

Antikoagulační léčba v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky kardioembolické etiologie. Adaptovaný klinický doporučený postup

Doporučený postup pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017
Australian Stroke Foundation
Kapitola 4 Sekundární prevence; Antikoagulační léčba

Autoři: prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA (garant)
prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO, doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D.,
FESO, prim. MUDr. Jiří Neumann, doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D.,
FESO (autoři)
MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D. (hlavní metodik)
MUDr. Tomáš Nečas, PhDr. Petra Bůřilová (metodici)

Verze: 3.0
Datum: 12. 6. 2019

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-03-ČNS

Název: Antikoagulační léčba v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky kardioembolické etiologie. Adaptovaný klinický doporučený postup

Kategorie/ typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
I63.4	Mozkový infarkt způsobený embolií mozkových tepen
I63.9	Mozkový infarkt NS
I69.3	Následky mozkového infarktu
I48	Fibrilace a flutter síní

Klíčová slova (MeSH): stroke, brain infarction, transient ischemic attack, intracranial embolism, anticoagulants, antiplatelets, antithrombotics, cardioembolic stroke

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA	
Pracovní tým	prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO prim. MUDr. Jiří Neumann doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., FESO	
Metodici	MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D. MUDr. Tomáš Nečas PhDr. Petra Bůřilová	

Jméno	Specializace	Pracoviště
prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA	Neurologie	Neurologická klinika, FN Brno a LF MU Brno
MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO	Neurologie	Neurologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha
doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO	Neurologie	Neurologická klinika, FN Ostrava a LF OU
MUDr. Jiří Neumann	Neurologie	Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. Nemocnice Chomutov, o. z.
doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., FESO	Neurologie	Neurologická klinika, FN Olomouc a LF UP v Olomouci
MUDr. Mgr. Radim Líčeník Ph.D.	Neurologie, vnitřní lékařství, zdravotní politika, tvorba doporučených postupů	Stroke Unit, Peterborough City Hospital, Velká Británie AZV ČR, LF MU Brno
MUDr. Tomáš Nečas	Pediatric, tvorba doporučených postupů	Pediatrické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín AZV ČR, LF MU Brno
PhDr. Petra Búřilová	Tvorba doporučených postupů	AZV ČR, LF MU Brno

Členové panelu:

Jméno	Specializace / pracoviště	Podpis
prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc, FESC, FACC, MBA	Kardiologie Předseda České kardiologické společnosti I. Interní klinika – kardiologická, FN Olomouc a LF UP v Olomouci	
MUDr. Jan Strojil, Ph. D.	Klinická farmakologie Ústav farmakologie, LF UP v Olomouci	
prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.	Nezdravotnický pracovník, imunologie a molekulární biologie Ústav molekulární genetiky AV ČR	
MUDr. Dalibor Stoszek	Vnitřní lékařství, urgentní medicína a medicína katastrof, všeobecné praktické lékařství Praktici Dvůr, s. r. o., Dvůr Králové nad Labem Lázně Bělohrad, a. s., Lázně Bělohrad	

Datum podání návrhu: 31. 6. 2018

Termín dokončení: 30. 11. 2018

Předpokládaný termín schválení MZ: 31. 1. 2019

Doporučený termín aktualizace: 31. 10. 2020

Předložil garant (jméno, podpis): prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA

Obsah

Základní informace o KDP	2
Východiska.....	6
Guideline (klinické) otázky/oblasti	6
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO	8
Vyhledávání existujících relevantních KDP.....	8
Kritické hodnocení existujících KDP	12
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP	13
Doporučení.....	14
Informace pro pacienty	24
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení	24
Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP	24
Doporučení pro další výzkum	24
Další doplňující informace	25
Seznam použité literatury a zdrojů	25
Přílohy.....	30

Východiska

Před více než dvaceti lety byly cévní mozkové příhody (CMP) považovány za neléčitelné onemocnění. V posledních letech, především díky rozvoji rekanalizační léčby a preventivních strategií, došlo k výraznému posunu ve výsledcích péče o pacienty s ischemickými i hemoragickými cévními mozkovými příhodami.^{1 2} V roce 1995, kdy byla publikována první publikace potvrzující intravenózní trombolýzu jako účinnou léčbu,³ byly cévní nemoci mozku příčinou úmrtí 18 139 obyvatel České republiky. V roce 2016, kdy pátým rokem v ČR existovala fungující síť iktových center a rekanalizační léčba byla standardem, zemřelo na cévní nemoci mozku 8795 osob, což je pokles o 48,5 % za 20 let. Stále však jde o třetí nejčastější příčinu úmrtí v ČR.⁴ (Zdravotnická ročenka, Zemřelí 2016, ÚZIS ČR 2017, ISSN 1210-9967)

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) tvoří 88 % všech CMP, zbylých 12 % připadá na hemoragické CMP. V České republice je incidence iCMP v současné době 211 případů na 100 000 obyvatel za rok a prevalence se odhaduje na 240 000 případů.⁵ Venózní syndromy, způsobené trombózou žilních splavů nebo kortikálních žil, jsou méně časté než arteriální a tvoří méně než 1 % všech CMP.⁶

iCMP jsou způsobeny okluzí nebo stenózou mozkové tepny v jejím intrakraniálním či extrakraniálním průběhu, které mohou vznikat různými mechanismy. Nejčastějším typem iCMP je kardioembolické CMP s výskytem 18-47 %. V nedávné české studii HISTORY byla kardioembolická etiologie detekována jako nejčastější (43-46 %).⁷ Druhým nejčastějším etiologickým podtypem jsou iCMP neurčené etiologie, u které se vyšetřeními nenajde jasná příčina, příčin je více nebo není dokončen vyšetřovací program. Výskyt iCMP neurčené etiologie za poslední roky díky rozvoji a dostupnosti vyšetřovacích metod významně poklesl, přesto zůstává příčinou asi 25 % iCMP. Dalšími příčinami iCMP podle TOAST klasifikace jsou onemocnění malých cév (14-28 %), onemocnění velkých cév (14-15 %) a jiné určené příčiny (1-6 %).⁸⁻¹⁴

Nejčastější příčinou kardioembolické iCMP je nevalvulární fibrilace síní (FS) nebo flutter síní. Mezi další možné vysoce rizikové zdroje kardioembolizace podle klasifikace SSS-TOAST patří dilatační kardiomyopatie, symptomatické srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory < 30 %, onemocnění a náhrady chlopní, trombus v levé srdeční síni nebo komoře, infekční endokarditida, recentní infarkt myokardu, myxom levé síně a papilární fibroelastom.^{7,8,15-17}

FS je nejčastější arytmií v dospělé populaci s významnými dopady na zdraví obyvatelstva a zdravotní péči na celém světě. Incidence, prevalence a mortalita přímo spojená s FS signifikantně a nepřetržitě narůstá. Odhadovaná prevalence FS v populaci starší 20 let činí 3 %. Incidence je v současné době 21-41 případů/100 000 obyvatel za rok a každoročně roste až o 5 %. Výskyt FS přibývá s věkem - ve věku do 40-50 let postihuje 0,12-0,16 % obyvatel, ve

věkové kategorii 60-70 let 3,7 - 4,2 % a ve věku nad 80 let dosahuje až 10 - 17 %. FS častěji postihuje muže než ženy, v poměru 1,2:1. Riziko onemocnění FS pro jedince staršího 40-50 let je cca 25 %. Dalšími příčinami a rizikovými faktory FS jsou hypertenze, srdeční selhání, onemocnění věnčitých tepen a srdečních chlopní, kardiomyopatie, poruchy funkce štítné žlázy, spánková apnoe, chronická obstrukční plicní nemoc, obezita, diabetes mellitus nebo chronické selhání ledvin. FS zpravidla začíná jako paroxysmální, v průběhu let u většiny pacientů progreduje do perzistující nebo permanentní formy. Pacienti s paroxysmální FS mají podobné riziko iCMP jako pacienti s formou perzistující nebo permanentní. Pacienti s FS mají až pětkrát vyšší riziko iCMP a dvakrát vyšší riziko úmrtí, nezávisle na ostatních faktorech. Současné studie ukazují, že 20-30 % iCMP je způsobeno FS. Kardioembolické iCMP spojené s FS způsobují těžší neurologický deficit, mají vyšší riziko recidivy a vyšší mortalitu než iCMP nekardioembolické etiologie. Výskyt FS u pacientů s iCMP stoupá s věkem. Ve věku pod 60 let je to 5-7 %, 60-69 let 7-9 %, 70-79 let 11-19 % a nad 80 let 25-39 %. Dalšími cerebrovaskulárními příhodami spojenými s FS jsou subklinické mikroembolizace a chronická hypoperfuze mozku, které zvyšují riziko rozvoje vaskulární demence, nezávisle na klinicky manifestní iCMP.¹⁸⁻²⁸

Pro primární a sekundární prevenci iCMP u pacientů s FS je indikována antikoagulační terapie. Perorální antikoagulační léčba snižují riziko vzniku iCMP i celkové mortality.^{19,29}

V současné době jsou k dispozici dvě skupiny perorálních antikoagulačních léčiv, které snižují riziko kardioembolické iCMP. První, již déle užívanou možností jsou antagonisté vitamínu K (VKA), z nich je u nás již jediný používaný warfarin. VKA inhibují syntézu koagulačních faktorů II, VII, IX, X a proteinů C, S a Z.³⁰ Druhou skupinou jsou přímá perorální antikoagulační léčiva (DOAC; angl. direct oral anticoagulants) inhibitory faktoru Xa apixaban, edoxaban, rivaroxaban a inhibitor faktoru IIa (trombinu) dabigatran. Čtyři velké mezinárodní randomizované kontrolované studie fáze 3 prokázaly, že DOAC mají stejný nebo dokonce vyšší efektivitu v prevenci iCMP a systémových embolických příhod jako warfarin, navíc s nižším rizikem intrakraniálního krvácení.³¹⁻³⁶

I přesto, že je dostupný dostatek kvalitních důkazů pro zavedení antikoagulační terapie v prevenci kardioembolických iCMP, není mnoho pacientů léčeno optimálně či nejsou léčeni vůbec, jak v primární, tak i sekundární prevenci iCMP.^{19,27,37} V České republice je 53-55 % pacientů s iCMP léčeno warfarinem, zatímco přímá perorální antikoagulační léčiva užívá přibližně 25 % pacientů (příloha G). K přerušení nebo ukončení antikoagulační terapie často vede už samotné vědomí rizika krvácení, riziko krvácení samotného nebo hlavně v případě warfarinu snížená compliance pacientů i ošetřujících lékařů pro obtížnost vedení léčby s nutností pravidelných kontrol efektivitu léku a velkému množství dietních i lékových interakcí a omezení. Riziko iCMP ale převyšuje riziko krvácení, a to i v populaci starších pacientů.^{19,38}

Stále nejsou dostupné kvalitní důkazy pro načasování zahájení antikoagulační terapie, znovunasazení po proběhlé iCMP nebo po prodělaném intrakraniálním krvácení, a ani pro monitoraci jejího účinku a spolupráci pacientů.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Které intervence zlepšují výsledky péče u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě nebo TIA kardioembolické etiologie

Vylučující a zahrnující kritéria ve formátu PICO

- **Primární vylučující a zahrnující kritéria – PICO**

Širší definice populace, intervence, komparace a výstupů:

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo TIA kardioembolické etiologie

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Antikoagulační terapie

C: Komparace (Comparison)

Žádná intervence

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, hospitalizace, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

Specifické otázky:

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s ischemickou cévní mozkovou příhodou a nevalvulární fibrilací síní

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Přímá perorální antikoagulancia

C: Komparace (Comparison)

Warfarin

O: Outcomes (Výstupy)

Ischemická cévní mozková příhoda, systémové embolické příhody, závažné krvácení

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s ischemickou cévní mozkovou příhodou kardioembolické etiologie

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Warfarin

C: Komparace (Comparison)

Antiagregancia

O: Outcomes (Výstupy)

Rekurentní ischemická cévní mozková příhoda, všechny vaskulární příhody, intrakraniální krvácení, závažné extrakraniální krvácení

- **Sekundární vylučující a zahrnující kritéria**

Sekundárními kritérii byly aktuálnost KDP a metodologie tvorby s využitím metodiky GRADE Working Group.

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Na základě primárních zahrnujících kritérií podle PICO byla stanovena vyhledávací strategie a provedeno systematické vyhledávání existujících klinických doporučených postupů (KDP) (strategie bude doplněna metodiky kontrolní komise po odevzdání KDP). Bylo provedeno dvoufázové hodnocení nalezených KDP na základě primárních a sekundárních zahrnujících a vylučujících kritérií.

Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen - Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer - Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR:Standards, Options et Recommandations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný: World Stroke Organisation
European Stroke Organisation
Stroke Foundation (Australia)

Výsledek vyhledávání

Byl nalezen jeden KDP, Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 australské Stroke Foundation, který odpovídal primárním a sekundárním zahrnujícím kritériím a bylo provedeno jeho kritické hodnocení. Ostatní nalezené KDP byly vyloučeny z dalšího hodnocení především z důvodu použitých metod tvorby (výsledky vyhledávání budou doplněny a shrnuty ve formátu podobném PRISMA metodiky kontrolní komise po odevzdání KDP).

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byl vytvořen australskou národní charitativní organizací Stroke Foundation. Stroke Foundation sdružuje pacienty, jejich rodinné příslušníky, zdravotnické pracovníky a výzkumníky. Tento KDP je aktualizací KDP z roku 2010 a nahrazuje jej. Hlavním cílem tohoto KDP je poskytnout doporučení pro péči o dospělé pacienty s iCMP a TIA založené na nejlepších dostupných důkazech. Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 pokrývá široké spektrum péče o pacienty s cévní mozkovou příhodou a TIA od přednemocniční péče, vyšetření, diagnostiky, akutní medicínskou a chirurgickou péči, sekundární prevenci, rehabilitaci, plánování propuštění až po zapojení komunity. Nezabývá se subarachnoidálním krvácením, cévní mozkovou příhodou v dětském věku a primární prevencí. Je určen pro zdravotnické a řídicí pracovníky, plátce zdravotní péče a tvůrce zdravotní politiky, kteří plánují, organizují a poskytují péči o pacienty s cévními mozkovými příhodami a TIA ve všech jejích fázích.

Tento KDP byl schválen National Health and Medical Research Council 25. července 2017 s malými úpravami a dalším schválením doporučení pro neurointervenční léčbu 9. července 2018. Je platný po dobu pěti let. Tvorba byla finančně podpořena australským Ministerstvem zdravotnictví a tvůrce deklarují, že celý proces nebyl ovlivněn financující institucí.

Kritické hodnocení existujících KDP

Hodnocení kvality:

Klinický doporučený postup Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byl hodnocen pěti hodnotiteli, kliniky a metodiky, AGREE II nástrojem. Celkově byl hodnocený klinický doporučený postup doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Hodnocení aktuálnosti:

KDP Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 je aktuální. Byl vytvořen a schválen v roce 2017 s drobným dodatkem a dalším schválením v roce 2018. Tvůrci do budoucna plánují přechod k tzv. formátu *Living Guidelines* s častější aktualizací než v současných pětiletých intervalech.

Hodnocení obsahu:

Obsah Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 je relevantní. Pro potřeby adaptovaného KDP pro sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody perorálními antikoagulanty byl vybrán oddíl 9. Antikoagulační terapie ze 4. kapitoly Sekundární prevence.

Hodnocení vědecké validity:

Oddíl 9. Antikoagulační terapie ze 4. kapitoly Sekundární prevence Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byl obecně hodnocen jako vědecky validní. Shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními je v kontextu daných klinických otázek vysoká (viz Příloha B).

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:





Doporučení v oddílu 9. Antikoagulační terapie ze 4. kapitoly Sekundární prevence Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví (viz Příloha C).

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byl vytvořen podle metodologie NHMRC standard for clinical practice guidelines a metodologie GRADE Working Group s využitím aplikace MAGIC. Celá metodologie je detailně popsána v Technické zprávě a metodologie GRADE v GRADE Handbook.^{39,40}

Tento KDP obsahuje několik typů doporučení:

- **Doporučení**, jejichž síla je hodnocena podle metodiky GRADE Working Group

	Silné doporučení PRO	(doporučeno udělat)	⊕⊕⊕⊕
	Slabé doporučení PRO	(navrženo udělat)	⊕⊕⊕⊖
	Slabé doporučení PROTI	(navrženo nedělat)	⊕⊕⊖⊖
	Silné doporučení PROTI	(doporučeno nedělat)	⊕⊖⊖⊖

- **Konsenzuální doporučení** byla vytvořena v případě, že nebyl dostatek důkazů nebo jejich kvalita byla nízká, ale skupina tvůrců cítila potřebu doporučení vytvořit. Taková doporučení byla vytvořena metodou konsensu nebo jako expertní doporučení. Jsou založena na jakýchkoliv dostupných nebo i nepřímých důkazech. Metoda konsensu je popsána v metodice NHMRC.³⁹
- **Stanoviska odborníků** byla vytvořena pro témata, u kterých nebylo provedeno systematické vyhledávání literárních zdrojů a jsou spíše doplňkové. Způsob jejich tvorby je popsán v metodice.³⁹
- **Praktické informace** je oddíl obsahující informace, které nebyly předmětem systematického vyhledávání, ale skupina pro tvorbu KDP je považuje za relevantní. Proto je na základě konsenzu zařadila do KDP.

Součástí KDP Stroke Foundation jsou i oddíly vysvětlující odhady absolutního účinku intervencí a analýza nákladové efektivity. Pro adaptaci byla zvolena doporučení, týkající se sekundární prevence antikoagulancii ve 4. oddíle 9. kapitoly. KDP nebylo možné přímo adoptovat z důvodu nutnosti vytvořit rozdílné implementační strategie. Vlastní doporučení a oddíly Klíčové informace a Zdůvodnění nebylo nutné měnit a byla adoptována. Oddíl Praktické informace byl doplněn o informace na základě konsenzu autorského týmu. K procesu a závěrům konsenzuální tvorby oddílů Stanoviska odborníků byly vytvořeny protokoly (viz Příloha E).

Doporučení

• Klinická otázka - PICO

Populace: Dospělí s ischemickou cévní mozkovou příhodou a nevalvulární fibrilací síní

Intervence: Přímá perorální antikoagulancia

Komparace: Warfarin

• Doporučení

Pro dlouhodobou sekundární prevenci u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě nebo TIA s fibrilací síní (paroxysmální nebo permanentní) jsou doporučena perorální antikoagulancia.^{35,41,42}

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní s dostatečnými renálními funkcemi je vhodné zahájení léčby přímými perorálními antikoagulancii před warfarinem.³⁵

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

U pacientů s valvulární fibrilací síní nebo nedostatečnými renálními funkcemi by měl být použit warfarin (cílové INR 2,5, rozmezí 2,0 – 3,0). U pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi nebo jinými indikacemi antikoagulační léčby by měl být použit warfarin.³⁶

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

• Praktické informace

Valvulární FS je definována jako FS za přítomnosti mechanické chlopní náhrady nebo při středně těžké až těžké mitrální stenóze.¹⁹ U pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi nebo jinými indikacemi antikoagulační léčby by měl být použit warfarin s cílovým INR podle použitého typu chlopní náhrady.

Snížené renální funkce

Při zvažování terapie přímými perorálními antikoagulancii by měla být stanovena clearance kreatininu podle Cocroftova-Gaultova vzorce. Stanovené eGFR není dostatečně přesné. Pro správné dávkování jednotlivých přípravků ve vztahu ke clearance kreatininu je nutné využít informace o léčivém přípravku.

U pacientů s nevalvulární FS a mírně nebo středně závažně sníženými (renálními funkcemi clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) by mělo být upřednostněno zahájení léčby přímými

perorálními antikoagulancii před warfarinem.⁴³ U pacientů s nevalvulární FS a závažně sníženými renálními funkcemi (clearance kreatininu 15–29 mL/min) může být použit apixaban, edoxaban nebo rivaroxaban v redukované dávce nebo warfarin (cílové INR 2,5; rozmezí 2,0 – 3,0). U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nebo v dialyzačním programu nejsou dostatečné důkazy o účinnosti a bezpečnosti antiakoagulační léčby a neměla by být používána.^{19,43}

Minimalizace rizika krvácení

Měly by být aktivně sledovány a léčeny ovlivnitelné rizikové faktory krvácení, včetně intenzivní kontroly krevního tlaku, vyvarování se současné antiagregační léčby a snížení příjmu alkoholu na minimum.^{19,43}

Postup při krvácení, zvrácení účinku, antidota

Při krvácení během antikoagulační léčby DOAC je prvním opatřením lék vysadit. Pokud je nutnost okamžitého ukončení antikoagulačního efektu lze podat v případě dabigatranu specifickou protilátku idarucizumab. Bylo prokázáno, že idarucizumab dokáže úspěšně zvrátit účinek dabigatranu.⁴⁴ Idarucizumab byl schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv a je dostupný v České republice.⁴⁵ Idarucizumab podáváme při závažném nebo život ohrožujícím krvácení a/nebo při nutnosti zrušit okamžitě účinek antikoagulační léčby v dávce 2x 2,5g.^{44,46}

V případě závažného krvácení při léčbě inhibitory faktoru Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) je doporučeno podat koncentrát protrombinového komplexu v dávce 50 jednotek/kg hmotnosti pacienta.⁴³

Specifické antidotum pro inhibitory faktoru Xa andexanet alfa dokáže zvrátit inhibiční účinek faktoru Xa u zdravých dobrovolníků.⁴⁷ V současné době je lék schválen FDA v USA, jeho schvalování v EU agenturou EMEA probíhá.

Zvlášť rizikové skupiny pacientů

Registrační studie s jednotlivými DOAC poskytly řadu údajů o bezpečnosti antikoagulační léčby u zvlášť rizikových skupin pacientů. Nejčastější rizikovou skupinou jsou pacienti vyššího věku. Ve studii RE-LY s dabigatranem byla pro dávku 150 mg dvakrát denně prokázána statisticky významná redukce systémové embolizace a CMP oproti warfarinu u pacientů starších 75 let (HR 0,67, 0,49-0,90) a nevýznamný trend pro dávku 110 mg (HR 0,88, 0,66-1,17). Ve stejné populaci pacientů starších než 75 let, pak byly podobně efektivní i xabany – apixaban (HR 0,71, 0,53-0,95), edoxaban (HR 0,83, 0,66-1,04) i rivaroxaban (HR 0,80, 0,63-1,02)³¹⁻³⁴.

Další rizikovou skupinou, která v klinické praxi není často léčena antikoagulační léčbou, jsou pacienti s častými pády. Prospektivně byla tato skupina studována ve studii ENGAGE-AF s edoxabanem, retrospektivní analýza proběhla z dat studie ARISTOTLE. Obě studie potvrdily srovnatelnou bezpečnost a efektivitu oproti pacientům bez častých pádů³³⁻³⁴.

- **Klíčové informace**

Přínosy a poškození

Značný benefit doporučené alternativy

Warfarin výrazně snižuje riziko iCMP u pacientů s FS ve srovnání s antiagregační nebo žádnou léčbou.³⁶ DOAC ve srovnání s warfarinem ještě více snižují riziko iCMP s menším výskytem intrakraniálního krvácení. V metaanalýze zahrnující 71684 pacientů s fibrilací síní ze čtyř randomizovaných kontrolovaných studií fáze 3 DOAC oproti warfarinu snížila celkovou mortalitu (RR 0,90, 95%CI 0,85 -0,95), intrakraniální krvácení (RR 0,48, 95%CI 0,39 – 0,59) a iCMP nebo systémové embolické příhody (RR 0,81, 95%CI 0,73 – 0,91).³⁵ U pacientů po prodělané iCMP DOAC oproti warfarinu také snížila riziko rekurentní cévní mozkové příhody nebo systémových embolických příhod (8 na 1 000 pacientů) a závažných krvácení (7 na 100 pacientů).³⁵

Relativní riziko závažného krvácení ze zažívacího traktu je různé u jednotlivých přímých perorálních antikoagulancií ve srovnání s warfarinem. Riziko je vyšší u rivaroxabanu a 150 mg dabigatranu dvakrát denně a obdobné jako u warfarinu je u 110 mg dabigatranu dvakrát denně a apixabanu. Antiagregancia nejsou účinná pro prevenci iCMP u pacientů s fibrilací síní. Ve studii AVERROES byla účinnost apixabanu vyšší oproti aspirinu při srovnatelné bezpečnosti obou léčivých přípravků.⁴⁸

Kvalita důkazů

Vysoká

Jednotlivé randomizované studie měly vysokou kvalitu. Validita meta-analýzy studií s různými přímými perorálními antikoagulancií by mohla být zpochybněna.

Preference a hodnoty

Neočekává se významná variabilita

Pacienti zahajující léčbu antikoagulancií obecně upřednostňují DOAC pro jejich účinnost a pohodlné užívání, v případě, že FS je nevalvulární a renální funkce jsou přiměřené.

Pacienti, kteří jsou dlouhodobě stabilně léčeni warfarinem, si mohou zvolit pokračování této léčby, přestože riziko intracerebrálního krvácení je vyšší při užívání warfarinu.

- **Zdůvodnění**

První studie s warfarinem hodnotící jeho účinnost ve srovnání s jedním nebo dvěma antiagregačními léky prokázaly významné snížení výskytu iCMP při léčbě warfarinem. Recentní vědecké důkazy založené na vysoce kvalitních randomizovaných klinických studiích prokázaly neinferioritu každého z přímých perorálních antikoagulancií ve srovnání s warfarinem.

Některé z těchto studií ukázaly i jejich nadřazenost v prevenci iCMP ve srovnání s warfarinem.

U všech přímých perorálních antikoagulancií ve srovnání s warfarinem bylo zjištěno jasné snížení výskytu intrakraniálního krvácení, které je nežádoucím účinkem nejpravděpodobněji způsobující invaliditu a smrt. DOAC ve srovnání s warfarinem měla různý účinek na výskyt krvácení ze zažívacího traktu. I přesto, že v době, kdy probíhaly studie srovnávající DOAC a warfarin, nebyla dostupná žádná látka pro zrušení jejich účinku, byly výsledky péče po závažném krvácení, především intracerebrálním krvácení, podobné. A to přesto, že účinek warfarinu možné zvrátit bylo. V nedávné době začal být pro okamžité zrušení účinku dabigatranu dostupný idarucizumab^{44,49} a andexanet alfa by mohl být dostupný pro inhibitory faktoru Xa.⁴⁷ Dostupnost těchto látek při závažném krvácení nebo urgentním operačním výkonu může ještě zvýšit sílu doporučení pro užívání přímých perorálních antikoagulancií oproti warfarinu.

Souhrn

Ruff et al provedli metaanalýzu recentních studií fáze 3 zabývajících se přímými perorálními antikoagulancii u pacientů s fibrilací síní, která zahrnovala 71 683 pacientů ve čtyřech studiích.³⁵ Byla sledována všechna DOAC, dabigatran, apixaban, edoxaban a rivaroxaban a srovnána s warfarinem. Tato metaanalýza ukázala signifikantní snížení celkové mortality (RR 0,90, 95%CI 0,85 -0,95) a výskytu iCMP nebo systémových embolických příhod (RR 0,81, 95%CI 0,73 – 0,91) ve skupině pacientů léčených přímými perorálními antikoagulancii. Ke snížení incidence CMP došlo především díky signifikantnímu snížení výskytu intrakraniálního krvácení (RR 0,49, 95%CI 0,38 – 0,64). Celkově byla DOAC spojena s nesignifikantním snížením výskytu závažných krvácení, ačkoliv signifikantně zvyšovala výskyt krvácení ze zažívacího traktu.

Providência et al provedli podobnou metaanalýzu studií fáze 3 s přímými perorálními antikoagulancii.⁵⁰ Zařadili stejné čtyři studie jako Ruff et al., ale neomezili výběr pouze na recentní studie a zařadili také tři menší starší studie. Analyzovali tak celkem 80 290 pacientů v sedmi studiích. DOAC byla opět spojena se signifikantním snížením výskytu rekurentních cévních mozkových příhod, závažného krvácení a celkové mortality. Analýza podskupin srovnávala obě třídy přímých perorálních antikoagulancií zahrnutých do studií, tedy přímé inhibitory trombinu a přímé inhibitory faktoru Xa. Léčba přímými inhibitory faktoru Xa ukázala signifikantní benefit v některých srovnáních, kde přímé inhibitory trombinu neukázaly benefit žádný. Statistické srovnání obou lékových skupin však neukázalo signifikantní rozdíly. Všechny tyto studie zahrnovaly různorodé skupiny pacientů s prodělanou i neprodělanou iCMP. Následná analýza v podskupinách se sekundární prevencí v každé studii ukázala velmi podobné účinky, ačkoliv síla byla snižená v důsledku nižšího počtu pacientů. Validita výsledků ze čtyř studií zahrnutých do metaanalýzy může být zpochybněna kvůli různému dávkování. Nicméně snížení výskytu intracerebrálního krvácení bylo konzistentní v každé z těchto studií.

Ve studii RELY 150 mg dabigatranu dvakrát denně signifikantně snížilo výskyt iCMP a také intracerebrálního krvácení ve srovnání s warfarinem, s podobnou četností výskytu závažných krvácení. Výskyt krvácení ze zažívacího traktu však byl zvýšený. Podávání 110 mg dabigatranu dvakrát denně sice nevedlo ke snížení rizika výskytu iCMP, ale významně snížilo riziko závažných krvácení včetně intracerebrálního. Výskyt krvácení ze zažívacího traktu byl ale podobný.

Ve studii ARISTOTLE byl apixaban 5 mg dvakrát denně (s redukovanou dávkou u pacientů s minimálně dvěma následujícími znaky: věk nad 80 let, hmotnost < 60 kg nebo kreatinin > 133 micromol/l) účinnější ve snížení výskytu cévních mozkových příhod oproti warfarinu (díky snížení výskytu intracerebrálního krvácení a podobné míře výskytu ischemických cévních mozkových příhod). Míra závažných krvácení byla nižší oproti warfarinu, ale četnost výskytu krvácení ze zažívacího traktu byla podobná.

Ve studii ROCKET-AF nebyl rivaroxaban 20 mg denně (nebo 15 mg u pacientů s hodnotou clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) méně účinný než warfarin v prevenci iCMP a vykazoval podobnou četnost výskytu závažného krvácení, ačkoliv výskyt krvácení ze zažívacího traktu byl vyšší.

Rasmussen et al provedli nepřímou srovnávací analýzu, aby porovnali účinnost přímých perorálních antikoagulancií použitých ve třech recentních studiích fáze 3.⁵¹ Analýza srovnávala apixaban, dabigatran a rivaroxaban u pacientů po prodělané iCMP (mozkový infarkt nebo TIA). Jediný signifikantní rozdíl při srovnání apixabanu a dabigatranu 150 mg dvakrát denně bylo snížení výskytu srdečního infarktu u apixabanu. Při srovnání apixabanu a dabigatranu 150 mg dvakrát denně s rivaroxabanem nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly. Nicméně dabigatran 110 mg dvakrát denně ve srovnání s rivaroxabanem vykazoval nižší četnost výskytu intracerebrálního krvácení, vaskulární smrti, závažného a intrakraniálního krvácení. Důkazy pro potenciální rozdíly mezi jednotlivými léčivými látkami na základě nepřímé srovnávací analýzy byly velice omezené. Budou tak nutné přímé srovnávací studie.

Ve studii AVERROES Connolly et al, bylo randomizováno 5 599 pacientů, kteří nebyli vhodní pro léčbu warfarinem.⁵² Byl jim podáván buď apixaban nebo aspirin. Mezi nejčastějšími důvody nevhodnosti léčby warfarinem byla uváděna nespolupráce pacienta, nutnost kontroly INR a preference pacientů spíše než riziko krvácení. V podskupině pacientů s prodělanou iCMP nebo TIA apixaban ve srovnání s aspirinem signifikantně snižoval riziko výskytu iCMP nebo systémové embolie (n=764) (HR 0,29, 95% CI 0,15-0,60).⁴⁸ Tato studie ukázala, že by se předešlo 6,4 cévním mozkovým příhodám nebo systémovým embolickým příhodám na 100 pacientů léčených po dobu jednoho roku apixabanem ve srovnání s aspirinem („number needed to treat per 1 year“ = 16). Mezi skupinami pacientů léčených aspirinem a apixabanem nebyl rozdíl v incidenci závažného krvácení (HR 1,28 (0,58–2,82) p=0,73). Nebyl také rozdíl ve výskytu intracerebrálního krvácení (HR 0,25 (0,03–2,25) p=0,25). Tyto závěry se shodovaly s celkovými výsledky studie AVERROES, která byla díky většímu vzorku pacientů mnohem přesnější. Incidence iCMP a systémové embolizace byla 1,6 % za rok u apixabanu oproti 3,7 % za rok u aspirinu, HR 0,45 (0,32-0,62), p<0,001; závažného krvácení 1,4 % za rok u apixabanu oproti 1,2 % za rok u aspirinu, HR 1,13 (0,74-1,75), p=0,57; intrakraniálního krvácení 0,4 % za rok u apixabanu oproti 0,4 % za rok u

aspirinu, HR 0,85 (0,38–1,90), $p=0,69$. Je nutné poznamenat, že number needed to treat pro prevenci iCMP bylo nižší u pacientů, kteří ji již prodělali, protože měli vyšší absolutní riziko.

Data získaná v klinických studiích srovnáním jednotlivých DOAC s warfarinem byla potvrzena v celé řadě dat z reálné klinické praxe – z retrospektivních analýz patientských databází i z prospektivně vedených registrů. Konzistentně byla potvrzena srovnatelná efektivita i bezpečnost prokázána registračními randomizovanými studiemi.⁷²⁻⁷⁴

Výstup Časový rámeček	Výsledky studie a měření	Odhad absolutního účinku		Jistota odhadu účinku (kvalita důkazů)	Stručný souhrn
		Warfarin	Přímá antikoagulancia		
CMP nebo systémové embolické příhody ¹ 2 roky 8 kritických	Relativní riziko 0,86 (CI95% 0,76 – 0,98). 17298 pacientů ve 4 studiích (randomizované kontrolované). Sledování <2 roky.	57 na 1000 pacientů	49 na 1000 pacientů	Vysoká ²	Přímá antikoagulancia snižují výskyt CMP nebo systémových embolických příhod.
Závažné krvácení ³ 7 kritických	Relativní riziko 0,86 (CI95% 0,77 – 1,02). 17298 pacientů ve 4 studiích (randomizované kontrolované). Sledování <2 roky.	64 na 1000	57 na 1000	Střední ⁴ V důsledku závažné inkonzistence.	Přímá antikoagulancia měla pravděpodobně malý nebo žádný vliv na výskyt závažného krvácení.

1. Všechny cévní mozkové a systémové embolické příhody
2. Inkonzistence: nezávažná. Rozsah statistické heterogenity byl vysoký, I^2 : 47 %.
Nepřímot: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažná. Převážně
komerční studie.
3. Závažné krvácení, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního.
4. Inkonzistence: závažná. Rozsah statistické heterogenity byl vysoký, I^2 : 83 %. Nepřímot:
nezávažná. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažná. Převážně komerční
studie.

- **Klinická otázka - PICO**

Populace: Dospělí s ischemickou cévní mozkovou příhodou

Intervence: Warfarin

Komparace: Antiagregancia

- **Doporučení pro praxi – konsenzuální doporučení**

Rozhodnutí o zahájení antikoagulační léčby u pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou může být odloženo až o dva týdny, ale mělo by být učiněno před propuštěním z nemocnice.

- **Praktické informace**

Čas zahájení antikoagulační léčby po ischemické CMP

Načasování zahájení antikoagulační terapie po iCMP je komplexní a je založeno na zvážení rizika hemoragické transformace mozkového infarktu a rekurentní kardioembolické iCMP. Před zahájením antikoagulační terapie je doporučeno provedení kontrolního vyšetření mozku CT nebo MR ke zhodnocení hemoragické transformace ischemického ložiska. Ve studii RAF-NOAC bylo pozorováno, že při léčbě přímými perorálními antikoagulanciemi zahájenými do 15 dnů od vzniku iCMP došlo u 2,8 % pacientů k recidivě iCMP a u 2,4 % k závažnému krvácení v prvních 90 dnech.⁵³

V současné době nemáme dostatek důkazů pro načasování zahájení terapie DOAC po TIA nebo iCMP, protože pacienti 7 až 30 dní po proběhlé iCMP byli vyloučeni z klinických studií fáze 3. Podle konsenzuálního doporučení European Society of Cardiology (ESC) může léčba DOAC pokračovat nebo být zahájena první den po TIA a po vyloučení intrakraniálního krvácení zobrazovacími metodami. U pacientů po lehké iCMP (NIHSS < 8) může být terapie DOAC zahájena 3 dny po příhodě, po středně těžké iCMP (NIHSS 8-15) 6.–8. den a po těžké iCMP (NIHSS ≥ 16) 12.–14. den po příhodě, a to po vyloučení hemoragické transformace infarktu na CT nebo MR mozku 24 hodin před zahájením terapie.^{19,43}

Čas zahájení léčby po hemoragické CMP

Pro tuto skupinu pacientů nemáme k dispozici randomizované studie. Léčbu zahájíme jen u pacientů, u kterých riziko ischemie mozku převyšuje riziko intrakraniálního krvácení. Obecně je vhodný odstup 4–8 týdnů se současnou korekcí možných příčin závažného krvácení.⁴³ Vždy je důležité korigovat hypertenzi jako hlavní rizikový faktor dalšího krvácení. Pokud šlo o intracerebrální krvácení při hypertenzické mikroangiopatii, lze po korekci hypertenze antikoagulační léčbu zahájit. Pokud byla etiologie intracerebrálního krvácení při amyloidové angiopatii, pak je spíše preference volby perkutánní obliterace ouška levé síně⁴³.

• Stanoviska odborníků

- U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční na antikoagulační léčbě pro FS by neměla současně probíhat léčba antiagregační, pokud k ní není jasná indikace (stent koronární tepny).
- U pacientů po iCMP v důsledku FS s jasnou kontraindikací dlouhodobé antikoagulační léčby může být vhodnou intervencí ke snížení rizika rekurentní iCMP příhody perkutánní obliterace ouška levé síně.

• Zdůvodnění

U pacientů, kteří užívají antiagregancia a zároveň warfarin nebo DOAC, je jednoznačně vyšší riziko krvácivých komplikací. Dřívější studie ukázaly, že warfarin je ve skutečnosti účinnější v prevenci dalších koronárních příhod a cévních mozkových příhod než aspirin, ale vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení není jeho užívání standardní praxí.^{54,55} To nicméně ukazuje, že přidání antiagregancií k antikoagulanciím u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční není potřeba. V těchto studiích nebyl prokázán žádný další benefit kombinace warfarinu a aspirinu ve srovnání s warfarinem samotným. Přestože chybí přímé důkazy pro DOAC, platí konsenzus, že přidání antiagregancií k antikoagulační léčbě není nutné u pacientů s fibrilací síní a současnou stabilní ischemickou chorobou srdeční. Pokud je nutný koronární stent, měla by současná léčba monoterapie antiagregancii a antikoagulancii probíhat po nejkratší nutnou dobu.

Souhrn

Saxena and Koudstaal⁴¹ v cochranském přehledu srovnávali antikoagulancia s antiagregancii v sekundární prevenci u pacientů s neregulovanou fibrilací síní, kteří měli v minulosti TIA nebo lehkou iCMP. Přehled zahrnul dvě randomizované studie s 1 371 pacienty. V obou studiích byl jako antikoagulans použit warfarin s cílovým INR 2,5–4,0 a 2,0–3,5. Jako antiagregans byl v jedné studii použit aspirin a ve druhé indobufen. Metaanalýza ukázala, že antikoagulace signifikantně snižuje výskyt všech cévních příhod (OR 0,67, 95% CI 0,50 – 0,91) a rekurentní cévní mozkové příhody (OR 0,49, 95% CI 0,33–0,72). Antikoagulace signifikantně zvýšila riziko závažného extrakraniálního krvácení (OR 5,16, 95% CI 2,08 – 12,83), ale absolutní riziko bylo nízké. Rozdíly v incidenci intrakraniálního krvácení nebyly signifikantní. Obě studie byly nezaslepené (angl. open label), což znamená jisté zvýšené riziko bias. Hodnotitelé však byli zaslepeni, takže kvalita důkazů je střední až vysoká.

Jiný cochranský přehled Saxena and Koudstaala⁴⁵ srovnával antikoagulaci warfarinem a žádnou léčbu nebo placebo u pacientů s neregulovanou FS, kteří měli v minulosti TIA nebo lehkou iCMP. Byly zahrnuty dvě studie se 485 pacienty s dobou sledování 1,7 let a 2,3 let. Antikoagulace signifikantně snížila výskyt rekurentní iCMP a všech cévních příhod, ale signifikantně zvýšila riziko závažného extrakraniálního krvácení. Nebylo zaznamenáno žádné intrakraniální krvácení. Jedna studie byla open label, ale hodnotitelé byli zaslepeni a bylo nepravděpodobné, že by hodnocené výsledky byly ovlivněny nedostatkem zaslepení. Autoři přehledu došli k závěru, že antikoagulancia jsou přínosná pro sekundární prevenci, a to bez závažných nežádoucích účinků.

Výstup Časový rámeček	Výsledky studie a měření	Odhad absolutního účinku		Jistota odhadu účinku (kvalita důkazů)	Stručný souhrn
		Antiagregancia	Antago nisté vitamín u K		
Rekurentní CMP Konec sledování 8 kritických	Odds Ratio 0,49 (CI 95% 0,33 – 0,72). 1371 pacientů ve 2 studiích ¹ (randomizova né kontrolované). Sledování 1 – 2+ roky.	108 na 1000 pacientů	56 na 1000 pacient ů	Střední V důsledku závažné inkonsistence (statistické heterogenity) ² .	Antagonisté vitamínu K snižují výskyt rekurentní CMP.
		Rozdíl: o 52 méně na 1000 (CI 95% 70 méně – 28 méně)			
Všechny vaskulární příhody 7 kritických	Odds Ratio 0,67 (CI 95% 0,5 – 0,91). 1371 pacientů ve 2 studiích ³ (randomizova né kontrolované). Sledování 1 – 2+ roky.	172 na 1000	122 na 1000	Vysoká ⁴	Antagonisté vitamínu K snižují výskyt všech vaskulárních příhod.
		Rozdíl: o 50 méně na 1000 (CI 95% 78 méně – 13 méně)			
Jakékoliv intrakraniál ní krvácení Konec sledování 7 kritických	Odds Ratio 1,99 (CI 95% 0,4 – 9,88). 1371 pacientů ve 2 studiích ⁵ (randomizova né kontrolované).	3 na 1000	6 na 1000	Nízká V důsledku velmi závažné nepřesnosti ⁶	Antagonisté vitamínu K mohou zvýšit výskyt intrakraniálního krvácení.
		Rozdíl: o 3 více na 1000 (CI 95% 2 méně – 26 více)			

	Sledování 1 – 2+ roky.				
Závažné extrakraniální krvácení Konec sledování 7 kritických	Odds Ratio 5,16 (CI 95% 2,08 – 12,83). 1371 pacientů ve 2 studiích ⁷ (randomizované kontrolované). Sledování 1 – 2+ roky.	3 na 1000	15 na 1000	Střední V důsledku závažné nepřesnosti (méně událostí) ⁸	Antagonisté vitamínu K pravděpodobně zvyšují výskyt extrakraniálních o krvácení.
		Rozdíl: o 12 více na 1000 (CI 95% 3 více – 34 více)			

1. Systematický přehled [103]. Základ / srovnání: kontrolní skupina použita pro intervenci.
2. Riziko bias: nezávažné. Obě zahrnuté studie byly nezaslepené (angl. open label).
Inkonsistence: závažná. Rozsah statistické heterogenity byl vysoký, I²: 73 %. Nepřímost: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažná.
3. Systematický přehled [103]. Základ / srovnání: kontrolní skupina použita pro intervenci.
4. Riziko bias: nezávažné. Obě zahrnuté studie byly open label. Inkonsistence: nezávažná. Nepřímost: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažná.
5. Systematický přehled [103]. Základ / srovnání: kontrolní skupina použita pro intervenci.
6. Riziko bias: nezávažné. Obě zahrnuté studie byly nezaslepené (angl. open label).
Inkonsistence: nezávažná. Nepřímost: nezávažná. Nepřesnost: velmi závažná. Široké konfidenční intervaly, málo událostí. Publikační bias: nezávažná.
7. Systematický přehled [103]. Základ / srovnání: kontrolní skupina použita pro intervenci.
8. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímost: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná, málo událostí. Publikační bias: nezávažná.

Informace pro pacienty

Pro dlouhodobou sekundární prevenci u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě nebo TIA s fibrilací síní (paroxysmální nebo permanentní) jsou doporučena perorální antikoagulační léčiva.^{35,41,42}

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní a dostatečnými renálními funkcemi by mělo být upřednostněno zahájení léčby přímými perorálními antikoagulanty před warfarinem.³⁵

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

U pacientů s valvulární fibrilací síní nebo nedostatečnými renálními funkcemi by měl být použit warfarin (cílové INR 2,5, rozmezí 2,0 – 3,0). U pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi nebo jinými indikacemi antikoagulační léčby by měl být použit warfarin.³⁶

Silné doporučení PRO (doporučeno udělat) ⊕⊕⊕⊕

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

Tento KDP je určen pro zdravotnické pracovníky pečující o pacienty s iCMP, kteří předepisují antikoagulační léčbu v prevenci iCMP (internista, neurolog, kardiolog, angiolog, hematolog a geriatr), plátce zdravotní péče a pracovníky v oblasti řízení zdravotní péče. Pro implementaci tohoto KDP do klinické praxe nejsou nutná žádná specifická doporučení.

Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP

Farmakoekonomická analýza bude doplněna metodikou Kontrolní komise a analytiky ÚZIS.

Zdroje a jiná kritéria

Nejsou zásadní otázky ohledně doporučené alternativy

Zdroje

Z důkazů v Australian Secondary Prevention Setting vyplývá, že warfarin je u pacientů s fibrilací síní nákladově efektivní alternativou aspirinu s \$480 na jeden ušetřený DALY.⁵⁶ Mimo Austrálii byl warfarin více nákladově efektivní při léčbě pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem⁵⁷ nebo při optimálním dávkování.⁵⁸ Bylo provedeno také několik ekonomických analýz přímých perorálních antikoagulantů (apixaban, dabigatran a rivaroxaban). Hodnocení probíhalo v Asii, Evropě a Severní Americe a většina pro „*decision analytic modelling*“ využívala data z klinických studií. Dvě hodnocení se specificky zabývala sekundární prevencí cévních mozkových příhod.^{59,60} Dabigatran by byl nákladově efektivní s

\$US25,000 více na jeden získaný QALY ve srovnání s warfarinem. Apixaban by byl nákladově efektivní s \$US11,400 více na jeden získaný QALY ve srovnání s warfarinem, v cenách roku 2010. V 16 ekonomických hodnoceních srovnávajících DOAC s warfarinem, s využitím dat z klinických studií, byla DOAC nákladově efektivní. Čtyři z těchto hodnocení ukázala, že DOAC by mohla ušetřit náklady ve srovnání s warfarinem.⁶¹⁻⁶⁴ Pouze jedna studie ukázala, že DOAC nebyla nákladově efektivní ve srovnání s warfarinem.⁶⁵ Tento závěr může být vysvětlen větším rozdílem v cenách mezi antikoagulační léčbou přímými perorálními antikoagulancii a warfarinem v této studii. Léčba přímými perorálními antikoagulancii měla ekonomicky větší přínos v zemích, kde léčba warfarinem nebyla optimální.⁶⁷⁻⁶⁹ Obecně lze říci, že aby léčba přímými perorálními antikoagulancii byla více nákladově efektivní, než léčba warfarinem, bylo by nutné snížit jejich cenu. Jedna observační studie ukázala, že při antikoagulaci warfarinem představovala cena léčiva 13,6 % z celkových nákladů na tuto léčbu, ale při antikoagulaci dabigatranem to bylo 94 % z celkových nákladů.⁷⁰ Souhrnně lze říci, že existují důkazy, které podporují využití přímých antikoagulancii jako ekonomicky akceptovatelné sekundární prevence rekurentních cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní.

Doporučení pro další výzkum

Přestože jsou dostupné důkazy z nedávných studií s přímými perorálními antikoagulancii, bude nutné provést studie na specifických subpopulacích, jako jsou pacienti, kteří podstoupili primární koronární intervence, náhradu chlopní, nekoronární intervence chlopních vad nebo při indikaci dlouhodobé antiagregační a antikoagulační terapie.

Další doplňující informace

Kritéria pro implementaci

V rámci Národního Auditů CMP je sledován klinický indikátor antikoagulační léčby. Antikoagulační léčba je součástí Klinického standardu pro pacienty s akutní cévní mozkovou příhodou a fibrilací síní.

Hodnocení klinického doporučeného postupu členy panelu

Adaptovaný KDP byl hodnocen všemi členy multidisciplinárního a laického panelu, kteří byli zvoleni garantem, autorským a metodologickým týmem. Členy odborného panelu jsou odborníci s relevantní specializací v oborech, které se týkají tohoto KDP – kardiologie, klinická farmakologie, všeobecné praktické lékařství, vnitřní lékařství a urgentní medicína a medicína katastrof. Jako nezdravotnický pracovník byl zvolen, s hlubokou znalostí metodologie vědeckého výzkumu, imunolog a molekulární biolog. Hodnocení proběhlo standardní metodou s využitím nástroje AGREE II. Připomínky a hodnocení viz příloha F.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet* 2018;392:1247-56.
2. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet* 2018;392:1257-68.
3. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine* 1995;333:1581-7.
4. Tomek A. Editorial. *CMP Journal* 2018;1:4.
5. Sedova P, Brown RD, Zvolisky M, et al. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2017;26:979-86.
6. Einhaupl K, Stam J, Bousser MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *European journal of neurology* 2010;17:1229-35.
7. Král M, Šaňák D, Školoudík D, HISTORY study group. Kardioembolizace je nejčastější příčinou akutní ischemické cévní mozkové příhody u pacientů přijatých do Komplexního cerebrovaskulárního centra do 12 hodin od začátku příznaků – výsledky studie HISTORY. *Cesk Slov Neurol N* 2016;79/112:61-7.
8. Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ* 2018;362:k2515.
9. Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2016;375:e26.
10. Wolf ME, Grittner U, Bottcher T, et al. Phenotypic ASCO Characterisation of Young Patients with Ischemic Stroke in the Prospective Multicentre Observational sifap1 Study. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:129-35.
11. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 2015;14:903-13.
12. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol* 2013;70:51-7.
13. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003;34:2050-9.
14. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
15. Pandian JD, Gall SL, Kate MP, et al. Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet* 2018;392:1269-78.
16. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761-75.
17. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
18. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:744-56.
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
20. Heidenreich PA, Solis P, Estes NAM, 3rd, et al. 2016 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: A Report of the American College

of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:525-68.

21. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
22. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213-20.
23. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
24. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
25. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
26. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
27. National Stroke Audit – Acute Services Report 2015. 2015. (Accessed 30/11, 2018, at <https://informme.org.au/stroke-data/Acute-audits>.)
28. Čihák R, Heinc P, Haman L. Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa* 2011;53.
29. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754-832.
30. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9.
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
34. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
35. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
36. Tawfik A, Bielecki JM, Krahn M, et al. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol* 2016;8:93-107.
37. Král M, Herzig R, Sanak D, et al. Underuse of Oral Anticoagulation in Primary Prevention of Cardioembolic Stroke – Results of a Descriptive Prevalence Study. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77/110:59-63.
38. Chang TY, Liao JN, Chao TF, et al. Oral anticoagulant use for stroke prevention in atrial fibrillation patients with difficult scenarios. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2018;20:56-62.
39. Guide to the development, evaluation and implementation of clinical practice guidelines. 2009. at <https://nhmrc.gov.au/about-us/publications/guide-development-evaluation-and-implementation-clinical-practice-guidelines#block-views-block-file-attachments-content-block-1>.)
40. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, eds. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach 2013.

41. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000187.
42. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000185.
43. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
44. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.
45. Praxbind. 2016. at <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209048&tab=info.>
46. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke* 2017;12:9-12.
47. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.
48. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-31.
49. Pollack CV, Jr. Evidence Supporting Idarucizumab for the Reversal of Dabigatran. *Am J Med* 2016;129:S73-S9.
50. Providencia R, Grove EL, Husted S, Barra S, Boveda S, Morais J. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thromb Res* 2014;134:1253-64.
51. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjoth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012;345:e7097.
52. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
53. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
54. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
55. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE, Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 Research G. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
56. Mihalopoulos C, Cadilhac DA, Moodie ML, et al. Development and application of Model of Resource Utilization, Costs, and Outcomes for Stroke (MORUCOS): an Australian economic model for stroke. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:499-505.
57. Holloway RG, Benesch CG, Rahilly CR, Courtright CE. A systematic review of cost-effectiveness research of stroke evaluation and treatment. *Stroke* 1999;30:1340-9.
58. Sorensen SV, Dewilde S, Singer DE, Goldhaber SZ, Monz BU, Plumb JM. Cost-effectiveness of warfarin: trial versus "real-world" stroke prevention in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009;157:1064-73.

59. Kamel H, Easton JD, Johnston SC, Kim AS. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology* 2012;79:1428-34.
60. Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2012;43:881-3.
61. Amin A, Stokes M, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Wu N, Lawrence JH. Estimated medical cost reductions associated with use of novel oral anticoagulants vs warfarin in a real-world non-valvular atrial fibrillation patient population. *J Med Econ* 2014;17:771-81.
62. Chang AM, Ho JC, Yan BP, Yu CM, Lam YY, Lee VW. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation--a real patient data analysis in a Hong Kong teaching hospital. *Clin Cardiol* 2013;36:280-5.
63. Lee S, Mullin R, Blazawski J, Coleman CI. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *PLoS One* 2012;7:e47473.
64. Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, et al. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clin Ther* 2014;36:2015-28 e2.
65. Canestaro WJ, Patrick AR, Avorn J, et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:724-31.
66. Chang CH, Yang YH, Chen JH, Lin LJ. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Taiwan. *Thromb Res* 2014;133:782-9.
67. Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:177-83.
68. You JH. Novel oral anticoagulants versus warfarin therapy at various levels of anticoagulation control in atrial fibrillation--a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 2014;29:438-46.
69. Ali A, Bailey C, Abdelhafiz AH. Stroke prophylaxis with warfarin or dabigatran for patients with non-valvular atrial fibrillation--cost analysis. *Age Ageing* 2012;41:681-4.
70. Líčeník R, Kurfürst P, Ivanová K. AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci; 2013.
71. Collaboration TA. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Canada: Guidelines International Network; 2009.
72. Graham DJ, Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131:157-64.
73. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, Hoxmark C, Falck P, Solli O, Jonasson C. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:28-36.
74. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;120:1813-9.

Přílohy

Příloha: AGREE checklist

Příloha A: Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017 Australian Stroke Foundation; kapitola 9 antikoagulační léčba AGREE II. nástrojem pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) ⁷¹.

Příloha B: Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017 Australian Stroke Foundation; kapitola 9 antikoagulační léčba Nástrojem k hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními) ^{71,72}

Příloha C: Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017 Australian Stroke Foundation; kapitola 9 antikoagulační léčba – Přijatelnost/použitelnost ^{71,72}

Příloha D: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha E: Prohlášení autorů o doplnění doporučení v oddílu Praktické informace

Příloha A

Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017 Australian Stroke Foundation; kapitola 9 antikoagulační léčba AGREE II. nástrojem pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) ⁷¹.

Hodnotitelé:

1. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D. – člen pracovního týmu
2. MUDr. Jiří Neumann – člen pracovního týmu
3. PhDr. Petra Búřilová, BBA – metodik
4. MUDr. Tomáš Nečas – metodik
5. MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D. – hlavní metodik

5 hodnotitelů přidělilo v **1. doméně** (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Hodnotitel 5	7	7	7	21
Celkem	35	35	35	105

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

5 hodnotitelů přidělilo v **2. doméně** (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21

Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Hodnotitel 5	7	7	7	21
Celkem	35	35	35	105

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

5 hodnotitelů přidělilo v **3. doméně** (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 2	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 3	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 4	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 5	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Celkem	35	35	35	35	35	35	35	35	280

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 280

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 40

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

5 hodnotitelů přidělilo v **4. doméně** (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21

Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Hodnotitel 5	7	7	7	21
Celkem	35	35	35	105

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

5 hodnotitelů přidělilo v **5. doméně** (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
Hodnotitel 1	7	6	6	7	26
Hodnotitel 2	7	6	6	7	26
Hodnotitel 3	7	6	6	7	26
Hodnotitel 4	7	7	7	6	27
Hodnotitel 5	7	7	7	7	28
Celkem	35	32	32	34	133

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 140

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 20

Celkové skóre pro doménu je: 94 %

5 hodnotitelů přidělilo v **6. doméně** (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	6	13
Hodnotitel 2	7	6	13

Hodnotitel 3	7	6	13
Hodnotitel 4	7	7	14
Hodnotitel 5	7	7	14
Celkem	35	32	67

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 70

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 10

Celkové skóre pro doménu je: 95 %

5 hodnotitelů přidělilo v **doméně Celkové hodnocení doporučeného postupu** následující skóre:

	Položka Celkové hodnocení	Doporučeno k používání v praxi	Celkem
Hodnotitel 1	7	ANO	7
Hodnotitel 2	7	ANO	7
Hodnotitel 3	7	ANO	7
Hodnotitel 4	7	ANO	7
Hodnotitel 5	7	ANO	7
Celkem	35	ANO	35

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 1 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 35

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 1 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 5

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.

Příloha B: Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017 Australian Stroke Foundation; kapitola 9 antikoagulační léčba Nástrojem k hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními) ^{71,72}.

Klinická otázka 1 a 2	Doporučený postup ASF	
	Ano	Nevím
		Ne
Celkově vzato, důkazy byly validní	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vzhledem k vyhledávací strategii je riziko, že byly opomenuty relevantní důkazy, nízké	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kritéria pro vyhledávání důkazů jsou explicitní	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prostředí a protokoly vybraných studií odpovídají zdravotní otázce	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Výsledky byly klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kritéria použitá pro hodnocení kvality a validity vybraných studií jsou uvedena odpovídajícím způsobem (typ studií, metody randomizace, udržení pacientů ve skupinách atd.)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Riziko uvedení neobjektivních důkazů je nízké	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Výsledky byly považovány za klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Když byla prováděna metaanalýza, statistické analýzy byly odpovídající. Byla analyzována senzitivita a testována heterogenita.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Koherence mezi důkazy a doporučeními	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Důkazy byly přímé. Pacienti a intervence ve studiích byli srovnatelné s těmi, na které byla zaměřena doporučení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Závěry byly podpořeny daty nebo analýzami; výsledky se shodovaly mezi studiemi. Pokud existoval nesoulad v datech, bylo provedeno a uvedeno posouzení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Závěry jsou klinicky relevantní. (Statistická významnost ne vždy znamená klinickou významnost)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Závěry vyvozené z dat ukazují na účinnost/neúčinnost intervence a doporučení je odpovídajícím způsobem napsáno	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Existuje zdůvodnění pro doporučení/nedoporučení intervence i přesto, že důkazy jsou slabé	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hierarchie síly důkazů je odpovídajícím způsobem popsána	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Celkově vzato, vědecká kvalita tohoto doporučení nepředstavuje riziko neobjektivity	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Síla důkazů přisuzovaných doporučení je odpovídajícím způsobem popsána a zdůvodněna	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Byla porovnána rizika s výhodami	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře		

Příloha C:

Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017 Australian Stroke Foundation; kapitola 9 antikoagulační léčba: Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost ^{71,72}

Klinická otázka 1 a 2	Doporučený postup ASF		
	Ano	Ne	Nevím
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře		

Příloha D.

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha E.

Prohlášení o konsenzu autorského týmu k doplnění informací a doporučení v oddílu Praktické informace

Na základě konsenzu autorského týmu byly doplněny informace a doporučení do oddílu Praktické informace. Autoři dospěli ke 100% konsenzu a doplnění považují za vysoce relevantní a aplikovatelné v klinické praxi v České republice. K závěrečnému textu nebyly žádné výhrady.

Příloha F.

Hodnocení KDP “Antikoagulační léčba v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky kardioembolické etiologie. Adaptovaný klinický doporučený postup” členy odborného a laického panelu

V položce “Celkové hodnocení doporučeného postupu” byl KDP hodnocen všemi členy panelu s celkovým skóre 7. Všemi členy panelu byl doporučen k používání v praxi bez výhrad.

Komentáře

Tvorba:

V autorském týmu není kardiolog, který je ale součástí odborného panelu (JS).

Je vhodné doplnění farmakoepidemiologické analýzy ve prospěch DOACs jako léčby první volby proti warfarinu, počet léčených pacientů a seznam cerebrovaskulárních center v ČR (MT).

Implementace:

Možnou překážkou implementace toho KDP může být preference DOAC v situaci, kdy to neumožňuje jejich schválená úhrada (JS).

Chybí kritéria pro monitorování a/nebo audit (JS).

Příloha G.

Pro tento klinický doporučený postup vypracoval Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky epidemiologickou analýzu z dat Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) v letech 2015 – 2017.

V letech 2015 – 2017 bylo v registru identifikováno celkem 159 344 pacientů s hlavní diagnózou I63. Z toho 16 946 pacientů s hlavní diagnózou I63 a zároveň některou z vedlejších diagnóz (I48, I35.9, Q21.1 nebo I33.0).

V letech 2015 – 2017 bylo celkem 14 088 pacientů s definovanou iCMP (83,1 %) léčeno antiagregancii (Anopyrin 46,1 %, 45,9 % a 42,5 %; Trombex 17,7 %, 17,4 % a 16,8 %) nebo antikoagulancii (Warfarin 53,7 %, 53,3 % a 55,2 %; Xarelto 6,1 %, 6,6 % a 6,3 %; Pradaxa 9,7 %, 10,2 % a 10,2 %; Eliquis 6,4 %, 7,5 % a 9,9 %).

Z celkového počtu 4 814 pacientů, kteří měli v roce 2017 diagnostikovanou definovanou CMP a zároveň byli v tomto roce léčeni některým z vybraných léčiv, byla nejčastější kombinací Warfarin a Anopyrin (10,6 % pacientů). Kombinace ale neznamena přímo duální terapii, ale mohlo se jednat také o terapii návaznou.

Z celkového počtu 4 814 pacientů, kteří měli v roce 2017 diagnostikovanou definovanou CMP a zároveň byli v tomto roce léčeni některým z vybraných léčiv, je 56,5 % žen a 43,5 % mužů. Průměrný věk u žen je o 5,7 roku vyšší než u mužů.

Nejvíce pacientů v přepočtu na 100 všech pacientů s definovanou CMP v roce 2017, kteří měli v roce 2017 vykázanou léčbu vybranými přípravky, bylo v Jihočeském kraji (88,4 %), Kraji vysočina (87,2 %), Zlínském kraji (87,0 %) a Libereckém kraji (85,6 %).