

Prístup k antikoagulačnej liečbe u chorých s non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania

J. Murín

Súhrn

Mnohí pacienti s non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou (PF) majú vysoké riziko gastrointestinálneho (GI) krvácania v dôsledku istých klinických stavov, ako sú vysoký vek, chronická obličková choroba v štádiu III–V, HAS-BLED skóre ≥ 3 (hypertenzia, obličkové či pečenevé ochorenie, anamnéza prekonania cievnej mozgovej príhody, predošlé krvácanie, nestabilná hodnota INR, užívanie drog alebo alkoholu), liečba steroidmi, antiagreganciami a nesteroidnými protizápalovými liekmi alebo GI ochorenia. Retrospektívna kohortová štúdia u pacientov s non-valvulárnou PF v reálnom svete (údaje získavané z databáz centier Medicare a Medicaid v USA, v období od 01/2012 do 09/2015) porovnávala výskyt prípadov náhlych cievnych príhod a/alebo prípadov systémovej embolizácie, tiež aj výskyt prípadov veľkého (vrátane GI) krvácania, u pacientov liečených non-K vitamínovými orálnymi antagonistami (DOACs: apixabán, dabigatran, rivaroxabán) verzus liečených warfarínom. V súbore analyzovaných bolo 381 054 vysoko (kardiovaskulárne, ale aj hemoragicky) rizikových pacientov, a 49,2 % z nich (187 489) boli ženy. Liečba zástupcami DOACs bola asociovaná s nižším rizikom vzniku mozgových cievnych príhod a/alebo vznikom prípadov systémovej embolizácie oproti liečbe warfarínom (apixabán s relatívnym rizikom [RR] 0,60; dabigatran s RR 0,75; rivaroxabán s RR 0,79). Oproti liečbe warfarínom boli apixabán (s RR 0,59) a dabigatran (s RR 0,78) asociované s nižším výskytom veľkých krvácaní, zatiaľ čo rivaroxabán bol asociovaný s vyšším výskytom veľkých krvácaní (s RR 1,11). U pacientov s non-valvulárnou PF a vysokým rizikom krvácania (vrátane GI) bola liečba DOACs asociovaná s nižším výskytom cievnych mozgových príhod a/alebo výskytom prípadov systémovej embolizácie, ale liečba DOACs variovala vo výskyte veľkých krvácajúcich príhod oproti ich výskytu pri liečbe warfarínom – pričom liečba apixabánom a dabigatranom tu bola bezpečnejšia ako liečba rivaroxabánom.

Kľúčové slová

non-valvulárna predsieňová fibrilácia – direct oral anticoagulation drugs – apixabán – rivaroxabán – dabigatran – warfarín – veľké krvácanie – cievna mozgová príhoda – systémovej embolizácia

Summary

Access to oral anticoagulation treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation and a high risk of gastro-intestinal bleeding.

Many patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) are at high risk of gastro-intestinal (GI) bleeding due to certain conditions including older age, stage III–V chronic kidney disease, HAS-BLED score ≥ 3 (hypertension, kidney or liver disease, stroke history, prior bleeding, unstable INR, drug or alcohol use), steroid-antiplatelet or nonsteroidal anti-inflammatory drug use, or GI conditions. A retrospective cohort study with non-valvular AF patients in real life (data were collected from Medicare and Medicaid databases from Jan 2012 to Sep 2015) compares the risk of stroke and/or systemic embolism and also of major (also GI) bleeding between patients treated by non-vitamin K oral antagonists (DOACs: apixaban, dabigatran, rivaroxaban) and those treated by warfarin. There were a total of 381,054 high-risk patients (cardiovascularly and haemorrhagically) and 49.2% (187,489) were females. All DOACs were associated with a lower risk of stroke and/or systemic embolism as compared to warfarin (apixaban with relative risk [RR] 0.60; dabigatran with RR 0.75; rivaroxaban with RR 0.79). Compared to warfarin, apixaban (with RR 0.59) and dabigatran (with RR 0.78) were associated with a lower risk of major bleeding, while rivaroxaban was associated with a higher risk of major bleeding (with RR 1.11). In patients with non-valvular AF and high risk of bleeding (GI included) DOACs were associated with lower rates of stroke and/or systemic embolism, but DOAC had varying risks of major bleeding compared to warfarin – apixaban and dabigatran were safer in this respect than rivaroxaban.

Key words

non-valvular atrial fibrillation – direct oral anticoagulation drugs – apixaban – rivaroxaban – dabigatran – warfarin – major bleeding – stroke – systemic embolism

ÚVOD

Prevenca náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) je významným liečebným prístupom u pacientov s predsieňovou fibriláciou (PF), kde využívame

orálne antikoagulanty – ale treba tu počítať aj so zvýšeným rizikom krvácania [1–4]. Non-vitamín K antagonisti

sú tiež užitočnými orálnymi antikoagulantami (NOAC, dnes sa už skôr používa skratka DOAC – direct oral anticoagulants) a v štúdiách jasne preukázali

účinnosť v prevencii NCMP u PF pri porovnávaní s antikoagulačnou účinnosťou warfarínu [5,6]. Avšak riziko veľkého, ale tiež gastrointestinálneho krvácania môže ohrozovať bezpečnosť liečby týchto pacientov, ak užívajú tieto (DOAC) antikoagulanty [1].

Vo veľkých klinických štúdiách boli nové antikoagulanty (apixabán, dabigatran a edoxabán) v liečbe pacientov asociované s nižším rizikom veľkého krvácania v porovnaní s liečbou warfarínom [7,8], ale ich gastrointestinálne hemoragické riziko súčasne pritom významne varíovalo – bolo u dabigatranu (150 mg dvakrát denne) a u edoxabánu (60 mg raz denne) výrazne vyššie, ale u apexabánu zase bolo nižšie. Rivaroxabán (ROCKET AF štúdia) preukázal v uvedenej štúdiu podobný výskyt veľkého krvácania, ako tomu bolo v ramene liečby warfarínom, a rivaroxabán mal súčasne aj vysoký výskyt gastrointestinálneho krvácania [9]. A preto Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti indikujú, že apexabán alebo dabigatran (ale len v dávke 110 mg dvakrát denne) treba (prednostne) podávať pacientom s nedávnym krvácaním [10].

Oproti warfarínu, štúdie s DOAC z tzv. reálneho sveta preukázali znížené riziko gastrointestinálneho krvácania pri liečbe apexabánom i dabigatranom, a podobné či zvýšené riziko spomenutého krvácania pri liečbe rivaroxabánom [3,11,12]. Registre a štúdie z obecnej populácie u pacientov s non-valvulárnou PF naznačili, že riziko gastrointestinálneho krvácania sa môže u pacientov i značne líšiť. Viaceré faktory asociujú s rizikom veľkého gastrointestinálneho krvácania u chorých s nevalvulárnou PF: vyšší vek, užívanie nesteroidných antireumatik, užívanie vyšších dávok DOACs, komorbidity u liečeného pacienta (ako sú renálna insuficiencia, srdcové zlyhávanie, chronické hepatálne ochorenie či anamnéza gastrointestinálneho krvácania) [3,5,12]. Týchto chorých pred spustením liečby treba preto identifikovať, aby sme ich následne mohli správne a bezpečne liečiť.

Významné informácie v tomto smere nám ponúka analýza štúdie ARISTOPHA-

NES (the Anticoagulants for Reduction In Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [13].

CHARAKTERISTIKA ARISTOPHANES ŠTÚDIE

V tejto štúdiu [13,14] boli zaradení pacienti s non-valvulárnou PF a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania, ktorí boli novoliečení pomocou nových antikoagulačných látok (DOACs): apexabánom, dabigatranom, edoxabánom, rivaroxabánom a warfarínom. Išlo tu o podskupinovú analýzu zaradených pacientov v uvedenej štúdiu. ARISTOPHANES bola retrospektívnou štúdiou, využila údaje databázy (Centers for Medicare and Medicaid Services, 4 US komerčné databázy) [15]. Do štúdie a jej analýzy zahrnuli pacientov z obdobia 01/2013 až 09/2015, a keďže málo pacientov bolo v tejto databáze liečených edoxabánom, preto tieto osoby do analýzy nezahrnuli.

Na základe skúseností z predošlých štúdií identifikovali výskumníci chorých s vysokým rizikom pre gastrointestinálne krvácanie nasledovne: ak dosiahli vek ≥ 75 rokov, ak trpeli chronickou obličkovou chorobou v štádiách III, IV, a V, ak mali HAS-BLED skóre ≥ 3 (pretože trpeli hypertenziou, renálnym či hepatálnym ochorením, anamnézou prekonania cievnej mozgovej príhody, v minulosti prítomným krvácaním, nestabilnou hodnotou INR, vekom > 65 rokov, nadmerným užívaním alkoholu), ak užívali nesteroidné antireumatiká, antiagreganciá či kortikosteroidy a ak mali v osobnej anamnéze prítomné gastrointestinálne krvácanie či prítomnú vredovú chorobu [3,4,12,15].

Primárnym end-pointom účinnosti antikoagulačnej liečby bolo zhodnotenie výskytu cievnej mozgovej príhody a/alebo výskytu systémovej embolizácie u pacientov. Primárnym bezpečnostným end-pointom bolo hodnotenie prítomnosti významného krvácania, osobitne gastrointestinálneho, intrakraniálneho, či v inej lokalizácii (podľa [16,17]) – údaje sa získavali z databázy (hore už uvedenej).

VÝSLEDKY Z ANALÝZY ŠTÚDIE

Na základe definovaných selekčných kritérií, do štúdie zahrnuli 381 054 pacientov s non-valvulárnou PF a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania (81,6 % zahrnutých v štúdiu ARISTOPHANES): 23,4 % (89 296 pacientov) bolo liečených apexabánom, 7,4 % (28 317 pacientov) dabigatranom, 31,1 % (118 378 pacientov) rivaroxabánom a 38,1 % (145 063 pacientov) warfarínom.

Vstupné charakteristiky zaradených: vek (77,8–79,4 rokov, najviac zaradených bolo v podskupine ≥ 80 rokov, a to 40–50 %), ženy (49–52,5 %), CCI (Charlson Comorbidity Index) skóre sa pohybovalo (v porovnávaných podskupinách liečby) od 2,8 do 3,0; CHA₂DS₂-VASc skóre od 4,0 do 4,2 (asi 2/3 zaradených, 62,8–66,8 %, malo toto skóre $\geq 4,0$), HAS-BLED skóre bolo 3,2–3,3 (proporcía zaradených 72,9–75,2 % mala toto skóre $\geq 3,0$), anamnéza krvácania (19,2–20,9 %), iné komorbidity: srdcové zlyhávanie (26,7–28,6 %), diabetes (35,6–37,3 %), hypertenzia (89,3–90,2 %), chronická obličková choroba (19,2–22,4 %), hepatálne ochorenie (4,7–5,3 %), prekonaný infarkt myokardu (7,9–9,3 %), dyspepsia žalúdočná (18,4–20,4 %), periférne arteriálne ochorenie (20,5–21,9 %), prekonaná cievna mozgová príhoda (12,3–13 %), tranzitória mozgová ischemia (7,8–8,3 %), anémia/koagulačný defekt (27,7–30,4 %), ischemická choroba srdca (45,2–47,7 %), liečba pacientov: RAAS blokátory (62,6–63,6 %), amiodaron (10,9–11,6 %), betablokátory (60,2–61,9 %), antagonisty H₂-receptorov (6,4–7,2 %), inhibítory protónovej pumpy (30,7–32,8 %), statíny (60,5–62,6 %), antiagreganciá (20,8–22,5 %), nesteroidné antireumatiká (27,3–28,9 %), dávka antikoagulačnej liečby: štandardná u 65,5–78,7 % zaradených a redukovaná dávka u 20,4–34 % zaradených, rizikové faktory pre gastrointestinálne krvácanie: vek ≥ 75 rokov (proporcía zaradených 63,9–70,4 %), HAS-BLED skóre ≥ 3 (72,9–75,2 %), predošlá liečba zaradených (kortikosteroidy: 8,2–9,2 %, nesteroidné anti-

reumatiká: 7,4–8,8 %, antiagreganciá: 11,3–12,5 %, iná: 24,8–26,6 %), predošlé gastrointestinálne ochorenia (vredová choroba: 1,5–1,8 %, predošlé krvácanie: 4,3–5,0 %, *Helicobacter pylori*: 0,4–0,5 %, divertikulóza: 9,7–10,8 %, rakovina: 1,2–1,4 %), štádia III–V u chronickej obličkovej choroby (8,5–10,4 %) a počet „rizikových faktorov“ (jeden: 35–39,9 %; dva: 36,4–37,4 %; tri: 19,6–22,7 %, štyri: 3,9–4,6 %, päť: 0,3 %).

Incidencia (výskyt bez adjustácie na kofaktory) „cievnych mozgových príhod a/alebo systémovej embolizácie“ bola: v prípade liečby apixabánu (1,5 na 100 osobo-rokov), v prípade dabigatranu (1,7 na 100 osobo-rokov), u rivaroxabánu (1,6 na 100 osobo-rokov) a u warfarínu (2,3 na 100 osobo-rokov). Incidencia (výskyt tiež bez adjustácie na kofaktory) veľkého krvácania (ako gastrointestinálneho, intrakraniálneho a v inej lokalizácii) bola: u apixabánu (4,1 na 100 osobo-rokov), u dabigatranu (4,3 na 100 osobo-rokov), u rivaroxabánu (6,4 na 100 osobo-rokov) a u warfarínu (7,0 na 100 osobo-rokov).

Incidencia (výskyt s adjustáciou, t.j. so zohľadnením kofaktorov) „cievnych mozgových príhod a/alebo systémovej embolizácie“ a tiež „veľkého krvácania“ bola analyzovaná v dvoch porovnaníach:

a) porovnanie medzi DOACs

a warfarínom:

- v prípade apixabánu bolo relatívne riziko (RR) nižšie (0,60; 95% KI: 0,52–0,68) oproti warfarínu (analyzovali súbor 62 372 zaradených pri hodnotení výskytu príhod) a RR bolo tiež nižšie (0,59; 95% KI: 0,56–0,63) pri hodnotení výskytu veľkých krvácaní,
- v prípade dabigatranu bolo RR nižšie oproti warfarínu (0,75; 95% KI: 0,64–0,88) pri hodnotení výskytu príhod a RR bolo tiež nižšie (0,78; 95% KI: 0,70–0,86) v prípade veľkých krvácaní,
- v prípade rivaroxabánu bolo RR nižšie oproti warfarínu (0,79; 95% KI: 0,73–0,86) v prípade výskytu príhod ale RR bolo vyššie oproti warfarínu (1,11; 95% KI: 1,05–1,16) v prípade výskytu veľkých krvácaní,

- ešte analýza výskytu gastrointestinálneho krvácania (DOACs vs. warfarín): u apixabánu bolo RR (0,59; 95% KI: 0,54–0,64) nižšie oproti warfarínu; u rivaroxabánu bolo RR (1,29; 95% KI: 1,20–1,38) vyššie než u warfarínu; u dabigatranu bolo RR (1,04; 95% KI: 0,91–1,99) podobné ako u warfarínu.

b) porovnanie medzi zástupcami DOACs:

- v prípade apixabánu (oproti dabigatranu) bol nižší výskyt príhod (cievnych mozgových a systémovej embolizácie) s RR 0,75 (95% KI: 0,62–0,91) a taktiež podobne tomu bolo oproti rivaroxabánu s RR 0,74 (95% KI: 0,67–0,83); v prípade dabigatranu (oproti rivaroxabánu) bolo RR: 1,12 (95% KI: 0,95–1,33), teda v tomto prípade nebol rozdiel medzi dabigatranom a rivaroxabánom vo výskyte príhod,
- v prípade apixabánu bol nižší výskyt veľkých krvácaných príhod oproti dabigatranu, a to s RR 0,74 (95% KI: 0,62–0,88) a taktiež podobne tomu bolo aj oproti rivaroxabánu s RR 0,55 (95% KI: 0,52–0,58); aj v prípade gastrointestinálneho krvácania bol v ramene liečby apixabánom nižší výskyt oproti ramenu liečby dabigatranom s RR 0,64 (95% KI: 0,50–0,81), aj oproti ramenu liečby rivaroxabánom s RR 0,47 (95% KI: 0,43–0,51); v ramene liečby dabigatranom oproti ramenu liečby rivaroxabánom bol nižší výskyt veľkého krvácania s RR 0,73 (95% KI: 0,66–0,80) i gastrointestinálneho krvácania s RR 0,77 (95% KI: 0,67–0,87).

POSOLSTVO ANALÝZY ŠTÚDIE PRE KLINICKÚ PRAX

V tejto analýze ide o (zatiaľ) najväčšie štúdiu počtom zaradených, a súčasne ide i o prvú veľkú štúdiu/analýzu pacientov v reálnom svete – porovnávajúcu účinnosť i bezpečnosť liečby antikoagulantami (typu DOACs vs. warfarínom) u pacientov s non-valvulárnou PF a súčasne s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania. Analýza štúdie

ARISTOPHANES preukázala, že nové antikoagulanty (tzv. DOACs) oproti warfarínu významnejšie redukovali výskyt „cievnych mozgových príhod a/alebo kardio-embolických príhod“ u pacientov s non-valvulárnou PF a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania. Ďalej apixabán a dabigatran oproti warfarínu mali pri liečbe nižšie riziko veľkých krvácaní a rivaroxabán ho mal vyššie (oproti warfarínu). Apixabán mal tiež nižšie riziko gastrointestinálneho krvácania a rivaroxabán mal toto riziko vyššie v porovnaní s liečbou warfarínom.

Vysoká proporcia zaradených v štúdiu ARISTOPHANES mala aj vysoké riziko pre krvácanie, nakoľko 82 % pacientov malo aspoň jeden rizikový faktor pre gastrointestinálne krvácanie. Najčastejšími rizikovými faktormi tohto krvácania boli nasledovné:

- HAS-BLED skóre ≥ 3 (74,7 % zaradených),
- vek ≥ 75 rokov (66,4 % osôb)
- a predošlú dvojkombináciu krvácaných rizikových faktorov malo 20,1 % pacientov.

VÄČŠINA PACIENTOV MALA SÚČASNE I VYSOKÉ RIZIKO PRE VZNIK GASTROINTESTINÁLNEHO KRVÁCANIA

V štúdiu ARISTOTLE [7] redukoval apixabán oproti warfarínu výskyt cievnych mozgových príhod i výskyt veľkého krvácania významnejšie. A k podobnému výsledku dospela i táto analýza štúdie ARISTOPHANES, kde boli zaradení hlavne pacienti s vysokým rizikom pre gastrointestinálne krvácanie.

V *post hoc* analýze štúdie ARISTOTLE sa preukázalo, že užívanie nesteroidných antireumatik nemalo asociáciu so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho krvácania a nebola tu ani interakcia medzi užívaním nesteroidných antireumatik a užívaním antikoagulantov v podskupinách s liečbou apixabánom vs. warfarínom s cieľom prevencie kardiovaskulárnych príhod a s výskytom veľkého krvácania (vrátane gastrointestinálneho) [18]. A v retrospektívnej ana-

lyze pacientov (ktorí dovedy neužívali antikoagulanciá) s non-valvulárnou PF a súčasne s chronickou obličkovou chorobou (štádiá III–V), ktorá sa pokladá byť dôležitým rizikovým faktorom pre gastrointestinálne krvácanie, sa preukázalo, že liečba apixabánom (v porovnaní s liečbou warfarínom) asociovala s nižším rizikom výskytu veľkých krvácaní [5].

V štúdií RE-LY vykazoval dabigatran noninferioritu voči warfarínu ohľadne prevencie cievnych mozgových príhod i prevencie veľkého krvácania, a riziko gastrointestinálneho krvácania bolo v ramene liečby dabigatranom vyššie [8].

V štúdií ROCKET AF bol rivaroxabán non-inferiorný voči warfarínu v prevencii mozgových cievnych príhod, ďalej výskyt veľkých krvácaní bol u rivaroxabánu podobný ako u liečby warfarínom, a výskyt gastrointestinálneho krvácania tu bol vyšší v ramene liečby rivaroxabánom [9]. V nedávnej retrospektívnej analýze pacientov s non-valvulárnou PF a s chronickou obličkovou chorobou (v štádiách IV a V) bolo riziko výskytu cievnych mozgových príhod i riziko výskytu veľkých krvácaní porovnateľné v ramenách liečby rivaroxabánom a warfarínom [19].

ZÁVER

V štúdií ARISTOPHANES (u pacientov s non-valvulárnou PF a s vysokým rizikom výskytu gastrointestinálneho krvácania) bola liečba apixabánom, dabigatranom a rivaroxabánom spojená s nižším rizikom výskytu cievnych mozgových príhod a/alebo systémovej embolizácie, než tomu bolo v ramene liečby warfarínom. Apixabán a dabigatran asociovali pri liečbe s nižším rizikom výskytu veľkého krvácania oproti liečbe warfarínom. A nakoniec liečba apixabánom mala nižšie riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s liečbou warfarínom a liečba rivaroxabánom mala toto riziko krvácania vyššie než pri liečbe warfarínom.

Literatúra

- Li G, Lip GYH, Holbrook A et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2019; 34(2): 173–190. doi: 10.1007/s10654-018-0415-7.
- Lip G, Freedman B, De Caterina R et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future—comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost* 2017; 117(7): 1230–1239. doi: 10.1160/TH16-11-0876.
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11): 1954–1963. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954.
- 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–h1866. doi: 10.1136/bmj.h1857.
- Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23(9): 968–978. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(6): e003725. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Anghel L, Sascău R, Trifan A et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the gastrointes-

tinal bleeding risk in real-world studies. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1398–1408. doi: 10.3390/jcm9051398.

- Chan YH, Yeh YH, Tu HT et al. Bleeding risk with dabigatran, rivaroxaban, warfarin, and antiplatelet agent in Asians with non-valvular atrial fibrillation. *Oncotarget* 2017; 8(58): 98898–988917. doi: 10.18632/oncotarget.22026.
- Lip GYH, Keshishian AV, Zhang Y et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with high risk of gastrointestinal bleeding. *JAMA Network Open* 2021; 4(8): e2120064. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20064.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke* 2018; 49(12): 2933–2944. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.
- Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in „real-world“ clinical practice: a propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017; 117(6): 1072–1082. doi: 10.1160/TH17-01-0068.
- Thigpen JL, Dillon C, Forster KB et al. Validity of International Classification of Disease codes to identify ischemic stroke and intracranial hemorrhage among individuals with associated diagnosis of atrial fibrillation. *Circ Cardiovas Qual Outcomes* 2015; 8(1): 8–14. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000371.
- Cunningham A, Stein CM, Chung CP et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(6): 560–566. doi: 10.1002/pds.2109.
- Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM et al. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. *Circulation* 2020; 141(1): 10–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041296.
- Weir MR, Ashton V, Moore KT et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV–V chronic kidney disease. *Am Heart J* 2020; 223: 3–11. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.010.

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

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

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