tzv. HAS-BLED skóre pričom H: hypertenzia, TK > 160 mmHg so skóre 1,

A: abnormálna funkcia obličiek alebo pečene so skóre 1 alebo 2, S: stroke – predchádzajúca CMP so skóre 1, B: krvácanie skóre 1, L: labilné INR skóre 1, E: vek > 65 rokov skóre 1, D: liečivá alebo súbežné užívanie alkoholu 1 alebo viac bodov. Pri dosiahnutí 3 a viac bodov je považované za vysoké riziko krvácania, a teda antikoagulačná terapia by sa mala dôsledne zvážiť z pohľadu risk/benefit. Ako výhodné z toho vychádzajú práve liečivá zo skupiny DOAC, avšak v ČR je stále na 1. mieste v predpisovaní warfarín. Pokiaľ by liečba warfarínom nevedla počas 2–3 mesiacov pri adherenci pacienta k liečbe do ustáleniu hodnôt INR 2,0–3,0, alebo sú dopredu známe kontraindikácie, je možné požiadať o schválenie zdravotnou poisťovňou o prechod na DOAC.<sup>68</sup> U pacientov FiS, ktorí sú liečení DOAC, by mali mať pravidelne sledované parametre obličkových funkcií, aby v prípade potreby mohli mať včas upravenú dávku.<sup>72</sup> V štúdiách s DOAC, kde časť pacientov s FiS podstúpila chirurgicky výkon, preukázali, že premostenie oproti pokračovaniu v antikoagulačnej terapii neovplyvňuje zníženie rizika ischemických príhod, ale zvyšuje riziko vzniku krvácania.<sup>69</sup>

Aktuálne odporúčenia v liečbe **akútnej tromboembolickej choroby**, ktorá zahŕňa hlbokú žilnú trombózu a pľúcnu embóliu pri **neonkologických pacientoch** odporúčajú ako prvú voľbu perorálne antikoagulanciá (DOAC – dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) pred warfarínom. Warfarín má prednosť pred LMWH. Doporučenie vychádza z porovnávania účinnosti DOAC voči warfarínu, kde preukázali omnoho väčšiu bezpečnosť s menším rizikom veľkých a malých krvácajúcich komplikácií, alebo intrakraniálnych hemoragií a v konečnom dôsledku sú pohodlnejšie v užívaní kvôli dlhodobej fixnej dávke a sú bez potreby stáleho monitorovania INR. Štátny ústav pre kontrolu liečiv v ČR zaregistroval 16. 3. 2016 prípravok Beriplex®, a to až 20 rokov po jeho uvedení na svetový trh liečiv. Lekárom a pacientom v ČR bol sprístupnený na jeseň roku 2016. Beriplex® obsahuje 4 koagulačné faktory, proteíny C a S, veľmi malé množstvo heparínu a koncentráta ľudského antitrombínu III označovaný ako 4F PCC (four factor prothrombin complex concentrate). Používa sa u pacientov liečených antagonistami vitamínu K pri obnove koagulácie, pri substitúcii faktorov koagulácie II, VII, IX, X, v prípadoch ŽOK. Takisto sa používa aj pri krvácaní, ktoré je vyvolané užívaním DOAC (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) z dôvodu, že doposiaľ neexistuje pre nich špecifické antidotum. Výskyt NÚ je veľmi nízky.<sup>70</sup> Na schválenie čaká aj antidotum pre inhibítory faktoru Xa – andexanet alfa, čo je modifikovaný rekombinantný ľudský faktor Xa s chýbajúcou enzymatickou aktivitou, je schopný zvrátiť antikoagulačnú aktivitu antagonistov faktoru Xa.<sup>71,72</sup>



**Prechod z DOAC na antagonistu vitamínu K** prebieha súbežnou terapiou do dosiahnutia vhodnej hodnoty INR. DOAC (hlavne inhibítory faktoru Xa) majú vplyv na INR, je preto potrebné zmerať INR po poslednej dávke od užitia DOAC v súbežnej terapii. Je doporučená kontrola INR počas prvého mesiaca, kým nebudú dosiahnuté hodnoty INR v rozmedzí 2,0–3,0. Pri prechode z DOAC na **parenterálne antikoagulanciá** je možné zahájiť terapiu s LMWH alebo UH už v čase ďalšej dávky DOAC. Pri prechode z **jedného DOAC na druhé DOAC** sa môže podať nové DOAC v dobe obvyklého podávania starého DOAC. Pri prechode z **ASA** alebo **klopidogrelu** na **DOAC** je možné zahájiť terapiu s DOAC ihneď a zároveň ukončiť podávanie ASA alebo klopidogrelu.<sup>72</sup>

## 1.5 Heparín a nízkomolekulárne heparíny

Štruktúra heparínu bola rozpoznaná v roku 1935 a v roku 1936 bol na trh uvedený prvý injekčný heparín s názvom Vitrum AB.<sup>2</sup> Heparín je nepriamy inhibítor trombínu a aktivovaného faktoru X, ktorý sa skladá zo zmesi rôzne vetvených a dlhých glykosaminoglykanových reťazcov. Skladá sa z molekúl D-glukosaminu a kyseliny D-glukurónovej. Nachádza sa v sliznici bravčových čriev alebo pľúcach prasiat, z ktorých sa získava.<sup>73,74</sup> Je to najdlhšie používané antikoagulancium.<sup>73</sup>

### 1.5.1.1 Mechanizmus účinku

Heparín svojím naviazaním spôsobí konformačnú zmenu molekuly AT (antitrombín), ktorá irreverzibilne inaktivuje niekoľko koagulačných faktorov: FIIa, FXa, FIXa, FXIa, a FXIIa. Vytvorí sa komplex heparín-AT, a ten sa ďalej viaže na koagulačný faktor, z ktorého sa potom heparín uvoľní, aby mohol aktivovať ďalšiu molekulu AT. Aby sa AT aktivoval v molekule heparínu je potrebná špecifická sekvencia piatich aminocukrov, čiže pentasachridu. Na inhibíciu FXa postačuje väzba pentasacharidu, ale k inhibícii FIIa je potrebné, aby sa okrem pentasacharidu v molekule heparínu náchadzalo ešte minimálne 13 sacharidových zbytkov. Tie sa potom naviažu na FIIa a pritiahnu molekulu k aktivovanej molekule AT, kde prebehne vzájomná reakcia. AT aktivovaný heparínom má schopnosť väzby len na voľné faktory, pretože keď je FXa v protrombinázovom komplexe (FXa + FVa), tak sa naviazať nedokáže a rovnako sa nedokáže naviazať ani na FIIa, ktorý je vizaný na fibrín. LMWH majú kratší reťazec a dominantne inhibujú faktor Xa, z čoho vyplýva klinicko-laboratórny paradox. To znamená, že pri terapii LMWH nedochádza k významnému predĺženiu laboratórnych testov – aPTT, TT, ako je

tomu pri terapii heparínom. Pomer medzi aktivitou antiXa/antiIIa sa so znižujúcou molekulovou hmotnosťou naopak zvyšuje.<sup>74</sup>

#### 1.5.1.2 *Nefrakciovaný vs. frakciovaný heparín*

Nefrakciovaný heparín (UH) je teda zmesou mukopolysacharidových reťazcov s rôznou dĺžkou, molekulovou hmotnosťou s kolísaním od 3 000–40 000 daltonov a rôznou aktivitou proti FIIa a FXa s množstvom nevýhod. Má nelineárnu farmakokinetiku, kde pri vyšších dávkach dochádza k predĺženiu poločasu eliminácie 30–150 minút. Takisto má nelineárnu farmakodynamiku, kde s vyššími dávkami sa inhibujú koagulačné faktory aj inými cestami ako cez AT, nízku biologickú dostupnosť okolo 30 % pri s.c. podaní a viaže sa na rôzne bunky, či iné plazmatické bielkoviny. Z toho vyplýva, že UH je potrebné podávať kontinuálnou i.v. infúziou a účinok je nutné monitorovať pomocou aPPT. Je tu prítomné riziko niektorých nežiadúcich účinkov ako je osteoporóza, heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT).<sup>74,75</sup>

Aby sa odstránili a zredukovali tieto nevýhody, tak bolo pripravených niekoľko LMWH. Patria sem:

- nadroparín (FRAXIPARIN)<sup>®</sup>,
- enoxaparín (CLEXANE)<sup>®</sup>,
- dalteparín (FRAGMIN)<sup>®</sup>,
- bemiparín (ZIBOR)<sup>®</sup>.

V 90. rokoch 20. storočia boli zavedené LMWH, ktoré sa od seba odlišujú rôznym spôsobom výroby, veľkosťou molekuly a účinkom (hlavne pomerom anti-Xa a anti-IIa aktivity), preto sú ich vlastnosti odlišné a nejde ich zamieňať. Vyvinuli sa chemickým alebo enzymatickým štiepením reťazcov heparínu, pričom vznikli menšie homogénnejšie zmesi molekúl s molekulovou hmotnosťou od 3,6 do 6,5 kDa.<sup>2,76</sup> Majú vyššiu biologickú dostupnosť po s.c. podaní, dlhší eliminačný poločas a je teda možné podávať ho 1krát alebo 2krát denne. Len minimálne sa viažu na iné bielkoviny alebo bunky. Vďaka tomu vieme ich účinok lepšie predpovedať a nieje potrebné ho monitorovať. Pokiaľ by pacienti boli výrazne obézni alebo mali nedostatočnosť obličkových funkcií, alebo by to boli detskí pacienti a tehotné ženy je doporučené merať antiXa a podľa toho dávku upraviť.<sup>74</sup>

### 1.5.1.3 Monitorovanie účinku

V bežnej klinickej praxi terapia LMWH nevyžaduje laboratórnu kontrolu účinku.<sup>75</sup> Monitorovanie LMWH prebieha meraním aktivity antiXa. Odber by mal prebiehať 3–4 hodiny od poslednej dávky.<sup>74,76</sup> Aby sa predišlo HIT je dôležité monitorovanie počtu krvných doštičiek, a to hlavne pri opakovanej aplikácii heparínu.<sup>73,77</sup> V prípade ŽOK je indikovaná komplexná starostlivosť podaním i.v. injekcie rekombinantného faktoru VIIa (Novoseven<sup>®</sup>).<sup>20</sup>

### 1.5.1.4 Indikácie

LMWH sú indikované v terapii žilovom trombembolicom ochorení, v prevencii žilovej trombembolickej príhody v perioperačnom období pri ortopedických a chirurgických operáciách vrátane onkologických pacientov, premost'ovacia liečba v období vysadenia warfarínu v súvislosti s invázivným výkonom, antitrombotická liečba počas tehotenstva, profylaxia venóznej tromembólie u interných oborov s akútnym ochorením (ako je srdcová nedostatočnosť, respiračné zlyhanie, ťažké infekcie alebo reumatologické ochorenie) a zároveň so zníženou pohyblivosťou a zvýšeným rizikom vzniku žilovej tromembolickej príhody, v prevencii krvného zrážania počas hemodialýzy, liečba nestabilnej angíny pectoris a non-Q infarktu, enoxaparín sa používa u akútneho IM s eleváciou ST segmentu (STEMI).<sup>18,78</sup>

### 1.5.1.5 Terapia a prevencia s LMWH

HŽT ohrozuje viac než 40 % pacientov, ktorí podstupujú väčšie ortopedicko-traumatologické operácie. Po zavedení farmakologickej profylaxie UH a LMWH klesol výskyt perioperačných žilových trombóz z 30–70 % na súčasných 1–7 %. 7 % zatiaľ ostáva po ortopedických operáciách, pretože obvykle nie je dodržaná potrebná dĺžka profylaxie a to 28–35 dní.<sup>76</sup>

V **profylaxii ortopedických a chirurgických výkonov** sa používa enoxaparín, nadroparín, bemiparín a dalteparín. Dávkovanie je aplikované podľa SPC každého príslušného liečiva, v ktorých sú uvedené dávky. Vo všeobecnosti sa aplikujú subkutánne (s.c.) pri chirurgických výkonoch 2 hodiny pred výkonom a pri ortopedických výkonoch 12 hodín pred výkonom. Ďalej sa pokračuje v aplikácii dávky 1krát denne. V chirurgii sa pokračuje v aplikácii profylaktickej dávky LMWH obvykle 7–10 dní, u ortopedických výkonov prebieha profylaxia počas 4–5 týždňov.<sup>76,78,81,82</sup>

V **profylaxii krvného zrážania behom hemodialýzy** sa používa enoxaparín, dalteparín, bemiparín a nadroparín v dávke podľa príslušného SPC a aplikuje sa do arteriálnej linky na začiatku dialýzy.<sup>76,78,81,82</sup>

V **profylaxii akútneho ochorenia interného alebo infekčného charakteru** sa používa enoxaparín, ktorý sa aplikuje v dávke 4 000 anti-Xa IU obvykle 10 dní. Týka sa to pacientov, ktorí sú pripútaní na lôžko a sú liečení pre: srdcovú nedostatočnosť (NYHA III – IV), akútne respiračné zlyhanie, ťažkú infekciu alebo akútne reumatologické ochorenie v kombinácii s aspoň 1 ďalším rizikovým faktorom pre vznik tromboembolického ochorenia. U pacientov nad 80 rokov a pod 40 kg niesú v tejto indikácii dostatočné informácie.<sup>78</sup>

V **liečbe HŽT a PE** sa enoxaparín, nadroparín, bemiparín a dalteparín s.c. LMWH sa aplikujú opäť podľa príslušného SPC každého liečiva v závislosti na telesnej hmotnosti a rizika. Liečba u enoxaparínu trvá obvykle 10 dní s tým, že liečba s perorálnymi antikoagulanciami sa zahajuje vtedy, keď je to vhodné. U nadroparínu a dalteparínu liečba trvá obvykle 5 dní spoločne s warfarínom do ustálenia jeho hodnôt  $INR \geq 2,0$  dva dni po sebe. U bemiparínu sa spoločné užívanie s warfarínom neodporúča.<sup>76,78,81,82</sup>

V **liečbe nestabilnej angíny pectoris a nonQ IM** sa používa enoxaparín, nadroparín a dalteparín opäť podľa príslušného SPC každého liečiva v závislosti na telesnej hmotnosti s.c. každých 12 hodín. Obvyklé trvanie liečby je 2–8 dní do stabilizácie stavu pacienta.

V **liečbe akútneho IM s ST eleváciou úseku** sa používa enoxaparín, s ktorým sa zahajuje liečba podaním bolusovej dávky 30 mg i.v. a pokračuje udržiavacou dávkou 1 mg/kg každých 12 hodín s.c. U pacientov nad 75 rokov sa bolusová dávka = udržiavacej dávke 0,75 mg/kg s.c. každých 12 hodín. Pacienti, ktorí trpia renálnou insuficienciou majú dávkovanie podľa príslušného SPC liečiva.<sup>78</sup>

U **pediatrickej populácie** sa LMWH (napr. enoxaparín) aplikuje podľa veku a telesnej hmotnosti, pričom detskí pacienti, ktorí majú menej ako 2 mesiace dostávajú dávku 1,5 mg/kg každých 12 hodín v zahajovacej liečebnej dávke a v preventívnej dávke sa aplikuje 0,75 mg/kg každých 12 hodín. U detských pacientov, ktorí majú nad 2 mesiace sa aplikuje zahajovacia liečebná dávka 1 mg/kg každých 12 hodín a v prípade preventívnej dávky je to 0,5 mg/kg každých 12 hodín.<sup>75,76,77,79</sup>

**Tehotenstvo a šestonedelie** sú rizikovým obdobím. Je to fyziologicky hyperkoagulačný stav a zároveň sa znižuje aktivita antifibrinolytických proteínov, antikoagulačných faktorov dôsledkom čoho je zvýšené riziko TEN.<sup>80</sup> Riziko je

hlavne u žien, ktoré už TEN prekonal, alebo ho prekonal v tehotenstve, alebo užívali hormonálnu antikoncepciu. LMWH sa teda používajú počas tehotenstva z dôvodu profylaxie TEN pri rizikových pacientkách, ako náhrada warfarínu u warfarinizovaných pacientok, ako prevencia spontánneho potratu, alebo prevencia straty plodu, u žien s antifosfolipidovým syndrómom a u žien s inými trombofilnými stavmi.<sup>76,80</sup>

#### 1.5.1.6 Kontraindikácie

LMWH sú kontraindikované pri pacientoch s renálnou insuficienciou (CrCL 30 ml/min), pri HIT v anamnéze, pri aktívnom vredovom ochorení alebo inom orgánovom poškodení s rizikom krvácania, pri hemoragickej cievnej mozgovej príhode, závažnom ochorení pečene s koagulopatiou (INR  $\geq$  1,5), trombocytopénii ( $<50 \times 10^9/l$ ).<sup>77</sup> Ďalej sú kontraindikované pri ťažkej poruche zrážanlivosti krvi, precitlivenosti na heparín alebo produkty z bravčového mäsa, akútnej infekčnej endokarditíde z dôvodu rizika krvácania do mozgu, pri nedávnom zranení alebo operácii centrálnej nervovej sústavy, očí, uší so zvýšeným rizikom krvácania za posledné 2 mesiace. Spinálna alebo epidurálna anestézia sa nesmie robiť 24 hodín po podaní LMWH, pretože je tu riziko vzniku neuroaxiálnych hematómov, ktoré viedli k dlhodobému alebo trvalému ochrnutiu.<sup>78,81,82</sup>

#### 1.5.1.7 Liekové interakcie

Súbežné podávanie LMWH s antiagreganciami (ASA), NSAID, trombolitikami (napr. altepláza, retepláza, urokináza), alebo s antikoagulanciami sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku krvácania. Pokiaľ sa nedá súbežnému podávaniu vyhnúť odporúča sa laboratórne monitorovanie pacienta. LMWH by sa mali podávať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich tiklopidín, klopidogrel, dextrany, systémové (gluko-)kortikoidy, pretože dochádza k prehĺbeniu LMWH farmakologického účinku, a tým pádom ich vplyvu na krvnú zrážanlivosť, funkciu krvných doštičiek a zvyšujú tak riziko krvácania. Súbežné podávanie s prípravkami, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka (napr. NSAID, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu) môžu viesť k hyperkalémii, pretože heparín môže potlačiť vylučovanie aldosteronu v nadobličkách. Týka sa to hlavne pacientov s diabetom mellitom, chronickým zlyhaním obličiek a môžu sa podávať len pod zvláštnym lekárskej dohľadom.<sup>81,82</sup>

#### 1.5.1.8 *Nežiadúce účinky*

**Častým** nežiadúcim účinkom UH je HIT, čo je idiosynkratická autoimunitná reakcia, ktorá je zameraná proti komplexom heparínu s doštičkovým faktorom 4 (PF4). Dochádza k zníženiu počtu trombocytov počas terapie heparínom a až v polovici prípadov sa rozvinie do závažnej trombózy.<sup>83</sup> Pri pooperačnej tromboprofylaxii sa doporučuje sledovať krvný obraz každý 2. alebo 3. deň medzi 4. až 14. dňom liečby.<sup>76</sup> HIT má dve formy: **HIT 1. typu** – mierna prechodová forma trombocytopenie, upravuje sa rýchlo po prerušení liečby heparínom, spôsobuje ju pravdepodobne hyperagregabilita krvných doštičiek vyvolaná heparínom, vyskytuje sa u 10 % pacientov.<sup>74</sup> **HIT 2. typu** – medzi 5.–10. dňom liečby výrazne klesá počet krvných doštičiek, až pod 50 %, vyvolávajú to protilátky typu IgG proti krvným doštičkám, ktoré spôsobujú agregáciu doštičiek zároveň s aktiváciou tvorby trombinu, a to vedie k hyperkoagulačnému stavu, kedy sa začne tvoriť arteriálna a žilová trombóza. Lieči sa prerušením podávania heparínu a podaním priameho inhibítora FIIa (deriváty hirudínu alebo argatrobanu). Za vznikom môže byť predchádzajúce podávanie heparínu, alebo dlhodobá terapia heparínom. Incidencia je 0,4–2 %, a predstavuje potencionálne fatálnu diagnózu s 20% mortalitou.<sup>73,74</sup>

**Častým NÚ** je krvácanie (do tráviaceho traktu, urogenitálneho traktu, či rôznych tkanív – svaly, pokožka, retroperitoneum) alebo vnútrolebečné krvácanie, ktoré patrí medzi najzávažnejšie. Je možné ho neutralizovať podaním protamínu, kde 1 mg protamínu inaktivuje asi 100 j. UH. V ČR je v súčasnosti dostupný protamin hydrochlorid.<sup>76</sup> Ďalšími **častými NÚ** sú reakcie v mieste aplikácie, zvýšenie transamináz v pečeni, poruchy metabolizmu a tým zvýšenie voľných mastných kyselín, pretože heparín sa vyznačuje lipolitickým efektom. Je to vyvolané tým, že dochádza k uvoľneniu triglyceridovej a lipoproteínovej lipázy z pečene počas terapie heparínom, čo vedie k zvýšeniu voľných mastných kyselín v krvi a u kardiaciek to môže vyvolať srdcovú arytmiu.<sup>73</sup> **Menej častým NÚ** je osteoporóza vyvolaná dlhodobou liečbou heparínom, kde dochádza ku kolagenolyze, a to vedie k spontánnym fraktúram.<sup>73,74,75,84</sup> Medzi **veľmi časté NÚ LMWH** patrí krvácanie a hematómy v mieste aplikácie. LMWH neutralizácia protamínom hydrochloridom je len čiastočná, pretože k neutralizácii dochádza u veľkých molekúl LMWH a účinok inhibujúci FXa stále trvá.<sup>40,74,76</sup> **Častými NÚ** sú reakcie v mieste aplikácie (napr. žihľavka, erytém, bolesť), hepatotoxicta je počas terapie LMWH častým javom, kde dochádza k asymptomatickému zvýšeniu transamináz a po vysadení liečby sa stav znormalizuje, zníženie sekrécie aldosteronu s rizikom hyperkalémie

v kombinácii s liečivami, ktoré zvyšujú kalémiu. U LMWH môže dôjsť takisto k vzniku HIT, ale dochádza k tomu menej často ako u UH.<sup>74,76,77</sup> Na trhu sa objavuje nové univerzálne antidotum pre deriváty heparínu a DOAC – Ciraparantag (aripazin, PER977). Táto malá syntetická molekula sa viaže a inaktivuje heparíny (nefrakciované aj nízkomolekulárne), aj pentasacharidy, okrem nich aj xabany a gatransy. Doposiaľ ešte nebol zverejnený presný mechanizmus účinku, ale z materiálov výrobcu je zrejmé, že obsahuje celkom šesť väzbových miest, ktoré v rôznej miere sú účastníkmi inaktívácie jednotlivých antikoagulancií.<sup>85</sup>

#### 1.5.1.9 *Doporučenia v terapii*

Európske guidelines doporučujú viac UH, avšak v praxi sa viac používajú LMWH. Česká kardiologická spoločnosť pripúšťa obe možnosti s tým, že dávkovanie heparínu je nutné starostlivo monitorovať. Dávkovanie UH sa riadi podľa aPPT v rozmedzí 1,5–2,0 alebo 55–70 s, zatiaľ čo LMWH sa aplikujú v plnej terapeutickej dávke podľa váhy, čo je relatívne bezpečné do body mass index (BMI) 30,0. Opatrnosť je potrebná práve pri aplikácii u obéznych pacientov a u pacientov, ktorí majú nedostatočnosť obličkových funkcií, pretože môže dôjsť ku kumulácii v organizme a riziku krvácania. Preferenciou LMWH je cesta podania, pretože heparín sa aplikuje i.v. a nižšie riziko vzniku HIT. Pre **onkologických pacientov**, ktorí majú aktívny, solídny nádor, či hematologickú malignitu sú na prvom mieste obsadené LMWH. Sú uprednostnené pred warfarínom, dabigatranom, apixabanom alebo edoxabanom. V liečbe sú uprednostnené kvôli existencii dôkazov o lepšej účinnosti ako warfarín, majú menšiu recidivu TEN oproti warfarínu, kvôli častejšiemu zvracaniu u onkologických pacientov je ťažšie udržať stabilnú hodnotu INR. Terapia sa ľahšie ukončí v prípade nutnosti operačného výkonu alebo závažnej trombocytopenie.<sup>86</sup>

## 1.6 **Ostatné**

### 1.6.1 *Fondaparinux*

Fondaparinux patrí medzi syntetické pentasacharidy pôsobiace ako nepriame inhibítory koagulačného faktoru Xa, účinne tlmiači tvorbu trombinu s molekulovou váhou 1 728 daltonov. Bol syntetizovaný už pred tridsiatimi rokmi a od roku 1986 poznáme jeho mechanizmus účinku. Oproti LMWH má vyššiu špecifickú aktivitu anti-Xa a dlhší polčas

účinku – 17 hodín. Má dobrú dostupnosť po s.c. aplikácii, účinok je stabilný, preto nevyžaduje laboratórny monitoring. Aplikuje sa 1krát denne v dávke od 1,5 mg do 10 mg.<sup>87,88,89</sup> Jeho farmakokinetika je lineárna. V plazme nedochádza k väzbe na bunky monocytomakrofágového systému, trombocyty, bunky endotelu, či plazmatické bielkoviny a kostné bunky. Vylučuje sa obličkami až z takmer 80 % v nezmenenej podobe močom. Preto je potrebná redukcia dávky pri ťažkej renálnej insuficiencii (GF <0,5 ml/s). Pri závažnej renálnej insuficiencii, kde pokles CrCL je  $\leq 20$  ml/min, je kontraindikovaný. Odporúča sa monitoring funkcií obličiek hlavne u starších pacientov, diabetikov alebo u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania.<sup>90</sup> Po s.c. aplikácii účinkuje skôr (1–3 hod.) ako LMWH. Na druhej strane počas eliminácie je dlhší ako u UH alebo LMWH a pohybuje sa v rozmedzí od 17 do 21 hodín. Pre nedostatočné výsledky veľkých klinických štúdií je u tehotných žien kontraindikovaný.<sup>88</sup> Nevýhoda je nemožnosť zrušenia jeho účinku, pretože fondaparinux nemá svoje antidotum. V prípade veľkého krvácania sa odporúča nahradenie koagulačných faktorov plazmou alebo koagulačnú kaskádu aktivovať podaním rekombinantného aktivovaného faktoru VII (rFVIIa).<sup>87,88,91</sup> EPHEBUS, PENTHIFRA, PENTATHLON, PENTAMAKS sú štyri veľké randomizované štúdie v ortopédii, ktoré sa zaoberali fondaparinuxom a enoxaparínom u pacientov po elektívnej alebo posttraumatickej náhrade veľkých kĺbov dolných končatín. Preukázala sa redukcia rizika vzniku TEN o 50 % v prospech fondaparinuxu, ktorý bol podávaný 1krát denne subkutánne v dávke 2,5 mg. Frekvencia klinicky závažných krvácajúcich komplikácií sa v oboch prípadoch významne nelíšila.<sup>92</sup> Fondaparinux bol zahrnutý do štúdie OASIS-5, kde bol porovnávaný s enoxaparínom a štúdie OASIS-6, kde bol zrovnávaný s UH. V oboch štúdiách bolo sledované použitie liečiv v prípade akútneho koronárneho syndrómu bez elevácie úsekov ST. V štúdií OASIS – 5 bol zrovnateľný s enoxaparínom, výhoda bola v nižšom výskyte krvácaní pri terapii fondaparinuxom. V štúdií OASIS – 6 bolo preukázané, že fondaparinux je účinný pri terapii STEMI u neliečených pacientov s predošlou angioplastikou.<sup>93,94</sup>

**10. 12. 2001 FDA** povolila užívanie **fondaparinux (Arixtra®)** v profylaxii HŽT, ktorá by mohla viesť k pľúcnej embólii u pacientov so zlomeninou bedrovej kosti, pri výmene bedrového, či kolenného kĺbu a neskôr boli indikácie rozšírené o prevenciu HŽT v súvislosti s chirurgickým výkonom a v liečbe AKS.<sup>2</sup> V ČR je schválený ako **prípravok ARTRIXA®**, ktorý sa obchoduje v dávkach 1,5 mg/ 0,3 ml, 2,5 mg/0,5 ml, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml, 10 mg/0,8 ml injekčného roztoku. Používajú sa okrem vyššie spomínaných indikácií aj u pacientov so zhubným nádorom v brušnej dutine s vysokým rizikom TEN, v liečbe akútnej symptomatickej



spontánnej tromboflebitídy dolných končatín bez súčasnej flebotrombózy u dospelých. V dávke 2,5 mg/0,5 ml injekčného roztoku sa používa okrem vyššie spomínaných aj v terapii nestabilnej angíny pectoris, či IM, ktorý je bez elevácií úseku ST (NSTEMI) u dospelých pacientov, pokiaľ nie je indikovaná urgentná (<120 min) invazívna liečba perkutánnej koronárnej intervencie. V terapii IM s eleváciou úseku ST (STEMI) u dospelých pacientov, ktorí sa liečia trombolitikami, či u pacientov, ktorí spočiatku nemajú žiadnu liečbu reperfúzneho terapie. Najčastejším NÚ je krvácanie, ktoré môže byť gastrointestinálne, hematória, hematóm, epistaxia, urogenitálne, hemartróza.<sup>89</sup>

### **1.6.2 Sulodexid**

Vessel Due F je prípravok, ktorý obsahuje sulodexid. Sulodexid je sulfónový glykosaminoglykan, ktorý má antitrombotický účinok. Obsahuje dve zložky – 80 % strednomolekulárny heparín a 20 % dermatan-sulfát s molekulovou hmotnosťou 6 000 – 8 000 daltonov. Je to prírodná zmes látok získavaná z črevnej mukózy prasiat pomocou enzymatickej hydrolýzy. Kvôli obsahu heparínovej zložky patrí sulodexid k liečivám používaným na ovplyvnenie zrážanlivosti krvi. Sulodexid sa metabolizuje v pečeni. Tam je biotransformovaný a následne je vylučovaný obličkami a menej žľazou.<sup>95,96</sup> Pôsobí aj profibrinolyticky, pretože dochádza k uvoľneniu tkanivového aktivátora plazminogenu (tPA), zároveň sa znižuje hladina inhibítora aktivátora plazminogenu (PAI) a rovnako znižuje nadmernú hladinu fibrinogenu.<sup>95</sup> Hlavnou indikáciou sulodexidu je ischemická choroba dolných končatín (ICHDK), pretože je to liečivo, ktoré znižuje príznaky chronického žilového ochorenia, symptomaticky uľavuje od klaudikačných bolestí a redukuje riziko vzniku veľkých kardiovaskulárnych príhod.<sup>97</sup> Sulodexid má pri pacientoch s chronickou žilovou nedostatočnosťou vplyv na kapacitu žíl, rozťahnosť, tonus a koeficient kapilárnej filtrácie. Vďaka svojim pleiotrofným vlastnostiam sa môže použiť aj pri hojení bércových vredov.<sup>95</sup> Počas terapie sulodexidom pri bércových vredoch dochádza k zníženiu intenzity symptómov, ako je parestézia, kožné zmeny, opuchy, svrbenie, či bolesť.<sup>98</sup> Vyznačuje sa dobrou absorpciou, takmer 100% biologickou dostupnosťou a počas terapie nie sú potrebné pravidelné kontroly zrážanlivosti krvi, čo prispieva ku komfortu pacienta. V porovnaní so samotnou antiagregačnou liečbou, napr. s ASA nie je potrebné sa obávať nepriaznivého vplyvu na protektívne faktory v žalúdočnej sliznici.<sup>99</sup> Pokiaľ dôjde k prechodu liečby z predošlej heparinizácie

alebo warfarinizácie na sulodexid, nie je potrebná parenterálna liečba sulodexidom.<sup>96</sup> Jeho pôsobením znižuje tvorbu trombov, podporuje prirodzenú fibrinolytickú aktivitu, novšie sa popisuje aj komplexné pôsobenie na metabolizmus lipidov, ovplyvňuje endotel a bazálnu glomerulárnu membránu v obličkách. Používa sa pri poruchách mikrocirkulácie (diabetická retinopatia), komplikáciách diabetu (makroangiopatia, nefropatia, diabetická noha, neuropatia), neurologických cievnych poruchách (prevencia CMP), prevencia trombózy, dlhodobá sekundárna prevencia po infarkte myokardu (IM). Uplatňuje sa v prípadoch, kedy sa nevyžaduje plná liečba antikoagulanciami alebo v prípadoch, keď taká liečba nie je bezpečná. Používa sa aj ako alternatíva kumarínových derivátov (warfarín), vďaka svojej bezpečnosti a silnej antitrombotickej aktivite v prípade, že taká liečba nie je vhodná.<sup>99</sup> Celkovo je sulodexid tolerovaný dobre. Rovnako vykazuje aj vysokú adhérenciu pacienta k liečbe. Avšak môžu sa prejaviť krátkodobé nešpecifické gastrointestinálne problémy – nauzea, zvracanie, bolesť v epigastriu. Pri parenterálnom podaní sa môže objaviť bolesť, svrbenie, pálenie v oblasti aplikácie.<sup>95,99</sup> Sulodexid môže zvyšovať účinok heparínu a perorálnych antikoagulancií, preto je potrebné sledovať koagulačné parametre pri súbežnom podávaní. S inými antiagreganciami – ASA, dipyridamolom, fenylbutazonom, indometacinom, alebo s inými NSA sa môže navzájom podnecovať účinok.<sup>99</sup>

### **1.6.3 Antitrombin III**

Antitrombin je glykoproteín s molekulovou hmotnosťou 58 kD, má 432 aminokyselín. Je normálnou zložkou krvi a jeden z najdôležitejších prirodzených inhibítorov krvnej koagulácie. Patrí do farmakoterapeutickej skupiny nazývanej antitrombotiká, skupiny heparínu.<sup>100</sup> V ČR je antitrombin III registrovaný pod názvom ANTITROMBIN<sup>®</sup>, BAXALTA<sup>®</sup>, ATENATIV<sup>®</sup>, KYBERNIN<sup>®</sup>, ANBINEX<sup>®</sup>.<sup>101,100,102,103</sup> Je indikovaný v prípade, keď je aktivita antitrombinu v plazme nižšia ako 70 % normálu. Používa sa v liečbe a prevencii trombotických, tromboembolických porúch, pri chirurgických výkonoch alebo v tehotenstve, pri pôrode s kongenitálnym deficitom antitrombinu, pri riziku trombózy u pacientov, ktorí majú nefrotický syndróm alebo zápalové ochorenie čriev, pri chirurgických výkonoch pacientov so závažným zlyhaním pečene, predovšetkým ak sú pacienti liečení koncentrátmi koagulačných faktorov.<sup>100</sup> Deficit antitrombinu môže byť vrodený alebo získaný. Pri vrodenom nedostatku by malo byť individualizované dávkovanie u každého pacienta, ktorý má

v rodinnej anamnéze tromboembolické ochorenie a súčasne má klinické rizikové faktory.<sup>101</sup> Antitrombin má dve funkčne dôležité domény, kde prvá má reakčné centrum s miestom štiepenia pre proteínázy ako je trombin. Je to potrebné pre vytvorenie stabilného komplexu peroteináza-inhibítora a druhá viaže glykosaminoglykan, s ktorým má zodpovednosť za interakciu s heparínom alebo príbuznými látkami a urýchľuje tak inhibíciu trombinu. Prípravok sa podáva intravenózne, takže je dostupný okamžite po aplikácii.<sup>100</sup> Priemerný biologický poločas je asi 3 dni, pokiaľ prebieha súbežná terapia s heparínom, tak sa poločas môže znížiť na 1,5 dňa. Pacientom by mali byť poskytnuté informácie o počiatočných príznakoch precitlivenosti ako je žihľavka po celom tele, napätie na hrudníku, dušnosť, nízky krvný tlak, ktoré môžu vyústiť až do anafylaktického šoku.<sup>103</sup> Kontraindikovaná je aj HIT v anamnéze.<sup>100</sup> Súbežné podávanie s heparínom vedie k zvýšenému účinku antitrombinu III a jeho poločas sa môže značne znížiť, preto je potrebné toto súbežné podávanie monitorovať pacientovi so zvýšeným rizikom krvácania. Robia sa kontroly koagulačnej úrovne (aPPT a antiFXa aktivita) hlavne v prvých minútach, či hodinách po aplikácii antitrombinu.<sup>103</sup>

## 2 Praktická časť

Cieľom praktickej časti diplomovej práce bolo spracovanie a vyhodnotenie spotreby perorálnych a parenterálnych antikoagulancií na území ČR v rokoch 2007–2016.

### 2.1 Metodika

Pre diplomovú prácu bola použitá štandardná metodika pre štúdium spotreby liečiv typu DUR (Drug Utilization Review). Analýza spotreby prebiehala v čase, a je definovaná ako longitudinálna štúdia.<sup>5</sup> Výskum v predloženej práci bol opisnou, retrospektívnou analýzou údajov o spotrebe liečiv dostupných z databázy SÚKL za posledných 10 rokov od 01. 01. 2007 – 31. 12. 2016. V diplomovej práci nie je zahrnuté nové liečivo edoxaban zo skupiny priamych inhibítorov faktoru Xa, pretože bol na český trh liečiv uvedený v roku 2017, a teda nespadá do analyzovaného obdobia. SÚKL je národná regulačná agentúra pre liečivá, ktorá okrem iného zodpovedá za schválenie uvedenia liečiva na trh a zároveň má dohľad nad liečivom a kontrolou bezpečnosti liečiv v ČR. Databáza SÚKL zhromažďuje údaje o dodávkach liečiv od veľkodistribútorov do lekární, zdravotníckych zariadení, predajcov vyhradených liečiv a veterinárnych lekárov, ktoré sú hlásené v trojmesačných intervaloch. Databáza je verejne dostupná a výsledky sú pravidelne publikované vo Vestníku SÚKL. Databáza AISLP bola použitá pre vyselektovanie liečiv podľa ATC klasifikácie. Podľa toho boli z databázy SÚKL vyselektované všetky analyzované perorálne aj parenterálne antikoagulanciá a tiež liečivá, ktoré majú rovnaké indikácie, ale zároveň sa používajú aj v iných. Liečivá boli selektované podľa názvu a ATC kódu. **Perorálne antikoagulanciá:** warfarín (ATC kód: B01AA03), dabigatran (B01AE07), rivaroxaban (B01AF01), apixaban (B01AF02); **Parenterálne antikoagulanciá:** heparín (B01AB01), LMWH (dalteparín B01AB04, enoxaparín B01AB05, nadroparín B01AB06, reviparín B01AB08, bemiparín B01AB12) fondaparinux (B01AX05), sulodexid (B01AB11), antitrombin III (B01AB02).

Spotreba bola vyjadrená metodológiu systému **ATC/DDD**, ktorá je vysvetlená v odkaze [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/)

Z dostupných údajov SÚKL boli potrebné pre analýzu spotreby antikoagulancií sledované roky, počet DDD a finančný objem. Druhotne boli sledované aj financie u jednotlivých liečiv, ktoré spotrebu antikoagulancií sčasti ovplyvňujú. Pre analýzu bola zvolená kohorta jednotlivcov (denominátor) – obyvatelia ČR. Dáta o počte obyvateľov v jednotlivých rokoch na území Českej republiky boli získané z Českého štatistického úradu

([https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo\\_lide](https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_lide)). Relatívna spotreba sa vypočítala ako počet DDD/1000 obyvateľov/deň (DID). Spotreba liečiv sa vypočítala pre každé liečivo (warfarín, jednotlivé DOAC) a každý kalendárny rok zvlášť. Spotreba LMWH sa vypočítala ako celková spotreba všetkých látok, ktoré sú zahrnuté v tejto skupine a sú dostupné v ČR v sledovanom období. Výsledky výpočtov boli vynášané do grafov v závislosti počtu DDD/1000 obyvateľov/deň na rokoch.

V diplomovej práci bola použitá deskriptívna štatistika. Tabuľky, výpočty aj grafy boli spracované v programe Microsoft Office Excel.

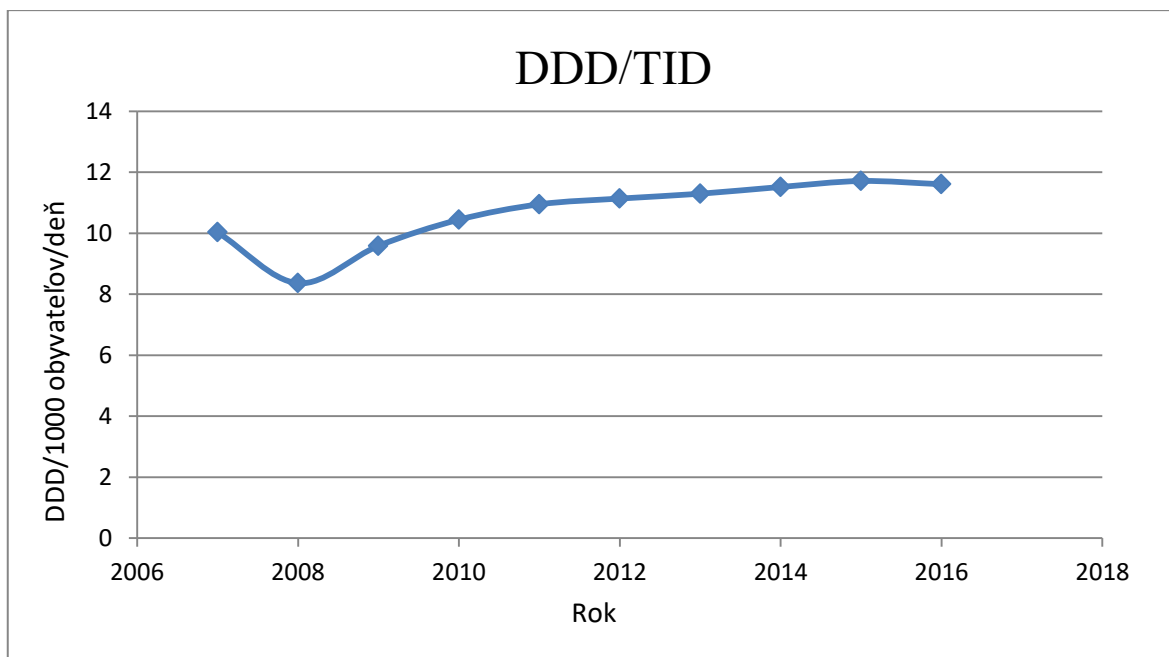
### 3 Výsledky

#### 3.1.1 Warfarín (B01AA03)

Tabuľka 2 Vývoj spotreby warfarínu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2007	703 501	38 014 341	10,03
2008	588 557	31 953 918	8,36
2009	668 108	36 636 715	9,59
2010	731 607	40 059 707	10,44
2011	774 320	42 124 139	10,95
2012	792 212	42 874 059	11,14
2013	787 125	43 476 095	11,30
2014	801 643	44 327 524	11,52
2015	814 987	45 088 590	11,71
2016	808 374	44 708 205	11,61
<b>Celkový súčet</b>	<b>7 470 434</b>	<b>409 263 293</b>	

Spotreba **warfarínu** sa na českom trhu liečiv mení len málo. Dlhodobu nemal na českom trhu liečiv konkurenciu. Vývoj spotreby warfarínu je zobrazený v grafe č. 1. Spotreba v roku 2008 a 2009 dosahovala hodnoty pod priemer spotreby, ktorý je 10,666 DID. V roku 2008 mala spotreba hodnotu 8,36 DID a znížila sa 1,2krát oproti roku 2007, kedy jej hodnota bola 10,03 DID. V roku 2009 mala spotreba warfarínu hodnotu 9,59 DID. V roku 2016 dosahoval warfarín ešte väčšie hodnoty v spotrebe ako v roku 2007. Najväčšiu hodnotu doposiaľ dosiahol v roku 2015 a to 11,71 DID. V roku 2016 jeho spotreba mierne poklesla na hodnotu 11,61 DID. Celková spotreba warfarínu vzrástla za obdobie rokov 2007–2016 z 10,03 DID na 11,61 DID (1,16krát).



**Graf 1 Vývoj spotřeby warfarínu v období rokov 2007 – 2016 v ČR**

DDD – denná definovaná dávka

TID – tisíc individuí na deň

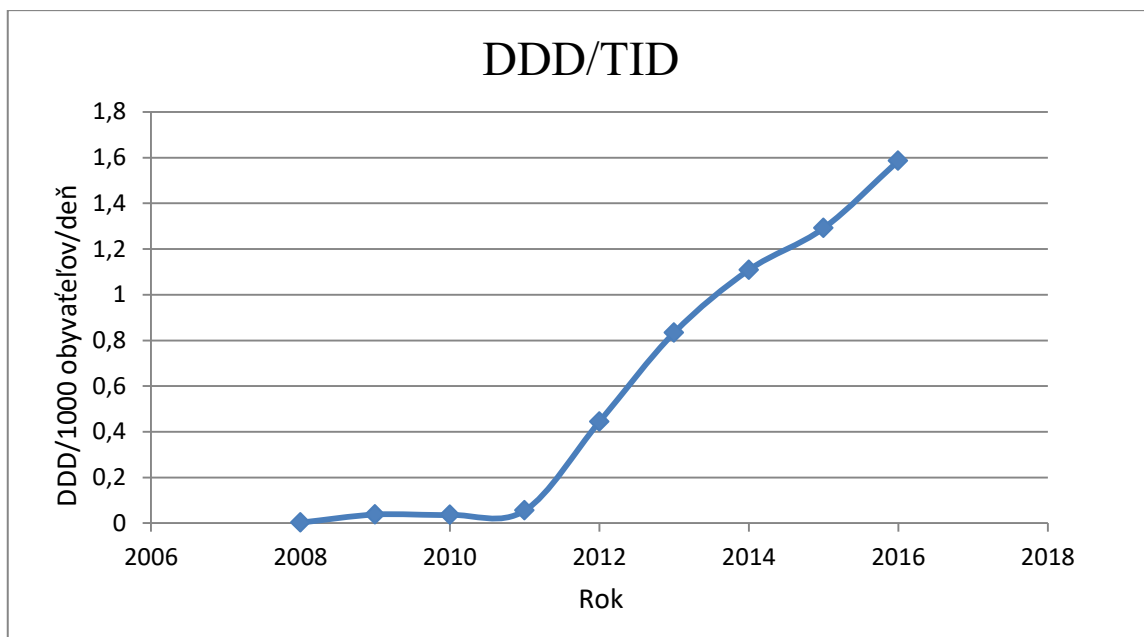
### 3.1.2 Dabigatran – etexilát (B01AE07)

Tabuľka 3 Vývoj spotreby dabigatranu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2008	1 339	9 196	0,002
2009	16 287	144 399	0,038
2010	15 693	139 331	0,036
2011	20 701	212 978	0,055
2012	68 612	1 709 901	0,44
2013	136 207	3 210 094	0,83
2014	177 863	4 265 609	1
2015	205 491	4 970 739	1,29
2016	249 215	6 109 248	1,59
<b>Celkový súčet</b>	<b>891 408</b>	<b>20 771 496</b>	

V roku **2008** sa objavila na trhu **nová skupina liečiv DOAC**, ktorá vznikla ako alternatíva warfarínu, ale aj LMWH. Prvou liečivou látkou je **dabigatran**. Graf č. 2 zobrazuje vývoj spotreby počas sledovaného obdobia. Jeho spotreba zaznamenala nárast už medzi prvým a druhým rokom používania, kedy sa zvýšila 19krát z 0,002 DID na 0,038 DID. Doposiaľ najvyššiu hodnotu spotreby dosiahol dabigatran v roku 2016 a to 1,59 DID. Jeho spotreba má potenciál pokračovať v raste. Celkovo sa spotreba zvýšila od roku 2008 z hodnoty 0,002 DID na 1,59 DID v roku 2016 (795krát).





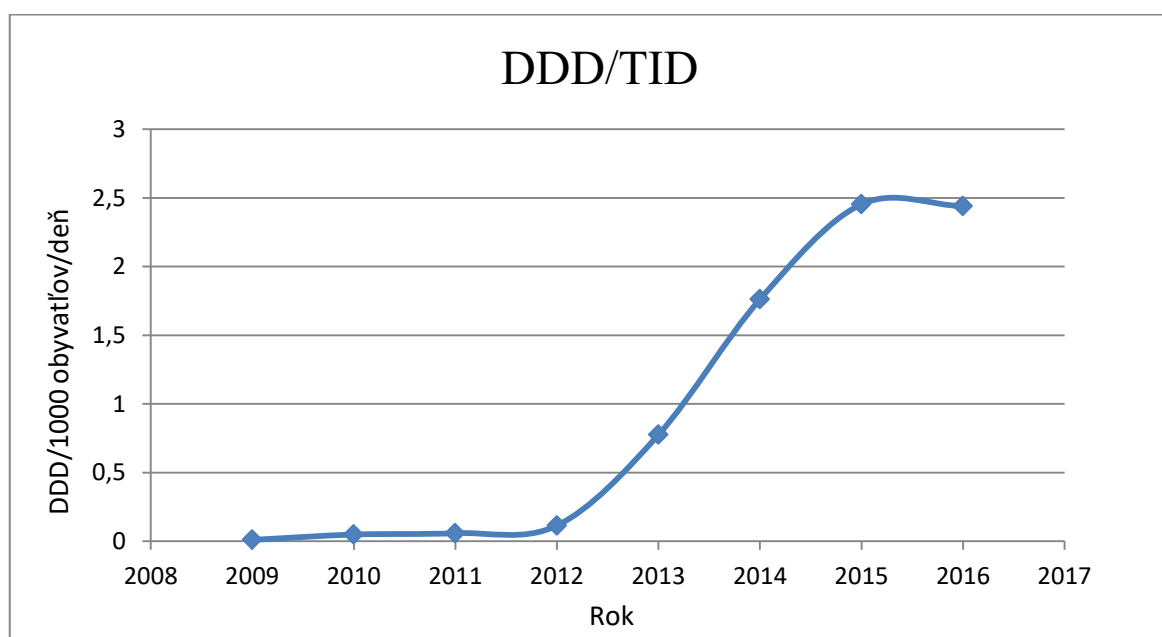
**Graf 2 Vývoj spotřeby dabigatranu v období roků 2007 – 2016 v ČR**

### 3.1.3 Rivaroxaban (B01AF01)

Tabuľka 4 Vývoj spotreby rivaroxabanu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2009	4 106	40 480	0,011
2010	13 767	188 950	0,049
2011	16 494	227 855	0,059
2012	20 455	442 125	0,11
2013	73 875	2 985 510	0,78
2014	152 875	6 778 228	1,76
2015	192 073	9 444 212	2,45
2016	176 214	9 395 611	2,44
<b>Celkový súčet</b>	<b>649 859</b>	<b>29 502 970</b>	

V roku **2009** bolo uvedené na trh liečiv ďalšie liečivo zo skupiny DOAC – **rivaroxaban**. Spotreba rivaroxabanu je zobrazená v grafe č. 3. Vyššia spotreba nastala v roku 2013 z hodnoty 0,78 DID, kedy sa zvýšila 7,1krát oproti roku 2012 s hodnotou 0,11 DID. Vrchol spotreby bol doteraz dosiahnutý v roku 2015, kedy spotreba dosiahla 2,45 DID. V roku 2016 nabrala spotreba tendenciu menšieho nevýrazného klesania. Celkovo sa spotreba rivaroxabanu zvýšila od roku 2007 do roku 2016 z hodnoty 0,01 DID na hodnotu 2,44 DID (222krát).



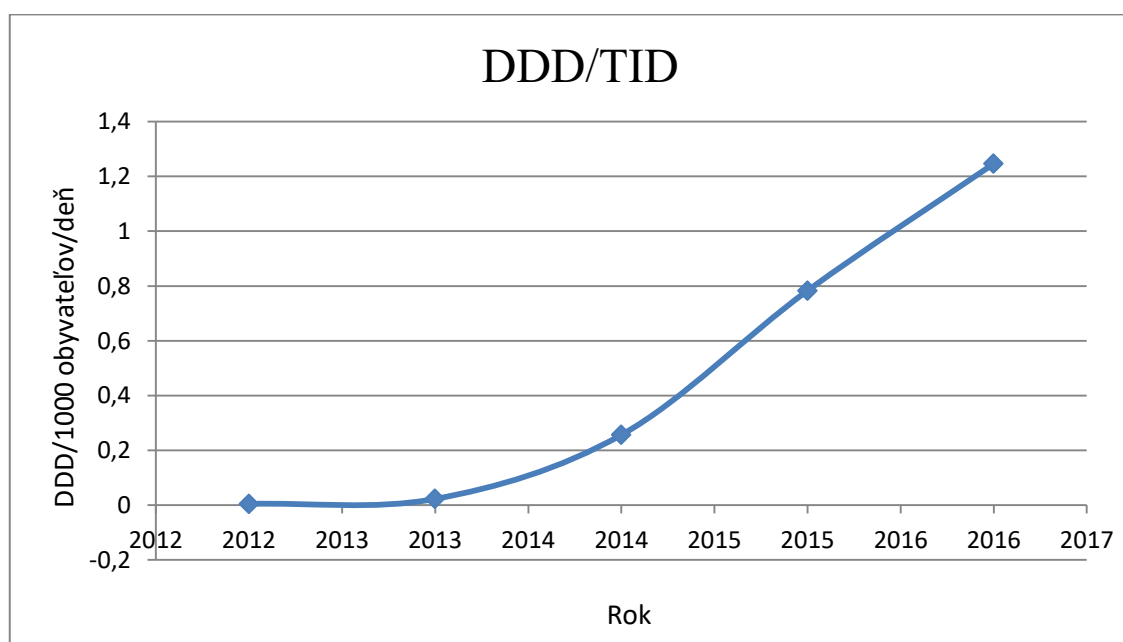
Graf 3 Vývoj spotreby rivaroxabanu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

### 3.1.4 Apixaban (B01AF02)

Tabuľka 5 Vývoj spotreby apixabanu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2012	1 395	16 555	0,004
2013	3 420	86 776	0,022
2014	25 512	986 392	0,26
2015	66 770	3 014 076	0,78
2016	111 995	4 800 317	1,25
<b>Celkový súčet</b>	<b>209 092</b>	<b>8 904 116</b>	

**Apixaban** sa ako liečivo zo skupiny DOAC objavilo na českom trhu liečiv v roku **2012**. Jeho spotreba je zobrazená v grafe č. 4. Väčšia rýchlosť nárastu spotreby je zaznamenaná medzi 2013 rokom a 2014 rokom z 0,022 DID na 0,26 DID, kde sa spotreba zvýšila 11,8krát. Najvyššia hodnota spotreby bola doposiaľ dosiahnutá v roku 2016, a to 1,25 DID. Celková spotreba počas sledovaného obdobia rokov 2012–2016 zvýšila z hodnoty 0,004 DID na 1,25 DID (312krát).



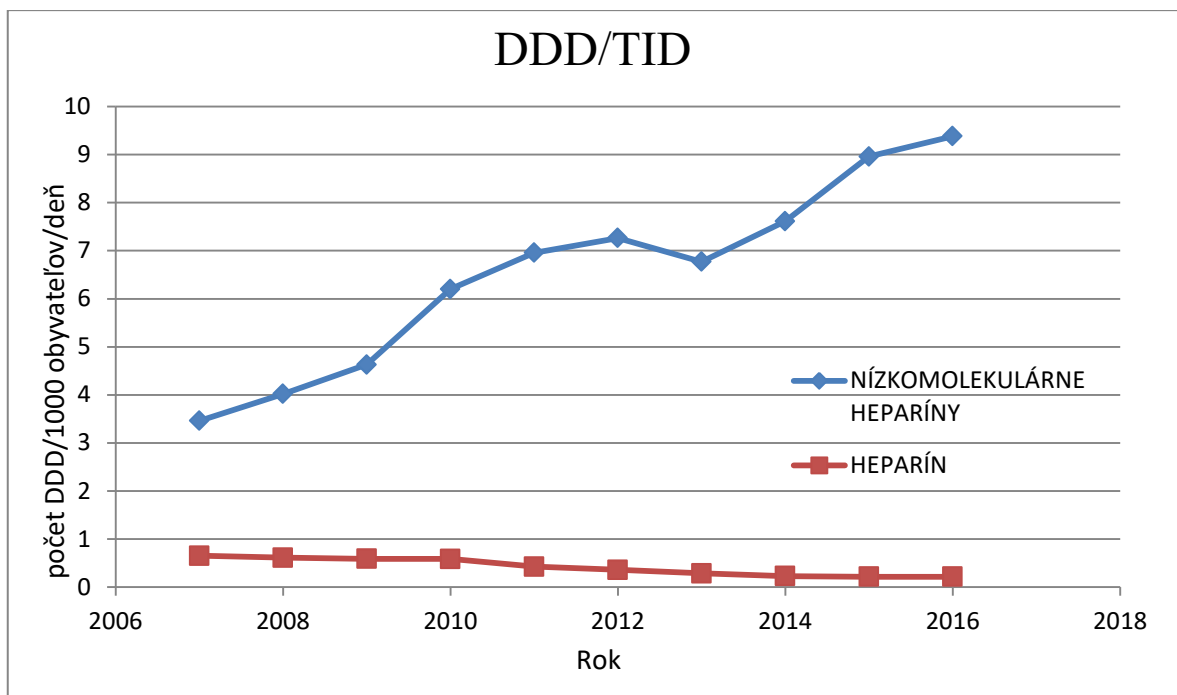
Graf 4 Vývoj spotreby apixabanu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

### 3.1.5 Nízkomolekulárne heparíny a heparín

Tabuľka 6 Vývoj spotreby LMWH a heparínu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

Obdobie DID	Nízkomolekulárne heparíny (LMWH)	Heparín
2007	3,46	0,65
2008	4,02	0,61
2009	4,63	0,59
2010	6,20	0,58
2011	6,96	0,42
2012	7,26	0,36
2013	6,77	0,29
2014	7,62	0,23
2015	8,96	0,21
2016	9,38	0,21

**Heparín** je parenterálne antikoagulancium s dlhoročnou existenciou na trhu liečiv. Vývoj spotreby heparínu a LMWH počas sledovaného obdobia je zobrazený v grafe č. 5. Celková spotreba heparínu klesla počas obdobia od roku 2007–2016 z hodnoty spotreby 0,65 DID na 0,21 DID (3,1krát). **LMWH** sú parenterálne antikoagulanty odvodené od heparínu. Na trhu liečiv sa objavili v 90. rokoch 20. storočia a majú zredukované nežiadúce účinky oproti heparínu. Väčší nárast v spotrebe nastal medzi rokmi 2009–2010 z hodnoty 4,63 DID na 6,20 DID, kedy sa spotreba LMWH zvýšila 1,33krát. Medzi rokmi 2011 (6,96 DID) – 2012 (7,26 DID) – 2013 (6,77 DID) došlo ku miernemu kolísaniu v spotrebách LMWH. Celkovo spotreba LMWH narástla od roku 2007–2016 z 3,46 DID na 9,38 DID (2,71krát).



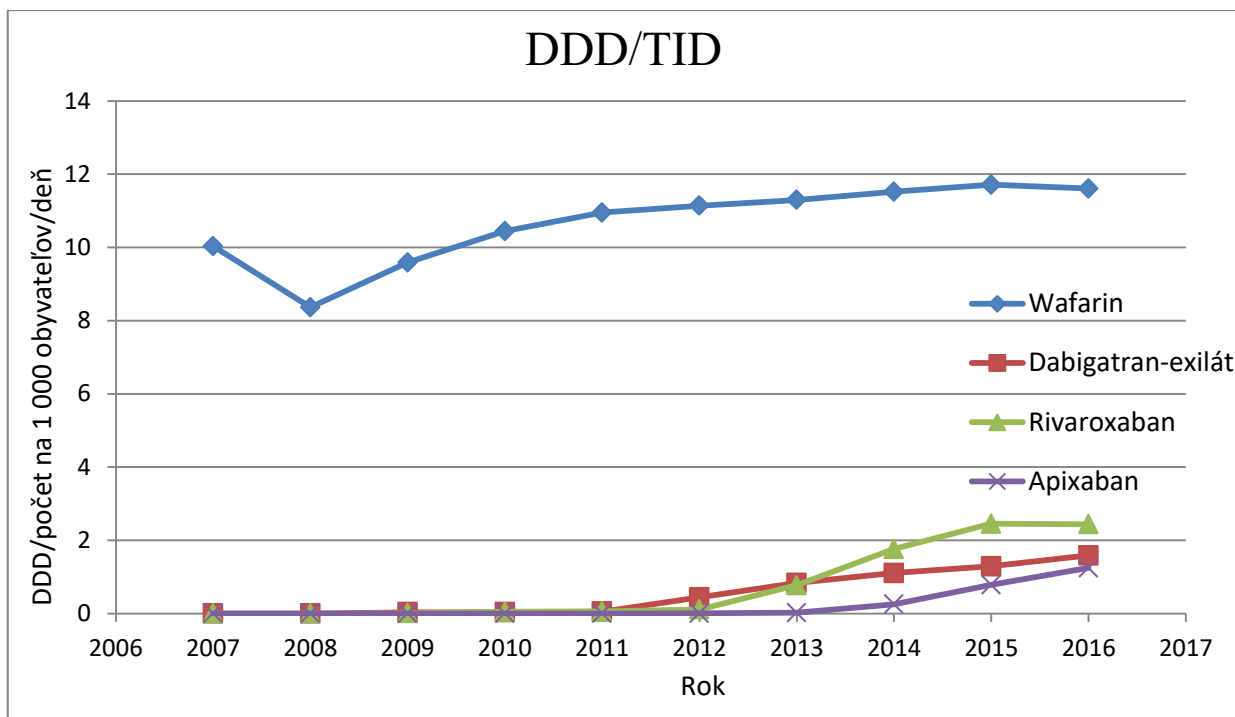
**Graf 5 Vývoj spotřeby LMWH a heparínu v období roků 2007 – 2016 v ČR**

### 3.1.6 Celková spotreba perorálnych antikoagulancií

Tabuľka 7 Celková spotreba perorálnych antikoagulancií v rokoch 2007 – 2016 v ČR

Obdobie DID	Warfarín	Dabigatran-exilát	Rivaroxaban	Apixaban
2007	10,03	0	0	0
2008	8,36	0,002	0	0
2009	9,59	0,038	0,01	0
2010	10,45	0,036	0,05	0
2011	10,95	0,055	0,06	0
2012	11,14	0,44	0,11	0,004
2013	11,30	0,83	0,78	0,023
2014	11,52	1,11	1,76	0,26
2015	11,71	1,30	2,45	0,78
2016	11,61	1,59	2,44	1,25

Z grafu č. 6, ktorý zobrazuje vývoj spotreby len perorálnych antikoagulancií počas sledovaného obdobia je zreteľné, že v ČR je v spotrebe výrazný **warfarín** oproti skupine **DOAC** (dabigatran-exilát, rivaroxaban, apixaban). Oproti skupine DOAC sa pohybuje vo vyšších hodnotách spotreby, ktorá je v priemere 10,67 DID. Priemerná hodnota spotreby v skupine DOAC je 1,71 DID. Celková spotreba DOAC sa zvýšila počas sledovaného obdobia od roku 2007 do roku 2016 z hodnoty 0 DID na 5,27 DID. V roku 2016 činil warfarín 68,77 % z celkovej spotreby perorálnych antikoagulancií, dabigatran-etexilát 9,40 %, rivaroxaban 14,45 % a apixaban 7,38 % z celkovej spotreby perorálnych antikoagulancií.



**Graf 6 Vývoj spotřeby perorálních antikoagulancií v období roků 2007 – 2016 v ČR**

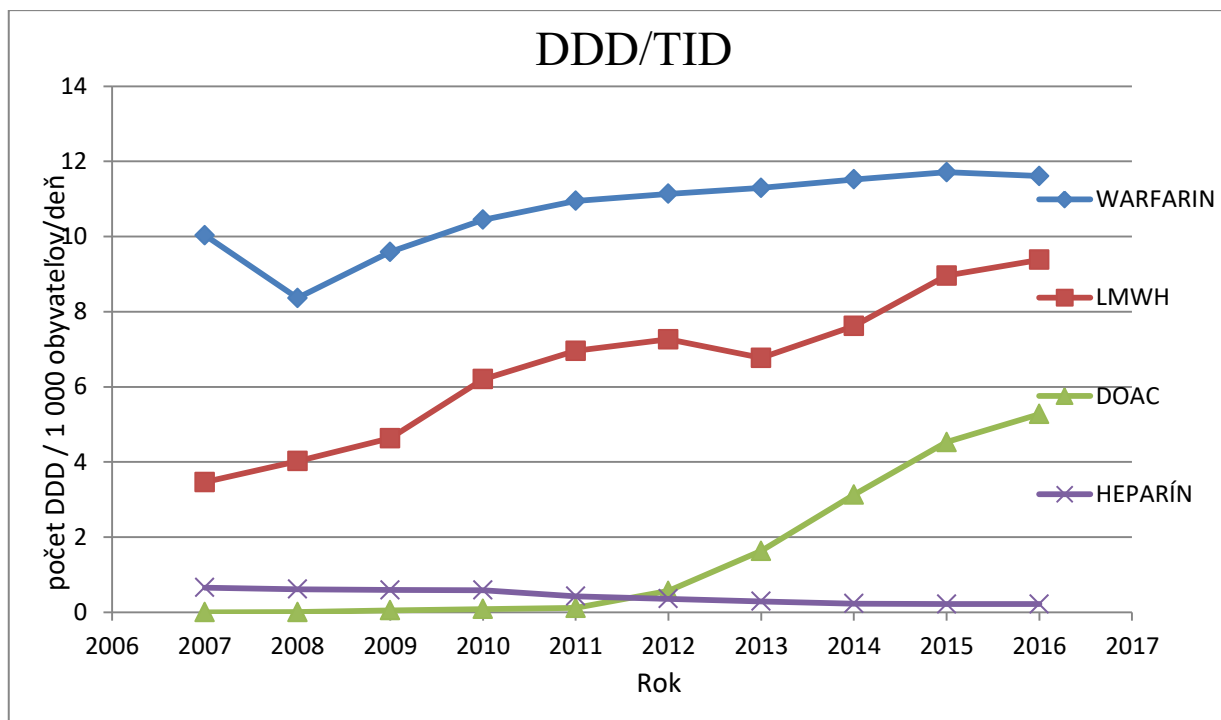
### 3.1.7 Celková spotreba antikoagulancií

Tabuľka 8 Celková spotreba antikoagulancií v období od 2007 – 2016 v ČR

Obdobie DID	Warfarín	DOAC	LMWH	Heparín
2007	10,03	0	3,46	0,66
2008	8,36	0,002	4,02	0,61
2009	9,59	0,048	4,63	0,59
2010	10,44	0,086	6,20	0,58
2011	10,95	0,11	6,96	0,42
2012	11,14	0,56	7,26	0,36
2013	11,30	1,63	6,77	0,29
2014	11,52	3,13	7,61	0,23
2015	11,71	4,53	8,96	0,21
2016	11,61	5,27	9,38	0,21

Graf č. 7 zhŕňa celkovú spotrebu parenterálnych aj perorálnych antikoagulancií v období rokov 2007–2016. Graf zobrazuje celkový nárast spotreby antikoagulancií na českom trhu liečiv, ktorá má tendenciu zvyšovať sa naďalej. Zo všetkých liečiv použitých v analýze spotreby si warfarín drží svoje prvenstvo v spotrebe. Antikoagulancium, u ktorého spotreba má tendenciu klesať v čase je parenterálny heparín, ktorého spotreba sa znížila počas sledovaného obdobia. Z celkovej spotreby parenterálnych aj perorálnych antikoagulancií činil v roku 2016 warfarín 43,84 %, dabigatran 5,99 %, rivaroxaban 9,21 %, apixaban 4,71 %, LMWH 35,44 %, heparín 0,81 %.





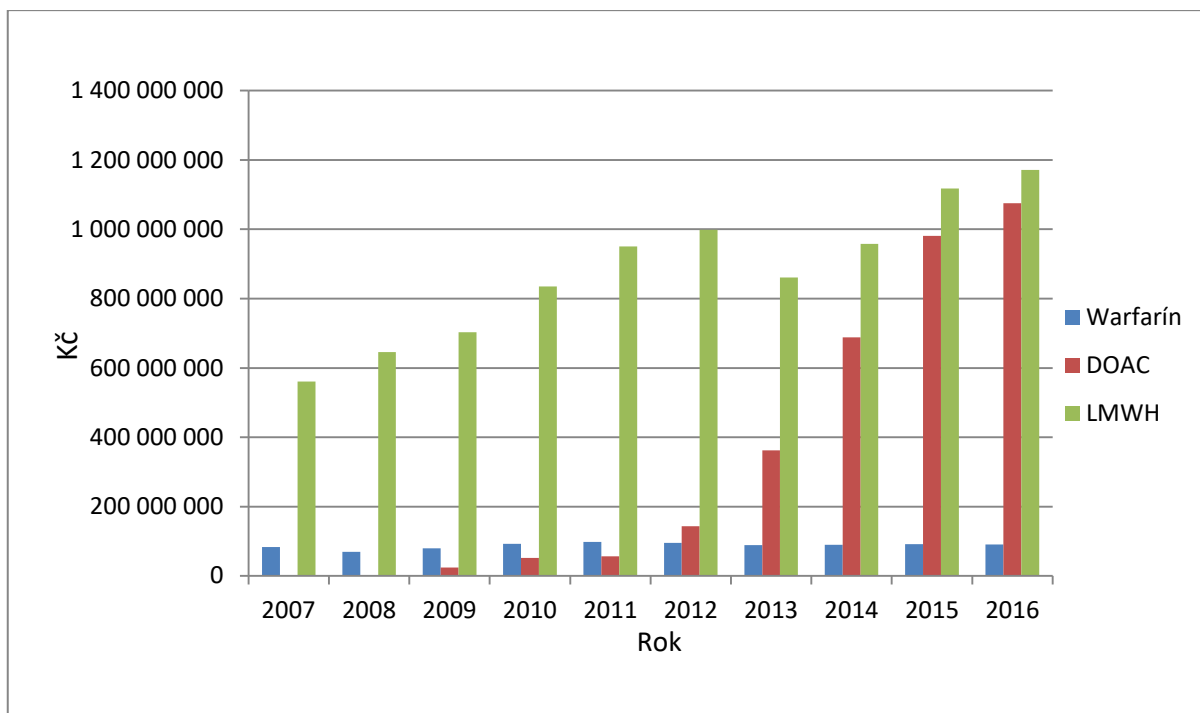
**Graf 7 Vývoj celkovej spotreby perorálnych aj parenterálnych antikoagulancií v rokoch 2007 – 2016 v ČR**

### 3.1.8 Spotreba antikoagulancií vo financiách (Kč)

Tabuľka 9 Spotreba antikoagulancií vo financiách v sledovanom období rokov 2007 – 2016 v ČR

Obdobie	Warfarín	DOAC	LMWH
2007	82 877 711	0	561 203 949
2008	69 554 074	476 010	646 041 787
2009	79 724 004	24 007 956	702 644 202
2010	92 458 932	51 832 068	835 377 455
2011	97 583 166	56 930 818	950 158 828
2012	94 980 039	143 639 257	998 673 615
2013	88 389 190	362 641 148	861 336 776
2014	90 095 585	688 377 684	958 188 554
2015	91 608 389	981 265 138	1 117 649 101
2016	90 818 715	1 075 424 823	1 171 348 322
<b>Celkový súčet</b>	<b>878 089 805 Kč</b>	<b>3 384 594 902 Kč</b>	<b>8 802 622 588 Kč</b>

V tabuľke č. 9 je zobrazený prehľad financií, ktoré boli použité na jednotlivé antikoagulanciá. Warfarín má v použitých financiách najmenšiu spotrebu, čo sa odráža aj v jeho spotrebe v DID, kde má zase najvyššiu. Na DOAC bolo použitých približne 4krát viac financií oproti warfarínu a na LMWH to bolo oproti warfarínu približne 10krát viac. V roku 2016 tvorila finančná spotreba warfarínu 3,86 %, DOAC 46,01 % a LMWH 50,11 %. Graf č. 8 zobrazuje priebeh použitých financií na spotrebu antikoagulancií, kde je viditeľne znázornené, čo bolo vyššie spomínané.



**Graf 8 Vývoj financí antikoagulancií v sledovanom období rokov 2007 – 2016 v ČR**

### 3.1.9 Ostatné

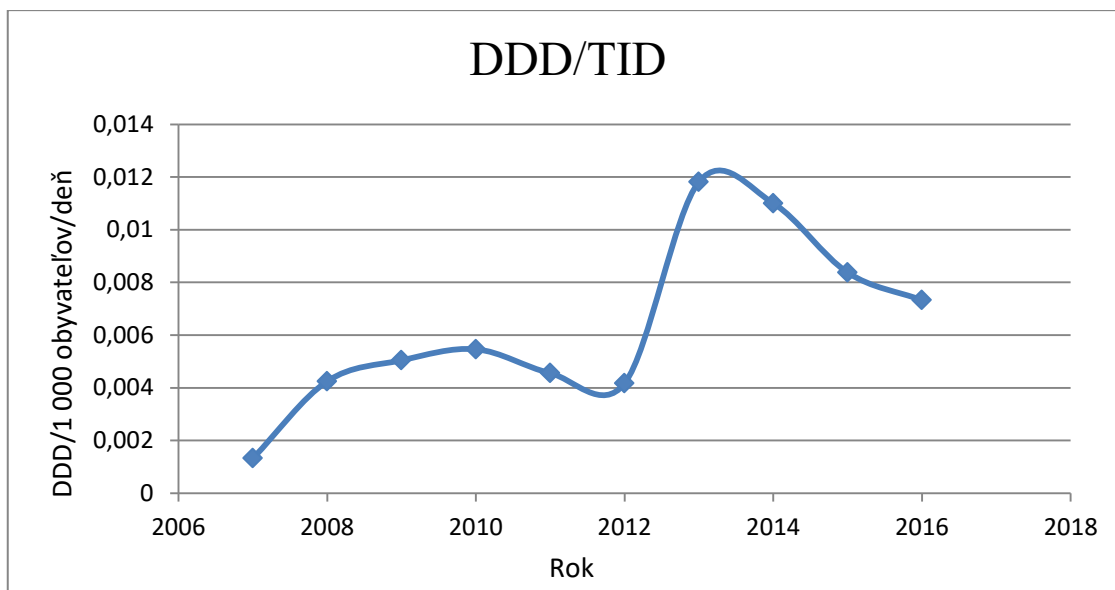
V diplomovej práci bola sledovaná spotreba liečiv, ktoré nepatria do skupiny perorálnych alebo parenterálnych antikoagulancií, ale v indikáciách sú s nimi zrovnateľné. Ich používanie môže mať vplyv na spotrebu antikoagulancií.

#### 3.1.9.1 *Fondaparinux (B01AX05)*

**Tabuľka 10 Vývoj spotreby fondaprainuxu v období rokov 2007 – 2016 v ČR**

Obdobie	Počet balení (ks)	Súčet DDD celkovo	DID
2007	501	5 010	0,001
2008	1 623	16 230	0,004
2009	1 927	19 270	0,005
2010	2 095	20 950	0,005
2011	1 753	17 530	0,004
2012	1 604	16 040	0,004
2013	4 548	45 480	0,012
2014	4 235	42 350	0,011
2015	3 224	32 240	0,008
2016	2 822	28 220	0,007
<b>Celkový súčet</b>	<b>24 332</b>	<b>243 320</b>	

Fondaparinux je liečivo, ktoré sa od roku 2001 používa v ČR. Jeho spotreba sa pohybuje v nízkých hodnotách. Počas sledovaného obdobia došlo k vzrastu, ale aj poklesu hodnôt DID a od roku 2014 jeho spotreba klesá. V roku 2013 dosiahol v sledovanom období najvyššiu hodnotu spotreby 0,012 DID. Celkovo sa jeho spotreba zmenila počas rokov 2007–2016 z hodnoty 0,001 DID na 0,007 DID. Jeho spotreba je zobrazená v grafe č. 10.



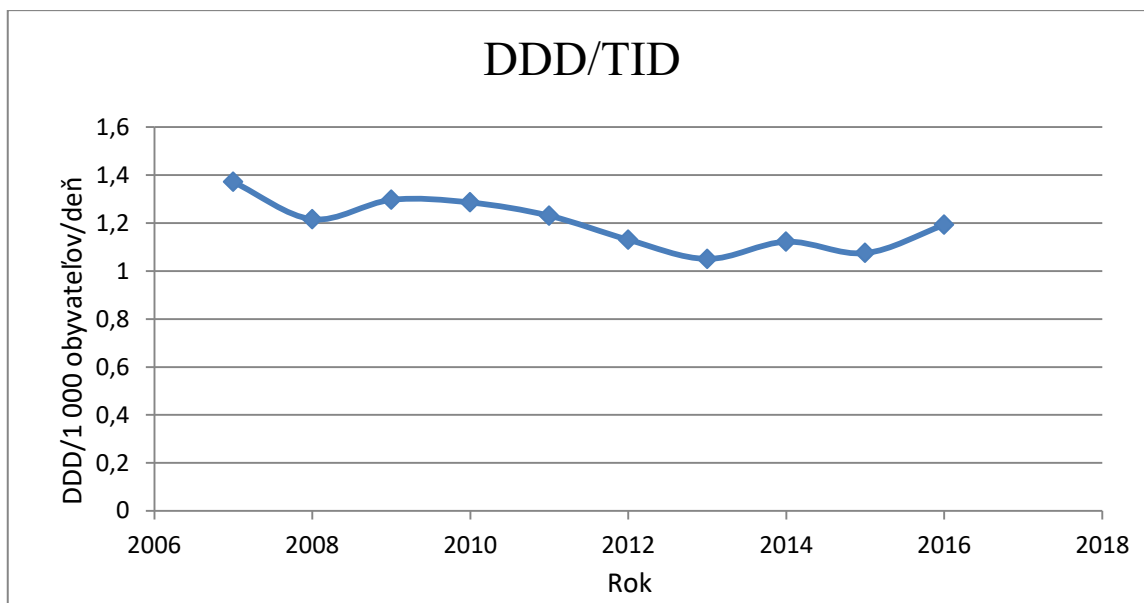
Graf 9 Vývoj spotreby fondaprainuxu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

### 3.1.9.2 *Sulodexid (B01AB11)*

Tabuľka 11 Vývoj spotreby sulodexidu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

Obdobie	Počet balení (ks)	Súčet DDD celkovo	DID
2007	208 064	5 195 815	1,37
2008	186 142	4 645 711	1,22
2009	198 612	4 954 718	1,30
2010	197 531	4 930 592	1,29
2011	189 586	4 733 475	1,23
2012	174 303	4 351 036	1,13
2013	161 856	4 042 929	1,05
2014	172 897	4 319 435	1,12
2015	165 869	4 136 793	1,07
2016	184 215	4 592 310	1,19
<b>Celkový súčet</b>	<b>1 839 075</b>	<b>45 902 814</b>	

Sulodexid je taktiež liečivo, ktoré pôsobí na českom trhu liečiv viac ako 10 rokov. Jeho spotreba sa počas sledovaného obdobia rokov 2007–2016 pohybovala v takmer rovnakých hodnotách. V grafe č. 11 je zobrazený jeho vývoj bez veľkých výkyvov v spotrebe. Jeho spotreba má klesajúcu tendenciu. Celkovo sa spotreba zmenila počas sledovaného obdobia rokov 2007–2016 z hodnoty 1,37 DID na 1,19 DID.



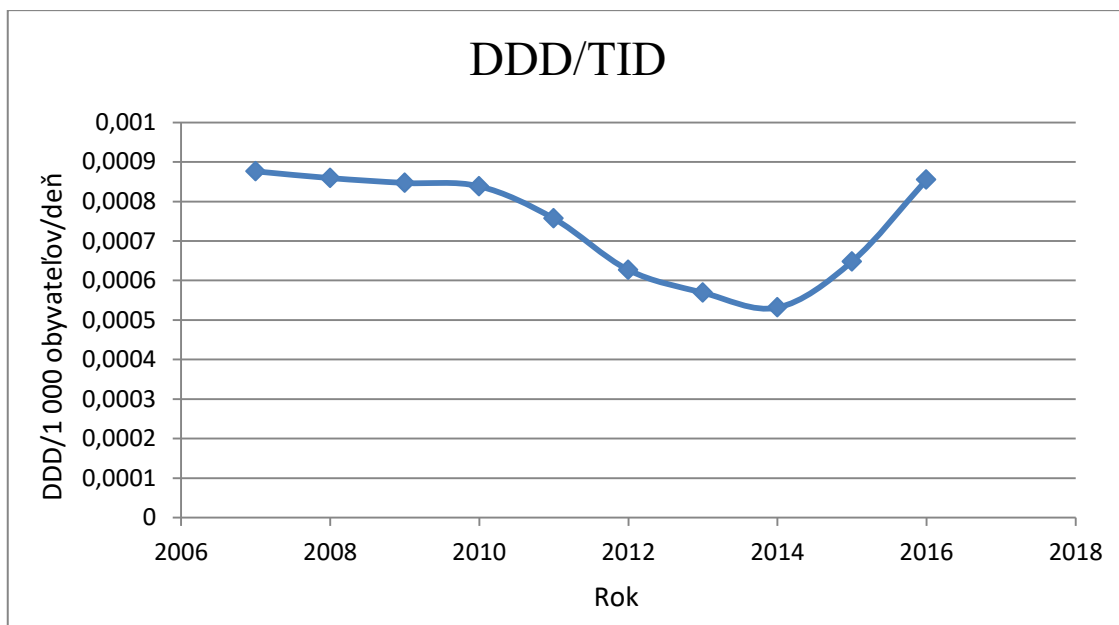
Graf 10 Vývoj spotreby sulodexidu v období rokov 2007 – 2016 v ČR

### 3.1.9.3 *Antithrombin III (B01AB02)*

Tabuľka 12 Vývoj spotreby antitrombinu III v období rokov 2007 – 2016 v ČR

Obdobie	Počet balení (ks)	Súčet DDD celkovo	DID
2007	11 235	3 320	0,0009
2008	10 750	3 282	0,0008
2009	10 493	3 236	0,0008
2010	10 362	3 215	0,0008
2011	9 153	2 911	0,0007
2012	7 642	2 412	0,0006
2013	7 246	2 191	0,0006
2014	6 562	2 045	0,0005
2015	8 141	2 494	0,0006
2016	10 654	3 292	0,0008
<b>Celkový súčet</b>	<b>92 238</b>	<b>28 398</b>	

Spotreba antitrombinu III sa od začiatku analýzy pohybuje vo veľmi nízkych hodnotách. Z grafu č. 11 je viditeľné, že v roku 2014 dosiahla najmenšiu hodnotu v spotrebe 0,0005 DID. Od roku 2014 má jeho spotreba tendenciu narastať. Celkovo sa spotreba antitrombinu III zmenila počas sledovaného obdobia z hodnoty 0,0009 DID na 0,0008 DID.



**Graf 11 Vývoj spotřeby antitrombinu III v období rokov 2007 – 2016 v ČR**

## 3.2 Diskusia

Z uvedených výsledkov je možné pozorovať trend v neustálom narastaní spotreby antikoagulancií v ČR. V ČR je cca 150 000 – 200 000 pacientov odkázaných na antikoagulačnú terapiu s najčastejšie diagnostikovanou fibriláciou siení.<sup>3</sup> Prevalencia FiS stúpa, čo môžeme vysvetliť lepšou detekciou nemej FiS, stárnutím populácie, zvyšovaním výskytu stavov, ktoré k nej predisponujú: hypertenzia, srdcové zlyhanie, ischemická srdcová choroba, chlopňové vady, obezita, diabetes mellitus, chronické ochorenie obličiek, alebo spánková apnoe.<sup>68</sup>

Perorálne podávaný warfarín je na českom trhu liečiv takmer 70 rokov a parenterálne LMWH od 90-tych rokov 20.storočia, čo sa odráža aj na hodnotách ich spotreby. Warfarín dlhodobo nemal konkurenciu na českom trhu liečiv. Odráža sa to aj v analyzovanej spotrebe, pretože priemerne sa hodnota spotreby pohybovala v priemere 10,666 DID. Jeho spotreba klesla pod 10 DID v rokoch 2008 a 2009, kedy boli zavedené regulačné poplatky za liečivá.<sup>104</sup> Je to liečivo, ktoré je ovplyvnené metabolizmom CYP 450, a teda má takmer najviac liekových interakcií a potravinových interakcií. Pacienti môžu mať interindividuálne rozdiely v užívaní warfarínu, preto sa warfarín vyznačuje nutnosťou kontroly INR u warfarinizovaných pacientov 1krát do mesiaca.<sup>11</sup> Pokiaľ pacienta uvádzajú na terapiu s warfarínom, je požadovaná kontrola aspoň 2 – 3krát do týždňa.<sup>18</sup> Dávka warfarínu nie je fixná. Je určená podľa hodnoty INR, kedy sa pacient musí dostať do požadovaného rozmedzia hodnôt medzi 2,0 – 3,0.<sup>18</sup> Výhodou warfarínu je jeho dlhodobý účinok, ktorý v prípade vynechania jednej dávky má len malý vplyv na zníženie antikoagulačného účinku.<sup>77</sup> Pri užívaní warfarínu je žiadúce ovplyvniť adherenciu pacienta s tým, že mu budú podané jednoduché a zároveň jasné inštrukcie k liečbe. Pacient je vybavený preukazom o liečbe warfarínu, ktorý by mal predkladať v ambulanciách lekárov, a takisto je písomne poučený o liečbe warfarínom. Pre pacienta to môže byť v dnešnej dobe predstavovať určitý dyskomfort. Najmä pravidelné kontroly koagulačných parametrov a zároveň si dávať pozor na to, čo obsahuje jedálničiek. V roku 2008 boli na český trh liečiv uvedené DOAC, ktoré vznikli ako alternatíva warfarínu, ale aj LMWH. Je to jeden z najvýznamnejších pokrokov v oblasti antikoagulačnej farmakoterapie. Sú to liečivá, ktorých liečba nie je doprevádzaná opakovanou kontrolou parametrov koagulácie, čo je jednou zo zásadných výhodou oproti warfarínu. Majú fixnú dávku, sú nezávislé na jedálničku, vyznačujú sa relatívne nízkym počtom liekových interakcií, majú presne definovaný inhibičný účinok v koagulačnej kaskáde a môžeme povedať,



že predstavujú komfortnú liečbu pre pacientov. DOAC majú narozdiel od warfarínu krátky poločas účinku približne 8–15 hodín s tým, že maximálny účinok dosahujú po 2–4 hodinách po požití, a v prípade vynechania dávky predstavujú riziko nízkej ochrany.<sup>77</sup> Jednotlivé liečivá preukázali bezpečnosť a účinnosť v porovnaní s warfarínom, či už to bola štúdia RE-LY, kde bol porovnávaný dabigatran s warfarínom, alebo ROCKET AF, kde sa porovnával rivaroxaban s warfarínom, alebo štúdia ARISTOTLE s apixabanom. V roku 2009 tvorila skupina DOAC 2 % (0,48 DID) spotreby perorálnych antikoagulancií, tak v roku 2014 to už bolo 31 % (3,13 DID), čo je pripisované vyššie spomínaným výhodám skupiny DOAC.<sup>23</sup> Ich prvou indikáciou bola prevencia trombembolických príhod u pacientov po elektívnej náhrade bedrového, či kolenného kĺbu. Ich indikácie sa postupne rozšírili o prevenciu CMP a systémovú embolizáciu, či liečbu a prevenciu v indikácii HŽT a PE.

Dabigatran je prvým liečivom zo skupiny DOAC. Jeho nevýhodou je dávkovanie 2krát denne, ktoré môže mať vplyv na zníženie adherencie pacienta na terapiu. Je to jediné liečivo zo skupiny DOAC, ktoré ma od roku 2015 svoje antidotum s účinnou látkou idarucizimab, čo je veľký pokrok v terapii riešenia urgentných stavov. V porovnaní s warfarínom sa u dabigatranu rovnako vyskytuje krvácanie s fatálnymi následkami, najmä u starších pacientov s poruchou renálnych funkcií. Boli hlásené prípady závažných NÚ v liečbe dabigatranom na SÚKL. V roku 2012 ich bolo celkom 7, z toho 5 s krvácivými stavmi. Týkalo sa to indikácie prevencie CMP a systémovej embolizácie u pacientov s NVFS. V tejto indikácii bol dabigatran schválený v roku 2011. Zároveň bolo v roku 2011 v databáze EudraVigilance celosvetovo zaznamenaných 256 spontánných hlásení vážneho krvácania s následkom smrti po požití dabigatranu-etexilátu v prípravku Pradaxa a z toho 21 hlásení bolo z Európskej únie.<sup>43,105</sup> Avšak dochádza k tvrdeniu, že výsledný stav pacientov s intrakraniálnym krvácaním, ktorí sú liečení dabigatranom je lepší ako u pacientov liečených warfarínom.<sup>106</sup> Počas štúdie RE-LY s dabigatranom a warfarínom boli hlásené prípady so zvýšeným výskytom infarktu myokardu.<sup>37</sup> Podľa databázy NÚ EudraVigilance bolo v prípade dabigatranu celkovo hlásených 44 181 NÚ (najviac GIT problémy) a z toho bolo z ČR 174 prípadov NÚ. U rivaroxbanu to bolo 90 419 prípadov NÚ (najviac GIT problémy) a z toho bolo 47 NÚ hlásených z ČR, v prípade apixabanu bolo hlásených 30 368 prípadov NÚ (najviac poruchy nervového systému) a z toho bolo 34 prípadov NÚ z ČR.<sup>107</sup>

Rivaroxaban bol druhým liečivom uvedeným na český trh liečiv v roku 2009. Skúsenosti s rivaroxabanom sú v ČR dobré. Ako jedno z DOAC nemá vplyv na pohlavie, vek,

či hmotnosť, a je postačujúce ho podávať 1krát denne, čo zlepšuje adhérenciu pacienta. Štúdia ATLAS ACS 2-TIMI 51 potvrdila úspech rivaroxabanu v prevencii akútneho koronárneho syndrómu a od roku 2013 sa používa v dávke 2,5 mg spolu s protidost'ičkovou liečbou v prevencii aterosklerotických príhod u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. V ČR bol v tejto indikácii úspešne použitý. Jeho celková spotreba dosiahla doposiaľ najvyššie hodnoty (2,45 DID) zo spomínaných DOAC. Apixaban sa na českom trhu liečiv nachádza od roku 2012. Ako jediné z DOAC sa renálnou cestou vylučuje len z približne 25 %, čo by mohlo predstavovať perspektívnu liečbu u pacientov s renálnou insuficienciou.

V štúdiách, kde bola skúmaná adhérenca pacienta k liečbe s DOAC vyšlo, že najnižšia miera adhérencie bola u dabigatranu (2krát denne) a najvyššia u rivaroxabanu (1krát denne), práve kvôli dávkovaciemu režimu liečiv a zároveň výskytom NÚ (napr. pyréza, GIT problémy) u pacientov užívajúcich dabigatran. Pri apixabane názory na adhérenciu neboli jednotné. Čo sa týka porovnania adhérencie k DOAC a warfarínu neboli zaznamenané signifikantné rozdiely. Terapia warfarínom sa meriou adhérencie radila medzi dabigatran a rivaroxaban.<sup>108</sup>

Na spotrebu antikoagulancií majú vplyv aj schválené indikácie. Ako je už vyššie spomínané najčastejšou diagnózou je FiS, ktorej prevalencia stúpa. Spotreba DOAC sa zvyšuje, avšak aj tu je potrebné edukovať pacienta o liečbe a zvýšiť tak jeho adhérenciu k liečbe, aby bola udržiavaná perzistencia liečby a nedošlo k vynechaniu dávky, pretože by mohlo dôjsť k pod prahovému účinku DOAC.<sup>68,108</sup> Je potrebné pred zahájením terapie previesť kontrolu renálnych funkcií. Ako uvádzajú lekári v ČR warfarín je stále liečivom voľby v tejto indikácii.

Český trh liečiv ponúka rôzne heparínové preparáty, ktoré niesú medzi sebou ekvivalentné a majú svoje odlišnosti v dávkovaní, spôsobe podania, priemernej molekulovej hmotnosti a biologickej dostupnosti.<sup>77</sup> V niektorých indikáciách a u niektorých pacientov sú voľbou v liečbe. Spotrebu LMWH môže ovplyvňovať pentasacharid fondaparinux, ktorý nemá žiadny vplyv na trombocyty v porovnaní s heparínmi, a preto sa môže podávať ako alternatíva LMWH u pacientov, ktorí majú v anamnéze HIT.<sup>77</sup> V prípade recidivujúcej TEN sa odporúča trvalé alebo aspoň dočasné podávanie (1 mesiac) LMWH. Majú 100% absorpciu, rýchly nástup účinku, málo liekových interakcií a menej NÚ. LMWH (enoxaparín) bol zrovnávaný s DOAC v štúdiách REVOLUTION, RECOVER, RESONATE u dabigatranu, v štúdiu RECORD u rivaroxabanu, kde preukázali zrovnateľnú účinnosť aj bezpečnosť oproti LMWH.

Limitom DOAC je málo informácií v antikoagulačnej terapii u niektorých pacientov a zároveň neexistencia antidota. Na český trh liečiv bol v roku 2016 uvedený prípravok Beriplex, ktorý je schopný zvrátiť účinok warfarínu aj rivaroxabanu, apixabanu, či edoxabanu, ale stále nejde o priame špecifické antidotum. Na schválenie momentálne čaká liečivo andexanet alfa, ktorý dokáže zvrátiť účinok priamych inhibítorov faktoru Xa a túto situáciu vyriešiť.<sup>70</sup> Limitujúca je aj obmedzená preskripcia DOAC, kde predpisovať ich môžu len špecializovaní lekári ako internista, kardiológ a neurológ. V prípade warfarínu je možné ho predpísať aj v ambulancii praktického lekára. Jedným z najväčších limitov v preskripcii DOAC sú financie. V niektorých štúdiách bola zaznamenaná znížená adherencia k liečbe, kvôli vyššej cene DOAC, čo mohlo viesť k prevedeniu pacienta na lacnejšiu alternatívu (warfarín), alebo bola liečba úplne prerušená.<sup>108</sup> V porovnaní s warfarínom majú vyššie náklady (asi 40krát vyššie denné náklady na liečbu oproti warfarínu). Jedno vyšetrenie INR stojí na jedného pacienta približne 100 Kč, ale aj tak to zaťaží finančný systém menej ako terapia s DOAC.<sup>3</sup> Kým počas sledovaného obdobia bolo na warfarín použitých vyše 878 mil. českých korún, tak na skupinu DOAC to bolo vyše 3 miliárd. Tu dochádza k stretu dvoch názorov, kde najednej strane lekári tvrdia, že nízka cena warfarínu je jeho výhodou, pretože ide stále o bezpečné a účinné liečivo pokiaľ sú dodržané zásady v jeho terapii<sup>109</sup>, no na druhej stojí názor, že jeho nízka cena je nevýhodou, pretože pacienti sa držia názoru, že čím je warfarín lacnejší a zároveň dlhšie na trhu liečiv, tým je menej účinnejší.<sup>3</sup> Tu dochádza k ďalšej limitácii a to v úhrade zo zdravotnej poisťovne. Terapia s DOAC je schválená len na 1 rok liečby, čo pre pacientov s dlhodobou antikoagulačnou liečbou je nevýhodou. Po roku terapie sú buď prevedení na warfarín, alebo sa preukáže intolerancia na warfarín napr. u pacienta je problém udržať si INR v norme hodnôt 2,0–3,0. Až potom dochádza k schváleniu antikoagulačnej terapie s DOAC revíznym lekárom príslušnej zdravotnej poisťovne. V inom prípade si pacient môže hradiť liečbu sám čo predstavuje približne 2 000 Kč mesačne pre pacienta.<sup>3</sup> Mnoho lekárov z ČR sa zhoduje v tom, že vďaka tejto limitácii sa s warfarínom budú pacienti stretávať ešte niekoľko rokov. Na výročnej konferencii SVL ČLS JEP v roku 2016 bolo potvrdené, že warfarín je najčastejšie predpisovaným antitrombotikom.<sup>109</sup>

Do spotreby warfarínu zasahuje liečivo sulodexid, ktoré je používané v prípadoch kontraindikácie na warfarín a pri nekomplikovaných stavoch. Liečivo má pleiotrópny účinok a široké využitie aj v iných indikáciách. Jeho výhodou je dobrá znášateľnosť, menej NÚ a je bez potreby kontroly parametrov koagulácie.<sup>95</sup>

Limitom diplomovej práce je, že nebola venovaná pozornosť jednotlivým silám liečivých prípravkov, ktorých spotreba bola hodnotená a nie je tak možné zhodnotiť ako vplyvajú jednotlivé sily na spotrebu antikoagulancií. Ďalším limitom je databáza SÚKL, z ktorej boli použité dáta pre diplomovú prácu, pretože nemáme informácie o predpisujúcich lekároch a pacientoch, takže nevieme, či skutočne bolo liečivo predpísané a zároveň vyexpedované pacientovi.

### **3.3 Záver**

Výsledky preukázali celkový rast spotreby antikoagulancií v rámci ČR, ktorý má tendenciu pokračovať aj z dôvodov, že stúpa prevalencia FiS. Z výsledkov analýzy je jasné, že warfarín si stále drží prvenstvo v spotrebe antikoagulancií aj z dôvodov, že má dlhú históriu na českom trhu liečiv, lekári s ním majú mnoho skúseností a jeho cena je oproti DOAC a LMWH nižšia. Príchod DOAC na český trh liečiv patrí k najvýznamnejším pokrokom v oblasti farmakoterapie za posledné roky. Stále sú však prítomné limity v ich preskripcii, ktoré sa týkajú jednak ich vysokej ceny, či možnosti preskripcie len v špecializovaných ambulanciách lekárov, alebo malým množstvom informácií v indikáciách, kde je voľbou warfarín alebo LMWH. Takisto dlhodobá liečba pacientov s DOAC musí byť schválená revíznym lekárom príslušnej zdravotnej poisťovne, pretože liečba DOAC je hradená len na 1 rok terapie, čo hrá v prospech warfarínu. V závere môžeme povedať, že spotreba DOAC má tendenciu narastať a rozrastať sa v počte DDD a zároveň ich indikácie majú tendenciu sa postupom času rozvíjať, pretože pribúdajú ďalšie štúdie s DOAC. Je potrebné však vyriešiť otázku hradenia terapie zdravotnou poisťovňou.

## Zoznam skratiek

- 4F PCC – four factor prothrombin complex concentrate
- AISLP – automatizovaný informačný systém liečivých prípravkov
- AKS – akútny koronárny syndróm
- aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
- ASA – kyselina acetylsalicylová
- AT – antitrombin
- ATC – anatomicko-terapeuticko-chemický systém
- AUC – biologická dostupnosť
- Bcrp – breast cancer resistance protein
- C<sub>max</sub> – maximálna koncentrácia
- CMP – cievna mozgová príhoda
- COX – cyklooxygenáza
- CrCL – clearance kreatinínu
- ČR – Česká republika
- DDD – definovaná denná dávka
- DID – dávka na tisíc ľudí na deň
- DOAC – priame perorálne antikoagulanciá
- DUR – drug utilization review
- EHRA – European Heart Rhythm Association
- EMA – European Medicines Agency
- FiS – fibrilácia siení
- GIT – gastrointestinálny trakt
- HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia
- HPMC – hydroxypropylmetylcelulóza
- HŽT – hlboká žilová trombóza
- IM – infarkt myokardu
- INR – medzinárodný normalizovaný pomer
- LMWH – nízkomolekulárne heparíny
- NOAC – new oral anticoagulant, non vitamin K anticoagulant
- NSAID – nesteroidné protizápalové liečivá

NSTEMI – infarkt myokardu bez elevácií úseku ST  
NVFS – nevalvulárna fibrilácia siení  
NÚ – nežiadúci účinok  
P-gp – glykoprotein P  
PE – pľúcna embólia  
PIVKA – protein induced vitamin K absence  
PPI – inhibítory protónovej pumpy  
PT – protrombínový čas  
SIDC – State Institute of Drug Control  
STEMI – infarkt myokardu s eleváciou úseku ST  
SÚKL – Státní úrad pro kontrolu léčiv  
TEN – trombembolické ochorenie  
TIA – tranzistórny ischemický atak  
TT – trombínový čas  
UH – nefrakciovaný heparín  
VKORC1 – subjednotka vitamín K epoxidreduktázy C1  
WHO – World health organization  
ŽOK – život ohrozujúce krvácanie

## Použitá literatura

---

- <sup>1</sup> FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE: Dieta při léčbě perorálními antikoagulancii [online]. 2011, (3) [cit. 2018-04-20]. ISSN 1211 - 0647. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
- <sup>2</sup> COUFAL, Z. Nové možnosti prevence a terapie systémové tromboembolie. *Interní medicína pro praxi*. 2012, 14(10), 357-360.
- <sup>3</sup> MYSLIVCOVÁ, N. Přímá antikoagulancia užívá jen čtvrtina pacientů, většina má warfarin. *Medical Tribune CZ* [online]. 2018, 14(2) [cit. 2018-04-16]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/42848-direktni-antikoagulancia-ma-jen-ctvrtina-pacientu-vetsina-ma-warfarin>.
- <sup>4</sup> TLUSTÁ, E., a kol. Význam sledování spotřeby léčiv ve farmakoepidemiologii na příkladech longitudinálních studií inhibitorů protonové pumpy, antibiotik a metforminu. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2010, 24(2), 66-70.
- <sup>5</sup> VLČEK, J., a kol. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky*. 2., přepracované a rozšířené vydání. Praha: REMEDIA, 2005. ISBN 80-903555-0-1.
- <sup>6</sup> KVASNIČKA, T. Dabigatran – klinické důkazy pro léčbu pacientů s TEN. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2016, 30(3), 15-17.
- <sup>7</sup> MORAVEC, O. a kol. Terapie warfarinem a režimová opatření – mýty a fakta. *Interní medicína pro praxi*. 2011, 13(11), 431-435.
- <sup>8</sup> SPC Warfarin. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>9</sup> SUCHÝ, D. Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léčivy a potravinovými doplňky. *Praktické lékařství*. 2006, 6, 268-269.
- <sup>10</sup> MATÝŠKOVÁ, M. Warfarin, potrava a potravinové doplňky. *Interní medicína pro praxi*. 2010, 12(2), 87-91.
- <sup>11</sup> KESSLER, P. Porovnání warfarinu a nových antitrombotik z hlediska lékových interakcí. *Klinická farmacie a farmakologie*. 2012, 26(2), 74-78.
- <sup>12</sup> DINDOŠ, J. Kymácející se postavení warfarinu mezi perorálními antitrombotiky? (Aneb jak se z jedu na krysy stal vysoce účinný lék pro lidi...). *Medicína pro praxi*. 2012, 9(8,9), 334-335.

- 
- <sup>13</sup> BENEŠOVÁ, M. Antikoagulační a antiagregační léčba po operacích chlopní. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2012, 11(2), 59-66.
- <sup>14</sup> Biology of warfarin and modulators of INR kontrol. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on January 02, 2017.).
- <sup>15</sup> Warfarin in Micromedex. Truven Health Analytics (© Copyright IBM Corporation 2018), Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 11.05.2018).
- <sup>16</sup> KOVÁČIK, F., a kol. Perioperační management antikoagulační léčby warfarinem. *Interní medicína pro praxi*. 2013, 15(6-7), 236-238.
- <sup>17</sup> BULTAS, J. Antitrombotická profylaxe – léčba podle doporučených postupů či podle potřeb nemocného? *Intervenční a akutní kardiologie*. 2010, 9(6), 302-308.
- <sup>18</sup> LAŇKOVÁ, J. a J. MALÝ. ANTITROMBOTICKÁ PREVENCE A LÉČBA V PRIMÁRNÍ PÉČI: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře [online]. Praha, 2017 [cit. 2018-05-08]. ISBN 978-80-86998-62-6. Dostupné z: [https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP\\_antitrombot\\_prevence\\_a\\_lecba.pdf](https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP_antitrombot_prevence_a_lecba.pdf).
- <sup>19</sup> MOLÁČEK, J., a kol. Krvácivé komplikace u nemocných léčených warfarinem. *Interní medicína pro praxi*. 2004, 6(8), 392-394.
- <sup>20</sup> GUMELEC, J. Krvácivé komplikace a předávkování antikoagulační léčby. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2012, 26(1), 84-89.
- <sup>21</sup> BULTAS, J. a D. KARETOVÁ. Výběr nemocných k léčbě NOAC – co zohlednit?. *Interní medicína pro praxi*. 2015, 17(3), 118-122.
- <sup>22</sup> KEARON, C. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352.
- <sup>23</sup> BARNES GD, et al. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):1154-1156.
- <sup>24</sup> BURDOVÁ, K. Přímé perorální antikoagulancia. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2015, 29(4), 138-143.
- <sup>25</sup> BULTAS, J. a D. KARETOVÁ. Apixaban již více než dva roky dostupný v léčbě žilní trombembolické nemoci. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2017, 31(2), 23-26.
- <sup>26</sup> BULTAS, J. a D. KARETOVÁ. Dabigatran etexilát - nový perspektivní hráč na poli antitrombotik. *Remedia*. 2010, 9(1), 27-31.



- 
- <sup>27</sup> RUZSIKOVÁ, A., a kol. Monitorování účinku nových orálních antikoagulancií. *Neurologie pro praxi*. 2014, 15(3), 131-135.
- <sup>28</sup> KVASNIČKA, T. Nová antikoagulancia a jejich současné indikace. *Medicína pro praxi*. 2012, 9(5), 230-232.
- <sup>29</sup> KVASNIČKA, T. Dabigatran – klinické důkazy pro léčbu pacientů s TEN. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2016, 30(3), 15-17.
- <sup>30</sup> JANSKÝ, P. Dabigatran etexilát – přelom v antitrombotické léčbě v kardiologii? *Intervenční a akutní kardiologie*. 2011, 10(2), 82-86.
- <sup>31</sup> STANGIER, J. a A. CLEMENS. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etxilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009, 15(1), 1-8.
- <sup>32</sup> SPC Pradaxa. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>33</sup> ERIKSSON, B.I., et al. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooled analysis of two phase 3 randomized trials. *Thrombosis Journal*. 2015,1-9.
- <sup>34</sup> ERIKSSON, B. I., et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2007, 5.11: 2178-2185.
- <sup>35</sup> KOPŘIVA, K. Nová orální antikoagulancia v léčbě akutního koronárního syndromu. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2015, 14(1), 26-30.
- <sup>36</sup> EZEKOWITZ, Michael D., et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American heart journal*, 2009, 157.5: 805-810. e2.
- <sup>37</sup> VOJÁČEK, J. Klinické zkušenosti s novými perorálními antitrombotiky a některé zatím nezodpovězené otázky. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2014, 13(2), 92-98.
- <sup>38</sup> HIRMEROVÁ, J. Nová antikoagulancia v léčbě žilní tromboembolické nemoci. *Medicína pro praxi*. 2015, 12(4), 159-161.
- <sup>39</sup> FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE: Idarucizumab – reverze účinku dabigatranu [online]. 2016, 6 [cit. 2018-05-01]. ISSN 1211-0647. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
- <sup>40</sup> KESSLER, P. Krvácivé komplikace antikoagulační léčby. *Remedia*. 2016, 26(5), 464-467.

- 
- <sup>41</sup> KVASNIČKA, J., a kol. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran etexilatem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitřní lékařství*. 2015, 61(6), 66-73.
- <sup>42</sup> JANSKÝ, P. Dabigatran-etexilát (Pradaxa®) v prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní. *Praktické lékařství*. 2012, 8(6), 266-268.
- <sup>43</sup> FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE: Dabigatran: přehled nahlášených nežádoucích účinků a připomenutí některých zásad bezpečného používání [online]. 2012, (11) [cit. 2018-04-20]. ISSN 1211 - 0647. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
- <sup>44</sup> POHLÍDALOVÁ, A., J. JANOUTOVÁ a kol. Nová antikoagulancia. *Praktický lékař*. 2016, 96(3), 114-121.
- <sup>45</sup> KARETOVÁ, D. a J. BULTAS. Rivaroxaban – nové antitrombotikum na trhu. *Remedia*. 2009, 19(3), 241-244.
- <sup>46</sup> URBÁNEK, K. Farmakokinetika rivaroxabanu. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2012, 26(3), 135-138.
- <sup>47</sup> DULÍČEK, P. Rivaroxaban – pohled na léčbu hluboké žilní trombózy po 4 letech zkušeností. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2016, 15(4), 183-186.
- <sup>48</sup> MUECK, W., et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics*. 2014, 53(1), 1-16. ISSN 0312-5963.
- <sup>49</sup> MUECK, W., et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017, 100(09), 453-461. ISSN 0340-6245.
- <sup>50</sup> KUBITZA, D., et al. Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Rivaroxaban-an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor-Are Not Affected by Aspirin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006, 46(9), 981-990. ISSN 00912700.
- <sup>51</sup> PERZBORN, E., et al. Rivaroxaban: A New Oral Factor Xa Inhibitor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010, 30, 376-381. ISSN 1524-4636.
- <sup>52</sup> SPC Xarelto. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>53</sup> SLÍVA, J. Postavení rivaroxabanu v současné medicíně. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2014, 13(1), 28-30.

- 
- <sup>54</sup> GIRGIS, I.G., et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: Results from ROCKET AF. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2014, 54(8), 917-927. ISSN 00912700.
- <sup>55</sup> JONATHAN P., et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKETAF trial. *European Heart Journal* 2014; 1-8.
- <sup>56</sup> ČIHÁK, R., a kol. Fibrilace síní: Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní. *Cor et vasa*. 2011, 53(1), 27-52.
- <sup>57</sup> MEGA, J. L., et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *The Lancet*, 2009, 374.9683: 29-38.
- <sup>58</sup> MEGA, J. L., et al. Rivaroxaban in Patients Stabilized After a ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results From the ATLAS ACS-2-TIMI-51 Trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61.18: 1853-1859.
- <sup>59</sup> HLUŠÍ, A., a kol. Nová orální antikoagulancia – pohled hematologa. *Interní medicína pro praxi*. 2015, 17(4), 200-203.
- <sup>60</sup> KARETOVÁ, D. a J. BULTAS. Apixaban v léčbě a v sekundární prevenci tromboembolické nemoci. *Remedia*. 2015, 25(5), 345-348.
- <sup>61</sup> SPC Eliquis. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>62</sup> EIKELBOOM, J. W., et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *American heart journal*, 2010, 159.3: 348-353. e1.
- <sup>63</sup> HOHNLOSER, S. H., et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2012, 33(22), 2821-2830. ISSN 1522-9645.
- <sup>64</sup> JANSKÝ, P. Apixaban u pacientů s fibrilací síní a poruchou renálních funkcí – subanalýza studie ARISTOTLE. *Remedia*. 2013, 23, 159-161.
- <sup>65</sup> ŠPINAR, J. a J. VÍTOVEC. Edoxaban v klinických studiích a v klinické praxi. *Remedia*. 2016, 26(4), 345-348.

- 
- <sup>66</sup> SPC Lixiana. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>67</sup> KVASNIČKA, J. Edoxaban – nový inhibitor FXa. *Remedia*. 2017, 27(2), 120-126.
- <sup>68</sup> TÁBORSKÝ, M. a S. BÝMA. FIBRILACE SÍNÍ: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře [online]. Praha, 2017 [cit. 2018-05-08]. ISBN 978-80-86998-90-9. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-Fibrilace-sini.pdf>.
- <sup>69</sup> ALDHOON, B. a J. KAUTZNER. Perioperační péče o pacienty užívající antikoagulantia. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2017, 16(1), 18-22.
- <sup>70</sup> KVASNIČKA, J. Beriplex®, čtyřsložkový koncentrát protrombinového komplexu. *Remedia*. 2016, 26(5), 436-438.
- <sup>71</sup> KAUTZNER, J., a kol. Co by měl praktický lékař vědět o diagnostice a léčbě fibrilace síní. *Medicína pro praxi*. 2016, 13(4), 160-167.
- <sup>72</sup> ČIHÁK R., et al., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e153 – e174, jak vyšel v online verzi *Cor et Vasa* na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016000084>.
- <sup>73</sup> KVASNIČKA, J. Intravenózní antitrombotika a trombolytika. *Remedia*. 2014, 24(6), 459-463.
- <sup>74</sup> VLČEK, J., a kol. *Klinická farmacie I. 1*. Praha: Grada Publishing, 2010. ISBN 978-80-247-3169-8.
- <sup>75</sup> MALÝ, J. Nízkomolekulárne hepariny. *Interní medicína pro praxi*. 2004, 6(9), 442-449.
- <sup>76</sup> KESSLER, P. Nízkomolekulárne hepariny v ambulantní praxi. *Medicína pro praxi*. 2010, 7(11), 424-428.
- <sup>77</sup> LOŠŤÁK, J. a J. GALLO. Profylaxe trombóz po ortopedických operacích. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2017, 31(4), 9-13.
- <sup>78</sup> SPC Clexane. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>79</sup> Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on January 02, 2017.).
- <sup>80</sup> HUDEČEK, R., a kol. Farmakologické možnosti embryoprotektivní terapie infertilních žen. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2009, 23(2), 76-82.

- 
- <sup>81</sup> SPC Zibor. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>82</sup> SPC Fraxiparine. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>83</sup> HOLÝ, J., a kol. Akutní uzávěr abdominální aorty jako manifestace heparinem indukované trombocytopenie. *Interní medicína pro praxi*. 2014, 14(4), 245-256.
- <sup>84</sup> SPC Heparin. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>85</sup> KARETOVÁ, D. a J. BULTAS. Řešení urgentních stavů spojených s rizikem krvácení u nemocných užívajících nová perorální antikoagulancia – možnosti ukončení účinku. *Remedia*. 2016, 26(2), 135-140.
- <sup>86</sup> MUSIL, D. Diagnostika a léčba tromboembolické nemoci z pohledu 10. ACCP doporučení. *Interní medicína pro praxi*. 2017, 19(1), 7-9.
- <sup>87</sup> CHLUMSKÝ, J. Pentasacharidy v léčbě akutní plicní embolie. *Remedia*. 2012, 22(2), 141-143.
- <sup>88</sup> DOSTÁL, O., a kol. Fondaparinux. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2009, 8(3), 149-152.
- <sup>89</sup> SPC Artrixa. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- <sup>90</sup> GUMELEC, J. Prevence žilního tromboembolizmu. *Medicína pro praxi*. 2010, 7(4), 163-166.
- <sup>91</sup> GUMELEC, J. Krvácivé komplikace a předávkování antikoagulační léčby. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2012, 26(1), 84-89.
- <sup>92</sup> NOVOTNÝ, J. Nové antitrombotické léky. *Interní medicína pro praxi*. 2006, 7(8), 327-329.
- <sup>93</sup> VARVAŘOVSKÝ, I. Oasis – 5. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2006, 5, 37-39.
- <sup>94</sup> VARVAŘOVSKÝ, I. OASIS – 6. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2006, 3, 139-140.
- <sup>95</sup> HIRMEROVÁ, J. a D. SUCHÝ. Sulodexid a jeho antitrombotický účinek – využití v klinické praxi, kombinace s jinými léky ovlivňujícími hemostázu. *KAZUISTIKY V ANGIOLOGII*. 2015, 2(3), 14-20. ISSN 2336-2790.
- <sup>96</sup> SPC Vessel Due F. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.

- 
- <sup>97</sup> KASSALOVÁ, Z. Dlouhodobé zkušenosti se sulodexidem (Vessel Due F). *Kazuistiky v angiologii*. 2013, 1(2), 21-23. ISSN 1214-231X.
- <sup>98</sup> NEISNEROVÁ, M. a L. VAVŘÍKOVÁ. Sledování vlivu účinku sulodexidu na léčbu bércových ulcerací. *Kazuistiky v angiologii*. 2015, 2(4), 19-21. ISSN 2336-2790.
- <sup>99</sup> STROJIL, J. Sulodexid. *Remedia*. 2006, 16(4), 376-381.
- <sup>100</sup> SPC Baxalta. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>101</sup> SPC Kybernin. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>102</sup> SPC Antitrombin. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>103</sup> SPC Anbinex. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2018-04-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- <sup>104</sup> Spotřeba léčiv v České republice v roce 2008: 4. čtvrtletí a za celý rok 2008. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Praha, 2008 [cit. 2018-05-09]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/4-ctvrtleti-a-za-cely-rok-2008?highlightWords=antikoagulancia>
- <sup>105</sup> Aktuální bezpečnostní informace u přípravku Pradaxa. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha, 2011 [cit. 2018-05-09]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/pradaxa-aktualni-bezpecnostni-informace-o-riziku-krvaceni>.
- <sup>106</sup> Kruh antikoagulace se uzavírá. *Remedia* [online]. 2016, 26(2), 199-205 [cit. 2018-05-09]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2016/2-2016/Kruh-antikoagulace-se-uzavira/e-1Yr-22I-239.magarticle.aspx>.
- <sup>107</sup> EudraVigilance. EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports [online]. 2018 [cit. 2018-05-09]. Dostupné z: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/Decommissioned/Decommissioned.html>.
- <sup>108</sup> DVOŘÁČKOVÁ, S., a kol. Adherence k léčbě non-vitamin K perorálními antikoagulancii u nevalvulární fibrilace síní: přehled literatury. *Vnitřní lékařství*. 2017, 63(10), 633-639.
- <sup>109</sup> Warfarin jako pilíř antikoagulační léčby. *Medical Tribune CZ: Medicína po promoci* [online]. 2016 [cit. 2018-05-09]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/41049-warfarin-jako-pilir-antikoagulacni-lecby>.