

# Gastrointestinálne krvácanie a antikoagulačná liečba

J. Rajec, L. Varmega

## Súhrn

Čoraz viac pacientov v klinickej praxi vyžaduje podávanie dlhodobej antikoagulačnej terapie. Nové orálne antikoagulanty si nachádzajú čoraz stabilnejšie miesto vo viacerých indikáciách prevencie i terapie tromboembolickej choroby. V porovnaní s dlhodobým štandardom warfarínom sú minimálne rovnako účinné, avšak bezpečnejšie. Tak ako u všetkých antitrombotík, aj v prípade antikoagulantov je najobávanejším nežiaducim účinkom krvácanie. Najvyššia mortalita je spojená s intrakraniálnym krvácaním, avšak častejšie sa v klinickej praxi stretávame s problematikou krvácania do gastrointestinálneho traktu. Identifikácia rizikových faktorov spolu s aplikovaním preventívnych stratégií je preto dôležitou súčasťou terapeutického manažmentu pacientov.

## Kľúčové slová

gastrointestinálne krvácanie – antikoagulačná liečba – nové perorálne antikoagulanty

## Summary

**Gastrointestinal bleeding and anticoagulant therapy.** An increasing number of patients in clinical practice require long-term anticoagulant therapy. New oral anticoagulants have an increasingly stable position in several indications for the prevention and therapy of thromboembolic disease. Compared to the long-term standard warfarin, they are at least as effective but safer. As with all antithrombotic agents, bleeding is the most feared side effect in anticoagulants. The highest mortality is associated with intracranial haemorrhage, but problems with gastrointestinal bleeding are more frequently observed in clinical practice. The identification of risk factors together with the application of preventive strategies is therefore an important part of therapeutic patient management.

## Key words

gastrointestinal bleeding – anticoagulant therapy – new oral anticoagulants

## ÚVOD

Krvácanie do gastrointestinálneho (GI) traktu je príznakom poškodenia, resp. poruchy v tráviacom trakte. Miera krvácania je rôzna. Môže sa jednať o pomalé nevýrazné krvácanie, ktoré si pacient neuvedomuje, viditeľne nepozoruje krvné straty a do určitej miery to ani nevníma, až po závažné život ohrozujúce krvácanie. Teda príznaky a symptómy krvácania do tráviaceho traktu môžu byť zjavné alebo okultné, závisia od zdroja krvácania, ktorý sa môže nachádzať kdekoľvek od dutiny ústnej až po konečník. Tiež ich ovplyvňuje celá séria ďalších faktorov, akými je narastajúci vek pacienta, sprievodné komorbidity, chronická medikácia v kombinácii s užívaním voľnopredajných liekov a nesteroidných antiflogistik (NSA) a podobne. Akútne krvácanie do gastrointestinálneho traktu je stav, ktorý si vyžaduje včasnú diagnostiku a terapeutickú liečbu, bez ktorej je ohrozený život pacienta.

## GASTROINTESTINÁLNE KRVÁCANIE V SÚVISLOSTI S ANTIKOAGULAČNOU TERAPIOU

Riziko krvácania do GI traktu (GIT) počas antikoagulačnej (AK) terapie je závažný medicínsky problém. Mortalita krvácania do horného, resp. dolného GIT sa udáva v rozmedzí 3,5 – 13 %, resp. 1 – 5 %. Okrem toho je GI krvácanie spojené s významnou morbiditou a farmakoekonomickými dôsledkami. Riziko krvácania závisí od typu použitého liečiva, dávky, indikácie a predpokladanej dĺžky podávania. Ďalšie dôležité faktory zo strany pacienta predstavujú vek, pohlavie a prítomné komorbidity [1]. Rizikové faktory GI krvácania uvádza tab. 1.

V prípade warfarínu sa riziko krvácania dramaticky zvyšuje pri dosiahnutí

INR  $\geq$  4,5. Ďalšie nezávislé rizikové faktory GI krvácania počas užívania warfarínu pre fibriláciu predsiení sú pokročilý vek, ženské pohlavie, cukrovka a anémia [2]. Použitie nízkomolekulového heparínu (NMH) je spojené s významne nižším rizikom GI krvácania. Prediktory krvácania počas liečby heparínom sú ženské pohlavie, intenzita antikoagulácie, vyšší vek, sprievodné užívanie aspirínu, prítomnosť komorbidít a alkoholový abúzus [3].

Je známe, že kombinovaná antitrombotická terapia v porovnaní s monoterapiou významne zvyšuje riziko závažného krvácania do horného GIT. U pacientov s mechanickými srdcovými chlopňami pridanie aspirínu k warfarínu zdvojnásobuje riziko GI krvácania v porovnaní s pridaním placebo [4]. Najvyššie riziko GI krvácania je spojené s tripletnou terapiou – duálna protidoštičková liečba spolu s AK liečivom. Celkové krvácané

**Tab. 1. Rizikové faktory GI krvácania u pacientov užívajúcich antiagregačné a/alebo AK liečivá [1].**

Faktory závislé od pacienta	Faktory závislé od liečiva
vyšší vek	intenzita antikoagulácie
ženské pohlavie	kombinovaná antitrombotická terapia
anamnéza GI krvácania	užívanie NSA
anamnéza vredovej choroby	užívanie glukokortikoidov
infekcia <i>H. pylori</i>	
chronická obličková choroba	
kongestívne srdcové zlyhávanie	
diabetes mellitus	
abúzus alkoholu	

GI – gastrointestinálny; NSA – nesteroidové antiflogistiká; AK – antikoagulačný

komplikácie (GI a non-GI) sa 30. deň podávania terapie zaznamenali v rozmedzí 9,2 – 20 %. Z toho závažné krvácania (vyžadujúce transfúziu krvi alebo chirurgickú intervenciu) sa pozorovali u 1 – 15 % pacientov [3].

Na základe počtu prítomných rizikových faktorov spolu s ich relevanciou je vhodné stratifikovať pacientov užívajúcich AK terapiu na skupinu s nízkym, stredným a vysokým rizikom GI krvácania. Klinická stratifikácia rizika má pomôcť vyselektovať skupinu pacientov s nepriaznivou prognózou, ktorá

bude potrebovať urgentnú intervenciu a terapiu [5].

Na základe výsledkov klinických štúdií u pacientov s akútnym GI krvácaním na AK liečbe bolo miesto krvácania identifikované u >80 % prípadov. V prípade krvácania do horného GIT >50 % lézií predstavovali gastroduodenálne vtedy spolu s eróziami a gastritídou. Ďalšou významnou príčinou GI krvácania počas AK terapie je erozívna ezofagitída. Najčastejšie je krvácanie do dolného GIT spojené s nálezom polypov, divertiklov a angiodysplázie [6]. U 17 – 29 % pacientov s GI

krvácaním na antitrombotickej liečbe sa rutinným endoskopickým vyšetrením nezistí žiadna slizničná abnormalita. S dostupnosťou nových zobrazovacích modalít (kapsulová endoskopia, enteroskopia) stúpa význam tenkého čreva ako identifikovateľného zdroja krvácania [7].

### GASTROINTESTINÁLNE KRVÁCANIE U NOVÝCH ORÁLNYCH ANTIKOAGULANCIÍ

Nové orálne antikoagulanty (NOAK) rozdelujeme na základe mechanizmu účinku na priame inhibítory faktora IIa (trombín), tzv. gafrany, a priame selektívne inhibítory faktora Xa, tzv. xabany. Do skupiny priamych inhibítorov trombínu patrí dabigatran. Xabany inhibíciu faktora Xa (spoločný bod vnútornej a vonkajšej koagulačnej kaskády) zabraňujú konverzii protrombínu na trombín. Medzi xabany patria rivaroxaban, apixaban a edoxaban [8]. Z hľadiska bezpečnosti terapie je nevyhnutná znalosť farmakokinetiky jednotlivých liečiv. Základné farmakologické charakteristiky NOAK sú uvedené v tab. 2. Indikácie NOAK v súčasnosti zahŕňajú použitie v rámci prevencie cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (FP). Ďalšou indikáciou je liečba proximálnej hlbkej žilovej

**Tab. 2. Farmakokinetika a farmakodynamika NOAK [25].**

Liečivo	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
mechanizmus účinku	priamy inhibítor trombínu (F IIa)	inhibítor F Xa	inhibítor F Xa	inhibítor F Xa
biologická dostupnosť	6 – 7 %	80 – 100 %	50 %	62 %
dosiahnutie max. hladiny liečiva	2 – 3 hod	2 – 4 hod	3 – 4 hod	1 – 3 hod
eliminačný polčas	12 – 17 hod	5 – 13 hod	9 – 15 hod	10 – 14 hod
metabolizmus	konjugácia	oxidácia a hydrolyza	oxidácia a hydrolyza	oxidácia a hydrolyza
eliminácia	80 % obličky	33 % obličky, 66 % pečeň	27 % obličky	35 % obličky
možnosti laborat. merania aktivity	aPTT, TT	PT, anti-Xa	anti-Xa	anti-Xa
antidotum	idarucizumab	andexanet alpha	andexanet alpha	andexanet alpha

NOAK – nové orálne antikoagulanty; PT – protrombínový čas; aPTT – aktivovaný parciálny trombotoplastinový čas; TT – trombínový čas

trombózy (HVT) s prítomnosťou pľúcnej embólie alebo bez nej. Liečba pľúcnej embólie bez potvrdenej HVT ako i dlhodobá profylaktická liečba rekurencie tromboembolickej choroby (TECH, profylaxia viac ako 1 rok) u rizikových pacientov zatiaľ u nás nie sú hrazené z verejného zdravotného poistenia. V sekundárnej prevencii HVT bola dokázaná redukcia recidívy oproti placebo v klinickej štúdii AMPLIFY-EXT (apixaban v dávke 2,5 mg 2× denne), a to bez zvýšeného rizika krvácania oproti placebo. V prípade rivaroxabanu (dávka 10 mg 1× denne) bola podobne potvrdená redukcia recidív HVT oproti kyseline acetylsalicylovej (ASA) v štúdii EINSTEIN CHOICE [9].

Jednou z hlavných výhod NOAK v porovnaní s warfarínom je liečba bez potreby rutinného laboratórneho monitoringu, čo zvyšuje mieru compliance. Okrem toho vykazujú v porovnaní s warfarínom menšiu mieru interindividuálnej variability účinku a nižší interakčný potenciál, z čoho vyplýva lepšie predvídateľný AK účinok. Ďalšou výhodou sú fixné dávkovacie schémy a v prípade dabigatranu aj dostupnosť špecifického antidota. V perioperačnom manažmente nie je v prípade NOAK u plánovaných výkonov potrebné premostovanie nízkomolekulovým heparínom (tzv. bridgin) [10]. Ako už bolo spomenuté vyššie, najzávažnejším nežiaducim účinkom (NÚ) AK terapie je krvácanie. V porovnaní s warfarínom sa v prípade použitia NOAK zaznamenala štatisticky významná redukcia incidencie intrakraniálneho krvácania [11]. „Achillovou päťou“ NOAK sa v prípade závažného krvácania zdá byť GIT. V pivotných štúdiách prevencie CMP u pacientov s FP bola liečba väčšiny NOAK v porovnaní s warfarínom spojená s vyšším rizikom závažného GI krvácania. Randomizované kontrolované štúdie, systematické prehľady a observačné štúdie preukázali 25–30 % zvýšenie rizika GI krvácania u NOAK (ako skupiny) v porovnaní s warfarínom [12]. Uvedené výsledky však nepotvrdila observačná retrospektívna štúdia z USA. V štúdii sa porovnávala incidencia závažného GI krvácania u pacientov uží-

**Tab. 3. Relatívne riziko závažného GI krvácania u pacientov s nevalvulárnou FP [21].**

1. Warfarín zvyšuje v porovnaní s placebom riziko GI krvácania približne 3-násobne.
2. Pridanie aspirínu alebo iného protidoštičkového liečiva k warfarínu zvyšuje riziko závažného GI krvácania približne 2-násobne (v porovnaní s monoterapiou warfarínom).
3. V porovnaní s warfarínom zvyšujú rivaroxaban a dabigatran (v dávke 2 × 150 mg) riziko závažného GI krvácania približne 1,5-násobne.
- 4. V porovnaní s warfarínom, apixaban nemá významný vplyv na riziko závažného GI krvácania.**
5. V porovnaní s warfarínom, dabigatran v dávke 2 × 110 mg nemá významný vplyv na riziko závažného GI krvácania.
6. Konkomitantné použitie protidoštičkových liečiv zvyšuje riziko závažného GI krvácania spojeného s rivaroxabanom a závažného extrakraniálneho krvácania (zahŕňajúceho závažné GI krvácanie) spojeného s dabigatranom. Údaje sledujúce vplyv protidoštičkovej liečby na riziko GI krvácania v spojení s terapiou apixabanom nie sú aktuálne k dispozícii.

GI – gastrointestinálny; FP – fibrilácia predsiení

vajúcich NOAK (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) v porovnaní so súborom pacientov na warfaríne. V ramene s warfarínom sa pozoroval signifikantne vyšší výskyt krvácania (viac ako 4-násobne). Zaznamenané výsledky však treba interpretovať s opatrnosťou, nakoľko má uvedená štúdia viaceré limitácie. Počtovo neboli analyzované súbory rovnocenné (803 pacientov na NOAK vs. 6 263 na warfaríne). Išlo o retrospektívnu analýzu a štatistické hodnotenie bolo limitované relatívne malým počtom klinicky významných krvácaní pozorovaných v skupine pacientov liečených NOAK. Okrem toho dabigatran, spájaný s vyšším rizikom GI krvácania v rámci skupiny NOAK, bol v štúdii v najmenšom zastúpení (iba 20 % pacientov na NOAK). Dôležitý je aj fakt, že v prípade warfarínovej skupiny sa jednalo o polymorbídnejších pacientov s častejším sprievodným užívaním antitrombotík (i keď rozdiel v súboroch nebol štatisticky významný) [13].

Všeobecne platí, že väčšina pacientov s FP a indikáciou AK terapie sú pacienti vyššieho veku, s komorbiditami a potrebou sprievodnej farmakoterapie. V porovnaní so všeobecnou populáciou má preto táto skupina pacientov vyššie riziko GI krvácania. Ročné riziko sa udáva v rozmedzí 0,3 – 0,5 %. Z metaanalýz štú-

dií pacientov s FP a prevencie kardioembolickej CMP bolo užívanie warfarínu spojené s 3× vyšším výskytom závažného GI krvácania v porovnaní s placebo/kontrolou (OR = 3,21, 95% CI 1,32 – 7,82) [14]. Pridaním aspirínu k warfarínu sa riziko závažného GI krvácania približne zdvojnásobilo. Riziká závažného GI krvácania v populácii pacientov s nevalvulárnou FP uvádza tab. 3.

Nakoľko štyri pivotné štúdie (RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI 48) s NOAK obsahovali rovnakého komparátora (t. j. warfarín), je možné urobiť nepriame porovnanie relatívneho vplyvu NOAK na GI krvácanie. Avšak rozdiely v štúdiových populáciách ako i štúdiových protokoloch spolu s chýbaním priameho porovnania štúdií limitujú validitu pozorovaných výsledkov. V porovnaní s warfarínom bolo u dabigatranu (v dávke 150 mg 2× denne) pozorované zvýšené riziko závažného GI krvácania (1,85 vs. 1,36 %/rok;  $p = 0,002$ ; RR 1,49; 95% CI). V prípade dávky dabigatranu 110 mg 2× denne bolo riziko krvácania porovnateľné s warfarínom (1,36 vs. 1,25 %/rok; RR 1,1). Incidencia GI krvácania pri nižšej dávke dabigatranu (dávka 75 mg 2× denne dostupná len v USA) nebola publikovaná [15]. U rivaroxabanu v dávke 20 mg 1× denne v štú-

**Tab. 4. Incidencia závažného GI krvácania v populácii pacientov s non-valvulárnou FP v štyroch pivotných štúdiách [21,26].**

	<b>Dabigatran 150 mg 2x denne</b>	<b>Rivaroxaban 20 mg denne</b>	<b>Apixaban 5 mg 2x denne</b>	<b>Edoxaban 60 mg 1x denne</b>
počet pacientov (n)	6 076	7 131	9 088	7 012
závažné GI krvácanie (n)	223	224	105	232
závažné GI krvácanie (%/rok)	1,85	2,00	0,76	1,51
HR pre závažné GI krvá- canie (vs. warfarín)	1,49 (CI 1,21 – 1,84)	1,61 (CI 1,30 – 1,99)	0,89 (CI 0,70 – 1,15)	1,23 (1,02 – 1,50)

GI – gastrointestinálny; FP – fibrilácia predsiení; HR – pomer rizík

dii ROCKET-AF sa v porovnaní s warfarínom zaznamenal vyšší výskyt závažného GI krvácania (2,00 vs. 1,24 %/rok; HR 1,61) [16]. U apixabanu v dávke 5 mg 2x denne v štúdiu ARISTOTLE sa v porovnaní s warfarínom nepozoroval signifikantný rozdiel vo výskyte závažného GI krvácania (0,76 vs. 0,86 %/rok; HR 0,89) [17]. U edoxabanu v dávke 60 mg bol v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 oproti warfarínu vyšší výskyt závažného GI krvácania (1,51 vs. 1,23 %/rok; HR 1,23)

K dispozícii sú len limitované údaje ohľadom bezpečnosti NOAK v klinickej praxi. Získané dáta však naznačujú, že riziko závažného krvácania u pacientov liečených NOAK v klinickej praxi neprevyšuje riziko zaznamenané v pivotných štúdiách. Publikované boli limitované post-hoc analýzy štúdií RE-LY a ROCKET-AF. V terapeutických skupinách s dabigatranom (110 mg, resp. 150 mg 2x denne v štúdiu RE-LY) bolo v 53 % závažné GI krvácanie v oblasti dolného GIT a v 47 % v oblasti horného GIT (vs. 25 % a 75 % v ramene s warfarínom). Relatívne vysoký výskyt krvácania z dolného GIT pozorovaný u dabigatranu je v kontraste so skupinou pacientov liečených warfarínom ako i s NSA-indukovanými krvácami (vrátane aspirínu; nesteroidné antiflogistiká – NSA), kde dominuje horný GIT [18]. V štúdiu RE-LY spĺňalo približne 50 % závažných GI krvácaní pozorovaných u pacientov na dabigatrane (v dávke 150 mg 2x denne) kritériá život ohrozujúceho krváca-

nia. V ramene s dabigatranom v dávke 150 mg 2x denne trvale prerušilo štúdiový liek v dôsledku GI krvácania 55 pacientov (0,9 %), zatiaľ čo v prípade dávky 110 mg 2x denne to bolo 39 pacientov. V ramene s warfarínom prerušilo liečbu 39 pacientov (0,7 %). Z post-hoc analýzy štúdie ROCKET-AF vyplýva, že incidencia život ohrozujúceho GI krvácania bola u rivaroxabanu a warfarínu porovnateľná (n = 52 a 47), pričom u rivaroxabanu bolo zaznamenaných menej fatálnych GI krvácaných príhod (n = 1 a 5). Nasledujúce rizikové faktory boli spojené so zvýšeným rizikom závažného GI krvácania u pacientov liečených rivaroxabanom – sprievodná terapia NSA alebo aspirínom; sprievodná terapia H2-blokátormi alebo inhibítory protónovej pumpy (PPI); predchádzajúca liečba antagonistom vitamínu K; znížený klírens kreatinínu; spánkové apnoe; fajčenie; mužské pohlavie; predchádzajúca CMP, tranzitná ischemická ataka alebo systémová embolizácia; chronická obštrukčná choroba pľúc a predchádzajúce krvácanie z horného GIT alebo dolného GIT. Väčšina vyššie uvedených faktorov zvyšovala riziko krvácania aj u pacientov užívajúcich warfarín. Väčšina (342/394 = 87 %) závažných GI krvácaní spojených s rivaroxabanom v štúdiu ROCKET-AF nespĺňala kritériá život ohrozujúceho krvácania. V uvedenej štúdiu trvale prerušilo v dôsledku závažného GI krvácania štúdiový liek 20,81 % pacientov v ramene s rivaroxabanom (vs. 17,24 % v ramene s warfarínom). Väčšina krvá-

caní v prípade rivaroxabanu (ako aj u dabigatranu) pochádzala z dolného GIT. Lokalizácia GI krvácania v prípade apixabanu v štúdiu ARISTOTLE bola v dvoch tretinách v hornom GIT. U edoxabanu 60 mg v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 bola väčšina GI krvácaní do horného GIT (horný GIT 0,91 %/rok, dolný GIT 0,62 %/rok). Základné údaje o riziku GI krvácania v rámci uvádzaných štyroch pivotných štúdií s NOAK uvádza tab. 4.

Ukazuje sa, že bezpečnostný profil jednotlivých liečiv zo skupiny NOAK sa ohľadom rizika GI krvácania líši. Ide o dôležitý rozhodovací faktor v rámci posúdenia pomeru riziko vs. benefit pred zahájením AK terapie, a to najmä u rizikovej populácie pacientov (napr. vek > 75 rokov). Údaje z priamych porovnaní jednotlivých liečiv v rámci prospektívnych randomizovaných štúdií nie sú k dispozícii. Veľká populačná štúdia z USA analyzovala riziko GI krvácania u dospelých pacientov s non-valvulárnou FP liečených NOAK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). V čase analýzy bol ešte iba malý počet pacientov liečených edoxabanom, ktorý preto nebol hodnotený. Vylúčení boli pacienti s valvulárnou FP, na chronickej hemodialýze alebo peritoneálnej dialýze a pacienti po transplantácii obličky. Celkovo bola hodnotená populácia 43 303 pacientov (6 576 užívalo apixaban, 17 426 dabigatran a 19 301 rivaroxaban). Jednotlivé podskupiny pacientov sa významne nelíšili v rámci sociodemografických faktorov, komorbidít a prítomnosti farmakologic-

kých rizikových faktorov (štandardizované rozdiely základných charakteristík boli < 10 %). Priemerný vek pacientov sa pohyboval v rozmedzí 69,2 – 72,2 rokov, priemerné CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre bolo v intervale 3,2 – 4,0 a HAS-BLED skóre medzi 2,2 – 2,4. U rivaroxabanu sa v porovnaní s dabigatranom pozoroval 20% nárast rizika GI krvácania (HR 1,20; 95% CI 1,00 – 1,45). V podskupine pacientov nad 75 rokov sa však štatisticky významný rozdiel v riziku krvácania medzi uvedenými liečivami nepreukázal. U apixabanu sa v porovnaní s dabigatranom zaznamenala 61% redukcia výskytu krvácaných príhod (HR 0,39; 95% CI 0,27 – 0,58). Významná redukcia rizika bola pozorovaná vo všetkých vekových kategóriách, vrátane rizikových pacientov nad 75 rokov. Pri porovnaní apixabanu s rivaroxabanom bola redukcia rizika krvácania o 66 % v prospech apixabanu (HR 0,33; 95% CI, 0,22 – 0,49). Aj v tomto prípade sa benefit zachoval vo všetkých vekových kategóriách, vrátane pacientov nad 75 rokov. Z uvedenej analýzy populačnej štúdie sa javí, že lepší GI bezpečnostný profil bol dokumentovaný u apixabanu, a to aj u vysoko rizikovej populácie pacientov vyššieho veku. Naopak, najvyššie riziko GI krvácania sa javí byť spojené s liečbou rivaroxabanom. Dôležitý je aj fakt, že incidencia GI krvácania narastala s vekom, a to u všetkých troch podskupín liečených pacientov. Aj napriek limitáciám vyššie uvedenej analýzy môžu pozorované výsledky pomôcť pri terapeutickom rozhodovaní pred zahájením AK terapie NOAK, a to najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania do GIT [19].

### PATOFYZIOLÓGIA ZÁVAŽNÉHO GI KRVÁCANIA

Sliznica GIT je výrazne prekrvená a aj u zdravých ľudí dochádza pravidelne k narušeniu jej integrity. V skupine zdravých dobrovoľníkov sa dokázali žalúdočné erózie u 5 – 10 % prípadov, zatiaľ čo erózie v oblasti tenkého čreva sa pozorovali v 10 – 15 % [20]. Bohatá vaskularizácia sliznice GIT spolu s jej vulnérnosťou zodpovedá za predispozíciu

k subklinickému ako i klinickému krvácaniu. Perorálne aplikované liečivá zvyšujú riziko krvácania nasledovnými možnými mechanizmami:

1. systémový AK efekt;
2. topický AK efekt;
3. lokálne priame poškodenie;
4. lokálny biologický účinok liečiva nesúvisiaci s koaguláciou (napr. inhibícia slizničnej regenerácie)

Nie je presne známe, prečo dabigatran (v dávke 2 × 150 mg) ako i rivaroxaban preukazujú v porovnaní s warfarínom vyššie riziko závažného GI krvácania. Jedna z hypotéz hovorí a možnom vplyve neúplnej absorpcie NOAK a s tým spojenou možnosťou topickej aktivity liečiva na sliznicu. Absorpcia warfarínu predstavuje 95 % a neresorbované liečivo nemá žiadnu AK aktivitu. Zvýšenie rizika GI krvácania pozorované u warfarínu teda pravdepodobne súvisí s jeho systémovou AK aktivitou a nie lokálnym pôsobením na sliznicu GIT. Naopak, liečivá zo skupiny NOAK vykazujú variabilnú absorpciu. Perorálna biologická dostupnosť „prodrug“ (= neaktívne liečivo) dabigatran etexilátu je iba 6%. Zvyšná časť liečiva prechádza GIT a je vylúčená stolicou. Počas pasáže sa najmenej dve tretiny uvedeného prodrugu konvertuje črevnými esterázami na aktívny dabigatran. Biologická dostupnosť rivaroxabanu (60 – 80 %) a apixabanu (50 %) je v porovnaní s dabigatranom vyššia. Prítomnosť aktívnej AK aktivity všetkých NOAK v oblasti lumenu GIT môže spolu s ich systémovým efektom potencovať krvácanie z vulnérabilných lézií. Uvedená teória by mohla vysvetliť vyššie riziko krvácania z dolného GI T u dabigatranu v porovnaní s warfarínom.

Za účelom zvýšenia absorpcie sa k molekule dabigatran etexilátu pridáva kyselina tartarová. Jej kauzálny podiel na indukcii GI krvácania formou lokálneho slizničného poškodenia je však nepravdepodobný (je obsiahnutá aj v antiagregačnom lieku Aggrenox, u ktorého nebolo pozorované vyššie riziko GI krvácania). Okrem toho by lokálna iritácia skôr indukovala krvácanie

v oblasti horného GIT, kde sú prítomné vyššie koncentrácie liečiva. Je preto nepravdepodobné, že by priamy toxický efekt prispieval ku GI krvácaniu v súvislosti s liečbou dabigatranom. Taktiež nie je objasnené, prečo je riziko GI krvácania rozdielne v prípade rivaroxabanu a apixabanu (v porovnaní s warfarínom). Obe liečivá inhibujú faktor Xa, sú podávané ako aktívne molekuly a vykazujú neúplnú absorpciu. Odhliadnuc od možného vplyvu rozdielnosti jednotlivých štádií (rozdiely v definícii krvácania a inklúzy kritériách) môže byť uvedený fakt spôsobený rozdielnou frekvenciou dávkovania oboch liečiv (rivaroxaban 1× denne vs. apixaban 2× denne). Dávkovanie 1× denne môže indukovať vyšší vrcholový systémový, resp. intraluminálny AK účinok [21].

### PROFYLAXIA GI KRVÁCANIA

Ako už bolo spomenuté vyššie, viac ako 50 % lézií zodpovedných za GI krvácanie u pacientov na antitrombotickej terapii predstavujú gastroduodenálne ulcerácie a erózie spolu s erozívnu ezofagitídou. U pacientov s potrebou protidoštičkového liečiva a anamnézou GI krvácania alebo GI ulcerácií sa preukázal protektívny vplyv podávania PPI ako i eradikácie infekcie *H. pylori* [22]. Riziko GI krvácania možno všeobecne znížiť redukciami intenzity antikoagulácie, vyhnutím sa konkomitantnej liečbe NSA, glukokortikoidmi a pokiaľ možno aj kombinácií antitrombotík [23].

V rámci prevencie GI krvácania sa v prípade NOAK odporúča dodržiavať správne indikácie ako i adekvátne dávkovanie zohľadňujúce okrem iného aktuálnu funkciu eliminačných orgánov. Riziko krvácania počas liečby NOAK možno odhadnúť na základe určenia tzv. modifikovateľných a nemodifikovateľných rizikových faktorov. Z tohto hľadiska je užitočné tzv. HAS-BLED skóre. Vysoké HAS-BLED skóre však automaticky neznamená kontraindikáciu použitia NOAK. Modifikovateľné rizikové faktory zahŕňajú životný štýl pacienta (napr. abúzus alkoholu) a konkomitantné užívanie rizikovej medikácie, akými sú na-



**Tab. 5. NOAK a GI krvácanie – preventívne stratégie [21].**

1. Správna indikácia NOAK a neprítomnosť absolútnej kontraindikácie použitia.
2. Stanovenie správnej dávky NOAK (napr. modifikácia dávky dabigatranu na základe klírensu kreatinínu).
3. Zistenie anamnézy ohľadom event. prítomnosti GI krvácania (meléna alebo rektálne krvácanie) a fyzikálne vyšetrenie (vyšetrenie per rektum). Zvážiť laboratórny skrining (test na OK, KO, parametre zásob železa). V prípade podozrenia na GI krvácanie zvážiť endoskopické vyšetrenia pred zahájením liečby NOAK.
4. V prípade anamnézy predchádzajúceho GI krvácania zvážiť diagnostické (napr. endoskopické) alebo terapeutické intervencie (napr. súčasné podanie PPI).
5. Zhodnotenie konkomitantnej farmakoterapie liečivami, zvyšujúcimi riziko GI krvácania (napr. NSA alebo protidoštičkové liečivá).
6. V prípade sprievodného užívania protidoštičkového liečiva zvážiť riziko vs benefit terapie, prípadne alternatívy uvedenej kombinácie.
7. Ak pacient dlhodobo užíva NSA, zvážiť alternatívnu terapiu alebo pridanie gastroprotektívneho liečiva (napr. PPI).
8. Zhodnotiť nefarmakologické rizikové faktory (napr. alkoholový abúzus) a edukáciou podporiť modifikáciu rizikového profilu pacienta.
9. Stanovenie klírensu kreatinínu a snaha o nefroprotektívne opatrenia (najmä v prípade liečby dabigatranom).
10. Edukácia pacienta ohľadom rizikových faktorov GI krvácania (napr. dehydratácia, sprievodné ochorenia, konkomitantná farmakoterapia) a príslušných preventívnych opatrení (napr. zabezpečenie adekvátnej hydratácie, laboratórna kontrola renálnych parametrov atď.)

GI – gastrointestinálny; OK – okultné krvácanie; KO – krvný obraz;  
PPI – inhibítory protónovej pumpy; NSA – nesteroidové antiflogistiká

príklad protidoštičkové liečivá. V prípade stanovenia rizikových faktorov (napr. anamnéza gastroduodenálneho krvácania v rámci ulkusovej choroby) možno v rámci zníženia rizika krvácania indikovať diagnostické testy (napr. gastrofibroskopi s biopsiou) a následnú terapeutickú intervenciu (napr. eradikácia infekcie *H. pylori* alebo sprievodné podanie antiulcerózných liečiv zo skupiny PPI). Pred zahájením liečby NOAK sa odporúča realizovať štandardný skrining kolorektálneho karcinómu. Najmä v prípade dabigatranu hrá významnú úlohu v rámci bezpečnosti terapie renálny status pacienta. Pacient by mal byť informovaný o rizikových faktoroch (napr. sprievodné užívanie NSA, dehydratácia atď.), ktoré prostredníctvom zhoršenia obličkových funkcií vedú k zvýšenému AK účinku dabigatranu [24].

Vo všeobecnosti sa manažment akútneho GI krvácania vzniknutého počas liečby NOAK zásadne nelíši od ma-

nažmentu krvácania u pacienta na liečbe warfarínom, resp. bez AK terapie. Niekoľko dôležitých rozdielov v terapeutickom prístupe reflektujúcich farmakológiu NOAK sa týka stratégie obnovenia normálnej koagulácie, ako i načasovania diagnostických a terapeutických intervencií (napr. endoskopických vyšetrení). V prípade preukázaného okultného GI krvácania počas terapie NOAK sa odporúča tzv. semi-selektívne diagnostické endoskopické vyšetrenie (t. j. v priebehu 1 – 2 týždňov). Liečba NOAK sa však v danom diagnostickom časovom okne nemá prerušovať. Stratégia diagnostických postupov by sa mala stanoviť na základe symptómov pacienta. Hlavné preventívne stratégie ohľadom redukcie rizika GI krvácania počas liečby NOAK sú zhrnuté v tab. 5.

## ZÁVER

AK terapia zohráva kľúčovú úlohu v prevencii i terapii trombembolickej cho-

roby. Vzhľadom na rastúcu populáciu polymorbídnych pacientov vyššieho veku bude čoraz častejšie potrebné prehodnocovať riziko vs. benefit zvolenej terapie. Dlhodobý štandard warfarín je postupne nahradzovaný liečivami zo skupiny NOAK. Napriek ich viacerým výhodám je obávaným NÚ krvácanie do GIT. Zdá sa, že apixaban má v rámci skupiny NOAK výhodný GI bezpečnostný profil, a mohol by byť preto voľbou u rizikových pacientov. V rámci redukcie rizika krvácania je dôležité implementovať do klinickej praxe komplexné preventívne stratégie.

*Všetky nežiaduce účinky, ktoré sú popísané v tomto článku, patria k primárnym a sekundárnym cieľom klinického skúšania. Dosiachnutie sledovaného bezpečnostného cieľa klinického skúšania sa vo všeobecnosti nepovažuje za hlásenie nežiaduceho účinku lieku. Do klinického skúšania (ARISTOTLE) som nebol zapojený ako skúšajúci a publikované nežiaduce reakcie na (apixaban) sú prebraté zo zahraničných odborných publikácií k tomuto klinickému skúšanju. Publikované výsledky nezahŕňajú slovenských pacientov.*

## Literatúra

1. Barada K, Abdul-Baki H, El Hajj II et al. Gastrointestinal bleeding in the setting of anticoagulation and antiplatelet therapy. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(1): 5–12. doi: 10.1097/MCG.0b013e31811edd13.
2. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130(5): 1390–1396. doi: 10.1378/chest.130.5.1390.
3. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 287–310. doi: 10.1378/chest.126.3\_suppl.287S.
4. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 969–974. doi: 10.1056/NEJMoa020496.
5. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356(9238): 1318–1321. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02816-6.
6. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP et al. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs – a 6-year analysis and comparison with non-ste-

- roidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 22(4): 285–289. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02560.x.
7. Di Caro S, May A, Heine DG et al. The European experience with double-balloon enteroscopy: indications, methodology, safety, and clinical impact. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(4): 545–550. doi: 10.1016/j.gie.2005.04.029.
8. Kvasnička J. Antikoagulační léčba novými anti-trombotiky – doporučení pro každodenní praxi. *In-terní Medicína* 2013; 15(11–12): 334–339.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
10. van Es N, Coppens M, Schulman S et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124(12): 1968–1975. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
11. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361(24): 2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
12. Abraham NS, Singh S, Alexander GC et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857. doi: 10.1136/bmj.h1857.
13. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R et al. A comparison of the rate of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin k antagonist oral anticoagulants or warfarin. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(5): 734–739. doi: 10.1038/ajg.2017.39.
14. Mahmoudi M, Coleman CI, Sobieraj DM. Systematic review of the cost-effectiveness of varenicline vs. bupropion for smoking cessation. *Int J Clin Pract* 2012; 66(2): 171–182. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02877.x.
15. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123(21): 2363–2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
16. Linkins LA, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): 495S–530S. doi: 10.1378/chest.11-2303.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
18. Lim YJ, Joo YS, Jung DY et al. Learning curve of capsule endoscopy. *Clin Endosc* 2013; 46(6): 633–636. doi: 10.5946/ce.2013.46.6.633.
19. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology* 2017; 152(2): 1014–1022. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.018.
20. Goldstein JL, Johanson JF, Hawkey CJ et al. Clinical trial: healing of NSAID-associated gastric ulcers in patients continuing NSAID therapy – a randomised study comparing ranitidine with esomeprazole. *Aliment Pharmacol Therapeut* 2007; 26(8): 1101–1111. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03460.x.
21. Desai J, Kolb JM, Weitz JI et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110(2): 205–212. doi: 10.1160/TH13-02-0150.
22. Liberopoulos EN, Elisaf MS, Tselepis et al. Upper gastrointestinal haemorrhage complicating anti-platelet treatment with aspirin and/or clopidogrel: where we are now? *Platelets* 2006; 17(1): 1–6. doi: 10.1080/09537100500237004.
23. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 287–289. doi: 10.1056/NEJMe048330.
24. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093–1100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
25. da Silva RM. Pharmacological profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2017; 11(9): 125–136. doi: 10.5897/AJPP2017.4744.
26. 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.

MUDr. Ján Rajec, PhD.

MUDr. Lýdia Varmega

Oddelenie vnútorného lekárstva, NsP,  
Spišská Nová Ves  
jan.rajec@svetzdravie.com

# ZVLÁDNITE PRECHLADNUTIE

Trápi  
Vášho  
pacienta...

mierne teploty s únavou?

upchávajúce nosa?

dráždenie v nose, kýchanie?

vodová nádcha?

škriabanie až bolesť hrdla?

... to sú typické príznaky  
bežného prechladnutia<sup>1</sup>

Zinok zmierňuje intenzitu  
príznakov a skracuje  
trvanie prechladnutia<sup>2,3</sup>

Klinicky overený účinok  
75 mg  
denne

Zinkorot® - jediný  
voľnopredajný liek  
s obsahom zinku  
na Slovensku

Viac informácií nájdete na  
**www.zinkorot.sk**



#### Literatúra:

1. Hrubíško M, SOLEN, Ambulantná terapia, 2007; 5(2), 86–91.
2. Hemila H, The Open Respiratory Medicine Journal, 2011; 5, 51–58. 3. Singh M, Das RR: The Cochrane Library 2012; Issue.

#### Skrátená informácia o lieku Zinkorot:

**Zloženie:** Každá tableta obsahuje 157,36 mg dihydrátu zinkumrotátu (zodpovedá 25 mg zinku). **Lieková forma:** Biele obojstranne ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane. **Terapeutické indikácie:** Liečba nedostatku zinku v prípadoch, ak bežnou diétou nie je možné zabezpečiť dostatočný príjem zinku. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí a dospelávajúci (vo veku 12 – 17 rokov): Odporúčaná dávka je 12,5 – 25 mg zinku (zodpovedá ½ až 1 tablete Zinkorotu) denne. Deti vo veku 6 – 11 rokov: Odporúčaná dávka je 12,5 mg zinku (zodpovedá ½ tablety Zinkorotu) denne. Deti mladšie ako 6 rokov sa nemajú liečiť Zinkorotom. Pre túto vekovú skupinu sú vhodnejšie iné liekové formy. Tablety sa zapijú dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody) a po dostatočnom odstupe od príjmu jedla. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pri dlhodobej liečbe sa má laboratórne sledovať koncentrácia medi v krvi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Bezpečnosť lieku počas gravidity nebola stanovená. Zinok prechádza placentou a prestupuje do materského mlieka. Zinkorot sa nemá užívať počas gravidity a laktácie, pokiaľ klinický stav (nedostatok zinku) u žien nevyžaduje liečbu zinkom. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neboli vykonané žiadne skúšania o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií Zinkorot nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi zriedkavé: Na začiatku liečby môžu soli zinku spôsobiť bolesť brucha, nauzeu, dyspepsiu a hnačku. Tieto ťažkosti sa častejšie vyskytujú, ak sa soli zinku užívajú nalačno. Príznaky rýchlo ustúpia po prerušení užívania lieku. Dlhodobé podávanie zinku môže viesť k nedostatku medi. **Veľkosť balenia:** 50 tabliet. **Registračné číslo:** 91/0314/12-S. **Dátum revízie textu:** November 2018. **Spôsob výdaja:** Voľnopredajný liek.

Pred predpísaním lieku si prečítajte, prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku Zinkorot®, ktorý získate na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) alebo na adrese:

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG., P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, [info@woerwagpharma.sk](mailto:info@woerwagpharma.sk), [www.woerwagpharma.sk](http://www.woerwagpharma.sk)

ZINCINZ 09/2019



20 rokov v Bratislave