

Priame perorálne antikoagulanciá a ich generiká pod lupou, alebo keď to isté je len podobné

P. Olexa

Súhrn

Selektívne priame inhibitory koagulačných faktorov, faktora Xa a trombínu (faktora IIa) predstavujú najväčšiu skupinu tzv. non-vitamín K dependentných perorálnych antikoagulancií (NOAK). Na rozdiel od konvenčných antagonistov vitamínu K majú preparáty zo skupiny NOAK potenciál vyššej účinnosti, bezpečnosti a jednoduchšieho použitia než konvenčné preparáty. Významne tak rozširujú naše možnosti medikamentóznej prevencie a liečby artériového a žilového tromboembolizmu. V odbornej verejnosti však často pretrvávajú tendencie nazerať na tieto lieky ako na homogénnu skupinu s rovnakými vlastnosťami a účinkami. Podobne nazerá lekárska verejnosť aj na generické preparáty rivaroxabánu, ktoré prichádzajú na trh v súčasnosti s ambíciou náhrady celej skupiny originálnych NOAK. Tento prehľadový článok predstavuje rozdiely medzi jednotlivými molekulami priamych antikoagulancií, a to jednak rozdiely v ich farmakokinetike a dynamike, ale predovšetkým rozdiely v ich účinnosti v jednotlivých skupinách pacientov a praktický dosah týchto rozdielov pre správny výber pacienta. Článok sa venuje aj rozdielom v procese registrácie originálnych preparátov a generík a potenciálnych rizík, ktoré z ich použitia pre účinnosť a bezpečnosť pacienta vyplývajú.

Kľúčové slová

direktne antikoagulanciá – generická preskripcia – originálne preparáty – rozdiely

Summary

Direct oral anticoagulants and their generics under scrutiny – if the same is similar only. Selective direct inhibitors of coagulation factors, predominantly factor Xa and thrombin represent the largest class of oral anticoagulants (NOAK). Compared to conventional vitamin K antagonists, NOAK molecules have the potential for higher efficacy, safety and ease of use. They significantly expand our possibilities for medical prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. However, there is often a tendency to view these drugs as a homogeneous group with the same properties and effects. Even generic rivaroxaban preparations, which are currently entering the pharma-market in Slovakia with the ambition of replacing the entire group of original NOAKs are perceived similarly. This review article presents the differences between the individual molecules of direct anticoagulants. It describes the differences in their pharmacokinetics and dynamics, their efficacy in different subgroups of patients and the practical impact of these differences for the correct choice of patient. The article also compares the differences in the process of legal approval of original oral preparations and their generics as well as the potential risks that arise from their use in terms of their efficacy and patient safety.

Key words

direct anticoagulants – generic drugs – original drugs – differences

ÚVOD

Zavedenie NOAK do praxe predstavuje jednu z najvýznamnejších inovácií kardiovaskulárnej terapie súčasnosti. Výsledky randomizovaných štúdií (RKŠ) porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť na skupine viac ako 80 tisíc pacientov preukázali významnú superioritu NOAK voči warfarínu predovšetkým vo výraznom zlepšení bezpečnosti takejto terapie. Prejavuje sa v signifikantnom znížení výskytu intrakraniálneho krvácania a závažných krvácaní [1–5]. V súčasnosti

sú NOAK aplikované už u miliónov pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (FP).

V súčasnosti sa nachádzame v období príchodu generického rivaroxabánu s ambíciou náhrady nielen originálu, ale celej skupiny NOAK. Stále sme svedkami toho, že odbornej verejnosti pretrvávajú tendencie nazerať na tieto lieky ako na homogénnu skupinu s rovnakými vlastnosťami, účinnosťou a bezpečnosťou. Mnohí kolegovia sa napriek takmer dekáde vzdelávacích seminárov

a ostatných podujatí stále pýtajú, či sú NOAK navzájom zameniteľné, a zameniteľné generickým rivaroxabánom. Tento prehľadový článok predstavuje rozdiely medzi jednotlivými molekulami priamych antikoagulancií. Rozdiely v ich farmakokinetike a dynamike, rozdiely v ich účinnosti, ako aj presah týchto odlišností do praxe, do procesu výberu a manažmentu pacienta.

Cieľom autora je jednoducho a stručne zodpovedať tieto otázky, osvetliť rozdiely medzi jednotlivými priamymi

antikoagulanciami aj s presahom týchto poznatkov do rutínnej praxe pre správny manažment pacienta s FP. Článok sa venuje i rozdielom v procese registrácie originálnych preparátov a generík, a potenciálnym rizikám, ktoré z aplikácie rozdielnych kritérií registrácie originálneho liečiva a generika môžu vyplývať.

I. SÚ VŠETKY DIREKTNÉ ANTIKOAGULANCIA KLINICKY ROVNAKÉ A NAVZÁJOM ZAMENITEĽNÉ?

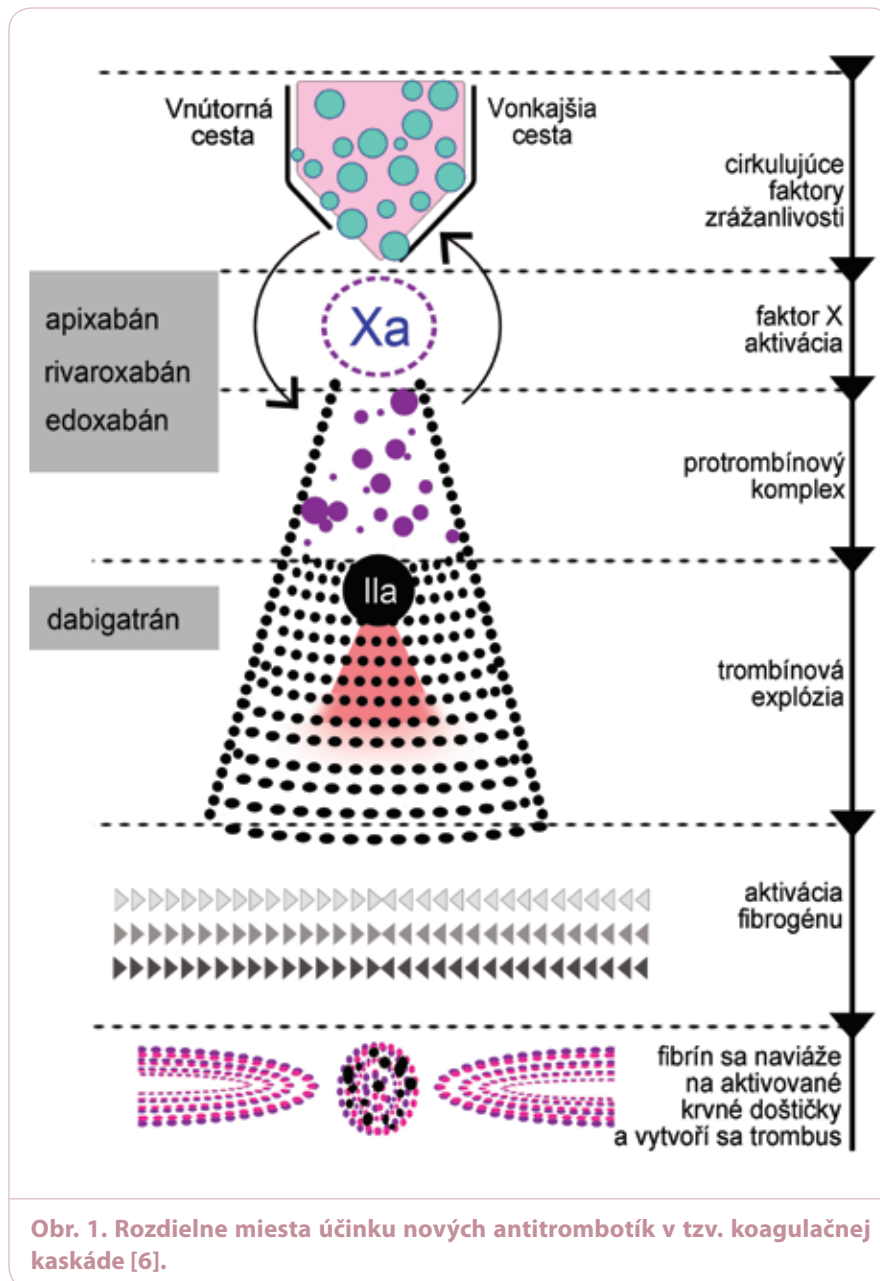
Na túto otázku je jednoznačná odpoveď – nie. Jednotlivé liečivá v tejto skupine tzv. NOAK sa významne líšia na viacerých úrovniach:

- rozdiely v mieste pôsobenia liečiv v tzv. koagulačnej kaskáde,
- rozdiely v dostupnosti antidóta,
- rozdiely vo farmakokinetike a farmakodynamike liečiv,
- rozdiely v spôsobe dávkovania jednotlivých preparátov,
- rozdiely v účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s warfarínom (výsledky RKŠ).

Rozdiely v pôsobení NOAK v koagulačnej kaskáde a dostupnosti antidóta

Prehľad pôsobenia NOAK v koagulačnej kaskáde ilustruje obr. 1. NOAK blokujú propagačnú fázu krvného zrážania na úrovni faktora IIa (dabigatran) a faktora Xa (tzv. xabány) [6].

Serínová proteáza faktor Xa má rozhodujúce postavenie a amplifikačný efekt v kaskáde procesov tvorby koagula. Výhodou blokády FXa je vysoká selektivita liečebného zásahu do koagulačnej kaskády. Tento enzým, na rozdiel od trombínu, nemá ďalšie funkcie, ktoré by mohli jeho blokádu negatívne ovplyvnené. Inhibítory FXa môžu pôsobiť nepriamo (fondaparín, idraparín) alebo priamo (tzv. xabány). V súčasnosti dostupné sú rivaroxabán, apixabán, edoxabán. Výhodou tejto skupiny blokátorov FXa je možnosť podania neselektívneho antidóta v prípade potreby odbúrania antikoagulačného účinku alebo predávkovania preparátom. Antidótom sú rekombinantné prípravky faktora Xa.



Obr. 1. Rozdielne miesta účinku nových antitrombotík v tzv. koagulačnej kaskáde [6].

Trombín je na rozdiel od FXa neselektívny – štiepi celý rad substrátov. Primárnym substrátom trombínu je fibrinogén, ktorý trombín premieňa na fibrín. Súčasne však štiepi, a tým aktivuje aj faktor V, VIII, XI, XIII, ba dokonca aj proteínové zložky niektorých receptorov na povrchu trombocytov. Z tzv. gatranov je u nás dostupný dabigatran, no v rôznych fázach klinického testovania sa nachádzajú ďalšie preparáty z tejto skupiny – melagatran, efegatran, inogatran, napsagatran a ďalšie. Dabigatran má selektívne antidótom, ktorým je idarucizumab dostupný aj na Slovensku.

Spoločnou vlastnosťou a výhodou všetkých štyroch zástupcov skupiny NOAK je perorálne podávanie, rýchly nástup a odznenie účinku, minimálne liekové interakcie a chýbanie nutnosti laboratórneho monitoringu koagulácie. Pravdepodobne preto sú lekármi vnímané ako „rovnaké“ liečivá.

Rozdiely vo farmakokinetike a farmakodynamike liečiv a význam pre pacienta

Hlavné farmakologické charakteristiky NOAK zobrazuje tab. 1. Z klinického hľadiska má pre prax mimoriadny význam

Tab. 1. Porovnanie hlavných farmakologických vlastností jednotlivých molekúl NOAK.

Parametre	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Dabigatran
Terapeutický cieľ	faktor Xa	faktor Xa	faktor Xa	trombín IIa
Prodrug	nie	nie	nie	áno
Biodostupnosť (%)	80–100*	~ 50	50–60	6–7
T _{max} (hod)	2–4	3	1–2	0,5–2
Polčas (hod)	5–13	8–15	6–11	12–14
Klírens obličkami ako aktívna látka (%)	33	27	55–60	> 80

poznanie času nástupu maximálnej sérovej koncentrácie (T_{max}), biologický polčas účinku lieku ($T_{1/2}$), stabilita účinnej koncentrácie liečiva s minimálnym kolísaním medzi minimálnou a maximálnou hladinou („though to peak ratio“) a forma exkrécie. Z tabuľky je zrejmé, že všetky štyri dostupné priame antikoagulanty majú biologický polčas účinku i nástup maximálnej koncentrácie v sére veľmi podobné (cca 12 hod a 3 hod). Významne sa však líšia v spôsobe exkrécie lieku. Dabigatran je takmer úplne vylučovaný obličkami (> 80 %), nasleduje edoxabán (50–60 %), a najnižšie percento renálnej exkrécie účinnej látky majú apixabán a rivaroxabán (30 %), u ktorých dominuje hepato-enterálna cesta exkrécie. Poznanie cesty exkrécie má mimoriadny klinický význam, pretože limituje podávanie liekov u pacientov s hepatopatiou, alebo nefropatiou. Poznanie farmakologických vlastností (biodostupnosti) je obzvlášť dôležité u rivaroxabánu, ktorý je treba užívať vždy s jedlom, resp. po jedle. Po užití lieku nalačno dochádza až k 30% poklesu jeho vstrebateľnosti v čreve, a tým i poklesu účinnosti. To má praktický význam u chorých s problematickým príjmom potravy – dyspepsiou, anorexiou, fragilitou s malnutríciou v starobe (voľit iný NOAK) [7]. Apixabán môže byť podávaný v plnej dávke u pacientov s poškodením obličiek až do klírensu kreatinínu eCrCl 30 ml/min, dabigatran je u chorých s hodnotou nižšou ako 30 ml/min. kontraindikovaný, u chorých s klírensom kreatinínu s eCrCl < 50 ml/min. je potrebné zváženie redukcie dávky.

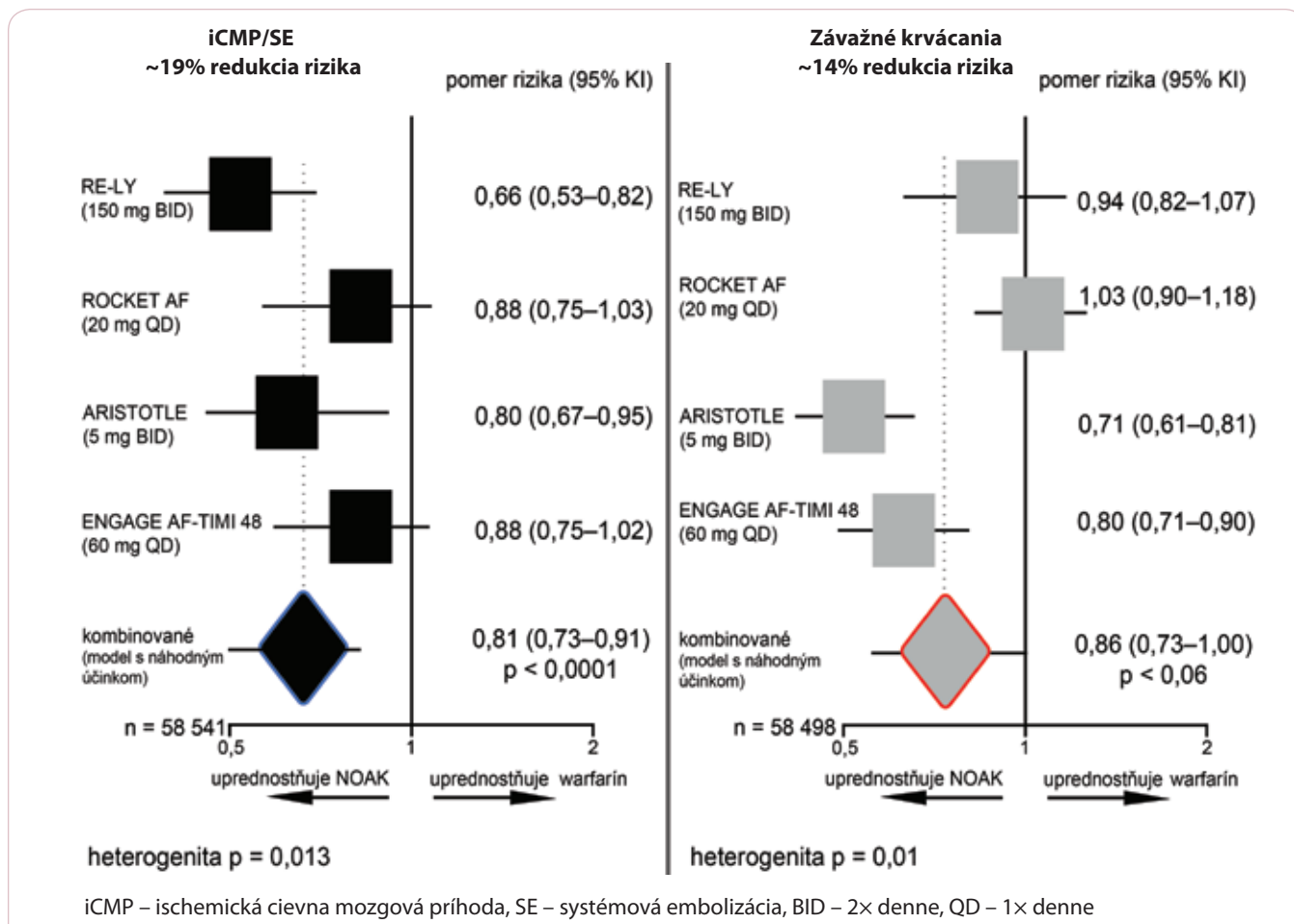
Rozdiely v účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s warfarínom (výsledky RKŠ)

Výsledky RKŠ porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť liečby s NOAK voči warfarínu jednoznačne preukázali významnú superioritu NOAK predovšetkým v bezpečnosti takejto terapie. Prejavila sa v signifikantnom znížení výskytu intrakraniálneho krvácania a závažných krvácaní [1–5]. Niektoré priame antikoagulanty predčia warfarín aj vo svojej účinnosti, t. j. v redukcii iCMB a systémovej embolizácie. Superiorita bola dokázaná pre dabigatran 150 mg, apixabán 5 mg. Non-inferiorita voči warfarínu pre ostatné NOAK. Výsledky známej metaanalýzy výsledkov jednotlivých RKŠ predstavuje obr. 2 [8,9]. V zjednodušenej forme predstavuje výsledky jednotlivých RKŠ i tab. 2 [9]. Na základe týchto výsledkov publikovala skupina geriatrov a ostatných špecialistov manažujúcich seniorov a združených do tzv. združenia FORTA v roku 2019 konsenzus, na základe ktorého v prvej línii odporúčajú všetkým seniorom podávanie apixabánu (trieda odporúčania A), všetky ostatné preparáty NOAK obdržali hodnotenie triedy FORTA B [10]. Dokument preferujúci liečbu apixabánom u chorých s FP vo veku nad 75 rokov vydala aj Európska kardiologická spoločnosť v roku 2018 [11]. Na základe rozdielov v účinnosti a bezpečnosti preparátov by sme mali preferovať apixabán, resp. dabigatran (predovšetkým v skupine seniorov nad 75 rokov). Pacienti v seniorском veku nie sú menšinou skupinou chorých s FP, naopak tomuto ochoreniu

dominujú. Potvrdzujú to poznatky z klinickej praxe nielen v zahraničí, ale aj na Slovensku. A to ako v skupine chorých hospitalizovaných pre FP, tak aj v skupine ambulantne liečených pacientov [12]. Náš prehľad vývoja liečby chorých s FP medzi rokmi 2012 a 2017 ukázal, že v ambulantnej praxi dosahuje podiel seniorov nad 65 rokov viac ako 95 %, percento chorých vo veku nad 75 rokov bolo viac ako 80 % [12,13]. Preto je výber optimálneho preparátu s najvyššou účinnosťou, ale i bezpečnosťou práve v tejto skupine chorých mimoriadne dôležitý (apixabán, dabigatran) [10,11].

Rozdiely v spôsobe dávkovania jednotlivých preparátov

O frekvencii podávania liečiva rozhodujú jeho chemické vlastnosti, väzba na plazmatické bielkoviny a pod. NOAK majú takmer zhodné farmakokinetické vlastnosti ($T_{1/2}$, C_{max} , T_{max}) ovplyvňujúce rýchlosť nástupu ich účinku, napriek tomu sa líšia frekvenciou užívania. Dabigatran a apixabán sa užívajú dvakrát denne, rivaroxabán a edoxabán jedenkrát denne. Pri absencii priameho vzájomného porovnania NOAK môže mať dávkovací režim významný vplyv na výber lieku. Aplikácia NOAK jedenkrát denne sa zvyčajne spája s výraznejším rozptylom medzi maximálnou a minimálnou koncentráciou liečiva. V oblasti maximálnych koncentrácií narastá riziko krvácania, v oblasti minimálnej koncentrácie riziko tromboembolizmu. Cieľom klinického výskumu je nájdenie optimálneho dávkovania v zmysle redukcie tohto tzv.



Obr. 2. Porovnanie účinnosti a bezpečnosti jednotlivých molekúl NOAK na základe výsledkov RKŠ [9].

Tab. 2. Prehľad a porovnanie hlavných výsledkov RKŠ jednotlivých NOAK dostupných v súčasnosti na slovenskom trhu.

	ARISTOTLE (apixabán)	RE-LY (dabigatran 150 mg)	RE-LY (dabigatran 110 mg)	ENGAGE-AF (edoxabán)	ROCKET-AF (rivaroxabán)
ÚČINNOSŤ (redukcia výskytu iCMP + SE)	↓ 21 % HR 0,79; p < 0,001 superiorita	↓ 34 % HR 0,66; p < 0,001 superiorita	↔ HR 0,91; p < 0,01 non-inferiorita	↑ HR 0,87; p = 0,08 non-inferiorita	↔ HR 0,88; p < 0,001 non-inferiorita, ITT analýza
BEZPEČNOSŤ (redukcia závažné a CRNM krvácania)	↓ 31 % HR 0,69; p < 0,001 superiorita	↔ HR 0,93; p = 0,31 non-inferiorita	↓ HR 0,8; p < 0,003 superiorita	↓ HR 0,8; p < 0,001 superiorita	↔ HR 1,04; p = 0,58 non-inferiorita

iCMP – ischemická cievna mozgová príhoda, SE – systémová embolizácia, CRNM – klinicky relevantné krvácanie, HR – hazard ratio, p – koeficient štatistickej významnosti, ITT – intention to treat, štatistická analýza.

peak-through kolísania a zachovania čo najstabilnejšej účinnej koncentrácie liečiva [14,15]. U edoxabánu 60 mg a rivaroxabánu 20 mg sa porovnávali režimy jedenkrát a dvakrát denne u pacientov s FP, a miera krvácania bola vyššia v sku-

pinách dvakrát denne. Preto bolo u nich zvolené dávkovanie jedenkrát denne. Toto dávkovanie je pre pacienta jednoduchšie, čo tiež mohlo mať pri výbere dávkovania význam. Avšak vynechanie jednej dávky pri tomto dávkovaní má vý-

znamne väčší vplyv na „nestabilitu“ anti-koagulácie. Svojím negatívnym efektom sa vyrovnalo vynechaniu až troch dávok pri dávkovaní 2x denne [14]. Iné štúdie však nepotvrdili zvýšenú adhérenciu chorých k liečbe 1x denne, naopak pri

režime 2× denne bola adherencia i dlhodobá perzistencia najlepšia [15,16]. Klinická skúsenosť i výsledky z tzv. real world registrov ukazujú, že dávkovacia schéma nie je rozhodujúcim faktorom determinujúcim zotrvanie pacienta na liečbe. Naznačujú, že adekvátne použitie pacienta o dôležitosti a význame liečby NOAK je tým faktorom, ktorý zaručuje optimálnu adherenciu a perzistenciu k liečbe pri oboch spôsoboch dávkovania a spôsob dávkovania liečiva nesmie byť hlavným kritériom výberu NOAK [16].

II. JE GENERIKUM SVOJIM ZLOŽENÍM A ÚČINKAMI ROVNAKÉ AKO ORIGINÁL?

Kým dôjde k registrácii originálnej molekuly a dostane sa do klinickej praxe, musí byť jej účinnosť a bezpečnosť preverená v množstve predklinických a klinických skúšaní. Až po predložení výsledkov vlastného výskumu môže byť liek výrobcovi úradne zaregistrovaný ako liečivo. Táto fáza klinického výskumu a registrácie trvá 10–13 rokov. Generické liečivo však nikdy nie je kópiou originálneho. Po skončení platnosti patentu tento obsahuje len informácie o vzorci účinnej molekuly, a základné informácie o jej výrobnom postupe. No neobsahuje žiadne údaje o skladbe pomocných a stabilizačných látok v liekovej forme (tablete a pod.). Výrobca generika teda často používa odlišné varianty samotnej účinnej látky – soli, izoméry, komplexy, deriváty a pod., a všetky ostatné zložky tablety volí individuálne. Preto sa generiká rôznych výrobcov môžu svojím zložením až výrazne líšiť. Výnimkou sú tzv. licenčné preparáty vyrábané po zakúpení licencie na výrobu originálnej molekuly, kedy sa vo výrobe využíva celý kompletný výrobný proces účinnej látky i ostatných pomocných látok v tablete zhodný s originálom – tu nie je vhodné používať termín generikum. Odlišnosti medzi originálom a generikom sú aj v charaktere a dĺžke procesu registrácie lieku. Generický liek napriek odlišnostiam od originálu podlieha procesu výrazne skrátenej a zjednodušenej

registrácie. Výrobca nemusí predkladať výsledky z vlastného klinického skúšania. Opiera sa o výsledky originálu, tieto údaje sú teda len odvodené a predpokladané. Skutočnú účinnosť generika v klinickej praxi neodrážajú. V žiadnej fáze registrácie nie je testovaná skutočná účinnosť a bezpečnosť „kópie“ voči „originálu“ z hľadiska liečby choroby, na ktorú je liečivo zamerané.

Jediná klinická štúdia, ktorej výsledky musí výrobca generika predložiť, je tzv. bioekvivalenčná štúdia realizovaná na zdravých dobrovoľníkoch. V nej výrobca dokladá, že farmakokinetické parametre generika (C_{max} , T_{max} , MEC, MTC a pod.) ležia v intervale 80–120% rozpätia parametrov originálnej molekuly. V takom prípade sú generikum a originál považované za bioekvivalentné (nie rovnaké!). Svojimi farmakologickými vlastnosťami sa pritom môžu líšiť až o 40 %. Tieto rozdiely vo farmakologických vlastnostiach originálu a generika niekedy nemajú veľký význam v praxi, je možné ich vykompenzovať napr. úpravou dávky a pod. (hypotenzíva, antiarytmiká, gastroprotektíva, a pod.), no v skupine antikoagulancií môžu rozhodovať o živote a smrti chorého. V porovnaní s overenými farmakologickými vlastnosťami originálu znamenajú vyššie hodnoty farmakokinetických parametrov nadmernú účinnosť liečiva – hrozí predávkovanie a zvyšuje sa riziko vzniku závažných krvácaní. Nízke hodnoty znamenajú nedostatočnú účinnosť liečiva – vzostup rizika vzniku iCMP, resp. SE. Aká je teda odpoveď na otázku zastupiteľnosti generického rivaroxabánu a ostatných xabánov, či dokonca dabigatranu? Áno, lacnejšie generikum je tu prirodzene preto, aby nahradilo „drahý“ originál. Originál však môže nahradiť iba vtedy, ak originál čo najviac približuje. Generický rivaroxabán však nie je generikom originálneho apixabánu, edoxabánu, a isto nie dabigatranu s úplne odlišným mechanizmom účinku. Snahy nahradiť odlišnú molekulu generickým rivaroxabánom nepokladáme za *lege artis* správny postup. Dôvody, prečo tomu tak nie je, sme predkladali v texte vyššie. V situáciách, keď je

zámena liečiv navzájom skutočne nutná (nová komorbidita, zmena stavu chorého, intolerancia lieku, alergia, a pod.), rozhoduje lekár špecialista. O zámene týchto liečiv, ktoré pre riziká vyplývajúce z nesprávneho výberu lieku a jeho dávkovania u konkrétneho chorého, nemôže rozhodovať lekárnik, ani praktický lekár. V prípade NOAK platí dvojnásobne staré známe: „Ak dvaja robia to isté, nebýva to to isté“ ...ba niekedy ani len podobné.

ZÁVER

Predložené údaje favorizujú non-vitamín K dependentné perorálne antikoagulanciá v zmysle vyššej bezpečnosti a predovšetkým vyššej účinnosti ako alternatívu klasickej antikoagulačnej liečby warfarínom u pacientov s FP. NOAK síce tvoria skupinu priamych antikoagulancií, ide však o nehomogénnu skupinu liečiv s rozličnými farmakologickými vlastnosťami, ktoré limitujú ich použitie v niektorých skupinách chorých (nefropatia, hepatopatia), ale predovšetkým svojou účinnosťou a bezpečnosťou. Apixabán je jediný NOAK, ktorý dosiahol superioritu v účinnosti aj bezpečnosti v porovnaní s warfarínom. Preto odborné dokumenty, ako je geriatrický tzv. FORTA konsenzus, ale aj dokumenty európskych kardiologických spoločností odporúčajú v najpočetnejšej skupine chorých s FP – u seniorov – preferovať apixabán, resp. dabigatran. Bezpečnosť a účinnosť originálneho lieku garantuje mnohoročný výskum a vývoj. NOAK sú navzájom nezameniteľné, a to predovšetkým pri generickej preskripcii. O eventuálnej zmene liečiva má rozhodovať špecialista. Pri výbere vhodného NOAK treba prihliadať na komorbidity pacienta a medicínu dôkazov liečiva, obzvlášť v rizikových populáciách pacientov. Zotrvanie na účinnej liečbe je zásadný faktor, bez ktorého sa prevencia tromboembolizmu stáva neúčinnou.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: prednášajúci/konzultant pre spoločnosti Pfizer, Bayer, spol. s r.o., Boehringer Ingelheim, Sandoz d.d. – organizačná zložka, Novartis Slovakia, Amgen Slovakia s.r.o.

Literatúra

- Kirchhoff 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; 38(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF–TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5): e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.
- Remková, A. Nové antikoagulancia. *Intern Med* 2010; 10(1): 34–38.
- Kreutz R. A clinical and pharmacologic assessment of once-daily versus twice-daily dosing for rivaroxaban. *Thromb Thrombolysis* 2014; 38(2): 137–149. doi: 10.1007/s11239-013-1029-2.
- Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues Raquel et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2019; 81: 209–214. doi: 10.1016/j.archger.2018.12.013.
- 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(9921): 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Pazan F, Collins R, Victor MG et al. A structured literature review and international consensus validation of FORTA labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging* 2020; 37(7): 539–548. doi: 10.1007/s40266-020-00771-0.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38(12): 860–868. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069.
- Dúbrava M, Németh F, Drobná T et al. Echo-kardiografia a fibrilácia predsiení u seniorov: údaje zo štúdie SAFIS. *Cardiology Lett* 2016; 26: 443–448.
- Olexa P, Habiňáková M, Koval Š. Vplyv ageizmu na správnosť indikácie antikoagulancií u seniorov s fibriláciou predsiení v práci kardiologickej ambulancie medzi rokmi 2012 a 2017. *Vnitr Lek* 2020; 66(8): e5–e11.
- Heidebuchel H, Vrijens B. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015; 17(4): 514–523. doi: 10.1093/europace/euu311.
- Agno W, Beyer-Westendorf J, Rubboli A. Once-versus twice-daily direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(13): 1325–1332. doi: 10.1080/14656566.2017.1361405.
- Raparelli V, Proietti M, Cangemi R et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017; 117(2): 209–218. doi: 10.1160/TH16-10-0757.

MUDr. Peter Olexa, PhD.

Kardiologická a interná ambulancia,
TOPCARE s.r.o., Košice
Klinika gerontológie a geriatrickej
LF UPJŠ a UN – Nemocnica
sv. Michala, a.s., Košice
polexa@post.sk