

Riziko krvácení do trávicího traktu při užívání orálních antikoagulancií: aktuální přehled a ovlivňující faktory

Antonín Bartusek¹, Radek Kroupa²

¹Interní a kardiologická klinika, Oddělení gastroenterologie, FN Ostrava

²Interní gastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno

Gastrointestinální krvácení je nejčastější krvácivou komplikací u uživatelů orálních antikoagulancií a je spojeno se značnou morbiditou i mortalitou. Warfarin je postupně nahrazován přímými inhibitory trombinu (dabigatran etexilát) a faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban a edoxaban). Celkový počet uživatelů perorální antikoagulační léčby za posledních 10 let narostl téměř o 60 %. Závěry z časných randomizovaných kontrolovaných studií ukazovaly až o 23–60 % vyšší riziko gastrointestinálního krvácení u uživatelů přímých orálních antikoagulancií ve srovnání s warfarinem. Recentní metaanalýzy a observační studie z reálné klinické praxe ukazují riziko krvácení u direktních orálních antikoagulancií jako celku oproti warfarinu nepříliš rozdílné, ale závislé na typu a dávce léčiva. Relativně nejnižší je při nízké dávce edoxabanu. Souběžné užívání inhibitorů protonové pumpy mírně snížilo riziko krvácení, a to výrazněji u podávání warfarinu, dabigatranu a vysoce rizikových nemocných, a to až o 24–44 %. Ke snížení rizika krvácení je doporučeno vysazení orálních antikoagulancií u vysoce rizikových endoskopických výkonů. Při narůstajícím množství uživatelů antikoagulační léčby je pro minimalizaci komplikací klíčový individuální výběr vhodného léčiva a adekvátní úprava dávkování dle stavu pacienta a konkrétní klinické situace.

Klíčová slova: gastrointestinální krvácení, orální antikoagulancia, přímá orální antikoagulancia, warfarin.

Risk of gastrointestinal bleeding with oral anticoagulants: actual review and influencing factors

Gastrointestinal bleeding is the most common bleeding complication in users of oral anticoagulants and is associated with significant morbidity and mortality. Warfarin is gradually being replaced by direct thrombin inhibitors (dabigatran etexilate) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, and edoxaban). Total number of users of all oral anticoagulants increased by 60% during last 10 years. Conclusions from early randomized controlled trials showed a 23–60 % higher risk of gastrointestinal bleeding in users of direct oral anticoagulants compared to warfarin. Recent meta-analyses and observational studies from real-world clinical practice showed that the risk of bleeding with direct oral anticoagulants as a whole is not too different from warfarin, but depends on the type and dose of the drug. It is relatively lowest at low doses of edoxaban. Concomitant use of proton pump inhibitors slightly reduced the risk of upper gastrointestinal bleeding, more significantly with warfarin, dabigatran, and in high-risk patients, by up to 24–44 %. To reduce the risk of bleeding, it is recommended to discontinue oral anticoagulants for high-risk endoscopic procedures. In era of increasing prescription of oral anticoagulants, it is essential to reduce the risk of bleeding by selection the appropriate medication on an individual basis and adjustment of dosage according to the patient's condition and specific clinical situation.

Key words: direct oral anticoagulants, gastrointestinal bleeding, oral anticoagulants, warfarin.

Úvod

Gastrointestinální krvácení (GIB-gastrointestinal bleeding) je nejčastější krvácivou komplikací u uživatelů orálních antikoagulancií a je spojeno se značnou morbiditou a mortalitou (5–15 %), představuje 30–50 % ze všech referovaných závažných krvácení (1).

Přímá orální antikoagulancia (DOACs-direct oral anticoagulants) jsou antikoagulancia první volby pro prevenci cévní mozkové příhody u nevalvulární fibrilace síní (NVAf – non-valvular atrial fibrillation) a léčbu žilního tromboembolismu (VTE – venous thromboembolism). Ve srovnání s antagonisty vitamínu K (VKAs – vitamin K antagonists) vykazují podobnou nebo vyšší účinnost a lepší bezpečnost, významně snižují riziko závažného krvácení (MB, major bleeding), především intracerebrálního krvácení (ICH-intracerebral hemorrhage), mají rychlejší nástup a odeznění účinku a předvídatelnou farmakodynamiku bez nutnosti monitorování jejich antikoagulačního účinku. Mají méně potravinových a lékových interakcí. VKAs, prakticky jen warfarin, jsou stále široce používány, hrají důležitou roli u pacientů, u kterých jsou DOACs kontraindikována. Jedná se o pacienty s glomerulární filtrací (eGFR-estimated glomerular filtration rate) <15 ml/min, mechanickými srdečními chlopněmi, valvulární fibrilací síní (středně těžká až těžká mitrální stenóza), VTE s triple-pozitivním antifosfolipidovým syndromem nebo v přítomnosti závažných lékových interakcí (2).

S postupným poklesem užívání warfarinu a jeho náhradou DOACs se stává důležitou otázkou výskytu GIB na populační úrovni. Celkový počet pacientů užívajících antikoagulační léčbu v čase narůstá (mezi roky 2013–2023 o 58 %), právě v důsledku významného navýšení preskripce DOACs, více než by odpovídalo jen náhradě za warfarin. Naopak počet uživatelů antiagregační medikace mírně klesá. V roce 2023 užívalo warfarin nebo DOACs více než 445 tisíc osob, tj. cca 4 % z celé populace a téměř 10 % z osob starších 50 let (Graf 1) (3).

Dřívější závěry z randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs-randomized controlled trials) a systematických přehledů ukázaly

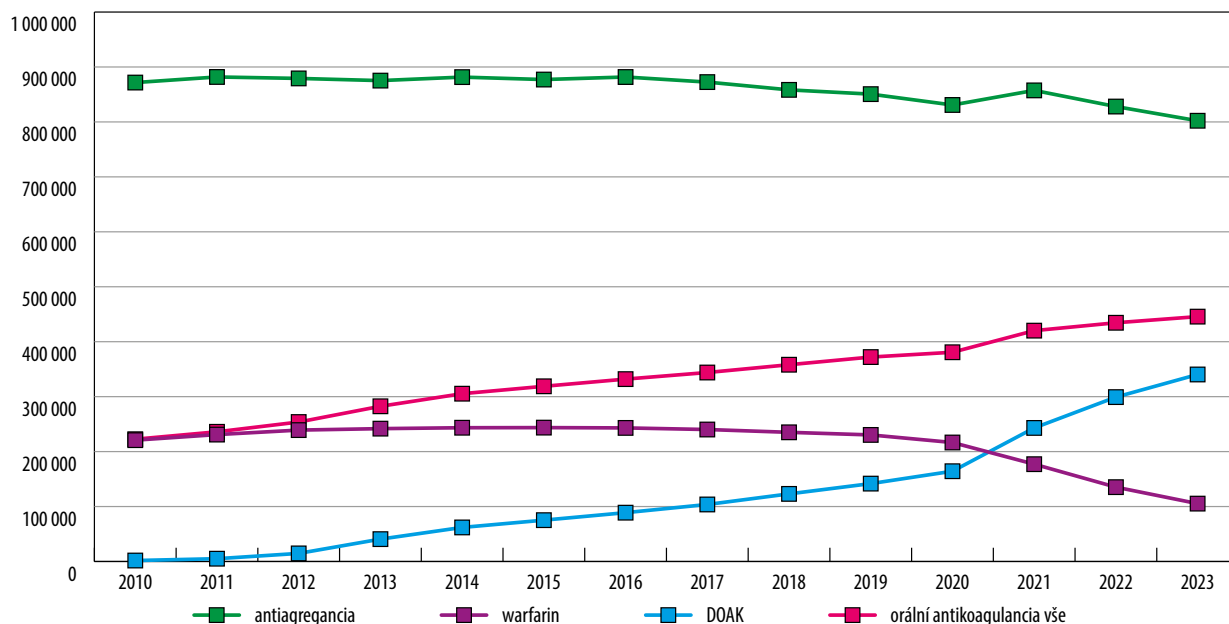
o 23–60 % vyšší riziko GIB u uživatelů DOACs ve srovnání s uživateli warfarinu. V průběhu posledních let bylo provedeno mnoho dalších RCTs a observačních studií (OS – observational studies), metaanalýz a systematických přehledů, zaměřujících se na účinnost a bezpečnostní profil orálních antikoagulancií (OACs – oral anticoagulants) u pacientů s fibrilací síní (AF – atrial fibrillation) a VTE, z nichž lze riziko GIB posoudit a popsat současný stav a klinické dopady. I když GIB není nejzávažnější komplikací antikoagulační léčby a není provázeno zásadní mortalitou, vede k potřebě další zdravotní péče i hospitalizaci, zvláště je-li tzv. závažné. Definice závažného krvácení se lišila v jednotlivých studiích. Nejčastěji byla používána definice podle ISTH (ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis). Krvácení bylo definováno jako závažné, pokud bylo klinicky zjevné a bylo spojeno s poklesem hladiny hemoglobinu o 2,0 g na decilitr (dl) nebo více nebo s transfuzí 2 a více jednotek červených krvinek; vyskytlo se na kritickém místě, nebo přispělo ke smrti. Naopak informace o méně závažném (minor) GIB nelze ze všech studií získat, bývá uváděno společně s jinými. Přesto má dopad na způsob léčby pacienta (1, 4).

Cílem tohoto přehledového článku je shrnout a porovnat data týkající se rizika GIB z klinických studií, jejich systémových souhrnů a metaanalýz, zaměřujících se na bezpečnostní profil a účinnost OACs u pacientů s AF a VTE, identifikace rizikových a protektivních faktorů s tímto rizikem souvisejících. Součástí prakticky zaměřeného přehledu jsou také aktuální doporučení týkající se pacientů s akutním GIB užívajících OACs a management OACs léčby před a po plánovaných endoskopických procedurách dle jejich krvácivého rizika.

Riziko gastrointestinálního krvácení při užívání orálních antikoagulancií v randomizovaných kontrolovaných studiích

Účinnost a bezpečnost DOACs byla studována v řadě RCTs a byla dále analyzována a komentována (2).

Graf 1. Počet unikátních pacientů s předepsaným léčivem dle ATC skupiny ročně dle NZIP (3)



V RE-LY byl warfarin porovnáván s dabigatranem v dávkách 110 a 150 mg dvakrát denně. Ve srovnání s warfarinem a dabigatranem 110 mg byl dabigatran 150 mg spojen se zvýšeným výskytem GIB. Dabigatran v dávce 110 mg však výskyt závažného gastrointestinálního krvácení (MGIB-major gastrointestinal bleeding) nezvyšoval.

V ROCKET-AF byl warfarin srovnáván s rivaroxabanem v dávce 20 mg jedenkrát denně (15 mg při CrCl (CrCl – Creatinine Clearance) 30–50 ml/min). Vyšší výskyt GIB a MGIB byl u pacientů užívajících rivaroxaban. Druhá analýza ROCKET-AF odhalila zvýšený výskyt MGIB u pacientů ve věku ≥ 75 let: 2,81/100 pacientů-roků oproti 1,41 u pacientů ve věku do 75 let.

V ARISTOTLE byla míra MGIB u apixabanu 5 mg dvakrát denně 2,13 % ročně oproti 3,09 % ročně ve skupině s warfarinem. Míra úmrtí z jakékoli příčiny byla 3,5 a 3,9 %. Možnost MGIB v souvislosti s apixabanem 5 mg byla podobná jako u warfarinu, přičemž riziko zvyšoval vyšší věk. U pacientů užívajících apixaban místo warfarinu bylo riziko nezávažného krvácení včetně GIB nižší.

V ENGAGE AF-TIMI 48 byl warfarin porovnáván s edoxabanem 60 mg a edoxabanem 30 mg jedenkrát denně. Vysoké dávky edoxabanu byly spojeny s vyšší roční mírou MGIB (1,51 %) ve srovnání s warfarinem (1,23 %). U nízkých dávek edoxabanu bylo krvácení nejnižší (0,82 %).

V RCTs s DOACs u pacientů s VTE (RE-COVER, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY, Hokusai-VTE) bylo riziko MB významně nižší u rivaroxabanu a apixabanu, zatímco u dabigatranu 150 mg a edoxabanu bylo podobné ve srovnání s warfarinem; případy MGIB byly vyšší u dabigatranu 150 mg, nižší u apixabanu a podobné u rivaroxabanu a edoxabanu ve srovnání s warfarinem.

Čtyři stěžejní RCTs fáze III jsou shrnuty v tabulce 1 (2).

Riziko gastrointestinálního krvácení při užívání orálních antikoagulancií v observačních studiích

Z řady observačních kohortových retrospektivních a prospektivních studií z reálné klinické praxe, zaměřujících se na účinnost a bezpečnostní profil OACs u pacientů užívajících tato léčiva z různých indikací (především NVAf, VTE), vyplývá, že riziko GIB je srovnatelné mezi uživateli DOACs a VKAs. To platí i u starších pacientů >65 let a u starších pacientů >75 let. Dále se ukázalo, že mezi jednotlivými DOACs jsou interindividuální rozdíly v riziku GIB jak ve srovnání s warfarinem, tak ve srovnání mezi sebou. Riziko GIB bylo o 26 % nižší v podskupinách pacientů užívajících edoxaban nebo apixaban ve srovnání s podskupinami užívajícími rivaroxaban nebo dabigatran (1).

Studie zaměřující se na účinnost a bezpečnostní profil OACs u pacientů ve vysokém riziku krvácení (HAS – BLED skóre ≥ 3 , věk ≥ 75 let,

protidestičková terapie, NSAIDs (NSAIDs-nonsteroidal anti-inflammatory drugs), kortikosteroidy, předchozí GIB, CKD (CKD – chronic kidney disease) G3–5) ukázala, že ve srovnání s warfarinem byly apixaban a dabigatran spojeny s nižším rizikem MB, zatímco rivaroxaban byl spojen s vyšším rizikem. Neupravená míra výskytu MB (včetně GIB, ICH a jiných MB) byla 4,1 na 100 osoboroků u apixabanu, 4,3 na 100 osoboroků u dabigatranu, 6,4 na 100 osoboroků u rivaroxabanu a 7,0 na 100 osoboroků u warfarinu. Apixaban byl spojen s nižším rizikem GIB a rivaroxaban s vyšším rizikem oproti warfarinu. Dabigatran byl spojen s podobným rizikem GIB oproti warfarinu. Ve srovnání s rivaroxabanem byl dabigatran spojen s nižším rizikem GIB (5).

Ve většině studií bylo riziko MGIB zvýšeno u dabigatranu a rivaroxabanu a sníženo u apixabanu ve srovnání s warfarinem. Nejnížší riziko GIB bylo u apixabanu ve srovnání s warfarinem. GIB se ve všech studiích vyskytovalo častěji u pacientů, kterým byl podáván rivaroxaban než dabigatran. Ve všech studiích, měl apixaban nejpríznivější bezpečnostní profil a rivaroxaban nejméně příznivý (6).

Výsledky další studie, využívající data z Velké Británie, Španělska, Německa a Dánska potvrzují, že riziko GIB bylo zvýšeno o 48–67 % u uživatelů dabigatranu a o 30–50 % u uživatelů rivaroxabanu v porovnání s uživateli VKAs. Ve srovnání s warfarinem nebyl apixaban asociován se zvýšeným rizikem GIB a byl spojen s nejnižším rizikem MB v porovnání s dabigatranem a rivaroxabanem (7).

Systematické přehledy, přehledové články, metaanalýzy rizika gastrointestinálního krvácení při užívání orálních antikoagulancií

V systematických přehledech a metaanalýzách z RCTs a OSs souhrnná hlavní míra výskytu GIB u pacientů užívajících DOACs (1,19 %) oproti konvenční léčbě (0,92 %) se významně nelišila. Riziko GIB u DOACs je tedy podobné jako u warfarinu. Rivaroxaban byl spojen se zvýšeným rizikem MGIB, riziko krvácení bylo zvýšeno o 39 %. Ve srovnání s warfarinem bylo u rivaroxabanu a dabigatranu vyšší riziko jakéhokoli GIB. Metaanalýza 11 studií, které uváděly **fatální GIB**, prokázala, že užívání DOACs bylo spojeno s nižším rizikem fatálního GIB ve srovnání s warfarinem. Ve srovnání s warfarinem mají DOACs nižší riziko fatálního GIB, zejména u osob mladších 60 let a u osob se špatnou kontrolou srážlivosti (INR v terapeutickém rozmezí v méně než 60 %). Řada dalších systematických souhrnů a metaanalýz potvrzuje, že riziko GIB je u warfarinu a DOACs srovnatelné, s výjimkou rivaroxabanu a dabigatranu. U starších pacientů (≥ 75 let) apixaban a edoxaban, ale ne rivaroxaban, významně snížily riziko GIB ve srovnání s VKAs. Dabigatran významně zvyšoval riziko GIB. Data z článků

Tab. 1. Hlavní RCTs s DOACs. Upraveno dle (2)

Lék a dávka ve srovnání s warfarinem	Klinická studie	Relativní riziko a 95% CI
Dabigatran 150 mg dvakrát denně	RE-LY (2009)	1,48 (1,18–1,85)
Dabigatran 110 mg dvakrát denně	RE-LY (2013)	1,08 (0,85–1,38)
Rivaroxaban 20 mg jednou denně	ROCKET-AF (2011)	1,61 (1,30–1,99)
Apixaban 5 mg dvakrát denně	ARISTOTLE (2011)	0,89 (0,70–1,15)
Edoxaban 60 mg jednou denně	ENGAGE-TIMI 48 (2013)	1,23 (1,02–1,50)
Edoxaban 30 mg jednou denně	ENGAGE-TIMI 48 (2013)	0,67 (0,53–0,83)

Zkratky: CI – confidence interval; DOACs – direct oral anticoagulants; RCTs – randomized controlled trials

o studiích z reálné klinické praxe ukázaly, že celkově DOACs riziko GIB významně nesnížily (8, 9, 10).

Metaanalýza zahrnující nejnovější studie (37 RCTs), jejímž cílem bylo porovnat riziko GIB spojené s užíváním různých DOACs, ukázala, že riziko MGIB se lišilo u různých DOACs. Mezi standardními dávkami DOACs bylo riziko MGIB spojené s 10 mg apixabanu denně významně sníženo ve srovnání s 300 mg dabigatranu denně, 60 mg edoxabanu denně a ≥ 15 mg rivaroxabanu denně. Míra rizika spojená s 300 mg dabigatranu denně, 60 mg edoxabanu denně a ≥ 15 mg rivaroxabanu denně se nelišila. Mezi nízkými dávkami DOACs bylo riziko MGIB spojené s edoxabanem v dávce 30 mg denně nižší než u rivaroxabanu v dávce 10 mg denně. Riziko MGIB u 30 mg edoxabanu denně bylo nižší než u 60 mg edoxabanu denně (4).

Riziko GIB/MGIB (RR, HR) v OSs a metaanalýzách OSs a RCTs u OACs terapie (DOACs versus warfarin) z různých indikací (NVAf, VTE) je shrnuto v tabulce 2 (6, 7, 8, 9, 10, 11).

Rizikové faktory pro gastrointestinální krvácení při užívání orálních antikoagulancií

Riziko GIB zvyšuje **vyšší věk**. Dabigatran významně zvyšuje riziko GIB (48% zvýšení rizika) u pacientů s AF (≥ 75 let) ve srovnání s warfarinem a ostatními DOACs (2, 5, 10).

Eliminace DOACs je závislá na renální exkreci, proto je u pacientů s **poruchou funkce ledvin** s CrCl < 50 ml/min (CKD G3, 4, 5 nebo terminální stadium onemocnění ledvin) vyšší pravděpodobnost kumulace léčiva, a tak i vyšší riziko GIB (2, 5, 12).

Pacienti s hodnotou krvácivého skóre **HAS-BLED ≥ 3** jsou ve zvýšeném riziku GIB (5).

Konkomitantní užívání gastrotoxických/ulcerogenních léčiv s OACs (protidestičková léčba, NSAIDs a kortikosteroidy) zvyšuje riziko výskytu GIB (2, 5).

Anamnéza VCHGD (VCHGD – vředová choroba gastroduodena), GIB, MGIB, předchozí jiné krvácení či MB, onemocnění / již dříve existující léze gastrointestinálního traktu (divertikulóza, angiodysplazie), infekce *Helicobacter pylori* (HP)) jsou faktory silně spojené se zvýšeným rizikem krvácení (3, 6).

Jaterní cirhóza je spojena s vyšším rizikem GIB. Jako komplikace portální hypertenze vznikají jícnové a žaludeční varixy, dále je přítomna porucha koagulačních funkcí (2, 5).

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc) byla spojena se zvýšeným rizikem GIB. Pacienti s CHOPN mohou mít dlouhou anamnézu kouření, které je známým rizikovým faktorem akutního GIB (2).

Nízká tělesná hmotnost může zvyšovat plazmatické koncentrace DOACs a VKAs, a tím zvýšit riziko GIB. Pacienti s podváhou mohou mít přidružená onemocnění jako pokročilý věk, křehkost, CKD, rakovinu, které dále zvyšují riziko krvácení (2).

Pacienti s **nádorovým onemocněním** mají ve srovnání s osobami bez nádorového onemocnění výrazně zvýšené riziko trombózy a krvácení. Riziko je ovlivněno anémií, trombocytopenií, selháním ledvin a interakcemi s léčbou. Výsledky RCTs prokázaly srovnatelnou účinnost inhibitorů faktoru Xa ve srovnání s LMWH (LMWH – low molecular

Tab. 2. Riziko GIB/MGIB (RR, HR) v observačních studiích a metaanalýzách DOAC versus warfarin, terapie z různých indikací (NVAf, VTE). Upraveno dle (6, 7, 8, 9, 10, 11)

OSs, metaanalýzy OSs a RCTs	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Lip et al. 2024	HR, 0,97; 95% CI, 0,82–1,15	HR, 0,93; 95% CI, 0,84–1,03	HR, 0,52; 95% CI, 0,47–0,58	
Souverein et al. 2021	UK CPRD HR (95% CI) 1,48 (1,09–2,00), Spain BIFAP HR (95% CI) 1,60 (1,28–1,99), Germany AOK HR (95% CI) 1,49 (1,29–1,72), Denmark, national HR (95 % CI) 1,13 (1,01–1,26)	UK CPRD HR (95% CI) 1,50 (1,19–1,88), Spain BIFAP HR (95% CI) 1,30 (1,06–1,59), Germany AOK HR (90% CI) 1,36 (1,25–1,48), Denmark, national HR (95% CI) 1,14 (0,96–1,35)	UK CPRD HR (95% CI) 1,08 (0,75–1,56), Spain BIFAP HR (95% CI) 1,05 (0,74–1,50), Germany AOK HR (95% CI) 0,80 (0,66–0,96), Denmark, national HR (95% CI) 0,74 (0,60–0,92)	
Waranugraha et al. 2021	HR 0,99, 95% CI 0,87–1,12	HR 1,00, 95% CI 0,86–1,17	HR 0,58, 95% CI 0,51–0,67	HR 0,62; 95% CI 0,4–0,87
Shen et al. 2020	HR (95% CI) 1,48 (1,23–1,72)	HR (95% CI) 1,08 (0,71–1,45)	HR (95% CI) 0,21 (0,09–0,46)	HR (95% CI) 0,53 (0,10–0,95)
Aloysius 2021	RR 1,09, 95% CI 0,79–1,62–1,48	RR 1,38, 95% CI 1,12–1,71	RR 1,04, 95% CI 0,72–1,51	RR 0,48, 95% CI 0,19–1,17
Pae et al. 2022	HR 0,92; 95% CI, 0,72–1,16	HR 0,86; 95% CI, 0,77–0,97	HR 0,78; 95% CI, 0,64–0,97	
Anghel et al. 2020	HR 0,58 (95% CI 0,47–0,71) –1,43 (95% CI 1,07–1,90)	HR 1,00 (95% CI 0,87–1,16) –1,38 (95% CI 1,12–1,54)	HR 0,45 (95% CI 0,34–0,59) –1,13 (95% CI 0,79–1,63)	
Domek et al. 2020	HR 1,20, 95 % CI 1,06–1,36	HR 1,24, 95% CI 1,08–1,41	HR 0,63, 95% CI 0,42–0,95	60 mg/d HR 0,42, 95% CI 0,26–0,69 30 mg/d HR 0,59, 95% CI 0,40–0,88
Gu et al. 2020	RCTs RR/HR (95% CI) 1,08 (0,82–1,42) RWSs RR/HR (95% CI) 1,07 (0,96–1,19)	RCTs RR/HR (95% CI) 1,39 (1,17–1,65) RWSs RR/HR (95% CI) 1,14 (1,04–1,23)	RCTs RR/HR (95 % CI) 0,74 (0,44–1,22) RWSs RR/HR (95 % CI) 0,65 (0,57–0,73)	RCTs RR/HR (95% CI) 1,20 (0,66–2,18) 60 mg/d 1,35 (0,94–1,6) 30 mg/d 0,67 (0,54–0,84)
Yang et al. 2020	HR 0,685; 95% CI, 0,500–0,938	HR 0,794; 95% CI, 0,697–0,904	HR 0,392; 95 % CI, 0,173–0,890	HR 0,603; 95% CI, 0,434–0,839

Zkratky: GIB – gastrointestinální krvácení; MGIB – major gastrointestinal bleeding; RR – relative risk; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; Oss – observational studies; RWSs – real-world studies; RCTs – randomized controlled trials; OACs – oral anticoagulants; DOACs – direct oral anticoagulants; NVAf – non-valvular atrial fibrillation; VTE – venous thromboembolism.

Tučným písmem vyznačeny statisticky významné výsledky

weight heparin) při léčbě VTE související s rakovinou, ačkoli rivaroxaban a edoxaban vykazovaly vyšší míru krvácení, zejména u gastrointestinálních nádorů. Rakovina se navíc jeví jako významný rizikový faktor pro NVAf (13).

Lékové interakce jsou důležité u léků, které jsou metabolizovány prostřednictvím systému cytochromu P450 a efluxního transportéru P-glykoprotein. Plazmatické hladiny DOACs mohou být, a tím i jejich antikoagulační účinky, ovlivněny současným užíváním silných inhibitorů cytochromu P450 a P-glykoproteinu. Souběžně s DOACs by neměly být používány klaritromycin, flukonazol, itraconazol, amiodaron, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a inhibitory proteáz. Amiodaron, digoxin, diltiazem, klaritromycin a flukonazol byly spojeny se zvýšeným rizikem GIB (2, 14).

Dále riziko GIB mohou zvyšovat index tělesné hmotnosti (BMI – Body Mass Index) $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$, srdeční selhání (HF-heart failure), hyperurikemie, polyfarmacie ≥ 5 léků, vyšší dávky dabigatranu (150 mg dvakrát denně), etnikum (západní populace), anémie (2).

Prevence gastrointestinálního krvácení asociovaného s léčbou direktními antikoagulancií

Ke stanovení rizika krvácení u pacientů s AF užívajících warfarin lze využít **HAS-BLED skóre**. Prokázalo však omezenou přesnost a vyžaduje hodnocení kvality antikoagulace warfarinem pomocí monitorace INR v cílovém rozmezí, což nelze aplikovat na pacienty užívající DOACs. Pro hodnocení individuálního rizika krvácení u pacientů s AF užívajících DOACs lze použít **DOAC skóre**. Mělo silnější prediktivní hodnotu než HAS-BLED a bylo schopno předpovědět krvácení v samostatných velkých multinárodních kohortách, což podporuje jeho obecnou platnost. Pro pacienty s VTE užívajících OACs byla vyvinuta různá skóre rizika krvácení, např. **ACCP** (ACCP-American College of Chest Physician) a **VTE-BLEED** skóre. Celkově většina skóre vykazovala pouze mírnou schopnost předpovídat závažné krvácení, přičemž VTE-BLEED bylo nejcitlivější u pacientů léčených DOACs (2, 5, 15, 16).

Pacienti zahajující léčbu DOACs by měli být vyšetřeni na onemocnění jater a ledvin. Tak lze vybrat lék, který má nejvhodnější účinek a bezpečnostní profil vzhledem k pacientovým komorbiditám. 80 % dabigatranu se vylučuje ledvinami. Dabigatran je kontraindikován v případě těžké poruchy funkce ledvin, CrCl $<30 \text{ ml/min}$. Eliminace rivaroxabanu je z 50 % hepatobiliární a proto by rivaroxaban neměli dostávat pacienti s jaterním onemocněním Child-Pugh třídy B nebo C (2).

Edoxaban je jediným z DOACs vyžadujícím snížení dávky v závislosti na tělesné hmotnosti pro léčbu VTE i AF. Pokud pacient váží $<60 \text{ kg}$, je nutná redukce dávky edoxabanu z 60 mg na 30 mg denně (2).

Kombinace všech OACs s NSAIDs a koxiby nejsou doporučovány. Při nutnosti jejich souběžného užívání se dává přednost koxibům před tradičními NSAIDs (2).

Pacienti s anamnézou VCHGD mají být vyšetřeni na přítomnost HP a v případě jeho průkazu by měli podstoupit eradikační léčbu v rámci prevence krvácení. HP-eradikační léčba zlepšuje bezpečnostní profil léčby DOACs, zejména u křehkých pacientů (2).

Volba antikoagulancií u **onkologických pacientů** závisí na typu nádoru, riziku krvácení, souběžných lécích a komorbiditách. Pro léčbu s nádorem asociované trombózy během prvních 6 měsíců je vhodnou volbou LMWH, zejména u pacientů s malignitami gastrointestinálního traktu a urogenitálního systému, aby se snížilo riziko krvácení, ale účinnými alternativami jsou i DOACs, jako je apixaban, edoxaban a rivaroxaban. Warfarin zůstává sekundární volbou vyhrazenou pro případy, kdy LMWH nebo DOACs nelze použít. I pro dlouhodobou terapii zůstávají vhodnými možnostmi LMWH a DOACs, což potvrzují klinické studie a guidelines, které kladou důraz na individualizovanou péči a možnost sníženého dávkování. V metaanalýze, která zahrnovala nedávno publikované observační studie s cílem posoudit reálné důkazy o DOACs ve srovnání s VKAs u pacientů s AF a nádorovým onemocněním, bylo použití DOACs spojeno se sníženým rizikem trombotických a krvácivých příhod (MB, ICH, GIB). Dabigatran a apixaban ve srovnání s VKAs byly spojeny s nižším rizikem MB. Rivaroxaban však ve srovnání s VKAs neprokázal významné snížení rizika MB (17, 18).

Souběžná terapie inhibitory protonové pumpy

U pacientů současně užívajících OACs a PPIs byly DOACs celkově spojeny s nižším rizikem krvácení z horní části trávicího traktu (UGIB) ve srovnání s warfarinem. U pacientů léčených PPIs mohou být DOACs upřednostňovány před warfarinem z hlediska snížení rizika UGIB, MGIB a mortality. Redukce rizika byla výraznější u dabigatranu než u rivaroxabanu a apixabanu. Nejmenší snížení rizika GIB vykazoval rivaroxaban. U všech druhů OACs s výjimkou edoxabanu byla koterapie PPIs asociovaná se snížením pravděpodobnosti celkového a závažného UGIB o 24–44 %. Užívání PPI však není relevantní pro snížení rizika krvácení z jiných míst GIT, zejména kolon. Protektivní účinek PPIs na celkové UGIB byl významnější u současných uživatelů protidestičkové léčby nebo NSAIDs a u pacientů ve vysokém riziku krvácení (věk >75 let, historie GIB, HAS-BLED skóre ≥ 3 , základní gastrointestinální onemocnění). V absolutním měřítku byl protektivní účinek mírný a největší byl u vysoce rizikových pacientů (19, 20, 21).

Léčba krvácení u pacientů užívajících orální antikoagulancia

U pacientů s akutním GIB užívajících antikoagulační léčbu (VKAs, DOACs) se doporučuje tato vysadit (22).

U pacientů užívajících VKAs a s hemodynamickou nestabilitou by měla být podána nízká dávka vitaminu K doplněná intravenózním PCC (PCC – prothrombin complex concentrate), nebo FFP (FFP – fresh frozen plasma), pokud PCC není k dispozici. Nemělo by však dojít ke zpoždění endoskopie a endoskopické hemostázy. Antikoagulační účinek VKAs se měří pomocí INR (22).

U pacientů užívajících DOACs a se **závažným** probíhajícím krvácením by mělo být zváženo použití reverzního agens/antidota nebo intravenózního PCC. Vzhledem ke specifické farmakodynamice DOACs, je důležité znát čas poslední dávky DOACs, protože většina DOACs má 8 až 12hodinový poločas a jejich účinek mizí do 24 hodin. Ke stanovení antikoagulační aktivity DOACs lze využít například dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time – dTT, Hemoclot) pro dabigatran a vyšetření

anti-Xa aktivity speciálně kalibrované pro jednotlivé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban). Hemodialýza účinně odstraňuje dabigatran z plazmy. Idarucizumab je specifické antidotum dabigatranu a účinkuje během několika minut. Andexanet alfa je specifické antidotum při léčbě apixabanem a rivaroxabanem potlačující inhibici FXa s rychlým dosažením maxima již za dvě minuty po podání bolusové dávky. Jejich použití je limitováno jen na život ohrožující krvácení neřešitelná jiným způsobem, navíc omezené dostupností a vysokou cenou (22, 23).

U pacientů, u kterých je potřeba pokračovat v antikoagulační léčbě po akutním GIB, má být antikoagulační léčba obnovena, jakmile je krvácení pod kontrolou, nejlépe do 7 dnů od krvácení nebo brzy po něm, a to na základě tromboembolického rizika. V této souvislosti je třeba vzít v úvahu rychlý nástup účinku DOACs ve srovnání s VKAs. Použití validovaných skóre, která odhadují trombotické riziko (CHA₂DS₂-VASc) a riziko krvácení (HAS-BLED, DOAC score) lze použít jako pomůcku pro klinické rozhodování (22).

Výskyt závažného gastrointestinálního krvácení může vést k potřebě změny léčiva a v případě AF i k indikaci nefarmakologické intervence (24).

Digestivní endoskopie u pacientů užívajících orální antikoagulancia

Při periprocedurální úpravě antikoagulační medikace se vychází z míry rizikosti výkonu a trombotického rizika pacienta. Endoskopické výkony dle rizika krvácení jsou uvedeny v tabulce 3 (25). U pacientů s vysokým trombotickým rizikem je nutné pečlivě uvážit časování endoskopie a možnost odložení výkonu, zejména u elektivních a preventivních procedur.

Warfarin

U endoskopických výkonů s nízkým rizikem krvácení se doporučuje pokračovat v léčbě warfarinem. INR by mělo být v týdnu před výkonem zkontrolováno. Pokud je INR v terapeutickém rozmezí, pokračuje se v obvyklé denní dávce. Pokud je INR nad terapeutickým rozmezím, ale nižší než 5, sníží se denní dávka warfarinu, dokud se INR nevrátí do terapeutického rozmezí. Pokud je INR vyšší než 5, je doporučeno endoskopii odložit a pátrat po příčině (25).

U endoskopických výkonů s vysokým rizikem krvácení u pacientů s nízkým trombotickým rizikem se doporučuje přerušit podávání warfarinu 5 dní před výkonem. Před zákrokem se zkontroluje INR, aby bylo zajištěno, že je jeho hodnota <1,5. V den zákroku se znovu zahájí podávání warfarinu v udržovací (nikoli saturační) dávce večer.

Plné antikoagulace by nemělo být dosaženo dříve než za 48 hodin. O týden později se zkontroluje INR, aby bylo jisté, že je antikoagulace dostatečná (25).

U vysoce rizikových endoskopických výkonů u pacientů s vysokým trombotickým rizikem je doporučeno vysadit warfarin 5 dní před zákrokem. Dva dny po vysazení warfarinu se doporučuje zahájit podávání denní terapeutické dávky LMWH, tzv. bridging. Poslední dávka LMWH se má podat nejméně 24 hodin před zákrokem. Před zákrokem se zkontroluje INR, zda je jeho hodnota <1,5. Terapeutická dávka LMWH se nemá podat dříve než za 48 h, dříve je možno podávat dávku nižší, vždy s přihlédnutím k individuálnímu riziku pacienta. V podávání LMWH se pokračuje, dokud není dosaženo uspokojivé hodnoty INR. Warfarin lze dle individuální situace znovu nasadit večer v den zákroku v udržovací (nikoliv saturační) dávce. U pacientů s vysokým tromboembolickým rizikem je před elektivním výkonem vždy vhodné vyjádření lékaře indikujícího antikoagulaci a zvážit optimální časování výkonu (25).

DOAC

U endoskopických výkonů s nízkým rizikem krvácení se doporučuje vynechat ranní dávku DOACs v den výkonu. Postup po endoskopickém výkonu určuje endoskopista ve spolupráci s odborností indikující antitrombotikum (25).

U vysoce rizikových endoskopických výkonů u pacientů užívajících DOACs je doporučeno, aby poslední dávka DOACs byla užita 3 dny před zákrokem. U pacientů užívajících dabigatran s CrCl 30–50 ml/min se doporučuje, aby poslední dávka byla užita 5 dní před zákrokem. U všech pacientů s rychle se zhoršujícími renálními funkcemi by měl být konzultován hematolog. Přemostění pomocí LMWH po výkonu je voleno individuálně, zejména u TEN, s možnou redukovanou dávkou dle individuálního rizika. Doporučuje se opětovné nasazení DOACs 2–3 dny po zákroku (25).

U všech pacientů užívajících antikoagulační léčiva se doporučuje upozornit na zvýšené riziko krvácení po zákroku ve srovnání s pacienty, kteří tyto léky neužívají (25).

Závěr

V průběhu posledních let došlo ke změně spektra užívané perorální antikoagulační terapie i absolutnímu nárůstu indikovaných nemocných. Dle většiny dostupných dat je riziko gastrointestinálního krvácení při DOACs podobné jako při warfarinu. Současné podávání inhibitorů protonové pumpy krvácení mírně snižuje, zejména u rizikových nemoc-

Tab. 3. Endoskopické výkony dle krvácivého rizika. Upraveno dle (25)

Endoskopický výkon (riziko významného krvácení po dobu 30 dnů)	
nízkorizikový (≤ 2 %)	vysokorizikový (> 2 %)
gastroskopie včetně biopsie	PEG/PEJ
koloskopie včetně biopsie	EMR/ESD/ampulektomie, polypektomie ≥ 1 cm
polypektomie < 1 cm (cold snare)	ERCP se sfinkterotomií
ERCP bez sfinkterotomie s balónovou dilatací papily a/nebo zavedením stentu	terapie varixů (včetně ligace), endoskopická hemostáza (vyjma APC)
EUS bez odběru vzorku a bez intervence	EUS s odběrem vzorku nebo terapeutické
zavedení stentu jícnového, enterálního a kolonického	dilatace striktur balónová nebo bužiová

Zkratky: ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie; EUS – endoskopická ultrasonografie; PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie; PEJ – perkutánní endoskopická jejunostomie; EMR – endoskopická mukózní resekce; ESD – endoskopická submukózní disekce; APC – argon plazmakoagulace

INZERCE

ných. Krvácivé komplikace tak stále vyžadují potřebu další zdravotní péče a čerpání zdrojů. Reálný dopad změny používaných léčiv na výskyt a závažnost krvácení do gastrointestinálního traktu na populační úrovni tak nelze zatím odhadnout. V mnoha odborných společnostech

probíhají edukační aktivity k optimálnímu nastavení léčby u rizikových pacientů a její modifikaci při intervenčních zákrocích. Společným cílem je snížení rizika krvácivých komplikací a racionální indikace terapie přizpůsobená konkrétnímu nemocnému.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumných organizací (Fakultní nemocnice Brno, 65269705). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Cha JM, Kim M, Jo HH, et al. Real-World Risk of Gastrointestinal Bleeding for Direct Oral Anticoagulants and Warfarin Users: A Distributed Network Analysis Using a Common Data Model. *Gut and Liver*. 2024;18(5):814-823. Available from: doi:10.5009/gnl230406.
2. Zappulla P, Calvi V. Gastrointestinal Bleeding and Direct Oral Anticoagulants among Patients with Atrial Fibrillation: Risk, Prevention, Management, and Quality of Life. *TH Open*. 2021;05(02):e200-e210. Available from: doi:10.1055/s-0041-1730035.
3. Vysoudil M, Jarkovský J, Klika P, et al. Hromadně vyráběné léčivé přípravky dle ATC skupiny. Národní zdravotnický informační portál (online). Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024 (cit. 2025-07-13). Available from: <https://www.nzip.cz/data/2185-hromadne-vyrabene-lecive-pripravky-atc-skupina-datovy-souhrn>. ISSN 2695-0340.
4. Chen X, Wang L, Li H, et al. Comparative differences in the risk of major gastrointestinal bleeding among different direct oral anticoagulants: An updated traditional and Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;13:1049283. Available from: doi:10.3389/fphar.2022.1049283.
5. Lip GYH, Keshishian AV, Zhang Y, et al. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120064. Available from: doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20064.
6. Anghel L, Sascău R, Trifan A, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Gastrointestinal Bleeding Risk in Real-World Studies. *JCM*. 2020;9(5):1398. Available from: doi:10.3390/jcm9051398.
7. Souverein PC, Van Den Ham HA, Huerta C, et al. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Brit J Clinical Pharma*. 2021;87(3):988-1000. Available from: doi:10.1111/bcp.14450.
8. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, et al. Risk of Major Gastrointestinal Bleeding With New vs Conventional Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(4):792-799.e61. Available from: doi:10.1016/j.cgh.2019.05.056.
9. Aloysius MM, Perisetti A, Goyal H, et al. Direct-acting oral anticoagulants versus warfarin in relation to risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* 2021; 34 (5): 651-659. Available from: doi:10.20524/aog.2021.0658.
10. Shen NN, Wu Y, Wang N, et al. Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin-K Antagonists in the Elderly With Atrial Fibrillation: A Systematic Review Comparing Benefits and Harms Between Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:132. Available from: doi:10.3389/fcvm.2020.00132.
11. Lip GYH, Benamouzig R, Martin AC, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of gastrointestinal bleeding: A nationwide French cohort study. Zhang X, ed. *PLoS ONE*. 2024;19(11):e0310322. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0310322.
12. Welander F, Renlund H, Sjölander A. Risk factors for major bleeding in patients with atrial fibrillation and CKD G3–G5D on oral anticoagulants. *Clinical Kidney Journal*. 2024;17(8):sfae206. Available from: doi:10.1093/ckj/sfae206.
13. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther*. 2023;40(1):41-66. Available from: doi:10.1007/s12325-022-02333-9.
14. Wong C, Wong Y, Chan Y, et al. Concomitant Drug Interactions With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Are Associated With Bleeding and Mortality Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAHA*. 2025;14(9):e038668. Available from: doi:10.1161/JAHA.124.038668.
15. Aggarwal R, Ruff CT, Virdone S, et al. Development and Validation of the DOAC Score: A Novel Bleeding Risk Prediction Tool for Patients With Atrial Fibrillation on Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Circulation*. 2023;148(12):936-946. Available from: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064556.
16. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(10):724-734. Available from: doi:10.1182/blood.2019001605.
17. Ghorbanzadeh A, Porres-Aguilar M, McBane R, et al. Extended anticoagulation in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online May 30, 2025. Available from: doi:10.20452/pamw.17025.
18. Li X, Li R, Zhu W, et al. Real-world evidence of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and cancer: A meta-analysis. *IJC Heart & Vasculture*. Available from: 2024;55:101512. doi:10.1016/j.ijcha.2024.101512.
19. Dong Y, He S, Li X, et al. Prevention of nNon-Vitamin K Oral Anticoagulants-Related Gastrointestinal Bleeding With Acid Suppressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296211064897. Available from: doi:10.1177/10760296211064897.
20. Ahn H, Lee S, Choi E, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Brit J Clinical Pharma*. 2022;88(11):4676-4687. Available from: doi:10.1111/bcp.15478.
21. Komen J, Pottegård A, Hjemdahl P, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, proton pump inhibitors and gastrointestinal bleeds. *Heart*. 2022;108(8):613-618. Available from: doi:10.1136/heartjnl-2021-319332.
22. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(03):300-332. Available from: doi:10.1055/a-1369-5274.
23. Kvasnička T. Anticoagulation therapy. *Med Pro Praxi*. 2023;20(5):282-290. Available from: doi:10.36290/med.2023.044.
24. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314-3414. Available from: doi:10.1093/eurheartj/ehae176.
25. Cyraný J, Malý R, Rejchrt S, et al. Antitrombotická léčba a digestivní endoskopie. *Vnitř Lek*. 2022, roč. 68, č. 8, s. 538-542. ISSN 0042-773X. Available from: <https://doi.org/10.36290/vnl.2022.113>.