

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 ohrozujúcich 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 sekvestruje 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. Súbor pacientov sme rozdelili do dvoch skupín – pacienti užívajúci warfarín a pacienti užívajúci priame orálne antikoagulačnú – 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 vysokorizikovú 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,