

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  $\geq 75$  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  $\geq 3$ , věk  $\geq 75$  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. Nejnižší 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 nejpriznivější 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 ( $\geq 75$  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	ARISTOTELE (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