proLékaře.cz | 18.11.2026

Účinnosť a bezpečnosť nových antikoagulancií v reálnej klinickej praxi

P. Olexa

Gerontologická a geriatrická klinika LF UPJŠ a LVN, Košice

Súhrn

Výsledky série štyroch veľkých randomizovaných klinických štúdií s dabigatranom, rivaroxabanom, apixabanom a edoxabanom v porovnaní s warfarínom potvrdili vyššiu účinnosť a bezpečnosť inovatívnej liečby voči warfarínu. Hlavný prínos spočíva predovšetkým v dramatickej redukcii výskytu intrakraniálneho krvácania, ako aj v účinnejšej redukcii tromboembolizmu. Údaje z klinickej praxe (z anglického tzv. real world data – RWD) predstavujú doplnkový zdroj informácií o bezpečnosti a účinnosti jednotlivých molekúl antagonistov vitamínu K (NOAK). Treba ich vnímať ako komplementárnu informáciu doplňujúcu výsledky randomizovaných štúdií. S výnimkou edoxabanu už máme v súčasnosti k dispozícii dostatok informácií o efektivite a bezpečnosti liečiv z RWD analýz. Cieľom tejto prehľadovej práce je prezentovať stále bohužiaľ málo známe, ale dôležité výsledky analýz bezpečnosti a účinnosti NOAK z reálnej klinickej praxe a apelovať na ich prínos k zodpovedaniu otázok o skutočnej účinnosti a bezpečnosti jednotlivých molekúl NOAK v klinickej praxi.

Kľúčové slová

direktné antikoagulanciá – randomizované kontrolované štúdie – analýzy z klinickej praxe

Safety and efficacy of new anticoagulants in real world clinical practice

Abstract

The results of a series of four large randomised clinical studies of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban vs. warfarin have confirmed a higher efficacy and safety of the innovative treatments compared to warfarin. Their main benefit stems primarily from a dramatic reduction in the incidence of intracranial bleeding, as well as from greater effectiveness in reducing thromboembolism. Real-world data (RWD) represent an additional source of information about the safety and efficacy of each non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC). RWD should be seen as complementary information, adding to the results of randomised studies. With the exception of edoxaban, there is currently sufficient information on the effectiveness and safety of these products from RWD analyses. The objective of this retrospective review analysis is to present the results, unfortunately still little known but important, of the completed RWD safety and efficacy analyses of the NOACs and to highlight their contribution to answering the questions concerning the true efficacy and safety profiles of the individual NOAC molecules in clinical practice.

Key words

direct anticoagulants – randomised controlled studies – real word data analyses

Úvod

Zavedenie perorálnych antikoagulancií (OAK) nahradzujúcich antagonistov vitamínu K (NOAK) do klinickej praxe v ostatných rokoch predstavuje jednu z najvýznamnejších inovácií kardiovaskulárnej terapie súčasnosti. Výsledky randomizovaných štúdií porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť na skupine viac ako 80 tisíc pacientov preukázali významnú superioritu NOAK voči warfarínu predovšetkým vo výraznom znížení výskytu intrakraniálneho krvácania [1–5], superioritu (dabigatran), resp. non-inferioritu voči warfarínu v redukcii ischemických CMP (platí pre ostatné NOAK) [2–5]. Tieto výsledky medicíny dôkazov sa rýchlo premietli do odporúčaní svetových odborných spoločností a následne do našej klinickej praxe [1]. V súčasnosti sú NOAK aplikované už u miliónov pacientov a analýza ich používania nám dáva možnosť získať informácie, ktoré sme doteraz k dispozícii nemali.

Údaje z klinickej praxe týkajúce sa nových direktných antikoagulancií

Mnoho diskusií vyvolali výsledky randomizovaných klinických štúdií (RKŠ) s jednotlivými NOAK-mi, resp. metaanalýzy týchto prác, ktoré ukázali zvýšený výskyt gastrointestinálneho (GIT) krvácania u pacientov užívajúcich NOAK v porovnaní s terapiou warfarínom [6,7]. Liečba NOAK globálne zvyšovala toto riziko až 1,25násobne. Tieto prekvapivé výsledky boli impulzom spustenia ďalších sledovaní zameraných primárne na problematiku bezpečnosti inovatívnej terapie. Ide predovšetkým o analýzy údajov z registrov zdravotných poisťovní a iných pacientskych organizácií, ktoré sú prezentované vo forme tzv. real world data (RWD) analýz. Výsledky týchto prác nie sú odbornej verejnosti tak známe, ako výsledky RKŠ. Predstavujú však dôležitý zdroj informácií predovšetkým o bezpečnosti jednotlivých NOAK. Tieto práce prinášajú nové významné informácie dôležité pre každého lekára, ktorý samostatne indikuje antikoagulačnú liečbu. I na Slovensku platí, že každý lekár, ktorý sleduje pacienta liečeného NOAK, je zo zákona povinný hlásiť každý nežiadúci či vedľajší účinok alebo významnú liekovú interakciu Štátnemu úradu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL). Tým sa všetci, ktorí týchto pacientov manažujeme, podieľame na vytváraní bezpečnostných RWD analýz v našich domácich podmienkach.

proLékaře.cz | 18.11.2026

Dabigatran v klinickej štúdii RE-LY preukázal v porovnaní s warfarínom priaznivý účinnostný a bezpečnostný profil [2]. Toto priaznivé pôsobenie dabigatranu potvrdili RWD analýzy z nezávislých zdrojov. Larsen et al [8] publikovali výsledky prospektívneho sledovania troch dánskych a nórskych zdravotníckych registrov z rokov 2011–2015, v ktorých autori porovnávali účinnosť a bezpečnosť liečby chorých s fibriláciou predsiení (FP). Išlo o pacientov s nevalvulárnou FP, ktorí doteraz neužívali žiadne OAK. Pacienti boli *de novo* liečení dabigatranom, apixabanom, rivaroxabanom alebo warfarínom (n = 61 678; z toho 12 701 dabigatran, 6 349 apixaban, 7 192 rivaroxaban, 35 436 warfarín). Pacienti užívajúci dabigatran alebo apixaban mali signifikantne menej krvácaní a úmrtí v porovnaní s liečbou rivaroxabanom a warfarínom. Podobné výsledky priniesla aj analýza údajov z troch dánskych registrov publikovaná Gorst-Rasmussenom et al v roku 2016 [9]. Aj tu išlo o chorých de novo nastavených na OAK. Spolu sledovali 22 358 chorých, z toho 3 588 užívalo dabigatran 110 mg, 5 320 dabigatran 150 mg, 776 rivaroxaban 15 mg, 1 629 rivaroxaban 20 mg, a 11 045 warfarín. Skupina liečených dabigatranom preukázala nižší výskyt krvácania a mortalitu ako rivaroxaban. Obe citované škandinávske práce vznikli bez podpory farmaceutických firiem. Podobnú analýzu publikovali Tepper et al v novembri 2018 [10]. Išlo o retrospektívne sledovanie pacientov z registra zdravotníckej databázy MarketScan. Analyzovaná bola preskripcia NOAK v rokoch 2013–2014. Podobne ako v predošlých prípadoch išlo primárne o analýzu bezpečnosti liečby u *de novo* antikoagulovaných pacientov (n = 60 277; z toho 20 963 užívalo dabigatran, 30 529 rivaroxaban, 8 785 apixaban). Táto RWD štúdia priniesla významné poznatky o bezpečnosti antikoagulancií v skupine starých a veľmi starých pacientov, priemerný vek v súbore bol 70 rokov. Liečba dabigatranom bola v porovnaní s apixabanom rovnako bezpečná, v oboch skupinách pacientov bol dokumentovaný rovnaký výskyt intrakraniálneho, veľkého alebo akéhokoľvek krvácania. V sledovanom rozsiahlom súbore viedla liečba rivaroxabanom k signifikantne vyššiemu počtu všetkých typov krvácaní ako liečba oboma komparátormi. Prácu s podobným dizajnom zameraným primárne na analýzu bezpečnosti, tj. výskyt krvácaní publikovali i Lin et al v roku 2015 [11]. Do sledovania bolo zaradených spolu 35 757 pacientov (2 440 dabigatran, 6 407 rivaroxaban, 2 038 apixaban, 24 872 warfarín). Ich priemerný vek bol 70 rokov. Analýza údajov ukázala, že dabigatran a apixaban sa spájal so signifikantne nižším rizikom krvácania oproti liečbe rivaroxabanom alebo warfarínom [11]. Bezpečnosť inovatívnej terapie sledovali práce Amina et al a Lipa et al [12,13]. Amin na rozsiahlom súbore (n = 48 962) a Lip na menšom súbore (n = 4 828) ukázali, že liečba dabigatranom bola spojená s rovnakým rizikom veľkého krvácania ako liečba apixabanom, naopak rivaroxaban a warfarín mali vyšší výskyt veľkých krvácaní. V roku 2016 Graham et al [14] publikovali analýzu údajov získaných z databázy americkej poisťovne Medicare. Išlo o rozsahom doteraz najrozsiahlejšiu analýzu – zahrnula viac ako 118 000 pacientov liečených v rokoch 2011–2014. Prácu, na rozdiel od vyššie citovaných prác, organizačne a finančne zabezpečoval americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) s cieľom zabezpečiť neutralitu a objektivitu výsledkov. Sledovaní boli len novonastavení chorí s FP vo veku ≥ 65 rokov. Začali užívať dabigatran 150 mg, alebo rivaroxaban 20 mg (52 240 vs. 66 651). V tomto súbore bol sledovaný výskyt ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP, intrakraniálneho krvácania, veľkého extrakraniálneho krvácania, veľkého GIT krvácania a mortalita. Výsledky ukázali, že liečba rivaroxabanom bola spojená so štatisticky signifikantne vyšším rizikom vzniku veľkého extrakraniálneho krvácania, veľkého GIT krvácania a intrakraniálneho krvácania v porovnaní s dabigatranom. V podskupine pacientov >75 rokov sa liečba rivaroxabanom spájala aj s horšou prognózou seniorov.

Apixaban – nezávislá analýza údajov z databázy Optum Labs Data Warehouse, publikovaná Yao X et al [15] s finančnou a organizačnou podporou Mayo Clinic, hodnotila efektivitu a bezpečnosť použitia dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu vs. warfarín u pacientov s FP. Štúdia overovala implementáciu údajov z RKS v podmienkach reálnej klinickej praxe. Bola to zatiaľ najväčšia nezávislá RWD analýza OAK z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti. Z databázy súkromných poisťovní sa podarilo získať údaje od 125 243 pacientov liečených v rokoch 2010–2015. Výsledky tejto real life analýzy boli nasledovné: podobne ako v štúdii ARISTOTLE mal apixaban signifikantne nižší výskyt tromboembolizmu oproti warfarínu. Dabigatran a rivaroxaban mali porovnateľný výskyt tromboembolizmu ako skupina s warfarínom. Z hľadiska výskytu závažných krvácaní sa ukázalo, že apixaban a dabigatran mali signifikantne nižší výskyt závažných krvácaní vs. warfarín, rivaroxaban mal výskyt závažných krvácaní porovnateľný s warfarínom. Podobná, tiež nezávislá americká real life analýza údajov autorov Noseworthy et al [16] ukázala rovnakú účinnosť všetkých troch porovnávaných molekúl z hľadiska výskytu tromboembolizmu, no z hľadiska výskytu závažných krvácaní bol apixaban bezpečnejší ako dabigatran, a ten bezpečnejší ako rivaroxaban. Tretia americká RWD analýza publikovaná Abrahamovou et al [17] sa zameriala na výskyt GIT krvácaní. Táto veľká populačná štúdia zahŕňala súbor pacientov s FP užívajúcich dabigatran, rivaroxaban a apixaban medzi rokmi 2010 a 2015. Z jej výsledkov vyplynulo, že najmenej GIT krvácaní sa vyskytovalo u chorých liečených apixabanom. Apixaban sa ukázal byť bezpečnejší ako warfarín aj u seniorov nad 65 rokov, ako aj u chorých nad 75 rokov s vysokým podielom tzv. fragilných pacientov v analýze Kamblea et al. V tejto práci si apixaban zachoval lepšiu účinnosť, ale aj bezpečnosť aj u fragilných pacientov [18].

Rivaroxaban – aj tento preparát má k dispozícii údaje medicíny dôkazov z registrov XANTUS, REVISIT-US a RELIEF [19,20]. Cieľom týchto prác bolo overiť výsledky štúdie ROCKET-AF aj v každodenne praxi. Vzhľadom na nižšie riziko populácie liečenej rivaroxabanom v reálnej klinickej praxi sa vyskytovali sledované ukazovatele porovnateľne alebo menej často v reálnom živote ako bol ich výskyt v štúdii ROCKET-AF. XANTUS a ostatné dva registre tak rozšírili dostupné dôkazy pre použitie rivaroxabanu u pacientov s nižším rizikom CMP a potvrdili nízky výskyt iCMP a závažných krvácaní v reálnej klinickej praxi. Štúdia REVISIT-US spracovala údaje o používaní NOAK a warfarínu počas 35mesačného sledovania u takmer 31 tisíc pacientov. Porovnávala výskyt tromboembolických komplikácií u pacientov s FP užívajúcich rivaroxaban alebo apixaban. Získané údaje boli porovnávané s warfarínom. Analýza potvrdila, že tromboprofylaxia rivaroxabanom a apixabanom má v porovnaní s warfarínom dramaticky nižšiu incidenciu obávaného intrakraniálneho krvácania – riziko obávaných intrakraniálnych krvácaní znižujú v porovnaní s warfarínom až viac ako o polovicu (47–62 %). Štúdia RE-AFFIRM [21] porovnávala účinnosť a bezpečnosť liečby rivaroxabanom, apixabanom a dabigatranom oproti warfarínu u vysokori-

proLékaře.cz | 18.11.2026

zikových chorých po prekonanej iCMP a súčasným výskytom nevalvulárnej FP. Išlo o pacientov z americkej databázy MarketScan z obdobia rokov 2012–2015. Výsledky ukázali, že použitie inovatívnej terapie vo všeobecnosti malo výsledky konzistentné s ich účinkami v základných RKŠ.

Edoxaban – nedávne zavedenie medikamentu do klinickej praxe je príčinou toho, že v súčasnosti ešte nemáme publikované údaje z registrov zdravotných poisťovní o efektivite a bezpečnosti edoxabanu v každodennej praxi. V súčasnosti prebiehajú vstupné vyšetrenia chorých, ktorí budú zaradení do globálneho tzv. ETNA (Edoxaban Treatment in routiNe clinical prActice) programu, ktorý vznikol s cieľom poskytnúť tzv. RWD týkajúce sa predovšetkým bezpečnosti, ale aj účinnosti terapie edoxabanom u chorých s FP. Štúdia ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulAtion with Factor Xa next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48) ukázala, že edoxaban bol noniferiórny voči warfarínu v prevencii tromboembolizmu. Bezpečnosť inovatívnej terapie edoxabanom však bola významne vyššia. Liečba edoxabanom viedla k nižšiemu výskytu závažných krvácaní. Cieľom organizátorov ETNA-AF je zaradiť a sledovať viac ako 28 000 pacientov užívajúcich edoxaban a porovnať bezpečnosť a účinnosť takejto terapie s liečbou warfarínom, alebo ostatnými NOAK [22].

Záver

Výsledky analýz údajov z rôznych zdravotníckych registrov a zdravotných poisťovní môžu zlepšiť naše poznanie o bezpečnosti a účinnosti inovatívnych antikoagulancií. Údaje RWD však treba vnímať ako komplementárnu informáciu, ktorá len dopĺňa výsledky RKŠ v bežnej každodennej praxi. Tieto databázy zahŕňajú údaje o pacientoch s rôznym rizikovým profilom tromboembolizmu i krvácania užívajúcich rôzne dávky účinných látok. Vyššie dávky liečiva sú samozrejme spojené s vyšším rizikom vzniku krvácaní. Podobne aj výskyt rôznych komorbidít ovplyvňujúcich vznik krvácaní, ale i CMP bol v rôznych RWD analýzach rôzny. Preto je nutné zdôrazniť, že tento typ analýz nedovoľuje extrapolovat' zistené výsledky na priame porovnávania medzi jednotlivými molekulami NOAK. Inými slovami, posolstvo týchto údajov nie je možné zjednodušiť na konštatovanie, že niektorá molekula je lepšia či horšia, bezpečnejšia vs. rizikovejšia ako konkurencia. Hlavným faktorom rozhodujúcim o použití určitého antikoagulancia musí byť predovšetkým výborná znalosť výsledkov RKŠ, výsledky RWD poskytujú dôležité doplnkové informácie.

Literatúra

1. Kirchhoff 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; 38(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Conolly 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.
3. 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.
4. 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.
5. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF–TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc 2016; 5(5): pii: e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383(9921): 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
7. Coleman CI, Antz M, Ehlken B et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. Int J Cardiol 2016; 203: 882–884. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.037.
8. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016; 353: i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189.
9. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016; 25(11): 1236–1244. doi: 10.1002/pds.4034.
10. Tepper PG, Liux X, Mardekian J et al. Ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation at warfarin initiation: assessment via a large insurance database. Stroke 2017; 48(6): 1487–1494. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015535.
11. Tepper PG, Mardekian J, Masseria C et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. PLoS One 2018; 13(11): e0205989. doi: 10.1371/journal.pone.0205989.
12. Amin A, Bruno A, Trocio J et al. Real-world medical cost avoidance when new oral anticoagulants are used versus warfarin for venous thromboembolism in the united states. Clin Appl Thromb Hemost 2016; 22(1): 5–11. doi: 10.1177/1076029615585991.
13. Lip GY, Keshishian A, Kamble S et al. Comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. Thromb Haemost 2016; 116(5): 975–986. doi: 10.1160/TH16-05-0403.
14. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. JAMA Intern Med 2016; 176(11): 1662–1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.
15. Yao X, Abraham NS, Alexander GC et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2016; 5(2): pii: e003074. doi: 10.1161/JAHA.115.003074.
16. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. Chest 2016; 150(6): 1302–1312. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.013.
17. 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
18. Kamble S, Pan X, Phatak H et al. Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on warfarin versus Apixaban 5mg BID, Dabigatran 150 mg BID, or Rivaroxaban 20 mg QD. Circulation 2015; 132 (Suppl 3): A18465.
19. Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Vasc Health Risk Manag 2014; 10: 425–434. doi: 10.2147/VHRM.S63298.
20. Coleman CI, Antz M, Ehlken B et al. Real-lifed evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2015; 203: 882–884. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.037.
21. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ et al. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and prevous stroke or transient ischemic attack. Stroke 2017; 48(8): 2142–2149. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017474.
22. Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Non Valvular Atrial Fibrillation (ETNA-AF-EU). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02944019.

Doručeno do redakce: 7. 1. 2019
Přijato po recenzi: 29. 1. 2019

MUDr. Peter Olexa, PhD.
www.lvn.cz
olexapet@yahoo.com