

# Antikoagulačná terapia u geriatrických pacientov s fibriláciou predsiení

Veronika Slezáková<sup>1</sup>, Zoltán Varga<sup>1</sup>, Mária Potočárová<sup>2</sup>, Michal Božík<sup>3</sup>, Andrej Dukát<sup>4</sup>,  
Ján Murín<sup>2</sup>, Miriam Petrová<sup>1</sup>, Martin Wawruch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

<sup>2</sup>I. interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika úrazovej chirurgie, Univerzitná Nemocnica Bratislava

<sup>4</sup>II. interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

**Cieľ:** Cieľom našej práce bolo hodnotiť využitie warfarínu u hospitalizovaných starších pacientov s fibriláciou predsiení (FP). Analyzovali sme preskripciu týchto liečiv vo vzťahu k rizikovým faktorom pre cievnu mozgovú príhodu (CMP).

**Metódy:** Preskripciu warfarínu sme hodnotili u 292 pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov s CHADS2 skóre  $\geq 2$  a bez kontraindikácií pre antikoagulačnú terapiu. Pacienti boli hospitalizovaní na geriatrických oddeleniach troch nemocníc v období 1. 1. 2008 až 31. 12. 2009. Porovnali sme výskyt rizikových faktorov pre CMP medzi pacientmi s predpísaným warfarínom a chorými bez antikoagulačnej liečby.

**Výsledky:** Warfarín bol predpísaný u 110 (37,7 %) chorých s FP. Z rizikových faktorov pre CMP boli s vyššou preskripciou warfarínu asociované kongestívne srdcové zlyhávanie ( $p = 0,039$ ), diabetes mellitus ( $p < 0,001$ ) a artériové vaskulárne ochorenie ( $p = 0,008$ ). Ženské pohlavie bolo spojené s významne nižšou preskripciou warfarínu ( $p = 0,010$ ). Nezistili sme významné rozdiely pri porovnaní hodnôt CHADS2 a CHA2DS2-VASc skóre medzi skupinami pacientov s predpísaným warfarínom a bez jeho preskripcie.

**Záver:** Starší pacienti s FP vyžadujú veľkú pozornosť z hľadiska preskripcie antikoagulačnej liečby, ktorá má u nich potvrdený prínos podobne ako v mladších vekových skupinách.

**Kľúčové slová:** starší pacienti, fibrilácia predsiení, cievna mozgová príhoda, warfarín.

## Anticoagulant therapy in geriatric patients with atrial fibrillation

**Objective:** The aim of our study was to evaluate the utilization of warfarin in elderly patients with atrial fibrillation (AF). We assessed the prescription of anticoagulants in relation to risk factors for stroke.

**Methods:** The utilization of antithrombotics was analyzed in 292 patients aged  $\geq 65$  years with a CHADS2 score  $\geq 2$  and without any contraindications for anticoagulant therapy. The patients were hospitalized at geriatric wards of three regional hospitals during a period from 1 January 2008 to 31 December 2009. We compared the frequency of risk factors for stroke between users and non-users of warfarin.

**Results:** Warfarin was prescribed in 110 (37.7 %) patients with AF. The risk factors for stroke associated with significantly higher warfarin prescription included heart failure ( $p = 0.039$ ), diabetes mellitus ( $p < 0.001$ ) and arterial vascular disease ( $p = 0.008$ ). Women were more frequently present in the group of warfarin non-users ( $p = 0.010$ ). We found no difference in the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in the groups of patients with and without warfarin prescription.

**Conclusion:** Elderly patients with AF require special attention regarding the prescription of anticoagulant therapy that, in elderly persons, is of proven benefit as it is in younger age groups.

**Key words:** elderly patients, atrial fibrillation, stroke, warfarin.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(1): 13–17

## Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je spojená s 5-násobne vyšším rizikom ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP). Incidencia CMP u chorých s FP vekom stúpa a u ľudí vo veku 80–89 rokov dosahuje až 36,2 % (1). Cievne mozgové príhody ischemického pôvodu spojené s FP majú nezriedka fatálne následky. Pacienti, ktorí ich prežijú, majú závažnejšie neurologické postihnutie a častejšie trpia recidívami ako pacienti s inými príčinami CMP. Štandardom prevencie CMP pri FP je dlhodobé podávanie perorálnych antikoagulancií. Avšak starší pacienti majú okrem zvýšeného rizika CMP aj vyššie riziko krvácaných

komplikácií antikoagulačnej liečby v porovnaní s mladšími vekovými skupinami (2). Preskripcia antikoagulancií u starších chorých s FP musí preto vychádzať z dôkladného zhodnotenia pomeru prínos/riziko (3).

Najčastejšie predpisovaným perorálnym antikoagulans ostáva v súčasnosti warfarín. Po zavedení novších molekúl (napr. dabigatranetexilát) do klinickej praxe sa jeho postavenie postupne mení. Randomizované kontrolované štúdie potvrdili benefity z antikoagulačnej terapie u pacientov s FP vo všetkých vekových skupinách (4, 5, 6). Pokles relatívneho rizika CMP je porovnateľný u mladších a starších dospelých ľudí. Vyššia in-

cidencia CMP u starších pacientov s FP je dôvodom väčšieho absolútneho benefitu z dlhodobej antikoagulácie práve v geriatrickej populácii (6). Pacienti s FP starší ako 75 rokov majú ročné riziko CMP  $> 4\%$ . Pri takomto riziku sa odporúča preskripcia perorálnych antikoagulancií, pokiaľ nie je prítomné vysoké riziko krvácania (3).

Napriek tomu, že prínos antikoagulačnej liečby u chorých s FP bol jednoznačne potvrdený, výsledky observačných štúdií hovoria o často poddimenzovanej preskripcii antikoagulancií predovšetkým u starších ľudí (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Nedostatočné používanie warfarínu pravdepodobne súvisí s obavami lekárov z je-

**Tabuľka 1.** CHADS2 skóre (EHRA, 2010)

| Rizikový faktor                                                                 | Body v skóre |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Kongestívne srdcové zlyhávanie / dysfunkcia ľK                                  | 1            |
| Hypertenzia                                                                     | 1            |
| Vek $\geq 75$                                                                   | 1            |
| Diabetes mellitus                                                               | 1            |
| CMP/TIA/tromboembolizmus                                                        | 2            |
| ľK – ľavá komora; CMP – cievna mozgová príhoda; TIA – tranzitný ischemický atak |              |

**Tabuľka 2.** CHA2DS2-VASc skóre (EHRA, 2010)

| Rizikový faktor                                                                 | Body v skóre |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Kongestívne srdcové zlyhávanie / dysfunkcia ľK                                  | 1            |
| Hypertenzia                                                                     | 1            |
| Vek $\geq 75$                                                                   | 2            |
| Diabetes mellitus                                                               | 1            |
| CMP/TIA/tromboembolizmus                                                        | 2            |
| Vaskulárne ochorenie                                                            | 1            |
| Vek 65–74                                                                       | 1            |
| Ženské pohlavie                                                                 | 1            |
| ľK – ľavá komora; CMP – cievna mozgová príhoda; TIA – tranzitný ischemický atak |              |

ho nevýhodných farmakologických vlastností. Warfarín má relatívne úzke terapeutické okno a vysokú interindividuálnu variabilitu účinku, preto je nutné pravidelné monitorovanie INR (international normalized ratio). Starší ľudia sú často polymorbídni, súčasne užívajú viac liekov, majú nižšiu adhérenciu k terapii. Napriek tomu, že warfarín je čoraz častejšie predpisovaný starším ľuďom, v literatúre sa v súčasnosti udáva nižší výskyt intrakraniálneho krvácania v porovnaní s minulosťou (3, 14). Zhodnotenie pomeru prínos/riziko a starostlivá úprava dávkovania s INR v terapeutickom rozmedzí 2,0–3,0 sú dôležitými opatreniami, ktoré pomáhajú minimalizovať riziko intrakraniálneho krvácania. Pre rozhodovanie o indikácii antikoagulačnej liečby u pacientov s FP boli vyvinuté skórovacie schémy CHADS2 a CHA2DS2-VASc, ktoré sú opísané v metodologickej časti tohto článku (15, 16). Novšie antikoagulanty (dabigatranetexilát, rivaroxaban) sa javia ako veľmi výhodné u chorých s FP. V porovnaní s warfarínom majú predvídateľný antikoagulačný účinok, nižší interakčný potenciál a nevyžadujú laboratorné monitorovanie. Podľa randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií majú pri vyššej

účinnosti nižšie riziko krvácaných komplikácií (17, 18, 19, 20). Pre potvrdenie ich bezpečnosti v geriatrickej populácii pri rutinnom používaní sú ešte potrebné údaje z klinickej praxe.

Cieľom našej práce bolo hodnotiť preskripciu antitrombotík vo vzťahu k rizikovým faktorom pre CMP v súbore hospitalizovaných geriatrických pacientov s FP.

## Pacienti a metódy

Na geriatrických oddeleniach v nemocniciach v Malackách, Nitre a Ilave bolo v období od 1. 1. 2008 až 31. 12. 2009 hospitalizovaných 1636 pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov. Z nich bola u 428 pacientov zaznamenaná FP v zdravotnej dokumentácii. Z týchto pacientov sme na základe exklúzyvnych kritérií vybrali 292 chorých, ktorí tvorili súbor našej retrospektívnej štúdie. Exklúzyvnými kritériami pri výbere chorých pre náš súbor boli:

- prítomnosť kontraindikácie pre liečbu warfarínom:
  - anamnéza hemoragickej cievnej mozgovej príhody;
  - demencia a psychózy;
  - vredové ochorenie gastroduodena;
  - hepatálne ochorenie.
- hodnota CHADS2 skóre  $< 2$  (pri tejto hodnote warfarín nie je jednoznačne indikovaný).

U každého pacienta sme zaznamenali vek, pohlavie, preskripciu warfarínu pri prepustení z nemocnice a prítomnosť rizikových faktorov pre CMP, ktoré sú súčasťou skórovacích schém CHADS2 a CHA2DS2-VASc. U každého chorého sme tiež vypočítali hodnoty CHADS2 a CHA2DS2-VASc skóre. Jedná sa o schémy určené na stratifikáciu rizika ischemickej CMP u pacientov s FP. Jednoduchšou schémou je CHADS2 skóre. Každému z rizikových faktorov (hypertenzia, vek  $\geq 75$  rokov, kongestívne srdcové zlyhávanie a diabetes mellitus) je pridelený 1 bod. V prípade CMP/TIA alebo tromboembolizmu (periférna embolizácia) v anamnéze sú pridelené dva body (tabuľka 1). Vyššia hodnota CHADS2 skóre korešponduje s vyšším rizikom CMP, nižšia je asociovaná s nižším rizikom CMP. CHADS2 skóre predstavuje vďaka svojej jednoduchosti ľahko zapamätateľný a vhodný algoritmus na úvodné a rýchle zhodnotenie rizika CMP. Pre komplexnejšie zhodnotenie rizika existuje

rozsiahly skórovací systém CHA2DS2-VASc, ktorý pridáva 2 body prekonanej CMP alebo TIA v anamnéze a veku  $\geq 75$  rokov (tabuľka 2). V porovnaní s CHADS2 skóre CHA2DS2-VASc zahŕňa aj ďalšie rizikové faktory, akými sú vek 65–74 rokov, artériové vaskulárne ochorenie (infarkt myokardu, periférne artériové ochorenie dolných končatín, prítomnosť aterosklerotického plátu v aorte) a ženské pohlavie (15, 16).

Pôvodne bola schéma CHADS2 použitá v odporúčaní z roku 2006 pre stratifikáciu pacientov s FP do skupín podľa rizika (21). Avšak podľa novších odporúčaní ESC stratifikácia na rizikové kategórie podľa CHADS2 skóre nemá dostatočnú prediktívnu hodnotu (3). Preto sa odporúča indikovať antikoagulačnú liečbu na základe prítomnosti jednotlivých rizikových faktorov pre CMP.

Súbor sme rozdelili na dve podskupiny podľa toho, či pacienti mali, alebo nemali predpísaný warfarín pri prepustení z nemocnice. Tieto skupiny sme porovnali z hľadiska výskytu rizikových faktorov pre CMP a tiež hodnotu CHADS2 a CHA2DS2-VASc skóre.

Údaje pre našu štúdiu boli čerpané z dokumentácie pacientov pri rešpektovaní etických princípov a zákona o ochrane osobných údajov.

## Štatistické metódy

Diskrétny znaky sme charakterizovali frekvenciou výskytu a percentuálnym zastúpením. Výskyt diskretných znakov sme medzi dvomi skupinami porovnávali pomocou Pearsonovho  $\chi^2$  testu v kontingenčných tabuľkách. Kontinuálne premenné sme vyjadrili ako priemer  $\pm$  smerodajná odchýlka. Normalitu rozdelenia početnosti sme testovali pomocou Kolmogorovho-Smirnovovho testu. Vzhľadom na negausovské rozdelenie sme kontinuálne znaky medzi dvomi skupinami porovnávali pomocou Mann-Whitneyho U testu. Všetky testy boli realizované na hladine významnosti  $\alpha = 0,05$ . Pre analýzy sme použili štatistický softvér SPSS for Windows, verzia 19 (IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

## Výsledky

V hodnotenom súbore ( $n = 292$ ) bol priemerný vek pacientov  $80,2 \pm 5,4$  rokov. Ženy prevažovali nad mužmi (194; 66,4% vs. 98; 33,6%). Nezistili sme významný rozdiel vo veku medzi ženami a mužmi ( $80,4 \pm 5,4$  vs.  $79,7 \pm 5,5$ ;  $p = 0,237$  podľa Mann-Whitneyho U testu). Pacienti užívali pri prepustení z nemocnice  $7,7 \pm 2,6$  liekov.

Warfarín bol pri prepustení z nemocnice predpísaný 110 (37,7%) pacientom. U ostatných 182 (62,3%) nebolo predpísané antikoagulans napriek tomu, že chorí hodnoteného súboru

**Tabuľka 3.** Hodnoty CHADS2 a CHA2DS2-VASc skóre u starších pacientov s fibriláciou predsiení ( $n = 292$ )

|                                                         | nemá antikoagulans ( $n=182$ ) | má antikoagulans ( $n=110$ ) | p     |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------|
| CHADS2                                                  | $3,3 \pm 1,1$                  | $3,4 \pm 1,3$                | 0,796 |
| CHA2DS2-VASc                                            | $5,2 \pm 1,4$                  | $5,2 \pm 1,3$                | 0,410 |
| p – štatistická významnosť podľa Mann-Whitneyho U testu |                                |                              |       |

**Tabuľka 4.** Distribúcia rizikových faktorov pre CMP u pacientov s fibriláciou predsiení v skupine chorých s predpísaným warfarínom a bez warfarínu (n=292)

| CHADS2/CHA2DS2-VASc            | nemá antikoagulans |             | má antikoagulans |             | p     |
|--------------------------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|-------|
|                                | n                  | % z n = 182 | n                | % z n = 110 |       |
| Kongestívne srdcové zlyhávanie | 67                 | 36,8        | 54               | 49,1        | 0,039 |
| Hypertenzia                    | 164                | 90,1        | 106              | 96,4        | 0,050 |
| Vek ≥ 75 rokov                 | 161                | 88,5        | 92               | 83,6        | 0,240 |
| Diabetes mellitus              | 56                 | 30,8        | 58               | 52,7        | 0,000 |
| CMP/TIA/tromboembolizmu        | 79                 | 43,4        | 33               | 30,0        | 0,022 |
| Vaskulárne ochorenie           | 24                 | 13,2        | 28               | 25,5        | 0,008 |
| Vek 65–74 rokov                | 21                 | 11,5        | 18               | 16,4        | 0,240 |
| Ženské pohlavie                | 131                | 72,0        | 63               | 57,3        | 0,010 |

CMP – cievna mozgová príhoda; TIA – tranzitný ischemický atak; p – štatistická významnosť podľa  $\chi^2$  testu

nemali kontraindikácie pre liečbu warfarínom. Priemerné hodnoty CHADS2 a CHA2DS2-VASc skóre v skupine chorých s preskripciou warfarínu a pacientov, ktorí neužívali warfarín, udáva tabuľka 3. V ďalšom hodnotení sme skúmali preskripciu warfarínu vo vzťahu k rizikovým faktorom CHADS2 a CHA2DS2-VASc skóre. Výsledky tejto analýzy uvádza tabuľka 4.

Z hodnotených rizikových faktorov pre CMP sme významne vyššiu preskripciu warfarínu evidovali v prípade kongestívneho srdcového zlyhávania a diabetes mellitus. Na druhej strane chorí s anamnézou CMP alebo TIA a ženy mali významne vyššie zastúpenie v skupine pacientov bez antikoagulačnej liečby.

## Diskusia

Do našej štúdie boli zaradení pacienti s FP bez kontraindikácií pre antikoagulačnú liečbu a s CHADS2 skóre  $\geq 2$ . Podľa odporúčaní ESC (European Society of Cardiology) je benefit z perorálnych antikoagulancií u takýchto pacientov jednoznačne potvrdený (3). V našej štúdii bol warfarín predpísaný u 110 (37,7%) chorých s FP. Aj napriek dokázanému prínosu antikoagulačnej terapie u chorých s FP, viaceré štúdie poukazujú na poddimenzovanú preskripciu warfarínu (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). V systematickej analýze 21 observačných štúdií Ogilvie a kol. (2010) identifikovali absenciu preskripcie perorálneho antikoagulancia u 19,0 až 81,3% pacientov bez kontraindikácií (9). Piccini a kol. (2012) nedávno publikovali rozsiahlu štúdiu z údajov poisteneckej databázy Medicare v USA. Zistili, že warfarín bol predpísaný u menej ako 60% pacientov, u ktorých bol indikovaný (10). Autori veľkej kohortovej štúdie vo Švédsku konštatovali signifikantný nárast preskripcie warfarínu u chorých s FP medzi rokmi 2002 až 2007. Napriek tomu sa v roku 2007 preskripcia perorálnych antikoagulancií pohybovala od 46 do 53%

(11). K dôvodom poddimenzovanej preskripcie antikoagulačnej liečby u starších chorých s FP patria najmä obavy lekárov z krvácania, non-adherencie pacienta, možné problémy so zabezpečením monitorovania počas terapie. Problémy s adherenciou k terapii môžu súvisieť aj s nedostatočnou edukáciou pacienta o prínosoch a rizikách antikoagulačnej liečby (22, 23). Z iných príčin možno spomenúť obavy lekárov z pádov u starších ľudí (24).

V období, z ktorého pochádza hodnotený súbor (2008–2009), bolo k dispozícii CHADS2 skóre, algoritmus CHA2DS2-VASc skóre bol publikovaný až v roku 2010 (15, 16). Nezistili sme významné rozdiely pri porovnaní hodnôt CHADS2 a CHA2DS2-VASc skóre medzi skupinami pacientov s predpísaným warfarínom a bez jeho preskripcie. Z výsledku možno usudzovať, že lekári pri rozhodovaní o indikácii liečby warfarínom brali do úvahy skôr samotné rizikové faktory ako skórovaciu schému.

Pozitívne hodnotíme významne vyššiu preskripciu warfarínu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním a u chorých s diabetes mellitus, ktorá je v súlade s odbornými odporúčaniami (3, 21).

Cerebrovaskulárne príhody v anamnéze boli významným prediktorom preskripcie warfarínu v mnohých štúdiách hodnotiacich preskripciu tohto farmaka u chorých s FP (25, 26, 27). V našej štúdii boli pacienti po prekonanej CMP alebo TIA paradoxne viac zastúpení v skupine s absenciou preskripcie warfarínu. Retrospektívny dizajn štúdie neumožňuje jednoznačne vysvetliť dôvody pre toto zistenie. Nízka preskripcia warfarínu u pacientov po prekonanej CMP alebo TIA pravdepodobne súvisí s percepciou rizika krvácania preskribujúcimi lekármi. Prekonaná ischemická CMP patrí medzi významné rizikové faktory pre krvácanie pri antikoagulačnej liečbe (27, 28).

V našom súbore sme zaznamenali nižšiu preskripciu warfarínu u žien. Ženské pohlavie predstavuje jeden z rizikových faktorov pre CMP u chorých s FP. Príčiny vyššieho rizika CMP u žien s FP nie sú známe. Observačné štúdie často dokumentujú nižšiu mieru používania warfarínu práve u žien (11, 12, 13). Na druhej strane v nedávno publikovanej kanadskej kohortovej štúdii pacientov s novodiagnostikovanou FP bola preskripcia perorálnych antikoagulancií významne vyššia u žien v porovnaní s mužmi. U žien bol napriek tomu zaznamenaný vyšší výskyt CMP (29). Pri určovaní rizika pomocou CHADS2 skóre sú ženy s jedným rizikovým faktorom pre CMP zaradené do skupiny s nižším alebo stredným rizikom bez jednoznačnej indikácie antikoagulačnej terapie. Komplementárne použitie CHA2DS2-VASc skóre, ktoré berie do úvahy aj ženské pohlavie, umožňuje lepšie identifikovať potrebu antikoagulačnej terapie práve v tejto rizikovej skupine (30).

V našej štúdii sme nezistili významný rozdiel v zastúpení chorých 75 a viac ročných medzi skupinami s predpísaným warfarínom a absenciou jeho preskripcie. Tieto výsledky naznačujú, že v prípade najstaršej skupiny starších pacientov obavy lekárov z krvácania prevyšujú uvedomenie si benefitu antikoagulačnej terapie. Napriek tomu, že vek  $\geq 75$  rokov je podľa CHA2DS2-VASc skóre jedným z hlavných rizikových faktorov pre tromboembolické príhody, utilizačné štúdie uvádzajú pokles preskripcie warfarínu s rastúcim vekom (13, 31). V štúdii Whitea a kol. (1999) užívalo warfarín 47% pacientov s fibriláciou predsiení vo veku 69–79 rokov, 24% chorých vo veku 80–89 rokov a iba 15% vo veku 90 a viac rokov (32). Obavy z nedostatočnej účinnosti warfarínu v staršej populácii nie sú odôvodnené. Absolútny prínos z antikoagulačnej terapie dokonca rastie so zvyšujúcim sa vekom, keďže incidencia tromboembolických príhod vekom stúpa (6).

Artériové vaskulárne ochorenie (prekonaný infarkt myokardu alebo periférne artériové ochorenie dolných končatín) je nezávislým prediktorom ischemickej CMP u pacientov s FP, čo potvrdili viaceré kohortové štúdie (33, 34, 35). Pacienti s vaskulárnym ochorením boli v našom súbore významne častejšie zastúpení v skupine chorých s predpísaným warfarínom, čo možno hodnotiť pozitívne. V starších odporúčaní ESC z roku 2006 bolo ochorenie koronárnych artérií klasifikované iba ako „slabší“ rizikový faktor a jeho prítomnosť nemala pre preskripciu antikoagulačnej liečby taký význam ako napríklad hypertenzia, diabetes alebo srdcové zlyhávanie (21).

## Záver

Starší pacienti s fibriláciou predsiení majú vysoké riziko ischemickej CMP. Warfarín predstavuje účinnú prevenciu tromboembolických príhod u týchto chorých. V našej štúdií bol warfarín predpísaný menej ako polovici pacientom napriek tomu, že súbor tvorili iba chorí, ktorí nemali kontraindikácie pre antikoagulačnú liečbu.

Srdcové zlyhávanie, diabetes mellitus a vaskulárne ochorenie boli asociované s vyššou preskripciou warfarínu v súlade so súčasnými odporúčaniami. Na druhej strane naše výsledky poukazujú na poddimenzovanú preskripciu antikoagulačnej terapie u žien.

Podľa CHA2DS2-VASc skóre je vek  $\geq 75$  rokov jeden z hlavných rizikových faktorov pre CMP. Napriek tejto skutočnosti v našej štúdií vyšší vek nemal vplyv na preskripciu warfarínu. Zistenia našej štúdie poukazujú na potrebu zvyšovania povedomia odbornej verejnosti o prínose perorálnych antikoagulantov u starších ľudí s FP.

*Podakovanie: Práca bola podporená grantom VEGA 1/0583/13. Ďakujeme*

*MUDr. Agáte Argalášovej, MUDr. Silvii Červenovej a Danielovi Klinovskému za pomoc pri zbere dát.*

## Literatúra

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1561–1564.
2. Shireman TI, Mahnen JD, Howard PA, a kol. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest.* 2006; 130: 1390–1396.
3. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY a kol. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
4. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, a kol. BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 493–503.
5. Singer DE, Chang Y, Fang MC, a kol. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 297–305.
6. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, a kol. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* 2009; 40: 1410–1416.
7. Tulner LR, van Campen JP, Kuper IM, a kol. Reasons for undertreatment with oral anticoagulants in frail geriatric

outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging.* 2010; 27: 39–50.

8. Lin LJ, Cheng MH, Lee CH, a kol. Compliance with anti-thrombotic prescribing guidelines for patients with atrial fibrillation—a nationwide descriptive study in Taiwan. *Clin Ther.* 2008; 30: 1726–1736.
9. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, a kol. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010; 123: 638–645.
10. Piccini JP, Mi X, DeWald TA, a kol. Pharmacotherapy in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012; 9: 1403–1408.
11. Carlsson AC, Wändell P, Sundquist K, a kol. Differences and time trends in drug treatment of atrial fibrillation in men and women and doctors' adherence to warfarin therapy recommendations: A Swedish study of prescribed drugs in primary care in 2002 and 2007. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 [Epub ahead of print].
12. Gage BF, Boechler M, Doggett AL, a kol. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke.* 2000; 31: 822–827.
13. Mahmud A, Bennett K, Okechukwu I, a kol. National underuse of anti-thrombotic therapy in chronic atrial fibrillation identified from digoxin prescribing. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64: 706–709.
14. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, a kol. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* 2005; 118: 612–617.
15. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, a kol. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
16. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, a kol. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137: 263–272.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
18. Bauer KA. Recent progress in oral anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Supl.1): 12–19.
19. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban—once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010; 159: 340–347.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, a kol. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981–992.
21. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, a kol. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: developed in collaboration with the European Heart

Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006; 114: 257–354.

22. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, a kol. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160: 41–46.
23. Decker C, Garavalia L, Garavalia B, a kol. Exploring barriers to optimal anticoagulation for atrial fibrillation: interviews with clinicians. *J Multidiscip Healthc.* 2012; 5: 129–135.
24. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, a kol. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006; 37: 1075–1080.
25. Agarwal S, Bennett D, Smith DJ. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation patients in the inpatient setting. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010; 10: 37–48.
26. Baczek VL, Chen WT, Kluger J, a kol. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2012; 13: 5.
27. Gage BF, Yan Y, Malligan PE, a kol. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713–719.
28. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, a kol. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
29. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E a kol. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA.* 2012; 307: 1952–1958.
30. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, a kol. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med.* 2012; 125: 603.
31. Yu HC, Tsai YF, Chen MC, a kol. Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke.* 2012; 7: 112–117.
32. White RH, McBurnie MA, Manolio T, a kol. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: adherence with guidelines in an elderly cohort. *Am J Med.* 1999; 106: 165–171.
33. Lin LY, Lee CH, Yu CC, a kol. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation – a nationwide database analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217: 292–295.
34. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, a kol. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; 141: 147–153.
35. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, a kol. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2012; 125: 826.

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2013

Článek přijat po přepracování: 27. 2. 2013

### Mgr. Veronika Slezáková

Ústav farmakologie a klinické farmakologie  
Lékařská fakulta Univerzity Komenského  
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava  
veronika.slezakova@fmed.uniba.sk