

Retrospektívna analýza krvácavých príhod a extrémnych INR v populácii zosnulých pacientov

Orsolya Hrubá¹, Lucia Žigová¹, Peter Jackuliak², Juraj Payer², Ján Kyselovič^{2, 3}, Andrea Gažová¹

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK, Bratislava

²V. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

³Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárneho lekárstva a farmácie, Košice

Cieľ štúdie: Retrospektívne vyhodnotiť výskyt nežiaducich účinkov perorálnej anti-koagulačnej liečby (warfarín vs. priame perorálne antikoagulanty – DOAK) u hospitalizovaných pacientov, ktorí zomreli počas hospitalizácie na vybranom klinickom pracovisku s dôrazom na analýzu hodnôt INR, podania antidota a charakter klinických komplikácií.

Metódy: V rokoch 2010 – 2022 bolo na V. internej klinike LF UK a UNB v Bratislave zaznamenaných celkovo 46 521 hospitalizácií, medzi nimi bolo 5 380 takých, ktoré skončili úmrtím pacienta. Z nich sme vybrali 461 pacientov, u ktorých sme identifikovali v liekovej anamnéze farmakoterapiu perorálnymi antikoagulantami (219 warfarínom, 242 DOAK). Na základe softvérovej analýzy dát sa hodnotili demografické údaje (vek, pohlavie), dĺžka hospitalizácie, laboratórne hodnoty (INR), krvácavé príhody a podanie antidota. Rozdiely medzi skupinami sa posudzovali pomocou t-testu, resp. neparametrických testov a chí-kvadrát testu ($p < 0,05$).

Výsledky: Pacienti liečení DOAK boli v priemere starší ($81,0 \pm 8,3$ vs. $78,5 \pm 8,3$ roka; $p < 0,05$) a mali dlhšiu hospitalizáciu ($8,8 \pm 9,5$ vs. $7,1 \pm 7,8$ dňa; $p < 0,05$). V skupine pacientov liečených warfarínom sme pozorovali výraznejšie kolísanie INR (max. 23,37) a vyšší výskyt komplikácií definovaných ako krvácanie alebo extrémne hodnoty INR (40,2% vs. 6,6% pri DOAK), čo si častejšie vyžadovalo podanie vitamínu K či protrombínového komplexu.

Záver: V sledovanom súbore pacientov sa výskyt nežiaducich účinkov javil nižší pri DOAK oproti warfarínu, avšak vzhľadom na retrospektívny dizajn a obmedzené populačné parametre ide o predbežné zistenia. Warfarín aj naďalej ostáva nenahraditeľnou voľbou pri niektorých indikáciách, no DOAK sa ukazujú ako vhodnejšia alternatíva pre starších polymorbídnych pacientov. Tieto pozorovania sú v súlade s dostupnou literatúrou, ktorá poukazuje na nižší výskyt krvácavých a iných nežiaducich účinkov pri DOAK, najmä v skupine starších pacientov s viacerými komorbiditami.

Kľúčové slová: antikoagulanty, warfarín, DOAK, INR, krvácanie.

Adverse effects of oral anticoagulant therapy in hospitalized patients

Aim of the study: To retrospectively evaluate the incidence of adverse effects of oral anticoagulant therapy (warfarin vs. direct oral anticoagulants – DOACs) in hospitalized patients who died during their hospital stay in a selected clinical department, with an emphasis on analyzing INR values, antidote administration, and the nature of clinical complications.

Methods: Between 2010 and 2022, a total of 46,521 hospitalizations were recorded at the 5th Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, and University Hospital Bratislava. Among these, 5,380 ended with the patient's death. Out of these, 461 patients were identified as having been treated with oral anticoagulants in their medication history (219 with warfarin, 242 with DOACs). Based on software-supported analysis of data, we evaluated demographic data (age, sex),

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

Použité postupy zodpovedajú princípom Helsinskej deklarácie a boli schválené etickou komisiou LF UK a UNB.

Conflict of interest and financial disclosures:

Autori prehlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov, ktorý by mohol ovplyvniť objektivitu prezentovaných výsledkov.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(3):134-140

<https://doi.org/10.36290/far.2025.054>

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 3. 5. 2025

PharmDr. Orsolya Hrubá

bondor2@uniba.sk

length of hospital stay, laboratory values (INR), bleeding events, and antidote administration. Differences between the groups were assessed using the t-test or non-parametric tests, and the chi-square test ($p < 0.05$).

Results: Patients on DOACs were on average older (81.0 ± 8.3 vs. 78.5 ± 8.3 years; $p < 0.05$) and had a longer hospital stay (8.8 ± 9.5 vs. 7.1 ± 7.8 days; $p < 0.05$). In the warfarin group, there was a more pronounced fluctuation of INR (max. 23.37) and a higher incidence of complications defined as bleeding or extreme INR values (40.2% vs. 6.6% in the DOAC group), which more often required administration of vitamin K or prothrombin complex.

Conclusions: In the studied cohort of patients, the incidence of adverse effects appeared to be lower with DOACs compared to warfarin. Warfarin remains indispensable in certain indications, yet DOACs are emerging as a more suitable alternative for elderly polymorbid patients, even considering the limitations of safety assessment through INR. These observations align with the available literature, which indicates a lower incidence of bleeding and other adverse effects with DOACs, particularly among older patients with multiple comorbidities.

Key words: anticoagulants, warfarin, DOAC, INR, bleeding.

Úvod

Antikoagulanciá ako podskupina antitrombotík sú liečivá, ktoré bránia nadmernej zrážanlivosti krvi tým, že spomaľujú alebo blokujú rôzne stupne koagulačnej kaskády (1). Využívajú sa v prevencii a liečbe tromboembolických stavov. Medzi ich terapeutické indikácie patria venózne tromboembolické príhody (VTE), prevencia tromboembolických komplikácií pri srdcových ochoreniach (fibrilácia predsiení ako najčastejšia arytmia u dospelých) (2), prevencia a liečba mozgovocievnych príhod, sekundárna prevencia infarktu myokardu (IM) a súvisiacich komplikácií (3, 4, 5, 6, 7, 8).

V klinickej praxi sa dlhé roky používal predovšetkým tradičný warfarín, ako je jediný zástupca skupiny antagonistov vitamínu K. V ostatných rokoch (od roku 2010) sa však stále viac dostáva do popredia v klinickej praxi novšia skupina liečiv – priame perorálne antikoagulanciá (DOAK) (DOAC – *direct oral anticoagulants*, niekedy označovaných aj ako NOAC – *novel oral anticoagulants*). Prvým liečivom z tejto skupiny, ktoré získalo oficiálne schválenie na klinické použitie, bol dabigatran etexilát (ďalej spomínaný v článku ako dabigatran – dabigatran etexilát sa po perorálnom podaní a absorpcii v tráviacom trakte metabolizuje v pečeni na aktívnu formu, ktorým je dabigatran). Pôsobí ako priamy inhibítor trombínu (faktora IIa), čím blokuje samotný záver koagulačnej kaskády, kde trombín premieňa fibrinogén na fibrín. Ďalšie DOAK, rivaroxabán, apixabán a edoxabán, účinkujú priamou inhibíciou faktora Xa, ktorý zabezpečuje premenu protrombínu na trombín. Blokováním tvorby trombínu sa výrazne obmedzuje tvorba fibrínových zrazenín. Najnovším zo skupiny DOAK

je betrixabán (2017) (9). Má špecifickú indikáciu na dlhodobú profylaxiu tromboembolizmu u hospitalizovaných pacientov s akútnymi internými ochoreniami, na Slovensku však zatiaľ nie je dostupný.

DOAK postupne zmenili farmakoterapeutické postupy tým, že ponúkajú jednoduchšie a bezpečnejšie alternatívy k warfarínu (10). Tieto látky sú schválené na prevenciu a liečbu viacerých tromboembolických stavov, najmä na prevenciu cievnej mozgovej príhody pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (bez stredne ťažkej až ťažkej mitrálnej stenózy) a venózne tromboembólie (VTE), a vo veľkých klinických štúdiách preukázali rovnako dobrú, v niektorých prípadoch aj lepšiu účinnosť v porovnaní s warfarínom (11). Medzi hlavné výhody DOAK patrí rýchlejší nástup účinku (kým warfarín účinkuje o niekoľko dní, DOAK pôsobia v priebehu hodín) a jeho kompenzácia, menej interakcií a najmä predvídateľnejšia farmakokinetika, ktorá znižuje potrebu rutinného laboratórneho monitorovania (10, 11).

Ďalšia praktická výhoda DOAK oproti warfarínu spočíva najmä v jednoduchšom dávko-

vaní (pri väčšine pacientov sa predpisuje fixná dávka). Všetky výhody a nevýhody oboch DOAK a warfarínu sú zhrnuté v Tabuľke 1 (12, 13, 14).

Práve pre svoje pozitívne vlastnosti sú dnes vo väčšine prípadov DOAK preferovanými liečivami, avšak niektoré klinické diagnózy stále vyžadujú liečbu warfarínom aj podľa najnovších terapeutických postupov. V prípade valvulárnej fibrilácie predsiení (forma fibrilácie predsiení, ktorá vzniká v prítomnosti významného ochorenia srdcových chlopní, najmä pri stredne ťažkej až ťažkej mitrálnej stenóze napr. reumatického pôvodu, alebo u pacientov s mechanickou srdcovou chlopňou) je indikovaná dlhodobá antikoagulačná liečba warfarínom (10). Podobne, v prípade prítomnosti mechanickej srdcovej chlopne alebo v prípade vrodenej chlopňovej chyby u pacienta ostáva warfarín jediným odporúčaným perorálnym antikoagulanciom (štúdia skúmajúca dabigatran u pacientov s mechanickými srdcovými chlopňami bola predčasne ukončená z dôvodu vyššej miery krvácania a tromboembolických komplikácií v ramene s dabigatranom) (15).

Tab. 1. Porovnanie výhod a nevýhod priamych perorálnych antikoagulancií (DOAC) a warfarínu (podľa Ktenopoulos et al., 2022) (14)

	Priame perorálne antikoagulanciá (DOAK)	Antagonisty vitamínu K (warfarín)
Výhody	vyššia účinnosť	vyšľachovaný pečeniou, vhodný pri CKD
	jednoduchšie dávkovanie	možnosť použiť u pacientov mechanickou chlopňovou náhradou
	o polovicu menej smrteľných krvácaní (intrakraniálnych) (12)	väzba na bielkoviny v krvi
	fixné dávky bez nutnosti monitorovania INR (v prípade potreby PT, aPTT, TT) (13)	
Nevýhody	použitie len pri nevalvulárnej AF	úzke terapeutické okno
	vyššia cena (liečba DOAK na tri mesiace je približne 20-krát drahšia ako terapia warfarínom)	nepredvídateľná odpoveď na dávku
		interakcie s liekmi a potravinami
		vyžaduje dôkladné monitorovanie INR
		kalcifylaxia (ukladanie vápniku v tepnách)

Nežiaduce účinky antikoagulačnej terapie

Riziko krvácania zostáva hlavným problémom pri každej forme antikoagulačnej liečby. Krvácavé stavy (najmä intrakraniálne krvácanie a gastrointestinálne krvácanie) môžu mať závažné následky na klinický stav pacienta. V randomizovaných štúdiách DOAK vykazujú nižšiu mieru intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom (10). Niektoré DOAK však môžu byť spojené s vyšším výskytom gastrointestinálneho krvácania (15, 16, 17), najmä u pacientov s komorbídnymi stavmi (chronické ochorenie obličiek), u pacientov so súbežnou protidoštičkovou terapiou a u pacientov s predchádzajúcimi gastrointestinálnymi problémami. Ohrozeným pacientom sú indikované lieky na ochranu žalúdka (napr. inhibítory protónovej pumpy), lebo zmierňujú riziko závažného krvácania (10).

Protilátky (antidotá) a stratégie zvrátenia nežiaducich účinkov

V prípade predávkovania warfarínom (na základe zvýšených hodnôt INR a prítomných krvácavých stavov) sa podáva intravenózný vitamín K (fytomenadión). Používa sa aj terapia koncentrátom protrombínového komplexu, ktorý rýchlo dopĺňa faktory zrážania závislé od vitamínu K. V prípade život ohrožujúcich stavov sa pristupuje ku krvnej transfúzii alebo k podaniu čerstvo zmrazenej plazmy (18).

Pri krvácavých stavoch spôsobených DOAK sa postupuje podľa typu účinnej látky, pričom na Slovensku je liekom voľby koncentrát protrombínového komplexu (19). Idarucizumab je špecifický fragment monoklonálnej protilátky, ktorý viaže dabigatran a takmer okamžite ruší jeho antikoagulačný účinok (20). Funguje ako protilátka so zložitou štruktúrou, ktorá pomocou špeciálneho väzbového miesta pre dabigatran disponuje výrazne vyššou afinitou, než má dabigatran k trombínu. V dôsledku toho sa dabigatran uvoľní z väzby na trombín a trombín sa môže okamžite zapojiť do koagulačných procesov (19). Andexanet alfa je modifikovaný rekombinantný proteín faktora Xa, ktorý viaže a sekvstruje inhibítory faktora Xa (21). Na Slovensku je dostupný od roku 2024 (registrovaný ako antidotum len pre rivaroxabán a apixabán).

Cieľ a hypotézy experimentálnej práce

Nami realizovaná observačná štúdia sa zameriavala na identifikáciu pacientov užívajúcich perorálnu antikoagulačnú liečbu. Informácie o užívaní jednotlivých antikoagulancií sme vyhľadávali v liekovej anamnéze, ako súčasť elektronického chorobopisu pacientov. Súbory pacientov sme rozdelili do dvoch skupín – pacienti užívajúci warfarín a pacienti užívajúci priame orálne antikoagulanty – DOAK. Následne sme analyzovali a porovnali demografické a klinické charakteristiky medzi oboma kohortami s cieľom štatisticky posúdiť rozdiely v možných nežiaducich účinkoch spojených s antikoagulačnou liečbou. Sledovali sme aj zmeny v užívaných typoch antikoagulancií u pacientov v priebehu 13 rokov. Štúdia bola schválená príslušnou etickou komisiou (Etická komisia LF UK a UNB). Pri získavaní a spracovaní patientskych dát bol dodržiavaný platný zákon o ochrane osobných údajov a všeobecné nariadenie o ochrane údajov (GDPR). Všetky údaje boli pred analýzou anonymizované a k identifikácii jednotlivých pacientov nedošlo. Databázu s anonymizovanými výsledkami analyzovali iba členovia výskumného tímu.

Našimi hypotézami pri tomto observačnom výskume boli:

- (1) pri liečbe warfarínom dochádza k väčšiemu kolísaniu hodnôt INR (vyššiemu rozptylu pri vyššej priemernej hodnote) v porovnaní s terapiou DOAK,
- (2) pacienti liečení warfarínom majú vyšší výskyt opísaných nežiaducich účinkov v porovnaní s pacientmi na DOAK a vyžadujú podanie antidota,
- (3) užívanie warfarínu postupne klesá v priebehu skúmaných rokov v dôsledku dostupnosti a preferencie DOAK.

Experimentálna časť

Súbor pacientov a dizajn štúdie

Štúdia sa uskutočnila na V. internej klinike LF UK a UNB v Bratislave. Z celkového počtu 46 521 hospitalizácií zaznamenaných v rokoch 2010 – 2022 bolo 5 380 ukončených úmrtím pacienta (priemerná nemocničná úmrtnosť 11,6 %). Do našej analýzy sme zahrnuli 461 pacientov, ktorí spĺňali nasledovné kritériá:

1. boli liečení perorálnymi antikoagulanciami (warfarín alebo DOAK) pred hospitalizáciou (údaj v liekovej anamnéze),
2. úmrtie nastalo počas daného pobytu v nemocnici,
3. mali dostupné ďalšie kľúčové údaje v elektronickej zdravotnej dokumentácii (vek, pohlavie, dĺžka hospitalizácie, hodnoty INR, prípadné krvácavé príhody, podanie antidota).

Zo 461 pacientov bolo 219 liečených warfarínom a 242 DOAK. Týmto výberom sme sa cielene zamerali na vysokorizikóvu skupinu, v ktorej došlo k úmrtiu počas hospitalizácie – cieľom bolo zistiť, či v tejto populácii pacientov možno pozorovať rozdiely v bezpečnostnom profile warfarínu a DOAK.

Metodika

Mali sme prístup k elektronickej dokumentácii pacientov hospitalizovaných na V. internej klinike v Bratislave od roku 2010 do roku 2022. Zdrojové údaje jednotlivých pacientov boli extrahované z interného nemocničného informačného systému, do ktorého sa od roku 2010 zaznamenávajú. Mali sme k dispozícii aj chorobopisy zomrelých pacientov s anonymizovanými osobnými údajmi.

Dáta sme spracovávali pomocou softvérových nástrojov RStudio a Python, s pomocou ktorých sa základné údaje z nemocničného informačného systému sa spojili s údajmi z chorobopisov. Tento postup umožnil odstrániť duplicitné záznamy a zachovať integritu dát. Konečná štruktúrovaná databáza bola zostavená v prostredí Microsoft Excel, kde sa pripravila na štatistickú analýzu a vizualizáciu.

Výsledný súbor dát obsahoval komplexný súbor premenných na úrovni pacienta:

- **demografické údaje:** vek, pohlavie, dĺžka hospitalizácie,
- **laboratórne hodnoty:** INR (*International Normalized Ratio*) a iné biochemické parametre,
- **antikoagulačná farmakoterapia v liekovej anamnéze:** warfarín, dabigatran, rivaroxabán, apixabán, edoxabán,
- **nežiaduce účinky:** krvácavé príhody (MKCH-10: T457, D683, I61, K92) a/alebo extrémne hodnoty INR,

■ **podanie antidota:** vitamín K, čerstvá plazma, protrombínový komplex, resp. špecifické antidotum (idarucizumab).

Štatistická analýza

Pacientov sme hodnotili pomocou štandardných štatistických metód na posúdenie významnosti výsledkov. Všetky štatistické analýzy sa realizovali v prostredí RStudio (balíky tidyverse a survival), Python (Statsmodels a SciPy). Microsoft Excel sa používal na vizualizáciu dát. V opisnej štatistike sme pri spojitých premenných (vek, dĺžka hospitalizácie, INR) uvádzali priemer a smerodajnú odchýlku (mean $\pm$ SD). Na porovnanie dvoch nezávislých skupín (napr. warfarín vs. DOAK) sme použili nepárový t-test za predpokladu normálneho rozdelenia a homogenity variancií, príp. Mannov-Whitneyho U test, ak tieto podmienky neboli splnené. Štatisticky významné boli výsledky s $p < 0,05$.

Výsledky

Základná analýza a charakteristika celého súboru hospitalizovaných pacientov

Analýza nemocničných dát odhalila, že z celkového počtu 46 521 hospitalizácií prevládali mierne ženy (23 952 oproti 22 569 mužom). Priemerný vek hospitalizovaných pacientov dosiahol $69 \pm 16,1$ roka, pričom muži boli v priemere mladší ($66,2 \pm 15,9$ roka) ako ženy ($71,7 \pm 15,9$ roka). Dĺžka hospitalizácie bola v oboch pohlavných skupinách rovnaká a predstavovala $6,5 \pm 6,7$ dňa.

Z hospitalizovaných pacientov bolo 41 141 prepustených v priemernom veku $67,9 \pm 16,34$ roka (muži $65,0 \pm 16,1$ roka; ženy $70,7 \pm 16,22$ roka) a priemernou dĺžkou hospitalizácie $6,4 \pm 6,2$ dňa.

Avšak 5 380 hospitalizácií skončilo úmrtím, z toho 2 580 u mužov a 2 800 u žien, čo predstavuje celkovú nemocničnú úmrtnosť 11,6%. Pomer úmrtí medzi mužmi a ženami bol približne 48% k 52% a nebol štatisticky významný ($p = 0,575$). Priemerný vek zomrelých bol $76,9 \pm 11,8$ roka (muži $74,5 \pm 11,9$ roka; ženy $79,1 \pm 11,22$ roka) a priemerná dĺžka hospitalizácie $7,8 \pm 9,3$ dňa (Tabuľka 2).

U zomrelých pacientov sa zistilo, že 2 414 z nich (45% z celkového počtu) užívalo lieky s antikoagulačným alebo antiagregačným účinkom. Z tohto počtu bolo 219 pacientov

liečených warfarínom a 242 priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAK) (Diagram 1).

Analýza pacientov s perorálnou antikoagulačnou terapiou v liekovej anamnéze

Následne sme sa zamerali na pacientov, ktorí boli liečení perorálnou antikoagulačnou terapiou pred hospitalizáciou, a rozdelili sme ich do dvoch skupín podľa užívaného liečiva: warfarín a DOAK.

V skupine pacientov užívajúcich warfarín ($n = 219$; 121 mužov, 98 žien) bol priemerný vek $78,5 \pm 8,3$ roka a priemerná dĺžka hospitalizácie $7,1 \pm 7,8$ dňa. V skupine pacientov s DOAK ($n = 242$; 117 mužov, 125 žien) bol priemerný vek vyšší ($81,0 \pm 8,3$ roka) a pacienti boli hospitalizovaní dlhšie (priemerne $8,8 \pm 9,5$ dňa). Rozdiely v priemernom veku a dĺžke

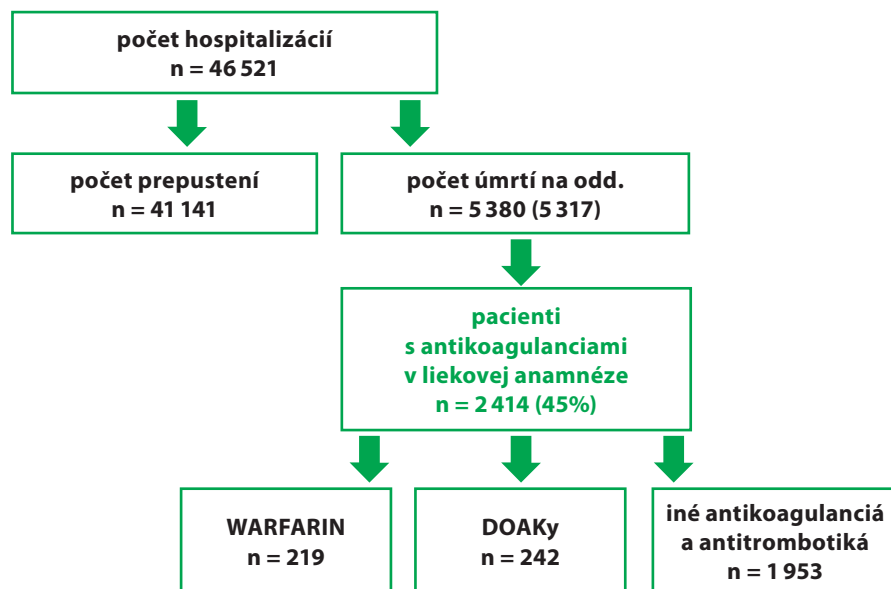
hospitalizácie medzi týmito dvoma skupinami boli štatisticky významné ($p = 0,00182$ pre priemerný vek; $p = 0,03956$ pre dĺžku hospitalizácie).

Tabuľka 3 uvádza najčastejšie diagnózy (podľa MKCH kódov), ktoré sa vyskytli u pacientov s antikoagulačnou liečbou. Srdcové zlyhávanie (I50) bolo najčastejšou diagnózou v oboch skupinách (146 prípadov pri warfaríne, 165 pri DOAK). Srdcový infarkt (I21, I22) sa vyskytoval zriedkavejšie (okolo 20 prípadov v každej skupine). Fibrilácia predsiení (I48) bola zaznamenaná u sedem pacientov s warfarínom a šesť s DOAK. Je však potrebné poznamenať, že v klinickej praxi sa fibrilácia predsiení, či už valvulárna, alebo nevalvulárna, často zahŕňa pod diagnózu srdcového zlyhávania, keďže samostatné MKCH kódy pre

Tab. 2. Zhrnutie hlavných charakteristík pacientov (priemer $\pm$ smerodajná odchýlka)

Charakteristika	Všetci	Muži	Ženy
Hospitalizovaní	46 521	22 569	23 952
Priemerný vek	$69,0 \pm 16,1$	$66,2 \pm 15,9$	$71,7 \pm 15,9$
<min; max>	<17; 101>	<17; 100>	<18; 101>
Priemerná dĺžka hospitalizácie	$6,5 \pm 6,7$	$6,5 \pm 6,7$	$6,5 \pm 6,7$
<min; max>	<0; 122>	<0; 122>	<0; 96>
Prepustení	41 141	19 989	21 152
Priemerný vek	$67,9 \pm 16,34$	$65,0 \pm 16,1$	$70,7 \pm 16,2$
<min; max>	<18; 102>	<19; 100>	<18; 102>
Priemerná dĺžka hospitalizácie	$6,4 \pm 6,2$	$6,3 \pm 6,2$	$6,5 \pm 6,3$
<min; max>	<0; 122>	<0; 105>	<0; 86>
Zomrelí	5 380	2 580	2 800
Priemerný vek zomrelých	$76,9 \pm 11,8$	$74,5 \pm 11,9$	$79,1 \pm 11,2$
<min; max>	<21; 101>	<24; 101>	<21; 101>
Priemerná dĺžka hospitalizácie	$7,8 \pm 9,3$	$8,0 \pm 11,9$	$7,5 \pm 9,1$
<min; max>	<0; 122>	<0; 122>	<0; 96>

Diagram 1. Schéma skúmaného súboru 2010 – 2022 (z celkového počtu pacientov sme mali k dispozícii 5 317 chorobopisov pre analýzu)



ňu neexistujú. Ďalšie diagnózy ako pľúcna embólia, mozgový infarkt a trombóza tepien sa vyskytovali menej často. Pri porovnávaní účinnosti warfarínu a DOAK sme sa zamerali na hodnoty INR z prvého odberu krvi po prijatí pacientov. Rozdiely v hodnotách INR medzi ženami neboli štatisticky významné, preto sme ich neuvádzali. Zistili sme, že priemerná hodnota INR bola výrazne vyššia u pacientov užívajúcich warfarín (3,40) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi DOAK (1,71; $p < 0,05$). Najnižšie namerané hodnoty INR boli v oboch skupinách porovnateľné (0,97 pri warfaríne a 0,91 pri DOAK), ale maximálne hodnoty boli vyššie pri warfaríne (23,37 oproti 6,28 pri DOAK). Rozptyl (variabilita) hodnôt INR bol taktiež signifikantne vyšší pri warfaríne (7,7) ako pri DOAK (0,71; $p < 0,05$) (Tabuľka 4).

Warfarín bol použitý na liečbu 219 pacientov. Ich priemerná hodnota INR pri prvom odbere krvi bola $3,4 \pm 2,77$ a do posledného odberu sa upravila na $2,34 \pm 1,42$. U 88 pacientov (40,2%) došlo k nežiaducim udalostiam alebo výraznému zvýšeniu INR, ktoré pri prvom odbere dosahovalo priemerne $6,0 \pm 3,6$. Z týchto 88 pacientov dostalo 59 aktívny zásah na zníženie alebo stabilizáciu INR, najčastejšie podaním vitamínu K, čerstvo zmrazenej plazmy alebo v ojedinelých prípadoch protrombínového komplexu.

DOAK boli použité na liečbu 242 pacientov. Priemerné hodnoty INR pri prvom odbere boli $1,71 \pm 0,83$ a pri poslednom $1,62 \pm 0,88$. Nežiaduce zvýšenie INR alebo iné nežiaduce udalosti boli zaznamenané u 16 pacientov (6,6%), pričom ich priemerné INR sa pohybovalo okolo 3,32 pri prvom a 2,14 pri poslednom odbere. Z nich osem dostalo antidotum, najčastejšie vitamín K, idarucizumab alebo protrombínový komplex.

Pri porovnaní oboch skupín sa zistilo, že v skupine s warfarínom sa vyskytlo podstatne viac prípadov zvýšeného INR alebo komplikácií ako v skupine s DOAK (40,2% oproti 6,6%). Pacienti s komplikáciami spôsobenými antikoagulačnou liečbou boli definovaní dvoma kritériami: zvýšenou hodnotou INR a/alebo prítomnosťou nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky boli kódované diagnózami MKCH-10: krvácanie z GIT (K92), stav krvácanosti zapríčinený antikoagulantami (D683), otrava antagonistami antikoagulantov (vitamín

K a iné koagulanty) (T457), ako aj vnútrolebkové krvácanie (I61).

V skupine pacientov s komplikáciami po liečení warfarínom bolo častejšie podané antidotum (67%, vitamín K, plazma alebo protrombínový komplex). Pacientom s komplikáciami po liečení s DOAK bolo antidotum podané v 50% prípadov, pričom išlo najmä o vitamín K a v dvoch prípadoch o špecifické antidotum idarucizumab (Tabuľka 5).

Graf 1 znázorňuje vývoj počtu pacientov liečených warfarínom a DOAK v období rokov 2010 až 2022. Zatiaľ čo počet pacientov užívajúcich warfarín sa v sledovanom období pohyboval relatívne stabilne (priemerne

okolo 16 pacientov ročne), počet pacientov liečených DOAK vykazuje narastajúci trend, pričom v roku 2022 dosiahol až 63. Celkový počet analyzovaných zomrelých pacientov predstavoval 5 317 (čo je počet softvérom „prečítaných“ chorobopisov z pôvodného počtu 5 380).

Graf 2 zobrazuje vývoj predpisovania jednotlivých typov DOAK (dabigatran, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) u pacientov podľa pohlavia v rokoch 2010 až 2022. Prvé použitie DOAK bolo zaznamenané v roku 2013, keď sa do liekovej anamnézy pacientov zaradil dabigatran a rivaroxabán. V nasledujúcich rokoch počet pacientov liečených

Tab. 3. Diagnózy ako indikácie na antikoagulačnú liečbu u sledovaných pacientov

Diagnóza	pacienti užívajúci warfarín (počet)	pacienti užívajúci DOAK (počet)
Srdcové zlyhávanie (I50)	146	165
Žiadna z uvedených diagnóz	63	70
Srdcový infarkt (I21)	18	11
Fibrilácia predsiení (I48)	7	6
Pľúcna embólia (I26)	2	2
Mozgový infarkt (I63)	2	7
Srdcový infarkt (I22)	2	2
Trombóza tepien (I74)	0	1
Trombóza, flebitída (I80)	0	0

Tab. 4. Charakteristika pacientov užívajúcich warfarín a DOAK

Charakteristika	pacienti užívajúci warfarín (n = 219)	pacienti užívajúci DOAK (n = 242)
Počet mužov	121	117
Počet žien	98	125
Priemerný vek	$78,5 \pm 8,3$	$81,0 \pm 8,3$
t-test (vek)*	$p = 0,00182$	
Dĺžka hospitalizácie	$7,1 \pm 7,8$	$8,8 \pm 9,5$
t-test (dĺžka hospitalizácie)	$p = 0,03956$	
INR	3,4	1,71
Minimum (INR)	0,97	0,91
Maximum (INR)	23,37	6,28
Rozptyl (INR)	7,7	0,71
t-test (rozptyl INR)*	$p = 0,000001$	

*t-test: realizovaný t-test pre nezávislé výbery – nepárový t-test

Tab. 5. Pacienti užívajúci warfarín, ich priemerné hodnoty INR, výskyt nežiaducich udalostí, resp. hlavne zvýšeného INR a spôsoby riešenia

	Pacienti užívajúci warfarín (n = 219)	Pacienti užívajúci DOAK (n = 241)
Priemerná hodnota INR (prvý odber)	$3,4 \pm 2,77$	$1,71 \pm 0,83$
Priemerná hodnota INR (posledný odber)	$2,34 \pm 1,42$	$1,62 \pm 0,68$
Nežiaduci účinok/zvýšené INR	88 (40,2%)	16
Priemerná hodnota INR (prvý odber)	$6,0 \pm 3,6$	$3,32 \pm 1,85$
Priemerná hodnota INR (posledný odber)	$2,9 \pm 1,9$	$2,14 \pm 1,13$
Zásah	59	8
Fytomenadión (vitamín K)	41	6
Čerstvo mrazená plazma	29	2
Protrombínový komplex	1	1

týmto antikoagulantami neustále rástol. Z grafu je zrejmy postupný nárast celkového počtu pacientov liečených DOAK v priebehu sledovaného obdobia. Spomedzi jednotlivých typov DOAK bol najvýraznejší nárast zaznamenaný pri apixabáne, ktorý v posledných rokoch výrazne prevládal. Používanie edoxabánu bolo minimálne a začalo sa až v roku 2021. Počet pacientov liečených dabigatranom a rivaroxabánom zaznamenal miernejší, no stabilný nárast.

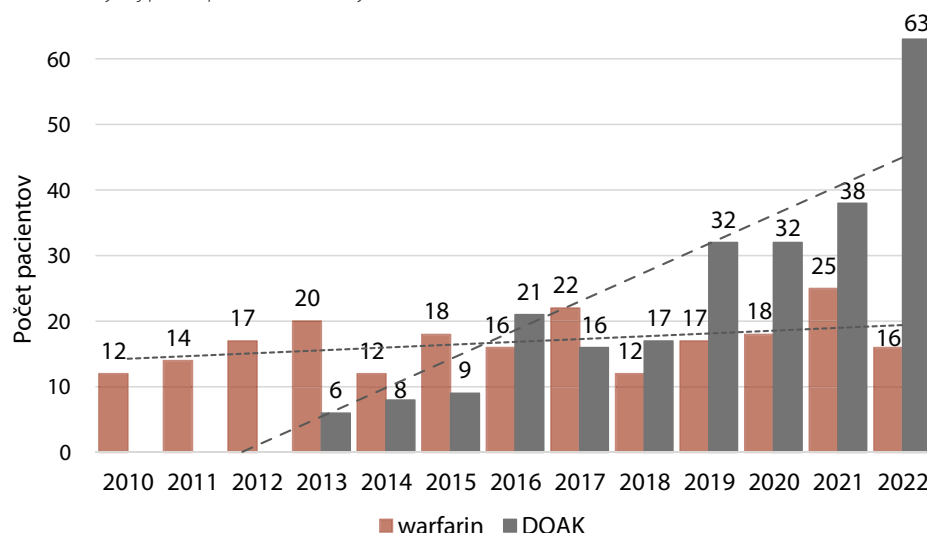
V rokoch 2010 až 2012 dominovalo predpisovanie warfarínu so 100% zastúpením u všetkých pacientov – v tom období ešte DOAK neboli dostupné/rozšírené na Slovensku. Pacienti s prvými registrovanými DOAK, dabigatranom a rivaroxabánom, sa vyskytli v roku 2013. V roku 2015 boli už aj pacienti liečení apixabánom. Podiel týchto troch typov DOAK sa postupne zvyšoval. Pacienti užívajúci edoxabán sa pridali v roku 2020. Na konci sledovaného obdobia warfarín predstavoval 20% z celkového počtu antikoagulačne liečených pacientov, zatiaľ čo DOAK dosiahli 80% (Graf 2).

Diskusia

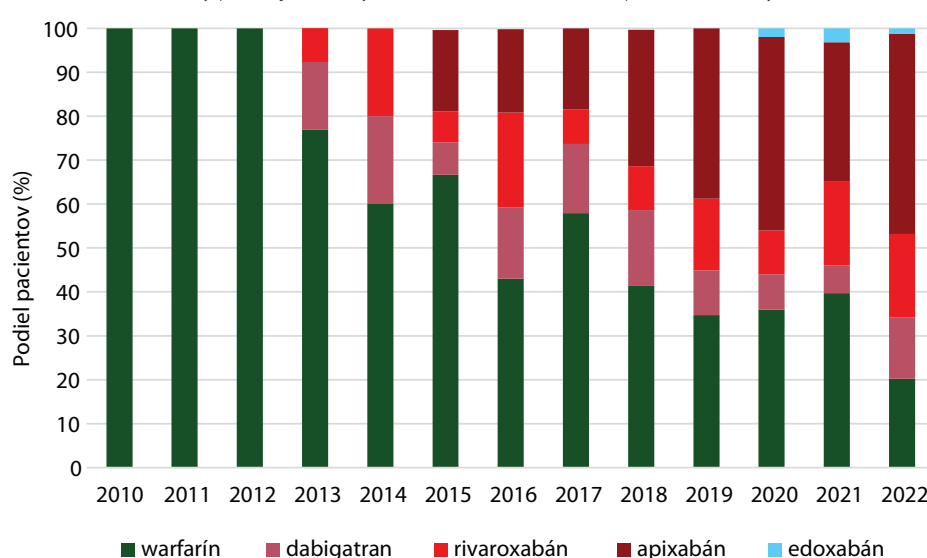
Táto retrospektívna analýza zahŕňajúca 46 521 hospitalizácií v období rokov 2010 až 2022 poskytuje pohľad na používanie perorálnych antikoagulantov (warfarín vs. DOAK) pred hospitalizáciou u pacientov, ktorí zomreli počas hospitalizácie na V. internej klinike v Bratislave ($n = 5\,380$, priemerná nemocničná úmrtnosť 11,6%). Priemerný vek hospitalizovaných bol $69 \pm 16,1$ roka, pričom muži boli v priemere mladší ($66,2 \pm 15,9$ roka) ako ženy ($71,7 \pm 15,9$ roka). Priemerný vek zomrelých bol $76,9 \pm 11,8$ roka, ženy zomierali signifikantne vo vyššom veku ako muži ($79,1$ vs. $74,5$ roka).

Analýzovali sme pacientov, ktorí mali v liekovej anamnéze uvedené liečivo zo skupiny antikoagulantov a antitrombotík. V skupine pacientov s prebiehajúcou perorálnou antikoagulačnou liečbou sme identifikovali 219 pacientov liečených warfarínom a 242 liečených DOAK. Pacienti s liečbou DOAK boli v priemere starší ($81,0 \pm 8,3$ roka) než pacienti liečení warfarínom ($78,5 \pm 8,3$ roka) a strávili v nemocnici dlhší čas ($8,8 \pm 9,5$ vs. $7,1 \pm 7,8$ dňa). Tieto rozdiely dosiahli štatistickú významnosť ($p < 0,05$) a pravdepodobne odrážajú nielen meniacu sa preskripciu, ale

Graf 1. Vývoj počtu pacientov liečených warfarínom a DOAK 2010 – 2022



Graf 2. Percentuálny podiel jednotlivých liečiv (warfarín a DOAK) počas sledovaných rokov



aj rozdielny klinický profil pacientov: starší, často multimorbídni jedinci sú častejšie indikovaní na liečbu DOAK, ktoré majú stabilnejší farmakokinetický profil a nižšie nároky na laboratórne monitorovanie (21).

Z hľadiska hodnôt INR boli priemerné hodnoty pri prvom odbere významne vyššie u pacientov liečených warfarínom (3,40 vs. 1,71 pri DOAK; $p < 0,05$), pričom maximálna nameraná hodnota INR v warfarínovej skupine dosahovala až 23,37. Táto vyššia variabilita (rozptyl 7,7 oproti 0,71 pri DOAK) podčiarkuje nutnosť dôsledného monitorovania terapie warfarínom, keďže nesprávne nastavenie dávky alebo interakcie s inými liekmi môžu viesť k riziku krvácania (22).

V prípade nežiaducich udalostí sme pozorovali výrazne vyšší podiel komplikácií v skupine s warfarínom (40,2%) oproti DOAK (6,6%). Tento rozdiel môže prameniť nielen z odlišných

farmakodynamických vlastností warfarínu, ale aj z častejších výkyvov INR. Aktívny zásah (napr. podanie vitamínu K, čerstvo zmrazenej plazmy či špecifických antidot) bol potrebný u 59 pacientov liečených warfarínom a ôsmich pacientov liečených DOAK. Napriek tomu, že pri DOAK bola celková miera komplikácií nižšia, pozorovali sme rastúci absolútny počet úmrtí s touto liečbou v priebehu sledovaného obdobia. Uvedený jav však odráža všeobecný nárast preskripcie DOAK a s tým súvisiacu rastúcu základňu pacientov.

Podobne ako uvádza rozsiahly prospektívny register GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation), ktorý zahŕňa viac ako 57 000 pacientov s fibriláciou predsiení, aj naše dáta potvrdzujú, že u starších a často kriticky chorých pacientov je manažment warfarínu náročnejší (23). Títo pacienti

mávajú spravidla viaceré pridružené ochorenia, ktoré môžu ovplyvniť farmakokinetiku a farmakodynamiku liečiv vrátane interakcií s jedlom a inými liekmi (napr. s kardiovaskulárnymi) (22). V praxi preto dochádza k čoraz častejšiemu nahradzaniu warfarínu novšími DOAK (24), ktoré vykazujú predvídateľnejší účinok a nižšiu potrebu monitorovania. Warfarín však naďalej zostáva dôležitou možnosťou liečby, najmä v špecifických indikáciách (napr. mechanické srdcové chlopne) alebo pri ekonomických a individuálnych obmedzeniach.

Limitácie

Keďže ide o jednocentrickú retrospektívnu štúdiu, rátame s určitým výberovým skreslením (selection bias). Aj keď priame perorálne antikoagulanciá (DOAK) nevyžadujú rutinné monitorovanie INR na rozdiel od warfarínu, na našom pracovisku bola analýza INR zavedená pri prijatí univerzálne pre všetkých pacientov ako prvý indikátor možnej koagulačnej dysbalancie. Zvýšená hodnota INR pri prijatí do nemocnice bola v aktuálnych štúdiách (21) spojená s vyšším rizikom úmrtia počas hospitalizácie, ako aj s vyššou úmrtnosťou v nasledujúcom roku. Tieto zistenia naznačujú, že aj pri DOAK môže byť INR klinicky významným prognostickým ukazovateľom. V chorobopisoch sme nenachádzali systematicky iné špecifické

koagulačné testy pre DOAK (napr. stanovenie anti-FXa).

Pri našej analýze sme boli obmedzení spôsobom kódovania diagnóz podľa MKCH-10. Konkrétne pri kóde I48 (fibrilácia predsiení) nedokážeme presne rozlíšiť valvulárnu od nevalvulárnej formy tejto arytmie a niektorí pacienti s fibriláciou sú pravdepodobne evidovaní pod diagnózou srdcového zlyhávania (I50). Podobne, v prípade kódovania stavov krvácania nemusí byť jednoznačné, či k nim došlo v priamej súvislosti s antikoagulačnou terapiou, keďže krvácanie mohlo súvisieť aj so sprievodnými ochoreniami či inými liekmi.

Z toho dôvodu nie je možné s úplnou istotou prisúdiť všetky krváčavé príhody priamo antikoagulačnej liečbe. Ďalším obmedzením je nedostatok podrobnejších klinických údajov, napr. o stave a funkcii srdcových chlopní (kód Z95.2 pre prítomnosť mechanickej chlopne, ktorý však nemusí byť uvedený ako hlavná či základná diagnóza pri hospitalizácii, a ďalšie diagnózy sme nepreskúmali podrobnejšie) alebo o detailnom hodnotení rizikových faktorov (napr. pomocou HAS-BLED skóre, ktoré odhaduje riziko závažného krvácania u pacientov na antikoagulačnej liečbe pre fibriláciu). Vzhľadom na retrospektívny charakter analýzy ani nie je možné potvrdiť kauzalitu pri komplikáciách.

V budúcnosti by pri možnosti využitia funkčnej metodiky tejto analýzy preto bolo prínosné doplniť nemocničnú dokumentáciu o ďalšie klinické a laboratórne parametre. Prostredníctvom toho by sme mohli presnejšie zhodnotiť, do akej miery bol práve použitý typ antikoagulancia zodpovedný za vznik pozorovaných komplikácií a aká bola jeho bezpečnosť a účinnosť v rôznych klinických situáciách.

Záver

Vo vysoko rizikovej skupiny zomrelých pacientov sa potvrdili naše východiskové hypotézy. Pacienti liečení warfarínom mali výrazne vyššie a viac kolísajúce hodnoty INR než pacienti užívajúci DOAK, čo súviselo s vyšším výskytom významných krváčavých komplikácií a častejšou potrebou podania antidot. Zároveň sme potvrdili postupný pokles podielu pacientov liečených warfarínom v klinickej praxi, pravdepodobne v dôsledku rastúcej preferencie a dostupnosti DOAK. Interpretácia výsledkov je však čiastočne limitovaná retrospektívnym charakterom štúdie, obmedzeným rozsahom dostupných kovariátov a skutočnosťou, že všetci analyzovaní pacienti počas hospitalizácie zomreli. Warfarín naďalej ostáva nenahraditeľným liekom v situáciách, v ktorých DOAK nie sú indikované (napr. mechanické chlopne), avšak vo väčšej časti ostatných prípadov sa DOAK javia ako bezpečnejšia alternatíva.

LITERATÚRA

- Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, et al. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013;1(2):83-97.
- Benjamin EJ, et al. Heart-Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
- Daiichi Sankyo Europe GmbH. Lixiana 15 mg filmom obalené tablety, Lixiana 30 mg filmom obalené tablety, Lixiana 60 mg filmom obalené tablety – Súhrn charakteristických vlastností. *adc.sk* Preprint at: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_sk.pdf (2015).
- Bayer AG. Xarelto 10 mg filmom obalené tablety – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_sk.pdf (2008).
- Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis 2.5 mg filmom obalené tablety, Eliquis 5 mg filmom obalené tablety – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_sk.pdf (2011).
- Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/pradaxa-110-mg-tvrde-kapsuly-638673.html#kap_9_0 (2008).

- Orion Corporation. WARFARIN ORION 3 mg – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/warfarin-orion-3-mg-758407.html#kap_10_0 (1989).
- PRO.MED.CS Praha. Warfarin PMCS 5 mg, Warfarin PMCS 2 mg – Súhrn charakteristických vlastností lieku. *adc.sk* Preprint at: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00832346.pdf> (2003).
- Almalki O. Betrixaban: An Oral Factor Xa Inhibitor. *Clin Res Trials*. 2017;3(6):1-4.
- Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 7;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559.
- Ruff CT, 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. *The Lancet* 2014;383(9921):955-62.
- Olexa Peter. Účinnosť a bezpečnosť nových antikoagulancií v reálnej klinickej praxi. *Kardiologická revue*. 2019;21(2):96-98.
- Burdova K. Prima perorální antikoagulancia Klin Farmakol Farm. 2015;29(4):138-143.
- Ktenopoulos N, Sagris M, Theofilis P, et al. Direct oral anticoagulants in patients on chronic dialysis and concomitant atrial fibrillation: A common clinical impasse. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 2022;14(3):21.

- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(13):1206-1214.
- 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(3):340-347.e1.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-1151.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
- Sedmina M. Súčasná možnosť akútnej reverzie antitrombotík v Slovenskej republike. *Anesteziológia a intenzívna medicína*. 2024;13(1):6-9.
- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(6):511-520.
- Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Idarucizumab for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(12):1131-1141.
- Suchy D, Poklopova Z. Lekové interakcie warfarínu s kardiovaskulárnymi liekmi. *Klin Farmakol Farm*. 2005;19(1):40-42.