

Použití rivaroxabanu v prevenci cévní mozkové příhody u nevalvulární fibrilace síní v praxi

Výsledky observačních studií a naše zkušenosti

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Rivaroxaban je přímý orální inhibitor faktoru Xa, který je indikován k prevenci tromboembolických příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Poznatky o jeho účinnosti a bezpečnosti vycházejí především z randomizované studie III. fáze klinického výzkumu ROCKET AF. V současné době máme další důkazy o účinnosti rivaroxabanu, které vycházejí z poznatků studií reálné klinické praxe. Studie XANTUS byla první velká mezinárodní prospektivní observační studie reálného života dokumentující použití rivaroxabanu v prevenci cévních mozkových příhod u široké populace pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Výskyt závažného krvácení a tromboembolických příhod byl v této studii při terapii rivaroxabanem v běžné klinické praxi nízký. Druhou významnou studií popisující použití rivaroxabanu v běžné klinické praxi byla studie RELIEF. Cílem této retrospektivní studie bylo porovnat účinnost nově zahájené léčby rivaroxabanem s účinností terapie antagonisty vitamínu K. Nízký výskyt krvácení při této terapii ukazují i naše zkušenosti.

Klíčová slova: antikoagulační terapie – nevalvulární fibrilace síní – rivaroxaban – studie reálného života

Rivaroxaban use in prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice, results of observational studies and our experience

Summary

Rivaroxaban is direct oral factor Xa inhibitor indicated for tromboembolic event rate reduction in patients with non-valvular atrial fibrillation. Knowledge of rivaroxaban efficacy and safety comes from a phase III randomized clinical trial ROCKET AF. In the present, we have more evidence of rivaroxaban efficacy from real-life clinical studies. XANTUS study was first international prospective observational real-life study documenting use of rivaroxaban in stroke prevention in a broad population of patients with non-valvular atrial fibrillation. The incidence of major bleeding and tromboembolic events was in real clinical practice low. RELIEF study was a second important study describing use of rivaroxaban in real-life clinical practice. The aim of this retrospective study was to compare effectiveness of newly indicated rivaroxaban treatment with the vitamin K antagonists treatment. Our experience shows low incidence of bleeding with this therapy too.

Key words: anticoagulation therapy – non-valvular atrial fibrillation – real-life studies – rivaroxaban

Úvod

Rivaroxaban je přímý, jednou denně perorálně podávaný inhibitor faktoru Xa. Faktor Xa je klíčový enzym koagulační kaskády, jeho inhibice rivaroxabanem zajišťuje velmi silný antikoagulační účinek. V indikaci prevence systémové embolizace a cévní mozkové příhody je schválen pro dospělé pacienty s nevalvulární fibrilací síní, kteří mají alespoň 1 z rizikových faktorů: věk ≥ 75 let,

srdeční selhání, diabetes mellitus, arteriální hypertenze nebo předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka [1,2]. Fibrilace síní je nejčastější arytmií v klinické praxi s prevalencí kolem 2 %. Její výskyt stoupá s věkem, u jedinců > 80 let je odhad prevalence 10–17 %. Výskyt fibrilace síní je vyšší u pacientů s arteriální hypertenzí, chronickým srdečním selháním, ischemickou chorobou srdeční, u pacientů s jakýmkoli vaskulárním posti-

žením včetně periferních tepen a u nemocných po cévní mozkové příhodě. Pacienti s fibrilací síní mají ve srovnání s běžnou populací 2krát vyšší riziko úmrtí a 5krát vyšší riziko cévní mozkové příhody (CMP). CMP spojené s fibrilací síní (FS) mají závažnější průběh, vyšší mortalitu a vyšší riziko trvalých následků a opakování. Je prokázáno, že antikoagulační terapie pomocí antagonisty vitamínu K warfarinu v prevenci CMP u FS snižuje riziko o 64 % ve srovnání s 20% snížením rizika při protidestičkové terapii s mírným zvýšením rizika závažného krvácení. Antagonisté vitamínu K však mají významnou řadu omezení, která snižují jejich účinnost. Jsou to: úzké terapeutické okno, významné interakce s některými druhy potravin, lékové interakce, va-

riabilní metabolismus a pomalý nástup a konec účinku. Je nezbytná laboratorní monitorace účinku. Proto byly vyvinuty přímé antikoagulační látky, které srovnatelně s warfarinem snižují riziko ischemické CMP, intrakraniálního krvácení a úmrtí s menším rizikem závažných krvácení [3].

Poznatky o účinnosti rivaroxabanu vycházejí z výsledků studie ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [4]. Tato studie prokázala u 14 264 pacientů s nevalvulární FS, že rivaroxaban je stejně účinný ve snížení rizika CMP a systémové embolizace jako warfarin se srovnatelným rizikem krvácivých příhod. Výjimkou byl výskyt intracerebrálních krvácení a fatálních krvácení, jejichž výskyt byl významně nižší u pacientů léčených rivaroxabanem. Kromě výsledků studie ROCKET AF vycházejí poznatky o účinnosti rivaroxabanu i ze studií reálného života. V poslední době byly publikovány 2 významné studie: XANTUS a RELIEF.

Studie XANTUS

Cílem observační studie XANTUS (XANTUS – a real world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation) bylo zjistit bezpečnost a účinnosti podávání rivaroxabanu v běžné klinické praxi u pacientů s nevalvulární FS [5]. Do studie bylo zařazeno 6 784 konsektivních pacientů z 311 center v Evropě, Izraeli a v Kanadě, u kterých byla nově zahájena léčba rivaroxabanem. Po podepsání informovaného souhlasu byli jedinci sledováni ve 3měsíčních intervalech alespoň po dobu 1 roku. Všechny nežádoucí příhody v průběhu sledování byly dokumentovány elektronicky. Hlavními sledovanými příhodami byly: závažné krvácení, tromboembolické příhody a úmrtí. Za symptomatické tromboembolické příhody byly považovány: CMP, systémová embolizace, tranzitorní ischemická ataka (TIA), infarkt myokardu. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku rovném nebo vyšším než 18 let, kteří podepsali informovaný souhlas U těchto pacientů byla zahájena léčba rivaroxabanem v prevenci CMP nebo systémové embolizace. Doporučená denní dávka rivaroxabanu byla 20 mg denně u jedinců s normální nebo jen mírně sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min) a 15 mg u pacientů se středně až více sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu 15–49 ml/min). Od června roku 2012 do prosince roku 2013 bylo do studie vybráno jako vhodných 10 934 pacientů, z nichž 6 784 bylo zařazeno do sledování. Hlavními důvody pro nezařazení bylo rozhodnutí pacienta, administrativní důvody, medicínské důvody nebo cena léku. Ze souboru 6 784 pacientů užívalo dávku rivaroxabanu 20 mg denně 78,7 % nemocných a 20,8 % pacientů užívalo 15 mg denně. U 35 pacientů nebyla dávka specifikována. Průměrná doba sledování byla 329 dní (medián 366 dní). Předchozí léčba antagonisty vitamínu K byla dokumentována u 45,5 % pacientů, 18 % užívalo před vstupem do studie kyselinu acetylsalicylovou a 54,5 % pacientů nebylo před tím léčeno antikoagulační terapií.

Tab. 1. Charakteristika pacientů studie XANTUS, n = 6 784

parametr	průměr/počet	standardní deviace (%)
věk (roky)	71,5	10,0
věk > 75 let	2 524	37,2
muži	4 016	59,2
BMI kg/m ²	28,3	5,0
BMI > 30	1 701	25,1
clearance kreatininu ml/min $\geq 50 \leq 80$	2 354	34,7
komorbidity		
hypertenze	5 065	74,7
diabetes mellitus	1 333	19,6
předchozí CMP/SE/TIA	1 291	19
srdeční selhání	1 265	18,6
infarkt myokardu	688	10,1
fibrilace síní		
paroxysmální	2 757	40,6
perzistující	923	13,6
permanentní	1 835	27,0
CHADS ₂ skóre	2,0	1,3
CHADS ₂ skóre 1	2 061	30,4
CHADS ₂ skóre 2	2 035	30,0
CHADS ₂ skóre 3	1 111	16,4
CHA ₂ DS ₂ -VAsC skóre	3,4	1,7
CHA ₂ DS ₂ -VAsC skóre 1	685	10,1
CHA ₂ DS ₂ -VAsC skóre 2	1 313	19,4
CHA ₂ DS ₂ -VAsC skóre 3	1 578	23,3
CHA ₂ DS ₂ -VAsC skóre 4	1 405	20,7

BMI – body mass index CHADS₂ skóre – srdeční selhání hypertenze, věk > 75 let, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda (2 body)

CHA₂DS₂-VAsC skóre – srdeční selhání, hypertenze, věk > 75 let (2 body), diabetes mellitus, cévní mozková příhoda (2 body), vaskulární onemocnění, věk > 65 < 75 let, pohlaví ženské SE – systémová embolizace

Vstupní charakteristiku souboru ukazuje **tab. 1**. Průměrně rizikové skóre CHADS₂ bylo 2,0 (medián 2,0) a průměrné rizikové CHA₂DS₂-VASC skóre bylo 3,4 (medián 3,0).

Během průměrné doby sledování 329 dní nebyla u převážné většiny pacientů (96,1 %, 6 522 nemocných) zaznamenána žádná závažná příhoda zahrnující závažné krvácení vyžadující okamžitou terapii, úmrtí nebo cévní mozková příhoda či systémová embolizace. Z celého souboru mělo v průběhu sledování 2 709 (39,9 %) pacientů nežádoucí příhodu vyžadující léčbu a 1 200 (17,7 %) mělo závažnou nežádoucí příhodu vyžadující léčbu. Výskyt nežádoucích příhod zahrnujících tromboembolické příhody a krvácení vyžadující léčbu ukazuje **tab. 2**.

Při rozboru příčin úmrtí byly hlavními příčinami: úmrtí z kardiovaskulárních příčin (49 příhod, 41,5 % z celkového počtu 118 úmrtí), z toho 20,3 % úmrtí na srdeční selhání, 11,9 % náhlá srdeční smrt, 5,1 % infarkt myokardu. Dále u 23 (19,5 %) bylo příčinou úmrtí nádorové onemocnění, u 10 (8,5 %) infekční onemocnění a u 12 (10,2 %) bylo příčinou smrti krvácení, z toho u 7 (5,9 %) intrakraniální krvácení.

Studie XANTUS byla první velká mezinárodní prospektivní observační studie reálného života popisující použití rivaroxabanu v prevenci CMP u široké populace pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Výskyt závažného krvácení a tromboembolických příhod byl při terapii rivaroxabanem v běžné klinické praxi nízký.

Tab. 2. Incidence tromboembolických a krvácivých nežádoucích příhod a úmrtí ve studii XANTUS, n = 6784

nežádoucí příhoda	incidence	procento
úmrtí	118	1,7
tromboembolická příhoda	108	1,6
CMP/SE	51	0,8
CMP	43	0,6
primárně ischemická CMP	32	0,5
primárně hemoragická CMP	11	0,2
SE	8	0,1
TIA	32	0,5
IM	27	0,4
závažné krvácení	128	1,9
krvácení vedoucí k úmrtí	12	0,2
kritické orgánové krvácení	43	0,6
intracerebrální krvácení	26	0,4
slizniční krvácení	60	0,9
krvácení do GIT	52	0,8
krvácení vyžadující transfuzi	53	0,8
nezávažné krvácení	878	12,9

CMP – cévní mozková příhoda GIT – gastrointestinální trakt
IM – infarkt myokardu SE – systémová embolizace TIA – tranzitorní ischemická ataka

Studie RELIEF

Druhou významnou studií dokumentující použití rivaroxabanu v běžné klinické praxi byla studie RELIEF (Real Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation) [6]. Cílem této retrospektivní studie bylo porovnat účinnost nově zahájené léčby rivaroxabanem s účinností terapie antagonisty vitamínu K. Studie RELIEF byla retrospektivní srovnávací studie účinnosti anti-koagulační léčby ambulantních pacientů v Německu. Informace o léčbě byly získány z elektronické lékařské databáze (EMR – electronic medical record) z 1 205 lékařských praxí (1 409 lékařů) primární péče z dokumentace pacientů starších 18 let, u kterých byla nově zahájena v období od ledna roku 2012 do října roku 2013 terapie rivaroxabanem nebo antagonistou vitamínu K (VKA) a kteří měli diagnózu nevalvulární fibrilace síní a byly u nich dostupné informace alespoň 1 rok od zahájení léčby. Byly takto získány informace od 1 046 pacientů léčených rivaroxabanem a 4 062 nemocných léčených VKA. Z důvodů omezení počtu rozdílů v základních charakteristikách mezi oběma soubory bylo pomocí metody propensity score k analýze vybráno 1 039 pacientů léčených rivaroxabanem a 1 039 nemocných na VKA, kteří neměli v předchozím roce tromboembolickou příhodu. Primárním sledovaným ukazatelem studie byla doba do kombinovaného výsledku: ischemická mozková příhoda, TIA, intracerebrální krvácení, jiné netraumatické intracerebrální krvácení a infarkt myokardu během jednoho roku od zahájení terapie. Základní charakteristiku souboru studie RELIEF ukazuje **tab. 3**.

Výsledky studie RELIEF ukazuje **tab. 4**. Celkem bylo identifikováno během jednorozhodného sledování 57 příhod. Výskyt primárního sledovaného ukazatele byl významně nižší u pacientů léčených rivaroxabanem ve srovnání s terapií VKA (hazard ratio 0,536, CI konfidenční interval 0,311–0,923; p = 0,0245). Výskyt jednotlivých komponent primárního sledovaného ukazatele byl rovněž nižší u pacientů léčených rivaroxabanem.

Faktory spojené s nedosažením terapeutického rozmezí INR – naše zkušenosti

U pacientů s nevalvulární fibrilací síní je riziko cévní mozkové příhody (CMP) vypočteno pomocí rizikového skóre a antikoagulační terapie je indikována individuálně podle rizika CMP a podle rizika krvácení [3]. Nové antikoagulační léky (new oral anticoagulants – NOAC) v indikaci prevence CMP u nevalvulární fibrilace síní jsou schváleny především pro nemocné, u kterých není možné při terapii warfarinem udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0. Na souboru pacientů na našem pracovišti jsme se pokusili zjistit faktory, které jsou s nedosažením terapeutického rozmezí INR spojeny. Vyšetřili jsme soubor 89 konsekutivních pacientů s nevalvulární fibrilací síní z ambulance srdečního selhání a hypertenze, kteří podstoupili klinické a laboratorní vyšetření od 1. 1. 2013 do 31. 8. 2013. U 52 pacientů byla pro opakované nedosažení INR v terapeutickém rozmezí

2,0–3,0 zahájena léčba NOAC (rivaroxaban), u 37 pacientů pokračovala léčba warfarinem (INR opakovaně v doporučeném rozmezí). U obou souborů byly statisticky porovnány demografické a laboratorní parametry a dále skóre rizika CMP CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASC a rizikové skóre HAS-BLED. Ke statistické analýze byl použit t-test, k hodnocení korelací sledovaných parametrů byl použit Spearmannův korelační koeficient r. Za významné byly považovány hodnoty hladiny významnosti $p < 0,05$. Charakteristiku a rozdíly sledovaných parametrů pacientů s nevalvulární fibrilací síní ukazuje tab. 5. Výsledky se ukázaly být velmi zajímavé a překvapivé. Pacienti s labilním INR (a indikací pro NOAC) měli nižší průměrný věk, měli méně často srdeční selhání a vaskulární onemocnění, pacient s labilním INR měl nižší riziko CMP, ale vyšší riziko krvácení ve srovnání s pacienty se stabilním

INR. Pacienti s labilním INR měli i nižší ejekční frakci levé komory, nižší koncentraci kreatininu a vyšší koncentraci hemoglobinu.

Při hodnocení korelací mezi sledovanými parametry jsme zjistili, že CHADS₂ skóre významně korelovalo s body mass indexem (BMI, $r = 0,477$; $p < 0,05$) a ejekční frakci levé komory – EF LK (inverzní korelace $r = -0,659$; $p < 0,05$), HAS-BLED skóre korelovalo s odhadovanou glomerulární filtrací eGFR (inverzní korelace $r = -0,442$; $p < 0,05$). Během následujících 12 měsíců léčby jsme zaznamenali pouze nezávažné krvácení ve skupině NOAC u 7 pacientů (epistaxe 4krát, 1krát krvácení z dásní, hematurie 2krát) a nezávažné krvácení ve skupině léčené warfarinem u 5 pacientů (4krát podkožní hematomy, 1krát epistaxe). Žádný z pacientů neprodělal tromboembolickou příhodu.

Tab. 3. Charakteristika skupin pacientů ve studii RELIEF, n = 2 078

parametr	rivaroxaban n = 1 039		VKA n = 1 039	
	průměr (počet)	SD (%)	průměr (počet)	SD (%)
věk roky	74,0	10,7	74,4	9,9
muži	538	51,8	538	51,8
komorbidita				
hypertenze	835	80,4	846	81,4
diabetes mellitus	334	32,1	366	35,2
srdeční selhání	29	2,8	28	2,7
rizikové skóre				
CHADS ₂ skóre	1,7	1,0	1,8	0,9
CHA ₂ DS ₂ -VASC skóre	3,9	1,5	3,9	1,4
riziko krvácení				
modifikované skóre ATRIA	2,1	1,7	2,1	1,7

ATRIA skóre (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) – anémie, pokročilé onemocnění ledvin, věk ≥ 75 let, předchozí krvácení, hypertenze

Riziko < 4 body je nízké s výskytem krvácení 0,76 % za rok.

Tab. 4. Primární kombinovaný ukazatel ve studii RELIEF a jednotlivé komponenty výsledku

ukazatel	rivaroxaban n = 1 039		VKA n = 1 039	
	počet	%	počet	%
kombinovaný ukazatel, výskyt na 100 pacientů/roků	20	1,97	37	3,68
jednotlivé ukazatele				
ischemická CMP	7	0,69	16	1,58
TIA	6	0,59	11	1,08
intracerebrální krvácení	1	0,1	3	0,29
jiné intracerebrální krvácení	0	0,00	1	0,10
IM	6	0,59	7	0,69
medián doby do primárního sledovaného ukazatele ve dnech				
	172,5		155	

Diskuse

I když jsme našli statisticky významné rozdíly mezi skupinou pacientů s labilním INR a indikací pro NOAC a skupinou pacientů se stabilním INR, naše výsledky na souboru pacientů s nevalvulární fibrilací síní ukazují, že není jednoznačně možné na základě demografických, klinických a laboratorních parametrů předpovědět nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí. Jednak se jedná o malý soubor nemocných a dále mohou být výsledky zkresleny jak selekcí pacientů, tak také tím, že jsme do sledování nezařadili nemocné, u kterých byla indikace pro NOAC dána jinou příčinou než nemožností udržet INR v terapeutickém okně (např. u pacientů s rezistencí na warfarin nebo u pacientů s nežádoucími účinky warfarinu). Při hodnocení korelací sledovaných parametrů jsme zjistili významné korelace CHADS₂ skóre s BMI a významnou inverzní korelaci CHADS₂ skóre k ejekční frakci levé komory. Tyto korelace lze považovat za logické, hodnotu CHADS₂ skóre zvyšuje přítomnost diabetu a právě pacienti s diabetes mellitus mívají vyšší BMI. Hodnotu CHADS₂ skóre také zvyšuje přítomnost chronického srdeč-

ního selhání, proto je logická i inverzní korelace k EF LK. Jako logická se jeví i korelace HAS-BLED skóre s odhadovanou glomerulární filtrací (významná inverzní korelace). Abnormální funkce ledvin je jedním z parametrů rizika krvácení HAS-BLED.

Všichni nemocní v našem souboru byli ve věku > 65 let a právě u starších nemocných je otázka použití NOAC diskutována. Starší nemocní by z léčby NOAC mohli profitovat z řady důvodů: odpadá nutnost častých kontrol INR, dietní omezení při léčbě warfarinem a riziko lékových interakcí warfarinu. Metaanalýza randomizovaných klinických studií s více než 25 000 staršími pacienty s fibrilací síní ukázala srovnatelnou či vyšší účinnost NOAC v prevenci CMP bez vyššího rizika závažného krvácení ve srovnání s warfarinem [7]. Opatrnosti je však třeba u pacientů ve věku nad 75 let, u nichž riziko gastrointestinálního krvácení bylo vyšší při léčbě NOAC než u warfarinu [8].

Závěry

Dvě studie reálné klinické praxe s použitím rivaroxabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové

Tab. 5. Charakteristika a rozdíly sledovaných parametrů pacientů s nevalvulární fibrilací síní

parametr	skupina NOAC n = 52 (průměry a %)	skupina warfarin n = 37 (průměry a %)	hladina významnosti (p)
muži	83 %	86 %	N.S.
ženy	17 %	14 %	N.S.
věk (roky)	69	74	0,024
věk > 75 let	27 %	51 %	0,021
věk 65–74 let	35 %	42 %	N.S.
diabetes mellitus	37 %	41 %	N.S.
arteriální hypertenze	77 %	84 %	N.S.
CHSS	77 %	92 %	0,048
vaskulární onemocnění	48 %	70 %	0,035
anamnéza CMP	12 %	19 %	N.S.
průměrná kategorie FIS	2,28	2,00	N.S.
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,75	4,70	0,011
CHADS ₂	2,4	3,02	0,02
HAS-BLED	2,55	2,13	0,049
EF LK %	49 %	41 %	0,038
kreatinin μmol/l	103,8	118,73	0,042
eGFR ml/min	64,9	55,1	0,017
hemoglobin g/l	145	137	0,018
trombocyty 10 ⁹ /l	187	196	N.S.
BMI kg/m ²	29,4	30,4	N.S.

BMI – body mass index **CHADS₂** – riziko CMP (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age ≥ 75 let, Diabetes mellitus, Stroke – 2 body), maximální počet bodů 6 **CHA₂DS₂-VASc** – riziko CMP (Congestive HF, Hypertension, Age ≥ 75 let – 2 body, Diabetes mellitus, Stroke – 2 body, Vascular disease, Age 65–74, Sex category = ženské pohlaví), maximální počet bodů 9 **CHSS** – chronické srdeční selhání **CMP** – cévní mozková příhoda **EF LK** – ejekční frakce levé komory **eGFR** – odhadovaná glomerulární filtrace podle MDRD **FIS** – fibrilace síní, kategorie: 1 – paroxysmální, 2 – perzistující, 3 – permanentní, **HAS-BLED** – riziko krvácení (Hypertension, Abnormal liver function, Stroke, Bleeding predisposition, Labile INR, Elderly > 65 let, Drugs/alcohol usage) **NOAC** – nové antikoagulační léky **N.S.** – není signifikantní

embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní ukázaly nízký výskyt jak závažných tromboembolických příhod, tak výskyt závažných krvácení. Studie XANTUS byla první observační studie, která výskyt nežádoucích příhod při terapii rivaroxabanem sledovala velmi detailně. Jak ve studii XANTUS, tak ve studii RELIEF bylo riziko tromboembolické příhody nižší než ve studii ROCKET AF. Průměrné CHADS₂ skóre bylo ve studii ROCKET AF ve skupině léčené rivaroxabanem 3,48, ve studii XANTUS 2,0 a ve studii RELIEF 1,7. Tento fakt nesnižuje význam studií reálného života s terapií rivaroxabanem. Právě naopak. Do studie ROCKET AF byly závažně randomizováni pacienti s vysokým rizikem, více než 50 % mělo v anamnéze předchozí cévní mozkovou příhodu, systémovou embolizaci nebo tranzitorní ischemickou ataku. Ve studii XANTUS mělo předchozí CMP, SE nebo TIA 19 % pacientů, ve studii RELIEF žádný. Tato skutečnost odpovídá reálné klinické praxi. Převážná většina pacientů indikovaných pro antikoagulační léčbu v prevenci tromboembolických příhod u nevalvulární fibrilace síní jsou nemocní v primární prevenci [9]. Naše výsledky na menším souboru pacientů s nevalvulární fibrilací síní rovněž ukázaly nízký výskyt krvácení při terapii rivaroxabanem. Naše výsledky také ukázaly, že není jednoznačně možné na základě demografických, klinických a laboratorních parametrů předpovědět nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí.

Literatura

1. European Medicines Agency (EMA). Xarelto. Summary of Product Characteristics. Updated 15 August 2013. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf>.
2. Penka M. Rivaroxaban a inhibitory faktorů Xa v klinické praxi. Vnitř Lék 2010; 56(9): 920–926.
3. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM et al. [ACC/AHA Task Force Members]. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014; 64(21): 2246–2280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.021>>.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. [ROCKET AF Investigators]. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. New J Engl Med 2011; 365(10): 883–891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>>.
5. Camm AJ, Amarencu P, Haas S et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016; 37(14): 1145–1153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466>>.
6. Coleman CI, Antz M, Ehlken B et al. Real-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation – The RELIEF study. Int J Cardiol 2016; 203: 882–884. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.037>>.
7. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S et al. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. J Am Geriatr Soc 2013; 62(5): 857–864. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12799>>.
8. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1857>>.
9. Barón-Esquivias G, Fernández-Avilés F, Atienza F et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in real-life patients with atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015; 13(14): 341–353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/14779072.2015.1026259>>.

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

✉ Filip.Malek@homolka.cz

Ambulance srdečního selhání a hypertenze Kardiovaskulárního centra Nemocnice Na Homolce, Praha

www.homolka.cz

Doručeno do redakce 10. 3. 2016

Přijato po recenzi 16. 8. 2016