

Účinnosť a bezpečnosť priamych orálnych antikoagulancií i warfarínu u predsieňovej fibrilácie – údaje zo škandinávského registra

J. Murín

Souhrn

Zhodnotiť riziko vzniku náhlej cievnej mozgovej príhody/systémovej embolizácie (NCMP/SE) a riziko krvácania pri využívaní liečby priamymi orálnymi antikoagulanciami v porovnaní s warfarínom u pacientov začínajúcich s antikoagulačnou liečbou pri predsieňovej fibrilácii (PF). Kohorta škandinávskej štúdie (registra) zahrňovala 219 545 pacientov s PF (medián veku zaradených 74 rokov, 43 % žien, priemerná hodnota CHA₂DS₂-VASC skóre 3,3), ktorí započali s liečbou apixabánom, dabigatranom, rivaroxabánom alebo warfarínom v škandinávskych krajinách v období 1/2013 až 12/2016. Primárnymi cieľmi štúdie bol výskyt NCMP/SE a výskyt veľkého krvácania. Medián sledovania zaradených bol 9,7 (3,9–21,5) mesiacov pre NCMP/SE a 9,6 (3,8–21,3) mesiacov pre krvácanie. Pacienti začínajúci s liečbou apixabánom a warfarínom boli starší a mali vyššiu hodnotu CHA₂DS₂-VASC skóre ako pacienti začínajúci s liečbou dabigatranom a rivaroxabánom. Analýza pomocou „propensity score matching“ vytvorila tri podskupiny pacientov: 1. apixabán-warfarín (111 162 pacientov), 2. dabigatran-warfarín (56 856 pacientov) a 3. rivaroxabán-warfarín (61 198 pacientov). Relatívne riziká (RR) so zohľadnením istých parametrov sa vypočítali s použitím Coxovej regresie. Hodnota RR pre NCMP/SE v porovnaní s warfarínom bola 0,96 (95% CI 0,87–1,06) v prípade apixabánu, bola 0,89 (95% CI 0,80–1,00) v prípade dabigatranu a bola 1,03 (95% CI 0,92–1,14) v prípade rivaroxabánu. Hodnota RR pre výskyt veľkého krvácania pri liečbe v porovnaní s liečbou warfarínom bola 0,73 (95% CI 0,67–0,78) v prípade apixabánu, bola 0,89 (95% CI 0,82–0,97) v prípade dabigatranu a bola 1,15 (95% CI 1,07–1,25) v prípade rivaroxabánu. V tejto, počtom veľkej škandinávskej štúdií, u pacientov s PF, ktorí započali s orálnou antikoagulačnou liečbou, bol výskyt NCMP/SE podobný pri spustení liečby apixabánom, dabigatranom aj rivaroxabánom podskupine pacientov so spustením liečby warfarínom. Výskyt veľkých krvácaní bol nižší pri spustení liečby apixabánom a dabigatranom, ale bol vyšší pri spustení liečby rivaroxabánom v porovnaní so spustením liečby warfarínom.

Kľúčové slová

antikoagulácia – predsieňová fibrilácia – cievna mozgová príhoda – systémová embolizácia – krvácania

Summary

Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants and of warfarin in atrial fibrillation – data from Scandinavian registry. Using Scandinavian population-based registries, it is possible to assess the risk of stroke/systemic embolism (SE) and bleeding with direct oral anticoagulants compared with warfarin in anticoagulation-naïve patients with atrial fibrillation (AF). This cohort study included 219,545 AF patients (median age 74 years, 43% women, mean CHA₂DS₂-VASC score 3.3) initiating apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin in Scandinavian countries from 1/2013 to 12/2016. The primary endpoints were stroke/SE and major bleeding. The median follow-up times were 9.7 (3.9–21.5) months for stroke/SE and 9.6 (3.8–21.3) months for bleeding. Apixaban and warfarin initiators were older and had higher CHA₂DS₂-VASC scores, compared with dabigatran and rivaroxaban initiators. After propensity score matching, three cohorts were created: 1. apixaban-warfarin (111,162 patients), 2. dabigatran-warfarin (56,856 patients) and 3. rivaroxaban-warfarin (61,198 patients). Adjusted hazard ratios (HR) were estimated using a Cox regression. For stroke/SE, adjusted HRs against warfarin were 0.96 (95% CI 0.87–1.06) for apixaban, 0.89 (95% CI 0.80–1.00) for dabigatran and 1.03 (95% CI 0.92–1.14) for rivaroxaban. For major bleeding, the HRs against warfarin were 0.73 (95% CI 0.67–0.78) for apixaban, 0.89 (95% CI 0.82–0.97) for dabigatran and 1.15 (95% CI 1.07–1.25) for rivaroxaban. In this large Scandinavian study among AF patients initiating oral anticoagulation, those initiating apixaban, dabigatran and rivaroxaban had similar rates of stroke/SE to patients initiating warfarin. Rates of major bleeding were lower with apixaban and dabigatran and higher with rivaroxaban, each compared with warfarin.

Key words

anticoagulation – atrial fibrillation – stroke – systemic embolization events – bleeding

ÚVOD

Dnešné americké i európske Odporúčania zdôrazňujú v prvej línii prevencie náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP)

u pacientov s predsieňovou fibriláciou (PF) liečbu priamymi orálnymi antikoagulanciami (DOAC – direct oral anticoagulants) pred liečbou warfarínom [1–3].

Tieto odporúčania vychádzajú z výsledkov veľkých randomizovaných klinických štúdií, ktoré jasne preukázali vyššiu, event. podobnú účinnosť a osobitne

lepšiu bezpečnosť (menej krvácaní) DOACs liečiv v porovnaní s liečbou warfarínom [4–8]. No a nedávno podobné výsledky prezentovali aj registre či štúdie v reálnom živote (teda v klinickej praxi), t. j. preukázali vyššiu či podobnú účinnosť, a lepšiu bezpečnosť DOACs v porovnaní s liečbou warfarínom, avšak výsledky neboli vždy rovnako konzistentné [9–12]. Najväčšia, počtom zaradených, observačná štúdia, porovnávajúca účinnosť i bezpečnosť DOACs voči warfarínu, bola štúdia ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction In Stroke: Observational Pooled analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [11], kde sa preukázalo, že liečba rivaroxabánom bola v asociácii s významne zvýšeným rizikom veľkých krvácaní (t. j. problém bezpečnosti liečby) oproti liečbe warfarínom, ale liečba apixabánom, dabigatranom i rivaroxabánom bola v asociácii s významnou redukciou výskytu NCMP či systémových embolizačných (SE) príhod. Mnohé štúdie z reálneho sveta využívali hlavne databázu zdravotných poisťovní alebo využívali selektívne registre [9]. Ale vhodné by boli súbory neselektovaných pacientov aj z iných zdrojov, aby sa nadobudla lepšia generalizácia (zobecnenie) výsledkov pre rutinnú klinickú prax [13].

Tri severské európske krajiny (Dánsko, Nórsko a Švédsko) majú podobný univerzálny zdravotnícky systém, v ktorom rutinne pracovníci zadávajú údaje o pacientoch (príjem do nemocnice, ambulantné kontroly, predpis liekov a vitálne či zdravotné údaje) v registroch a v databázach [14–16]. Elektronický systém pritom v celej Škandinávii dovoľuje s údajmi pracovať a ich aj využívať. Údaje o pacientovi bývajú dlhodobé a nie je tu žiadna selekcia chorých (napr. vyradenie z registra a pod.). Tieto krajiny majú aj vynikajúco zabehnutú liečbu warfarínom, a preto porovnanie účinnosti a bezpečnosti antikoagulačnej liečby (warfarín vs. DOACs) je tu možné [17,18].

Cieľom škandinávskej štúdie bolo prešetriť a porovnať účinnosť i bezpečnosť orálnej antikoagulačnej liečby warfarínom vs. DOACs u pacientov s prítomnou

PF, ale ktorí antikoagulanciami doteraz nepotrebovali, a to vo veľkej a neselektovanej populácii zo Škandinávie. Štúdia má veľké počty pacientov, známe sú klinické prejavy zaradených, ako aj end-pointy štúdie, no a je možné realizovať i podskupinové analýzy.

METODICKÉ ÚDAJE

Zdroj údajov

- Danish National Patient Registry, Danish National Health Service Prescription Database, Danish Civil Registration system.
- Norwegian Patient Registry, Norwegian Prescription Database, National Population Register of Norway.
- Swedish National Patient Register, Swedish Prescribed Drug Register, Swedish Total Population Register, Swedish Cause of Death Register.
- údaje zo Škandinávského národného registra sú aj validizované, aby sa hodili k správne mu zhodnoteniu.

Akých pacientov do registra zaradili

Išlo o pacientov s PF, ktorí doteraz antikoagulačnú liečbu neobdržali, mali ≥ 18 rokov, liečení boli: apixabánom, rivaroxabánom, dabigatranom či warfarínom, v období 1. 1. 2013–31. 12. 2016.

Indexový dátum pre zaradenie do analýzy bol vtedy, keď pacient obdržal prvý raz orálnu antikoagulačnú liečbu. Pri zaradení pacienta do registra a sledovania musel mať pacient PF (zaznamenanú v období ≤ 5 rokov pred indexovým dátumom) alebo ≤ 60 dní po indexovom dátume. Diagnostické kódovanie v registroch v škandinávskych krajinách býva vysoko validizované, a pozitívne prediktívne hodnoty preto bývajú v rozsahu 89–97 % presnosti.

Nezaradení pacienti boli tí s mitrálnou stenózou alebo s mechanickými chlopňovými náhradami v uplynulých 5 rokoch, tiež pacienti s orálnou antikoagulačnou liečbou v období do 12 mesiacov pred indexovým dátumom. Iní nezaradení: prekonaná pľúcna embólia a hlboká venózna trombóza v období 6 mesiacov pred indexovým dátumom,

pacient s artroplastikou (bedrový či kolenný kĺb) v období 6 týždňov pred indexovým dátumom, antikoagulačná liečba (warfarín, priame trombinové inhibítory a priame inhibítory faktora Xa v posledných 12 mesiacoch pred indexovým dátumom), gravidita 9 mesiacov pred indexovým dátumom.

Dodávka orálnych antikoagulačných liekov

Pozorne bola sledovaná a zaznamenaná, a tiež bolo pozorne sledované aj užívanie liekov: rivaroxabán fixná dávka raz denne, dabigatran a apixabán vo fixných dávkach 2-krát denne, warfarín (dávkovanie evidovali a prepočítali podľa preskripcie balíčka s tabletami, no a ak sa nerobili kontroly INR, tak dávky denne prepočítavali podľa vekových stratifikácií, t. j. < 55 rokov, 55 až < 65 r, 65 až < 75 r, 75 až < 85 r a ≥ 85 r) [19].

Niektorí pacienti mali zmenenú antikoagulačnú liečbu alebo ju prerušili (bolo to evidované).

Komorbidity a iná farmakoterapia

Vstupné charakteristiky štúdiovej populácie boli známe už pred zaradením pacientov, podobne bola známa aj iná farmakoterapia zaradených.

End-pointy štúdie

Primárnym end-pointom (I° EP) bol zložený výskyt: NCMP (ischemickej alebo hemoragickej) alebo výskyt systémovej (nie v centrálnom mozgovom systéme) embolizácie – s potrebou akútnej hospitalizácie (t. j. s pobytom v nemocnici cez noc, niekedy kratšia, inokedy dlhšia hospitalizácia).

Primárnym bezpečnostným EP bol výskyt veľkého krvácania: intrakraniálneho, gastrointestinálneho, iného – s potrebou akútnej hospitalizácie (t. j. s pobytom v nemocnici i cez noc, kratším či dlhším).

Druhotné EP, vyžadujúce tiež akútnu hospitalizáciu s pobytom v nemocnici cez noc, kratším či dlhším pobytom: ischemická NCMP, hemoragická NCMP, intrakraniálne krvácanie a gastrointestinálne krvácanie.

VÝSLEDKY ŠTÚDIE

Charakteristiky zaradených

Zahrnutých do škandinávskej štúdie bolo spolu 219 545 pacientov: rameno apixabánovej liečby (71 585 osôb), rameno dabigatranové (31 209 osôb), rameno rivaroxabánové (37 580 osôb) a nakoniec i rameno warfarínové (79 171 osôb).

Isté charakteristiky zaradených: a) apixabán a warfarín bol indikovaný starším pacientom, ktorí mali i vyššie skóre CHA₂DS₂-VASc (oproti podskupinám osôb liečených dabigatranom a rivaroxabánom, b) apixabán a warfarín obdržali tiež častejšie pacienti s vyšším Charlsonovým indexom pre komorbiditu (skóre ≥ 3 , t. j. boli ťažšie chorí).

Poznámka: spomenutý index predikuje 10-ročné prežívanie osoby s komorbiditami (body skórovania závisia od veku, t. j. 50–59 r – 1 bod, 60–69 r – 2 body, 70–79 r – 3 body a ≥ 80 r – 4 body; prekonalý infarkt myokardu – prítomné chronické srdcové zlyhávanie – periférne arteriálne ochorenie – cerebrovaskulárna príhoda v minulosti – demencia, chronická obštrukčná choroba pľúc – ochorenie spojiva – vredová choroba gastrointestinálna – ochorenie pečene (mierne: 1 bod, stredne ťažké/ťažké: 3 body) – diabetes mellitus (nekomplikovaný: 1 bod, komplikovaný: 2 body) – hemiplegia (2 body) – stredne ťažká a ťažká chronická choroba obličiek (2 body) – solídny nádor (lokalizovaný: 2 body, metastatický: 6 bodov) – leukémia (2 body) – lymfóm (2 body) – AIDS (6 bodov), no teda každé ochorenie prídáva 1 bod, s výnimkou, ak sa pridávajú viaceré body [20].

Asi štvrtina a tretina liečených DOACs obdržala v úvode redukovanú dávku orálneho antikoagulancia. Medián sledovania pacientov v štúdií až po ich kontrolu stavu, alebo do end-pointu, či do úmrtia bol v rozsahu 9,6 až 9,9 mesiacov.

Incidencia príhod na 100 osobo-rokov (a ich 95% CI): pre NCMP/periférnu embolizáciu bola nasledovná: pri liečbe apixabánom (2,1 príhod s rozmedzím 2,0–2,2), pri liečbe dabigatranom (1,4 príhod s rozmedzím 1,3–1,5), pri liečbe rivaroxabánom (1,9 príhod s roz-

medzím 1,8–2,1) a pri liečbe warfarínom (1,9 príhod s rozmedzím 1,8–2,0).

Incidencia veľkých krvácaní na 100 osôb (a ich 95% CI) bola nasledovná: pri liečbe apixabánom (3,0 príhod s rozmedzím 2,9–3,2), pri liečbe dabigatranom (2,5 príhod s rozmedzím 2,3–2,6), pri liečbe rivaroxabánom (3,9 príhod s rozmedzím 3,7–4,1) a pri liečbe warfarínom (3,5 príhod s rozmedzím 3,4–3,6).

Vytvorenie 2 súborov pacientov s podobnými klinickými charakteristikami: súbor liečených DOACs a súbor liečených warfarínom

Zabezpečenie podobných súborov sa udialo štatistickou metódou „propensity score matching“ (ide o osobitné štatistické šetrenie). Vznikli tieto podsúbory: a) apixabán vs. warfarínový podsúbor (111 162 pacientov), b) dabigatran vs. warfarínový podsúbor (56 856 pacientov) a c) rivaroxabán vs. warfarínový podsúbor (61 198 pacientov). Proporcie pacientov so započatím antikoagulačnej liečby (a s podobnými charakteristikami ako tí liečení warfarínom, tzv. matching oboch skupín, t. j. DOACs vs. warfarín) bola nasledovná: apixabán (78 %), dabigatran (91 %), rivaroxabán (81 %).

Pár údajov o týchto podsúboroch: ženy (40–44 %), vek (medián: 72–75 r), Charlsonov index (≥ 3 : 25–27 %), predošlá ischemická NCMP (11–13 %), chronická obličková choroba (2–6 %), srdcové zlyhávanie (15–20 %), ischemická choroba srdca (19–24 %), hypertenzia (60–67 %), diabetes (14,5–17,5 %), chronická obštrukčná choroba pľúc (11–13 %), liečba: antiagregačná (34–38 %), blokátory renín-angiotenzín aldosterónového systému (42–48 %), betablokátory (68–72 %), statíny (32–35 %), antidiabetiká (10–12 %), furosemid (18–24 %), skóre CHA₂DS₂-VASc: priemer (2,2–3,4), 0–1 (15–22 %), 2–3 (40–44 %), ≥ 4 (34–45 %), HAS BLED (< 3: 70–75 %, ≥ 3 : 25–30 %).

Relatívne riziká (RR) pre I° EP v jednotlivých podsúboroch podľa liečby:

1. Podsúbor „apixabán vs. warfarín“:
a) výskyt prípadov NCMP či systé-

movej embolizácie – 1 088 v apixabánovej podskupine (incidencia 2,0 per 100 osobo-rokov) a 1 047 vo warfarínovej podskupine (1,95 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,96 (95% CI 0,87–1,06) v prospech liečby apixabánom.

b) Výskyt ischemickej NCMP – 883 v apixabánovej podskupine (1,63 per 100 osobo-rokov) a 1 031 vo warfarínovej podskupine (1,49 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 1,0 (95% CI 0,90–1,12).

c) Výskyt hemoragickej NCMP – 189 v apixabánovej podskupine (incidencia: 0,34 per 100 osobo-rokov) vs. 284 vo warfarínovej podskupine (0,41 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,81 (95% CI 0,64–1,01) v prospech apixabánovej liečby.

d) Výskyt prípadov systémovej embolizácie – 47 v apixabánovej podskupine (incidencia: 0,09 per 100 osobo-rokov) vs. 69 vo warfarínovej podskupine (0,1 per 100 osobo-rokov), na a príslušné RR: 0,85 (95% CI 0,56–1,30) je v prospech liečby apixabánom.

e) Výskyt prípadov veľkých krvácaní – 1 580 v apixabánovej podskupine (incidencia: 2,92 per 100 osobo-rokov) vs. 2 402 vo warfarínovej podskupine (3,52 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,73 (95% CI 0,67–0,78) je v prospech liečby apixabánom.

f) Výskyt intrakraniálneho krvácania – 328 v apixabánovej podskupine (incidencia: 0,6 per 100 osobo-rokov) vs. 614 vo warfarínovej podskupine (0,88 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,61 (95% CI 0,52–0,72) v prospech apixabánovej liečby.

g) Výskyt prípadov gastrointestinálneho krvácania – 645 v apixabánovom ramene (incidencia: 1,18 per 100 osobo-rokov) vs. 867 vo warfarínovom ramene liečby (1,25 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,79 (95% CI 0,70–0,90) v prospech liečby apixabánom.

2. Podsúbor „dabigatran vs. warfarín“:

- a) Výskyt prípadov NCMP či systémovej embolizácie – 559 v dabigatranovej podskupine (incidencia: 1,41 per 100 osobo-rokov) vs. 574 vo warfarínovej podskupine (1,66 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,89 (95% CI 0,80–1,00) v prospech liečby dabigatranom.
- b) Výskyt prípadov ischemickej NCMP – 478 v dabigatranovej podskupine (incidencia: 1,21 per 100 osobo-rokov) vs. 432 vo warfarínovej podskupine (1,25 per 100 osobo-rokov), na a príslušné RR bolo: 1,02 (95% CI 0,89–1,16).
- c) Výskyt prípadov hemoragickej NCMP – 62 v dabigatranovej podskupine (incidencia: 0,16 per 100 osobo-rokov) vs. 128 vo warfarínovej podskupine (0,37 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,43 (95% CI 0,32–0,59) v prospech dabigatranovej liečby.
- d) Výskyt prípadov systémovej embolizácie – 27 v dabigatranovej podskupine (incidencia: 0,07 per 100 osobo-rokov) vs. 29 vo warfarínovej podskupine (0,08 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,87 (95% CI 0,51–1,47) bolo v prospech dabigatranovej liečby.
- e) Výskyt prípadov veľkého krvácania – 1 014 v dabigatranovej podskupine (incidencia: 2,58 per 100 osobo-rokov) vs. 1 026 vo warfarínovej podskupine (3,0 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,89 (95% CI 0,82–0,97) bolo v prospech liečby dabigatranom.
- f) Výskyt prípadov intrakraniálneho krvácania – 131 v dabigatranovej podskupine (incidencia: 0,33 per 100 osobo-rokov) vs. 245 vo warfarínovej podskupine (0,7 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,48 (95% CI 0,39–0,59) bolo v prospech liečby dabigatranom.
- g) Výskyt prípadov gastrointestinálneho krvácania – 557 v dabigatranovej podskupine (incidencia: 1,4 per 100 osobo-rokov) vs. 362 vo warfarínovej podskupine (1,05 per

100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 1,4 (95% CI 1,23–1,60), bolo v neprospech liečby dabigatranom.

3. Podsúbor „rivaroxabán vs. warfarín“:

- a) Výskyt prípadov NCMP či systémovej embolizácie – 791 rivaroxabánovej podskupine (incidencia: 1,98 per 100 osobo-rokov) vs. 648 vo warfarínovej podskupine (2,07 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 1,03 (95% CI 0,92–1,14) bolo v neprospech liečby rivaroxabánom.
- b) Výskyt prípadov ischemickej NCMP – 614 v rivaroxabánovej podskupine (incidencia: 1,54 per 100 osobo-rokov) vs. 487 vo warfarínovej podskupine (incidencia 1,56 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 1,07 (95% CI 0,95–1,21) bolo v neprospech liečby rivaroxabánom.
- c) Výskyt prípadov hemoragickej NCMP – 179 v rivaroxabánovej podskupine (incidencia: 0,44 osobo-rokov) vs. 139 vo warfarínovej podskupine (0,44 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 1,03 (95% CI 0,82–1,29) bolo v neprospech rivaroxabánovej liečby. d) Výskyt prípadov systémovej embolizácie – 27 v rivaroxabánovej podskupine (incidencia: 0,07 per 100 osobo-rokov) vs. 36 vo warfarínovej podskupine (0,11 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,63 (95% CI 0,38–1,04) bolo v prospech liečby rivaroxabánom.
- e) Výskyt prípadov veľkého krvácania – 1 576 v rivaroxabánovej podskupine (incidencia: 3,99 per 100 osobo-rokov) vs. 1 136 vo warfarínovej podskupine (3,67 per 100 osobo-rokov).
- f) Výskyt prípadov intrakraniálneho krvácania – 292 v rivaroxabánovej podskupine (incidencia: 0,72 per 100 osobo-rokov) vs. 284 vo warfarínovej podskupine (0,9 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR: 0,83 (95% CI 0,71–0,98) bolo v prospech liečby rivaroxabánom.
- g) Výskyt prípadov gastrointestinálneho krvácania – 679 v rivaroxabánovej podskupine (incidencia: 1,7 per 100 osobo-rokov) vs.

416 vo warfarínovej podskupine (incidencia: 1,33 per 100 osobo-rokov), no a príslušné RR 1,38 (95% CI 1,22–1,56) bolo v neprospech liečby warfarínom.

POSOLSTVO

V tejto veľkej škandinávskej štúdiu u pacientov s prítomnou PF, ktorí vstupovali do orálnej liečby antikoagulantami (apixabánom, dabigatranom, rivaroxabánom, warfarínom), sa preukázali nasledovné skutočnosti:

1. všetky 4 antikoagulačné prístupy podobným spôsobom redukovali výskyt „cievnych–mozgových príhod i príhod so systémovou embolizáciou“;
2. výskyt príhod veľkých krvácaní bol nižší pri liečbe apixabánom i dabigatranom (oproti liečbe warfarínom), ale bol vyšší pri liečbe rivaroxabánom (oproti liečbe warfarínom),
3. výskyt prípadov intrakraniálnej hemoragie bol pri liečbe DOACs (apixabánom, dabigatranom a rivaroxabánom) nižší než pri liečbe warfarínom, ale
4. liečba dabigatranom a rivaroxabánom má vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s liečbou warfarínom.

Nižší výskyt intrakraniálneho krvácania je zrejme „DOAC triedovým efektom“, lebo sa to preukázalo nielen v randomizovaných klinických štúdiách, ale i v registroch populácií [4–6,21].

Zdá sa, že táto škandinávska veľká štúdia (tzv. observačná štúdia), zameraná na chorých s PF, hlavne na účinnosť i bezpečnosť orálnej antikoagulačnej liečby (DOACs, warfarín), ktorá zahrnuje asi 220 000 pacientov (doteraz bez zahájenia antikoagulačnej liečby) – je jednou z najväčších takýchto štúdií vo svete – a jej výsledky majú teda dosah na výber správnej liečby u týchto chorých. A to i práve preto, že škandinávske registre bývajú vysokej kvality, sú dobre kontrolované, majú dlhodobé sledovanie zaradených a údaje bývajú kompletne validizované. A tiež kvalita zdravotnej starostlivosti o pacientov je v Škandinávii vysoká, a to dlhodobo – je sa tu čo

poučiť i pre nás [21–24], osobitne v akceptácii aj liečby pomocou DOACs.

Doteraz najväčšou observačnou štúdiou v tejto oblasti (warfarín vs. DOACs, pacienti s PF) bola štúdia ARISTOPHANES [11] (Anticoagulants for Reduction In Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients), ktorá sa vykonala v USA (Medicare Database): v tejto štúdii spomenuté liečivá DOACs mali oproti warfarínom liečených nižší výskyt príhod NCMP a aj príhod systémovej embolizácie. V škandinávskej štúdii bola i liečba warfarínom výborná (v porovnaní s DOACs rovnako redukovala aj príhody NCMP i systém embolizácie). Iste sa to dá vysvetliť niekedy aj inými charakteristikami pacientov v oboch súboroch, ja tu len chcem zdôrazniť tú skutočnosť, že v prípade podávania warfarínu v Škandinávii, sú chorí sledovaní podrobne pomocou INR hodnôt – a i to je asi vysvetlením rozdielneho efektu liečby warfarínom (oproti iným štúdiám, kde tak podrobné sledovanie intenzity liečby warfarínom nebýva). Ale obe štúdie potvrdili lepšiu bezpečnosť liečby DOACs (vs. warfarín) – lebo u DOACs bol nižší výskyt veľkých hemoragických príhod.

Je možné uvažovať aj o istých obmedzeniach analýzy škandinávskej štúdie:

- a) Pacienti, ktorí započali liečbu apixabánom a warfarínom boli v škandinávskej štúdii starší a mali preto i viacej komorbidít, než tomu bolo u pacientov, ktorí iniciovali liečbu dabigatranom alebo rivaroxabánom.
- b) Selekcija výberu liečby DOACs počas štúdie závisela na lekárovi, ktorý sa o chorého staral.
- c) PF u pacientov s mechanickou chlopňovou náhradou alebo s mitrálnou stenózou – títo v registri neboli zaradení.
- d) Zaradili len pacientov s PF dokumentovanou počas hospitalizácie, ktorí až teraz boli indikovaní k orálnej antikoagulačnej liečbe.

Teda záverom ešte raz zdôrazňujeme hlavné výsledky u pacientov s PF, ktorí

obdržali prvý raz orálnu antikoagulačnú liečbu (DOACs vs. warfarín): apixabán, dabigatran a rivaroxabán redukovali u pacientov výskyt príhod „NCMP a príhod systémovej embolizácie“ podobne ako to zabezpečuje i warfarínová liečba. Apixabán a dabigatran redukujú výskyt veľkých krvácaní pri liečbe v porovnaní s liečbou warfarínom, no a rivaroxabánová liečba máva vyšší výskyt krvácaných príhod v porovnaní s liečbou warfarínom. Nuž i táto štúdia našepkáva, ako voliť antikoagulačnú liečbu u pacientov s non-valvulárnou PF.

Literatúra

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50(5): e1–e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
2. January CT, Wann LS, Calkins H et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019; 140(2): e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
5. 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.
6. 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.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral antico-

agulants 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.

9. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(6): e003725. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.

10. Larsen TB, Skjeth F, Nielsen PB et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016; 353: 3189–3199. doi: 10.1136/bmj.i3189.

11. Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke* 2018; 49(12): 2933–2944. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.

12. Kjerpeseth LJ, Selmer R, Ariansen I et al. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in nonvalvular atrial fibrillation: a nationwide pharmacoepidemiological study. *PloS One* 2019; 14(8): e0221500. doi: 10.1371/journal.pone.0221500.

13. Freedman B, Lip GYH. “Unreal world” or “real world” data in oral anticoagulant treatment of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2016; 116(4): 587–589. doi: 10.1160/TH16-08-0658.

14. Schmidt M, Schmidt SAJ, Adelborg K et al. The Danish health care system and epidemiological research: from health care contacts to database records. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 563–591. doi: 10.2147/CLEPS179083.

15. Bakken IJ, Ariansen AMS, Knudsen GP et al. The Norwegian Patient Registry and the Norwegian Registry for Primary Health Care: research potential of two nationwide health-care registries. *Scand J Public Health* 2020; 48(1): 49–55. doi: 10.1177/1403494819859737.

16. Ludvigsson JF, Otterblad-Olausson P, Pettersson BU et al. The Swedish personal identity number: possibilities and pitfalls in healthcare and medical research. *Eur J Epidemiol* 2009; 24(11): 659–667. doi: 10.1007/s10654-009-9350-y.

17. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H et al. Safety and efficacy of well managed warfarin: a report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015; 113(6): 1370–1377. doi: 10.1160/TH14-10-0859.

18. Løkkegaard T, Pedersen TH, Lind et al. Good quality of oral anticoagulation treatment in general practice using international normalized ratio point of care testing. *Dan Med J* 2015; 113: 1370–1377.

19. Halvorsen S, Ghanima W, Frids Tvete I et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3(1): 28–36. doi: 10.1093/ehjcvp/pww031.

20. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J et al. Charlson comorbidity index: a critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom* 2022; 91(1): 8–35. doi: 10.1159/000521288.

21. Ntalos G, Papavasileiou V, Makaritsis K et al. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017; 48(9): 2494–2503. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549.

22. Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL et al. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin*

Epidemiol 2015; 7: 449–490. doi: 10.2147/CLEP.S91125.

23. Olesen JB, Soerensen R, Hansen ML et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Eurpace* 2015; 17(2): 187–193. doi: 10.1093/europace/euu225.

24. Kjerpeseth LJ, Ellekjar H, Selmer R et al. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(11): 1417–1425. doi: 10.1007/s00228-017-2296-1.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločností Sanofi, Behring, prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Slovakia s.r.o., AstraZeneca Slovensko a BAYER spol. s.r.o.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com