

Vplyv ageizmu na správnosť indikácie antikoagulancií u seniorov s fibriláciou predsiení v práci kardiologickej ambulancie medzi rokmi 2012 a 2017

Peter Olexa^{1,2}, Martina Habiňáková³, Štefan Koval' ¹

¹Gerontologická a geriatrická klinika, LF UPJŠ, Nemocnica Sv. Michala, Košice, Slovenská republika

²TOPCARE, s. r. o., privátna kardiologická ambulancia, Košice, Slovenská republika

³Ústav lekárskej informatiky LF UPJŠ Košice, Slovenská republika

Úvod: Moderná medicína sa hrdí schopnosťou predĺžiť život človeka. Naša populácia starne, rastie podielu chorých seniorov v spoločnosti. Kult mladosti a krásy v spoločnosti však spôsobuje stratu autority staroby, vznik negatívneho postoja k starobe až jej diskriminácii – k vzniku tzv. ageizmu. Jednou z foriem ageizmu je aj upieranie adekvátnej zdravotnej starostlivosti pacientovi pre starobu. Fibrilácia predsiení (FP) typickou arytmiou staroby a rizikovým faktorom tromboembolizmu. Riziko redukuje antikoagulanciá, ktoré súčasne zvyšujú riziko krvácanosti. Ich indikácia a preskripcia môže byť dobrým modelom na posúdenie vplyvu ageizmu na správnosť manažmentu seniorov s FP. **Cieľ:** Cieľom tejto práce bolo porovnať preskripciu antikoagulancií, zhodnotiť kvalitu ich preskripcie, a podiel vplyvu ageizmu na správnosť indikovania antikoagulancií u seniorov ≥ 65 rokov s FP liečených na kardiologickej ambulancii v Košiciach v rokoch 2012 a 2017. **Výsledky:** V roku 2012 bolo na vyšetrených 2850 pacientov, z nich 213 (8 %) malo diagnózu FP. V roku 2017 bolo vyšetrených 4389 chorých, z nich 350 s FP (9 %). Medián veku v oboch súboroch bol 76 rokov. Zistili sme výrazné rozdiely v antitrombotickej liečbe medzi oboma sledovanými rokmi. Warfarin bol aplikovaný u 102 (47 %) vs 110 (31 %), NOAKy u 25 (12 %) vs 189 (54 %), ASA alebo klopidoogrel u 68 (32 %) vs 41 (12 %) pacientov s FP. Žiadne antitrombotikum nebolo podané u 20 (10 %) vs 10 (3 %) pacientov. V roku 2012 až 39 % nebolo liečených v súlade s doporučeniami, kým v roku to bolo 14 %, čo potvrdzuje vzostup adherencie k doporučeniam odborných spoločností. Štatisticky sme hodnotili, ktorý faktor vedie lekára k ageizmu, a nepodaniu adekvátneho antikoagulans. Hodnotili sme vek, krehkosť, anamnézu prekonanej porážky, mierneho krvácania, a hodnoty CHADS₂ a HASBLED. Logistickou regresnou analýzou sa podarilo dokázať, že v roku 2012 faktormi, ktoré boli spojené s nepodaním adekvátnej terapie bol ageizmus, vysoký vek a známe mierne krvácania v anamnéze chorého ($p = 0,05$, $p = 0,003$). V roku 2017 to bol ageizmus a vysoké HASBLED skóre. Iné faktory sa s non-adeherenciou k doporučeniam nespájali. Pacienti liečení správne mali v našom súbore významne nižšiu celkovú mortalitu vs pacienti, u ktorých vplyvom ageizmu nebola liečba antikoagulanciami správna. **Záver:** Ageizmus je jednou z dôležitých príčin nesprávnej terapie seniorov s FP v podmienkach rajónnej kardiologickej ambulancie, no tento negatívny vplyv sa ostatných rokoch výrazne zredukoval. Správna liečba, ktorá je v súlade s Doporučeniami odborných kardiologických spoločností, je spojená s lepšou prognózou chorých, poklesom ich celkovej mortality.

Kľúčové slová: antikoagulačná liečba, fibrilácia predsiení, guidelines, krehkosť, prognóza, staroba.

Influence of ageism on guideline adherence in seniors with atrial fibrillation in the local practise of private cardiology clinic among years 2012 a 2017

Background: Atrial fibrillation (AF) is a problem of growing prevalence as a consequence of the ageing population, is associated with high morbidity, mortality, and healthcare costs. The risk is significantly reduced by oral anticoagulation. Ad-

herence to guidelines may lower the risks for both all cause and cardiovascular (CV) deaths. **Methods:** Our objective was to evaluate the type and adherence of prescribed antithrombotic treatment according to the 2012 and 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines in studied group of consecutive patients managed in private cardiology office in years 2012 and 2017. Only patients with diagnosis of AF were analysed. We aimed to prove, if nonadherence is associated with higher rate of adverse outcomes. Data were obtained from consecutive patients managed in private cardiology office in years 2012 and 2017. Only patients with diagnosis of AF older than 65 years were analysed. **Results:** Among 2 850 patients examined in 2012, 213 (8 %) were discharged with a diagnosis of AF. In 2017 we examined 4 389 patients, 401 (9 %) diagnosed with AF, among them 350 older than 65 (87.5%). Median age in both groups was 76 ys. Significant differences in the frequency and type of anticoagulation therapy were observed between 2012 and 2016 – warfarin was used in 102 (47 %) vs 110 (31 %), NOACs in 25 (12 %) vs 189 (54 %), ASA or clopidogrel in 68 (32 %) vs. 41 (12 %). None antitrombotics were used in 20 (10 %) vs 10 (3 %). Based on ESC guidelines, both groups were divided into two subgroups according to the guideline adherence to proper anticoagulation therapy. The quality of medical treatment increased significantly from 2012 to 2017. 61 % of patients were on guideline-adherent thromboprophylaxis, 39 % were undertreated in 2012, while in 2017 the guidelines were followed much better – 14 % were undertreated vs 86 % treated properly. We examined statistically the importance of age, frailty, history of ischaemic stroke, minor heamorrhage, and values of CHADS₂ and HASBLED indexes for the nonadherence to Guideline aproved antitrombotic management. Series of binary logistic analyses showed that increasing age ($p = 0.05$), and concomitant history of minor bleeding ($p = 0.003$) were associated with undertreatment in 2012, while in 2017 HASBLED score ($p < 0.051$), nor other studied factor led to non-adherence to Guideline aproved therapy. AF patients who were guideline adherent had a lower rate of all-cause death ($p = 0.007$) compared to those non-adherent. Binary logistic regresion analysis showed that guideline-nonadherent patients had a higher risk for all-cause mortality ($p = 0.003$). **Conclusion:** Non-adherence to guidelines is currently less prevalent among elderly AF patients compared to clinical treatment in previous years. Proper Guideline-adherent treatment is being independently associated with lower risk of all-cause mortality. Efforts to improve guideline adherence would lead to better outcomes for elderly and frail AF patients.

Key words: antithrombotic therapy, atrial fibrillation, elderly, frailty, guidelines, outcomes.

Úvod

Predlžovanie života ľudí je v súčasnom vedeckom svete vnímané ako úspech celej spoločnosti a ako výdobytok modernej medicíny. Následok tohoto výdobytku je zvyšovanie počtu starých ľudí v spoločnosti, čo je však paradoxne ostatnou populáciou vnímané negatívne. Súčasná spoločnosť je typická svojim kultom mladosti a krásy. Mladí sú úspešní, sú hnacím motorom, mierkou na krásu, a starší v našej spoločnosti stratili autoritu múdrosti a skúseností, ktorú historicky požívali. Staroba je dnes v našej kultúre zvyčajne vnímaná ako problém, ako nepríjemná životná etapa. Tieto tzv. spoločenské stereotypy vytvárajú priestor pre vznik negatívneho postoja k starým ľuďom, k ich pozitívnej alebo negatívnej diskriminácii – tj. k vzniku ageizmu. Ageizmus definujeme ako proces diskriminácie starých ľudí pre ich vysoký vek. Môže sa prejavovať fyzickým či psychickým spôsobom, pričom jednou z foriem je aj upieranie správnej zdravotnej starostlivosti pacientovi pre starobu (1), tab. 1.

V tejto práci je mojim cieľom analyzovať a porovnať možný vplyv ageizmu prejavujúceho sa vo forme neindikovania správnej antikoagulačnej terapie u seniorov s fibriláciou predsiení (FP). Analyzovaná bola klinická prax lekárov privátnej kardiologickej ambulancie, porovnávané boli roky 2012 a 2017. Napriek tomu, že prínos antikoagulačnej liečby u seniorov s FP bol jednoznačne potvrdený, výsledky observačných štúdií hovoria o poddimenzovanej preskripcii antikoagulancií predovšetkým v tejto skupine (2), tab. 2. Nedostatočné používanie warfarínu a direktných antikoagulancií (NOAK) je najčastejšie spôsobené neopodstatnenými obavami lekárov zo zvýšeného rizika krvácania. Cieľom

tejto práce bolo zhodnotiť správnosť preskripcie a možný podiel vplyvu ageizmu na podávanie antikoagulancií u seniorov v rokoch 2012 a 2017. Tieto roky neboli vybrané náhodou. Rok 2012 bol rokom, kedy bol na Slovensku dostupný dabigatran, a v roku 2017 už boli dostupné všetky 4 NOAK a miera povedomia lekárov o zásadách správnej preskripcie antikoagulancií opakovanou edukáciou by mala byť významne lepšia. V roku 2016 boli publikované nové Odporúčania ESC pre indikáciu antikoagulancií u chorých s FP (3).

Pacienti a metódy

Do sledovania sme zaradili pacientov-seniorov vo veku ≥ 65 rokov vyšetrených na privátnej kardiologickej ambulancii v Košiciach v roku 2012 a roku 2017. V roku 2012 sme celkovo vyšetřili 2 850 pacientov, z toho 214 s diagnózou FP. 213 z nich (99 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. V roku 2017 bolo celkovo na našej ambulancii vyšetřených 4 389 pacientov, z toho 401 s diagnózou FP. 350 z nich (87,5 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. Medián veku chorých v oboch sledovaných rokoch bol 76 rokov. Do našej štúdie boli zaradení všetci pacienti s FP bez kontraindikácií pre antikoagulačnú liečbu (opakované krvácania, diseminovaná malignita, hemoragické diatézy). U každého boli zaznamenané jeho vek, pohlavie, preskripcia warfarínu, salicylátov a/alebo iných antiagregancií (clopidogrel), a NOAK pri opustení ambulancie. U každého chorého sme vypočítali hodnoty CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC a HASBLED skóre, navyše sme sledovali aj výskyt ďalších dôležitých klinických faktorov a parametrov: prítomnosť fragility, nezávažného krvácania v anamnéze chorého, a exitus v priebehu sledovaného obdobia rokov 2012–2017. Za nezávažné

krvácenie sme pre potreby tohto sledovania pokladali každé krvácanie, ktoré nevyžadovalo podanie Ery masy. Mortalita bola vyhodnocovaná retrospektívne na konci sledovania v roku 2017.

Analýzovaný súbor vyšetrených chorých v roku 2012 i 2017 sme rozdelili na 2 podskupiny podľa toho, či pacienti mali, alebo nemali správne doporučenú antikoagulačnú liečbu (warfarín, NOAK alebo antiagreganciá) podľa lege artis platných zásad preskripcie v súlade s doporučeniami odborných spoločností. Ak antikoagulačná terapia OAK alebo NOAK nebola indikovaná pacientovi správne predpísaná, napriek tomu, že nemal kontraindikáciu k tejto liečbe, označili sme tento jav ako ageizmus. Podmienkou bolo chýbanie zápisu resp. inej informácie v dokumentácii chorého, ktorý by vysvetľoval, prečo mu liečba nebola podaná. Predpokladali sme, že dôvodom nepodania resp. nesprávnej terapie bolo nesprávne vnímanie nadmerne vysokého rizika objavenia sa krvácajúcich komplikácií liečby antikoagulanciami u geronta. U takýchto chorých sme analyzovali, či v sledovanom roku došlo k náprave – k prehodnoteniu liečby pri kontrolnom vyšetrení (zvyčajne asi o 6 mesiacov). Získané údaje nám potom poskytli podklad k overeniu našej hypotézy, podľa ktorej ageizmus v našom súbore - tj. nesprávna alebo žiadna antikoagulačná liečba môže byť jednou z príčin zvýšenej mortality seniorov. Údaje pre našu štúdiu boli čerpané z dokumentácie pacientov pri rešpektovaní etických princípov a platného zákona o ochrane osobných údajov.

Metódy štatistického spracovania a analýzy dát

Za účelom štatistickej analýzy a spracovania zozbieraných dát bol použitý program SPSS Statistics for Windows verzia 21.0 (IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Na rovine štatistickej inferencie sme pri analýze kategorických premenných použili χ^2 testy nezávislosti nasledované analýzou štandardizovaných reziduálov. V prípade ordinálnych premenných sme pri ich analýze použili neparametrické testy, konkrétne Mann-Whitney U test. V prípade kontinuálnych premenných sme pred uskutočnením voľby adekvátnych štatistických testov zisťovali splnenie podmienky normality distribúcie jednotlivých závislých premenných, a to na základe koeficientov šikmosti a špicatosti, resp. ich Z-skóre. Keďže sa predpoklad normality potvrdil, rozhodli sme sa pri analýze kontinuálnych premenných použiť parametrické testy, Studentov t-test pre dva nezávislé výbery. V úsilí o analýzu dát na vyššej prediktívnej úrovni sme realizovali tiež binárnu logistickú regresnú analýzu.

Výsledky

Porovnanie charakteristík pacientov v rokoch 2012 vs 2017

V hodnotenom súbore z roku 2012 ($n = 215$) bol priemerný vek pacientov $71,5 \pm 7,4$ rokov. Nezistili sme významný rozdiel vo veku medzi ženami a mužmi ($70,4 \pm 5,4$ vs $71,7 \pm 5,5$; $p = 0,24$, podľa Mann-Whitneyho U testu). Priemerný vek pacientov s FP vyšetrených v roku 2017 bol $74,8 \pm 6,8$ rokov. Výsledky analýzy ukázali, že medzi pacientmi, ktorí podstúpili liečbu v roku 2012 a pacientmi, ktorí sa liečili v roku 2017 existujú štatisticky významné rozdiely v ich výške priemerného veku: $t(564) = -5,377$, $p < 0,001$. Otázku, či medzi pacientmi v roku 2012 a v roku 2017 existujú

Tab. 1. *Formy ageizmu a násilia na senioroch. Podľa (1)*

Formy ageizmu a násilia na senioroch	
Fyzické	zámerné pôsobenie bolesti, zraňovanie, odopieranie základných potrieb, pasívne i aktívne.
Citové a psychické	verbálna agresia, urážky, hrozby, obmedzenie kontaktov, ponižovanie, likvidovanie pamiatok
Odopieranie zdravotnej a sociálnej starostlivosti	odopieranie správnej zdravotnej starostlivosti, bagatelizovanie zdravotných ťažkostí, hygienických potrieb, stravovania, kúrenia, odopieranie zdravotníckej starostlivosti ako takej, zanedbanosť odevu
Manipulácia s liečbou	nadmerné podávanie sedatív, nepodávanie adekvátnej liečby
Finančné a materiálne	zmeny závetu, prevody majetku, obmedzovanie vlastníckych práv
Sexuálne	Gerontofília

Tab. 2. *Zastúpenie seniorov v klinických štúdiách s novými antikoagulanciami. Hodnoty sú uvedené ako absolútny počet a príslušné percentuálne zastúpenie. Zdroj: vlastná analýza*

	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF
Celkový počet	18 113	14 264	18 201	21 105
Vek ≥ 65 rokov	15 132 84 %	10 970 77 %	12 148 67 %	12 600 74 %
Vek ≥ 75 rokov	7 258 40 %	6 274 44 %	5 642 32 %	8 474 40 %

štatisticky významné rozdiely v indexoch rizika CHADS₂, CHADS₂-VASC a v skóre HASBLED, sme skúmali pomocou série Mann-Whitney U testov. Tie nám umožnili porovnať priemernú úroveň hore uvedených ukazovateľov u pacientov liečených v roku 2012 vs v roku 2017. Výsledky analýzy ukázali, že medzi pacientmi s FP liečenými v roku 2012 a v roku 2017 existuje štatisticky významný rozdiel iba v jedinom ukazovateli, a to HASBLED skóre ($p = 0,053$). Konkrétne sa ukázalo, že v roku 2012 mali pacienti toto skóre významne nižšie ($AM = 1,99$, $SD 0,755$) ako v roku 2016 ($AM = 2,10$, $SD = 0,631$) ($AM =$ aritmetický priemer). Rozdiely v charakteristikách súborov 2012 vs 2017 zobrazuje tab. 3 a 4.

V roku 2012 bol warfarín použitý u 102 (47 %) pacientov, NOAK u 25 (12 %) pacientov a ASA/clopidogrel u 68 pacientov (32 %). U ostatných 20 jedincov (10 %) s FP nebolo indikované žiadne antikoagulans napriek tomu, že chorí z hodnoteného súboru nemali kontraindikácie pre túto liečbu - suponovali sme vplyv ageizmu. V ďalšom hodnotení sme skúmali rovnaké parametre u 351 pacientov s FP ošetrovaných v roku 2017. Tu bol warfarín indikovaný 110 (31 %) pacientov, preskripcia NOAK narástla na 189 (54 %) pacientov, ASA/clopidogrel u 41 pacientov (11,7 %). U ostatných 10 jedincov (3,3 %) s anamnézou FP nebolo predpísané žiadne antikoagulans (pravdepodobný ageizmus). Pritom štatistické analýzy ukázali, že medzi pacientmi z roku 2012 a 2017 neexistujú štatisticky významné rozdiely vo výskyte sledovaných rizikových faktorov.

Porovnanie kvality liečby medzi rokmi 2012 a 2017

Otázku kvality lekárskej starostlivosti v roku 2012 a roku 2017, ako aj ich vzájomného porovnania, sme skúmali pomocou série χ^2 testov nezávislosti nasledovaných analýzou štandardizovaných reziduálov. Tie nám umožnili percentuálne porovnať u koľkých pacientov boli v roku 2012, resp. v roku 2017 podané OAK, za predpokladu, že ich

Tab. 3. Porovnanie charakteristík súborov seniorov s fibriláciou predsiení v rokoch 2012 a 2017 (vek a skóre indexy sú zobrazené vo formáte priemer \pm smerodajná odchýlka).

	Vek	Warfarin	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	ASA/clopidogrel	Bez terapie
2012 (n = 214)	71,5 \pm 7,4	102 (47 %)	22 (10 %)	0	3 (1 %)	68 (32 %)	20 (10 %)
2017 (n = 351)	74,8 \pm 6,8	110 (31 %)	107 (31 %)	56 (16 %)	26 (7 %)	41 (12 %)	10 (3 %)

mali dostať. Výsledky analýzy ukázali, že v roku 2012 až 39 % pacientov indikovaných na OAK (warfarín, alebo NOAK) ich nedostalo. V roku 2017 bola situácia lepšia: iba 14 % pacientov, ktorí OAK mali dostať, ich nedostalo. V nadväznosti na predchádzajúce výsledky sa pri porovnaní oboch súborov z rokov 2012 vs 2017 ukázalo, že lekárska starostlivosť bola významne kvalitnejšia v roku 2017 ($\chi^2 = 44,653$, $p < 0,001$). Pozitívnym poznatkom je zistenie, že napriek nesprávnej preskripcii OAK počas kalendárneho roka pri nasledujúcej kontrole došlo k adekvátnej úprave preskripcie. Prechod na lege artis antikoagulačnú terapiu sme zaznamenali až u 64 % pôvodne nesprávne liečených chorých v roku 2012. V roku 2017 bol vplyv ageizmu na správnosť indikácie antikoagulačnej terapie nižší. Z 351 seniorov s FP sme ageizmus ako príčinu nesprávne indikovanej antikoagulácie zachytili iba u 39 (11,1 %) chorých, no k náprave tohto negatívneho javu a prechodu na správnu antikoaguláciu došlo len u 4 z primárne nesprávne liečených pacientov – tab. 5.

Príčiny nepodania antikoagulancií u indikovaných pacientov

V ďalšom kroku sme sa snažili identifikovať ktorý zo sledovaných charakteristík pacientov, resp. ktorý z klinických faktorov najviac vplyva na to, že lekár pacientovi splňajúcemu indikačné kritériá OAK neindikoval. Použili sme sériu binárnych logistických regresných analýz. V rámci nich sme za závislú premennú dosadili nepodávanie OAK. Predpokladanými prediktormi nepodávania OAK boli vek, prítomnosť fragility, prekonaná CMP, výskyt krvácania, rizikové indexy CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, HASBLED a ageizmus. Binárna logistická regresná analýza nám umožnila overiť, či a do akej miery dokážu tieto klinické faktory resp. nesprávny úsudok lekára (ageizmus) vysvetliť variáciu v nepodávaní OAK. Binárnu logistickú regresnú analýzu sme realizovali metódou „enter“. Výsledky analýzy ukázali, že v roku 2012 lekári neindikovali OAK významne častejšie u starších pacientov a u pacientov s anamnézou malého krvácania, ale aj pod vplyvom ageizmu. Fragilita sa neukázala byť štatisticky významným prediktorom nepodania OAK ($p = 0,543$). Kombinácia všetkých nezávislých premenných vystupujúcich v regresnom modeli vysvetľovala až 84,3 % variácie neindikovania OAK u pacientov, ktorí ho mali dostať ($\chi^2 = 199,307$, $p < 0,001$). Výsledky sú zhrnuté v tab. 6. Výsledky rovnakej analýzy na súbore chorých z roku 2017 ukázali, že štatisticky významnými prediktormi nepodania OAK boli ageizmus, a skóre HASBLED.

Analýza predikcie mortality v sledovanom období

V ďalšom kroku sme si položili otázku, ktorý zo sledovaných faktorov sa najviac spája s úmrtnosťou v našom súbore chorých sledovaných v oboch rokoch. Mortalitnú analýzu sme realizovali pomocou binárnej logistickej regresnej analýzy. Mortalita bola vyhodnocovaná retrospektívne na konci sledovania v danom roku.

Tab. 4. Porovnanie charakteristík súborov chorých s fibriláciou predsiení v rokoch 2012 a 2016 (vek a skóre indexy sú zobrazené vo formáte priemer \pm smerodajná odchýlka)

	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASC	HASBLED
2012 (n = 214)	3,3 \pm 1,3	3,9 \pm 1,4	1,99 \pm 0,7
2017 (n = 351)	3,1 \pm 1,1	3,8 \pm 1,3	2,1 \pm 0,6
p	0,096 (ns)	0,25 (ns)	0,053

Tab. 5. Zlepšenie kvality starostlivosti o seniorov s fibriláciou - úprava nesprávnej preskripcie OAK v rokoch 2012 a 2017

	Ageizmus	Prechod na adekv.terapiu pri nasledujúcej kontrole
2012 (n = 214)	79 (39 %)	51 (64,5 %)
2017 (n = 351)	39 (11,1 %)	4 (10 %)

Do mortalitnej analýzy sme zaradili hypotetické faktory, u ktorých sme predpokladali možný vplyv na mortalitu sledovaného súboru. Analyzovali sme vek, fragilitu, ageizmus, prekonanú CMP, výskyt krvácania v anamnéze, podávanie ASA/clopidogrelu, indexy CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, HASBLED a podávanie OAK. Našou hypotézou bolo, že nepodanie OAK, fragilita a ageizmus sú hlavné faktory, ktoré determinujú mortalitu pacientov. Binárnu logistickú regresnú analýzu sme realizovali tzv. metódou „enter“. Výsledky analýzy však celkom nepotvrdili naše očakávania. Ukázali, že štatisticky významnými prediktormi úmrtnosti pacientov boli ageizmus, výskyt krvácania a rizikový index CHADS₂ ($p = 0,043$, $p = 0,003$, $p = 0,007$). Prítomnosť fragility, vysokého veku, a ani ostatné sledované faktory sa neukázali byť štatisticky významnými prediktormi úmrtnosti v oboch sledovaných ročných obdobiach – výsledky v tab. 5.

Diskusia

Retrospektívnou analýzou údajov privátnej kardiologickej ambulancie na východnom Slovensku sme potvrdili významný vplyv ageizmu na správnosť preskripcie antikoagulačnej liečby u seniorov s fibriláciou predsiení. Tento vplyv bol významne vyšší v roku 2012 oproti roku 2017. Ageizmus sa spolu s anamnézou krvácania a CHADS₂ ukázali byť hlavnými faktormi spôsobujúcimi smrť seniorov v našom súbore.

Podľa odporúčaní ESC (European Society of Cardiology) je benefit z perorálnych antikoagulancií u takýchto pacientov jednoznačne potvrdený (2). Adherencia k doporučeniam tohto dokumentu – preskripcia všetkých typov orálnych antikoagulancií medzi rokmi 2012 a 2017 významne narastla. V roku 2012 bol warfarín predpísaný u 47 % a NOAK u len u 11 % chorých s FP. Až 32 % chorých užívalo antiagreganciá a 10 % nemalo žiadnu antikoagulačnú terapiu. V roku 2017 bolo už 85 % pacientov antikoagulovaných warfarínom alebo NOAK, pokleslo zastúpenie pacientov na antiagregačnej terapii (12 %), a len 3 % chorých neužívalo žiadne antikoagulans. Naše výsledky z roku 2012 sú v súlade s údajmi prác publikovanými v tomto období, ktoré poukazovali na poddimenzovanú preskripciu warfarínu. Piccini et al publikovali rozsiahlu štúdiu z údajov poisťovnej databázy

Medicare v USA. Zistili, že warfarín užívalo len 60 % tých pacientov, ktorí ho dostať mali (4). Údajov zo Slovenska je málo. Hospitalizovaným pacientom sa venovali 2 analýzy. Príčiny nesprávnej preskripcie antikoagulancií však hlbšie neanalyzovali a nepriniesli ani údaje o možnom vplyve ageizmu na kvalitu manažmentu chorých s FP (5, 6). Preskripciu warfarínu a antiagregačnej liečby v rokoch 2008–2009 u chorých s FP sledovali autori Slezáková et al (5). Porovnali skupiny pacientov prepustených s warfarínom a bez warfarínu, NOAK ešte v tej dobe neboli ešte dostupné. Zistili, že obe skupiny sa vôbec nelíšili vo výške CHADS₂ ani CHA₂DS₂-VASc skóre. Autori zistili, warfarín nebol indikovaný takmer 2/3 pacientov vhodných na túto liečbu a bez kontraindikácie k takejto liečbe. Príčiny nepodania warfarínu neboli objasnené. Môžeme predpokladať, že vo vysokom percente môže za tento negatívny jav subjektívne nadmerne vysoké riziko krvácanosti u starších pacientov, ktoré zvyčajne nemá objektívne opodstatnenie. Môžeme hovoriť o protekcionistickom ageizme, kedy v snahe neuškodiť pacientovi krvácaním, ho lekár iatrogenizuje veľmi vysokým rizikom porážky. Novšia štúdia slovenských autorov sa zamerala na hospitalizovaných seniorov. Bola to štúdia Slovenský Audit Fibrilácie predsiení u Seniorov medzi rokmi 2012 a 2015 – SAFIS (6). Autori zistili, že priemerne 36,7 % chorých je aj napriek vysokému tromboembolickému riziku liečených antiagreganciami - medzi etapami štúdie toto percento pokleslo zo 41 na 21 %. Je pravdepodobné, že u významnej časti týchto chorých ide o následok neadekvátneho protekcionizmu alebo ageizmu ošetroujúcich lekárov. Obe citované práce sledovali hospitalizovaných chorých. O liečbe seniorov s FP v ambulantných podmienkach nemáme dostatok aktuálnych údajov. Doteraz najväčšie ambulantné sledovanie pacientov s FP bolo realizované v roku 2017 vo forme registra SLOFIB (7). Bolo do neho zaradených takmer 2000 pacientov s FP vyšetrených na 150 kardiologických a interných ambulanciách na Slovensku. SLOFIB sa však nezameral len na seniorov, ale na všetkých pacientov s FP. Priemerný vek sledovaných chorých bol 71 ± 10 rokov, ≤ 65 rokov malo len 20 % súboru. Náš súbor je však homogénnejší, pretože zahŕňa len pacientov starších ako 65 rokov, a teda prirodzene rizikovejších. Analýzou modalít liečby chorých registra SLOFIB vyplynulo, že protidoštičkovú liečbu užívalo v roku 2017 stále ešte 14,1 %, antikoagulanciá 84,6 %, a žiadnu liečbu 1,3 % pacientov s rôznym rizikovým skóre. V našom súbore z roku 2017 bola liečba rozložená podobne. Žiadne antikoagulanciá nemali 3 % chorých, protidoštičkovú liečbu užívalo 12 % a OAK 85 % pacientov. Môžeme teda konštatovať, že v zhode s výsledkami registra SLOFIB i SAFIS sa aderenza k odporúčaniam odborných spoločností a tým aj kvalita a správnosť indikovania antikoagulačnej liečby v ambulantných podmienkach práce kardiologických ambulancií výrazne zvýšila v porovnaní s minulosťou. Naše výsledky vykazujú dokonca vyššiu adhérenciu k doporučeniam odborných spoločností v porovnaní so zahraničnými publikáciami. Proietti et al publikovali výsledky vyššie citovaného a rozsahom podobného súboru 558 seniorov s FP sledovaných v rokoch 2012–2014 (8). Pri vstupe do štúdie bolo správne liečených len 41 % pacientov, nesprávna liečba bola zaznamenaná u 53 % pacientov. Takmer 25 % žiadne antitrombotiká neužívalo. Pritom až 99 % zaradených pacientov malo tromboembolické riziko hodnotené ako veľmi vysoké. V našom súbore z roku 2012 bolo percento warfarínom a NOAK liečených pacientov vyššie (57 %), žiadnu liečbu neužívalo len 10 % pacientov. Výsledky z roku 2017 už sú výrazne lepšie ako údaje z tejto talianskej štúdie.

Tab. 6. Výsledky binárnej logistickej regresnej analýzy testujúcej možnosť predikovať nepodávanie OAK v roku 2012

Prediktory			Prečo pacienti nedostali OAK (2012)			
	ref.sk.	por.sk.	B	SE	Exp(B)	p
vek	-	-	0,124	,064	1,132	,054
fragilita	nie	áno	0,712	1,172	2,039	,543
ageizmus	nie	áno	-7,391	1,066	,001	,000
CMP	nie	áno	0,576	1,087	1,779	,596
krvácanie	nie	áno	-2,819	,963	,060	,003
CHADS ₂	-	-	-,490	,745	,612	,510
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	-	,468	,667	1,597	,482
HASBLED	-	-	,345	,603	1,412	,567
			$\chi^2_{(8)} = 199.307^{***}$			
			$R^2_{(CS)} = .622$			
			$R^2_{(N)} = .843$			

Ref. sk – referenčná skupina, por. sk. – porovnávané skupiny, B – neštandardizovaný regresný koeficient, SE – štandardná chyba B, Exp(B) – miera pravdepodobnosti, $R^2_{(CS)}$ – Cox a Snellov indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu, $R^2_{(N)}$ – Nagelkerkeho indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu. ns – štatisticky nesignifikantný výsledok, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tab. 7. Výsledky binárnej logistickej regresnej analýzy testujúcej možnosť predikovať nepodávanie OAK v r. 2017

Prediktory			Prečo pacienti nedostali OAK (2017)			
	ref.sk.	por.sk.	B	SE	Exp(B)	p
vek	-	-	-,005	,045	,995	,914
fragilita	nie	áno	-1,056	,716	,348	,140
ageizmus	nie	áno	-5,845	,831	,003	,000
CMP	nie	áno	2,623	1,356	13,778	,053
krvácanie	nie	áno	-1,155	,748	,315	,123
CHADS ₂	-	-	,148	,542	1,159	,785
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	-	,078	,423	1,081	,853
HASBLED	-	-	-,950	,487	,387	,051
			$\chi^2_{(8)} = 149.917^{***}$			
			$R^2_{(CS)} = .355$			
			$R^2_{(N)} = .639$			

Ref. sk – referenčná skupina, por. sk. – porovnávané skupiny, B – neštandardizovaný regresný koeficient, SE – štandardná chyba B, Exp(B) – miera pravdepodobnosti, $R^2_{(CS)}$ – Cox a Snellov indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu, $R^2_{(N)}$ – Nagelkerkeho indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu. ns – štatisticky nesignifikantný výsledok, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

V našom registri vyšetrených pacientov tvorili pacienti s anamnézou prekonanej CMP v oboch sledovaných rokoch približne rovnaké percento: 16,8 % v roku 2012 ($n = 36$), a 15,4 % ($n = 56$) v roku 2017. V súbore chorých po prekonanej CMP z roku 2012 bol ageizmus nájdený len u 7 pacientov (2 %), naopak u pacientov bez CMP až v 72 prípadoch (40 %). Analýzou údajov z roku 2017 sme získali podobné výsledky: u chorých po prekonanej CMP sa ageizmus dokázal len u 4 pacientov (1 %), u pacientov bez CMP sme ageizmus zistili v 35 prípadoch. V oboch sledovaných rokoch prítomnosť CMP teda zvyšovala pravdepodobnosť správnej preskripcie warfarínu alebo NOAK. Ošetrojúci lekári vnímajú týchto pacientov ako rizikovejších a liečia ich správne. Bez ohľadu na vysoký vek a fragilitu im indikujú OAK. Tieto naše pozitívne zistenia sú v rozpore so staršími závermi Slezákovskej et al z roku 2013 (5). Títo autori analyzovali údaje hospitalizovaných chorých z 2008 a 2009 a zistili, že pacienti po prekonanej CMP

alebo TIA boli paradoxne viac zastúpení v skupine s absenciou preskripcie warfarínu. Nízka preskripcia warfarínu u pacientov po CMP/TIA v minulosti v rokoch 2008–2009 pravdepodobne súvisela s nadmernou percepciou rizika krvácania po CMP ošetrojúcimi lekármi, čo je v konečnom dôsledku možné hodnotiť ako neprimeraný ageizmus. Naše výsledky boli v súlade s výsledkami zahraničných štúdií hodnotiacich preskripciu warfarínu a NOAK, v ktorých je výskyt iCMP v anamnéze pacienta významným prediktorom správnej preskripcie NOAK a warfarínu u chorých s FP v súčasnosti. Našou snahou bolo následne identifikovať tie rizikové znaky a faktory, ktoré navádzajú ošetrojúceho lekára k nesprávnej preskripcii resp. k nepreskripcii antrithrombotika. Výsledky analýzy oboch našich súborov (2012 i 2017) ukázali, že v roku 2012 viedli k nepodaniu OAK tieto klinické charakteristiky pacienta: vysoký vek chorého, anamnéza výskytu mierneho krvácania, alebo príčina nebola zistiteľná (ageizmus). Podobné výsledky priniesla aj analýza údajov z roku 2017, kde príčinou nepodania bol ageizmus a skóre HASBLED. Ostatné faktory, vrátane fragility, nemali prediktívny charakter. Mortálna analýza našich údajov ukázala, že ageizmus, tj. neodôvodnené nepodávanie indikovanej antikoagulačnej liečby, je významným faktorom spojeným so vzostupom celkovej mortality našich pacientov s FP. Výsledky analýzy potvrdili najvyššiu úmrtnosť u pacientov, u ktorých sa vyskytoval ageizmus, krvácanie a mali vyšší rizikový index CHADS₂. Prítomnosť fragility, vysokého veku, a ani ostatné sledované faktory sa neukázali byť štatisticky významnými prediktormi úmrtnosti (tab. 8). Pozitívny vplyv správne indikovanej antikoagulačnej terapie na mortalitu už ukázali metaanalýzy porovnávajúce warfarín s kyselinou salicylovou, a subanalýzy štúdie ARISTOTLE s apixabanom, no nie s ostatnými NOAK-mi (10). Či takáto liečba zlepšuje mortalitu aj v populácii seniorov nie je známe, podobne nemáme údaje o vplyve ageizmu na mortalitu chorých s FP.

Naša práca preukázala už na malom súbore pacientov význam správnej indikácie antikoagulačnej terapie. Nepodanie správnej liečby pacientom, ktorí sú pre tento typ terapie plne indikovaní vedie k zhoršeniu ich prognózy, k vzostupu úmrtnosti. Podobné výsledky prezentovala už spomínaná talianska štúdia Proiettiho et al (7). Títo autori počas 2-ročného sledovania dokázali, že ak sú chorí s FP liečení správne, pri dodržaní zásad a odporúčaní ESC, ich prežívanie je lepšie ako tej skupiny chorých, kde liečbe nebola vedená v súlade so závermi týchto odporúčaní. Negatívny význam nepodania indikovanej liečby sa v našej práci ukázal byť rovnako závažným rizikovým faktorom ako hodnoty CHADS₂ a HASBLED skóre. Pritom obe hodnoty týchto skórovacích systémov sú dnes akceptovanými prognostickými faktormi (3).

Limitácie práce

Na výsledky predkladanej práce môžu mať vplyv viaceré faktory. Sú to jednak faktory objektívne podmienené charakterom klinického sledovania súboru, veľkosťou a zložením sledovaného súboru i jeho heterogenitou. Naša práca je štúdiou retrospektívnou a unicentrickou. To ovplyvnilo výber vhodnej štatistickej metodiky mortalitnej analýzy. Údaje boli získavané v jednom ambulantnom centre – privátnej kardiologickej ambulancii. Chorí boli sledovaní 3 lekármi pracujúcimi v tejto privátnej ambulancii, pričom pacient bol u konkrétneho lekára vyšetrený náhodne, nebol sledovaný stále tým istým odborníkom. Stupeň vedomostí každého z nich, postoj k starému človeku a sub-

Tab. 8. Výsledky binárnej logistickej regresnej analýzy testujúcej možnosť predikovať úmrtnosť pacientov na základe a pri súčasnej kontrole vplyvu vybraných faktorov

Prediktory			Úmrtnosť			
	ref.sk.	por.sk.	B	SE	Exp(B)	p
vek	-	-	,029	,022	1,029	,180
fragilita	nie	áno	,151	,367	1,163	,681
ageizmus	nie	áno	1,099	,544	3,003	,043
CMP	nie	áno	-,226	,387	,797	,558
krvácanie	nie	áno	1,238	,412	3,450	,003
ASA/clopi-dogrel	nie	áno	-,415	,529	,660	,432
CHADS ₂	-	-	,664	,246	1,942	,007
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	-	-,268	,221	,765	,225
HASBLED	-	-	,134	,239	1,144	,574
Podanie OAK	nie	áno	,261	,558	1,298	,640
			$\chi^2_{(10)} = 48.302^{***}$			
			$R^2_{(CS)} = .085$			
			$R^2_{(N)} = .141$			

Ref.sk. – referenčná skupina, por.sk. – porovnávané skupiny, B – neštandardizovaný regresný koeficient, SE – štandardná chyba B, Exp(B) – miera pravdepodobnosti, $R^2_{(CS)}$ – Cox a Snellov indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu, $R^2_{(N)}$ – Nagelkerkeho indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu. ns – štatisticky nesignifikantný výsledok, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

jektívne hodnotenie miery rizika spojené s podaním resp. s nepodaním antikoagulačnej terapie seniorovi mohol byť u každého lekára iný, čo mohlo mať vplyv na výsledok štúdie.

Nepodanie antikoagulačnej terapie pacientovi, ktorý spĺňal indikáciu na takúto liečbu bez písomného zdôvodnenia takéhoto postupu v dokumentácii sme v práci automaticky považovali za ageizmus. Vzhľadom k tomu, že u niektorých polymorbídnych starých a veľmi starých pacientov mohla byť rozvaha ošetrojúcich lekárov rozsiahlejšia, ako sú hlavné rizikové faktory krvácania resp. ostatné faktory sledované v práci. I časové dôvody podmienené prevádzkou ambulancie mohli viesť k chýbaniu takéhoto zápisu, i keď rozhodovací proces lekára bol vykonaný zodpovedne a adekvátne.

Krehkosť sme u našich pacientov stanovovali pomocou tzv. fenotypovej definície krehkosti publikovanej Friedovou et al (11). Táto metodika je známa a akceptovaná, no problematika krehkosti stále nie je plne doriešená. Niektorí autori používajú tzv. multifaktorovú diagnostiku krehkosti, ktorá využíva skórovacie systémy. Rôzne skórovacie systémy využívajú rôzne sledované parametre, ich počet sa výrazne líši (12, 13). Výsledkom je istá hodnota tzv. frailty indexu. Relatívne jednoduchý je tzv. frailty index, ktorý dobre koreluje s výsledkami získanými postupom Friedovej (14). Ak by sme využili diagnostiku pomocou týchto indexových metód, mohli by sa naše výsledky odlišovať od dosiahnutých.

Mortalita bola vyhodnocovaná retrospektívne na konci sledovaného obdobia. Nemocní boli vyšetrení na našej ambulancii kontinuálne v priebehu celého roku. To viedlo k rôzne dlhému follow up u každého z nich. V prípade, ak by follow up bolo u každého z nich rovnaké, mohli by byť výsledky mortalitnej analýzy modifikované. Pre konkrétnu formu nášho sledovania sme po porade s odborníkom štatistikom zvolili adekvátnu metodiku mortalitnej analýzy, a sme preto presvedčení, že naše výsledky sú neskrútené.

Záver

Orálne antikoagulanciá predstavujú účinnú prevenciu tromboembolických príhod u seniorov. V našej štúdii sme porovnávali správnosť preskripcie OAK v roku 2012, kedy sa rozbiehala preskripcia tzv. nových antikoagulancií, a rokom 2017, kedy už bola liečba NOAK bežnou praxou. Hodnotili sme vplyv ageizmu na správnosť preskripcie OAK. Zistili sme, že v roku 2012 sa vplyv ageizmu prejavoval významne častejšie v porovnaní s rokom 2017. Naše údaje ukázali, že kvalita poskytovania zdravotnej starostlivosti narástla, a poklesol vplyv ageizmu na liečbu seniorov s FP. Významným poznatkom je zistenie, že ageizmus bol v oboch sledovaných obdobiach nezávislým prognostickým rizikovým

faktorom spojeným s nárastom. Odstraňovanie negatívneho vplyvu ageizmu je možné len edukáciou internistov a kardiológov o špecifikách geriatrickej medicíny a odlišnostiach geriatrického pacienta. Skúsenosti i keď len z jedného centra/ambulancie sú zaujímavé pre internistov a kardiológov, ktorí sa stále častejšie stretávajú so starými a veľmi starými pacientami s FP a musia zodpovedne zvažovať možné riziká antitrombotík v tejto stále väčšej skupine chorých. Naša práca prispieva k objektívnej reflexii vlastných postojov lekárov, ktorí gerontov manažujú, odkrýva rezervy v kvalite preskripcie antikoagulancií a poukazuje na potrebu ďalšieho zvyšovania povedomia odbornej verejnosti o benefitoch perorálnych antikoagulancií aj u seniorov s FP.

LITERATÚRA

1. Koval Š. Antropologický rozmer epidemiológie staroby. Košice: PonT, s. r. o., 2001, 176 p.
2. Tulner LR, van Campen JP, Kuper IM, et al. Reasons for undertreatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging* 2010; 27: 39–50.
3. Kirchhoff P, Benussi S, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 38: 2893–2962.
4. Piccini JP, Stevens SR, Singer DE, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2) CHADS(2) index in the ROCKET and ATRIA study cohorts. *Circulation* 2013; 127: 224–232.
5. Slezáková V, Varga Z, Potočárová M, et al. Antikoagulačná terapia u geriatrických pacientov s fibriláciou predsiení. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27: 13–17.
6. Dúbrava M, Németh F, Drobná T, et al. Echokardiografia a fibrilácia predsiení u seniorov: údaje zo štúdie SAFIS. *Cardiology Lett* 2016; 26: 443–448.
7. Urban L, et al. Údaje dostupné len elektronicky: <http://www.arytmie.sk/registre/slov-fib/>.
8. Proietti M. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clinical Research in Cardiology* 2016; 105: 912–920.
9. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009; 40: 1410–1416.
10. 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: 955–962.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–M156.
12. Weber P, Ambrošová A, Weberová D, et al. Geriatrické syndromy a syndrom frailty - zlatý grál geriatrickej medicíny. *Vnitř Lék* 2011; epublied: <https://www.vnitrnilekarstvi.eu/casopisy/vnitri-lekarstvi/2011-11/geriatricke-syndromy-a-syndrom-frailty-zlaty-gral-geriatricke-mediciny-36460>.
13. Weber P, Prudius D, Meluzínová H. Geriatric multimorbidity - one of the key problem of contemporary medicine. *Vnitř Lék* 2015; 61: 1042–1048.
14. Arahmian I, Cezar NOC, Izicki R, et al. Screening for Frailty With the FRAIL Scale: A Comparison With the Phenotype Criteria. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 592–596.