

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 jednocentrckú 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. Andexanet alfa 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.