

# Přímá antikoagulancia a jejich nové indikace

MUDr. Kateřina Gončarová<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Interní kardiologická klinika FN Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta MU Brno

<sup>3</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Přímá antikoagulancia se v posledních letech těší stále větší oblibě. Jejich výhody spočívají mimo jiné v jednoduchosti aplikace, vysoké bezpečnosti a absenci potřeby pravidelné monitorace účinku. Mezi již známé a ověřené indikace patří prevence tromboembolických příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní a po ortopedických zákrocích, léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie. V prezentovaném článku se zmiňujeme o relativně nových poznatcích využití přímých antikoagulancií u pacientů před kardioverzí, ablačními výkony či po perkutánní koronární intervenci.

**Klíčová slova:** nová orální antikoagulancia, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, fibrilace síní, kardioverze, katetrová ablace.

## Direct anticoagulants and their new indications

Direct anticoagulants have become increasingly popular in recent years. Their benefits include, among other things, ease of application, high safety and the absence of the need for regular monitoring. The well-known and validated indications are the prevention of thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation, post-orthopedic surgery, treatment and prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. In actual article we mention relatively new knowledges about the use of direct anticoagulations in patients before cardioversion, catheter ablation or after percutaneous coronary intervention.

**Key words:** new oral anticoagulants, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, atrial fibrillation, catheter ablation, percutaneous coronary intervention.

## Úvod

V léčbě a prevenci tromboembolických stavů (TE) se těší stále větší oblibě přímá perorální antikoagulancia, jejichž účinnost a bezpečnost byla prokázána v rozsáhlých klinických studiích. Benefity spočívají především v jednoduchosti aplikace, jednotnosti dávkování, vysoké bezpečnosti a absenci potřeby pravidelné monitorace účinku. V naší republice jsou k dnešnímu datu přímá perorální antikoagulancia indikována k prevenci tromboembolických komplikací po ortopedických výkonech (náhrada kolenního nebo kyčelního kloubů), prevenci ischemického iktu či systémové embolizace u pacientů nevalvulární fibrilací síní (NVFS) a dále k léčbě a prevenci hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embo-

lie (PE). Škála indikací přímých perorálních antikoagulancií se ale stále rozšiřuje o nové možnosti. Nově se zkoumá profit u pacientů s fibrilací síní podstupujících kardioverzi, katetrovou ablaci či v rámci duální terapie po perkutánní koronární intervenci (PCI).

## Přímá antikoagulancia

Na procesu hemostázy se v lidském těle podílí řada dějů. Jedním z klíčových je hemokoagulace, jejíž podstatou je tvorba fibrinové sítě, která zachytává krevní elementy a tím se vytváří definitivní trombus přispívající ke stavění krvácení. Celý proces je řízen souborem koagulačních faktorů. Existují ale situace, kdy může tento fyziologický proces bezprostředně ohrozit jedince na životě nadměrnou tvor-

bou trombů a jejich následnou embolizací do cévního řečiště, kde nepříznivě ovlivňuje hemodynamiku, nejen v postižené oblasti, ale i v celém systému. V těchto případech se v rámci léčby a prevence používají preparáty snižující srážlivost krve, tzv. antikoagulancia. Mechanismus jejich účinku spočívá v blokaci koagulačních faktorů a tím i celé koagulační kaskády (1).

Antikoagulancia běžně dělíme dle mechanismu účinku na přímá a nepřímá. Nepřímá antikoagulancia blokují tvorbu koagulačních faktorů v játrech, zatímco přímá antikoagulancia působí inaktivačně na koagulační faktory kolující v plazmě. Účinek přímých antikoagulancií cílí zejména na faktor Xa a/nebo trombin. Dle cíle působení lze přímá antiko-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D., oludka@yahoo.com  
Interní kardiologická klinika FN Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(2): 85–88  
Článek přijat redakcí: 29. 12. 2017  
Článek přijat k publikaci: 29. 1. 2018

gulance ještě rozdělit na nepřímé inhibitory trombinu/faktoru Xa, které aktivují přirozený inhibitor trombinu – antitrombin III (např. heparin, LWMH, pentasacharidy), a přímé inhibitory trombinu/faktoru Xa, které se přímo váží na tyto působky a tím blokují jejich funkci (např. hirudin, gatrany, xabany) (2). Dále se zaměříme na využití zejména gatránů a xabanů v praxi, souhrnně označovaných jako DOAC (přímá orální antikoagulancia).

V České republice je nyní z DOAC dostupný přímý inhibitor trombinu dabigatran-etexilát (PRADAXA™, výrobce Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Německo) a přímé inhibitory aktivovaného F Xa apixaban (ELIQUIS™, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Velká Británie), rivaroxaban (XARELTO™, Bayer Pharma AG, Německo) a edoxaban (LIXIANA®, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Německo).

## Kardioverze

Kardioverze je zákrok sloužící k úpravě určitých typů srdečních arytmií na sinusový rytmus. Dle mechanismu provedení se rozlišují dva typy kardioverze – elektrická či farmakologická. Oba jsou spojeny se zvýšeným rizikem tromboembolických příhod, zejména u pacientů bez předchozí účinné antikoagulační terapie. Dle guidelines ESC z roku 2016 pacient s nevalvulární fibrilací síní, trvající déle než 48 hod., který podstupuje kardioverzi, musí být účinně antikoagulován alespoň 3 týdny před a 4 týdny po kardioverzi. U pacientů ohrožených vznikem CMP by měla být antikoagulační terapie ponechána trvale. Je důležité se ptát pacientů na jejich compliance k léčbě v posledních týdnech a odpověď si poznamenat do dokumentace. V případě pochybnosti o adherenci k terapii je vhodné zvážit provedení transesophageální echokardiografie (TEE) před výkonem.

## Dabigatran

Jako první proběhla post-hoc analýza studie RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy With Dabigatran Etexilate*). Zkoumané větve tvořili pacienti užívající dabigatran 110 mg (n = 647), dabigatran 150 mg (n = 672) a warfarin (n = 664). Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl výskytu CMP a jiných TE mezi jednotlivými větvemi (dabigatran 110 vs. warfarin, p = 0,71, dabigatran 150 vs. warfarin, p = 0,45) (3).

## Rivaroxaban

X-Vert (*Explore the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Rivaroxaban for the Prevention of Cardiovascular Events in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion*) je prospektivní randomizovaná studie, která zkoumala účinnost a bezpečnost rivaroxabanu u pacientů podstupujících elektivní kardioverzi. Celkem bylo do studie zařazeno 1 504 pacientů, kteří byli rozděleni do 2 ramen v poměru 2:1 – rivaroxaban (20 mg 1× denně, event. 15 mg při clearance kreatininu 30–49 ml/min) či VKA. Volilo se mezi časnou kardioverzí (1–5 dnů od randomizace) či odloženou (3–8 týdnů od randomizace). V rámci účinnosti se sledoval výskyt CMP, tranzitorní ischemické ataky (TIA), systémové embolizace (SE), infarktu myokardu (IM) a kardiovaskulárního úmrtí. Výsledky ukázaly trend k lepší účinnosti rivaroxabanu (výskyt výše uvedených příhod činil 0,5 % u pacientů s rivaroxabanem a 1,01 % u pacientů s VKA, RR = 0,50, 95% CI 0,15–1,73, NS). Při posuzování bezpečnosti se sledoval výskyt závažných krvácivých komplikací (0,6 % ve skupině s rivaroxabanem vs. 0,81 % u pacientů léčených VKA, RR = 0,76, 95% CI 0,21–2,67). Léčba rivaroxabanem byla spojena s výrazně kratší čekací dobou před kardioverzí oproti VKA (P < 0,001) (4).

## Apixaban

V rámci posledního kongresu Evropské kardiologické společnosti byly představeny výsledky studie EMANATE (*Eliquis evaluated in acute cardioversion compared to usual treatment for anticoagulation in subjects with NVAF*). Jednalo se o randomizovanou nezaslepenou studii fáze 4, která byla realizována v letech 2014–2017. Celkem bylo zařazeno 1 500 osob obou pohlaví starších 18 let. Cílem bylo porovnat bezpečnost a účinnost apixabanu 5 mg 2× denně, eventuálně redukováné dávky 2,5 mg 2× denně u pacientů splňujících 2 ze 3 následujících kritérií (věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg a sérový kreatinin ≥ 133 umol/l) v porovnání s heparinem a warfarinem. Sledovanými end-pointy byl výskyt CMP, SE, závažných a nezávažných krvácivých příhod a celková mortalita u pacientů s perzistentní fibrilací síní indikovaných ke kardioverzi. Pacienti užívali antikoagulační terapii od randomizace do 30 dnů po kardioverzi. Po vyloučení intrakardiálního trombu pacienti před plánovanou kardiover-

zí užili celkem 5 dávek apixabanu k dosažení ustáleného stavu léčiva. Obdobně před neodkladnou kardioverzí představovala nasycovací dávka 10 mg apixabanu nebo 5 mg u skupiny se sníženou dávkou. Výsledky studie ukázaly, že se ve skupině pacientů léčených apixabanem oproti standardně léčené skupině nevyskytla žádná ischemická CMP (p = 0,0164), dále byl zaznamenán menší počet případů závažného krvácení (3 vs. 6), nezávažné krvácivé příhody (11 vs. 13) a byla zaznamenána 2 úmrtí (etiologie obou nesouvisela s KV diagnózou) oproti 1 úmrtí v kontrolní skupině (5).

## Edoxaban

V případě ENSURE-AF (*Edoxaban vs. Warfarin in Subjects Undergoing Cardioversion of Atrial Fibrillation*) se jednalo o multicentrickou, prospektivní, randomizovanou, open-label studii. Celkem se jí zúčastnilo 2 199 pacientů z 239 center. Průměrný věk pacientů byl 64 let a CHAD2DS2-VASc score 2–6. Porovnával se edoxaban 60 mg denně s enoxaparinem-warafinem u pacientů podstupujících elektrickou kardioverzi pro nevalvulární fibrilaci síní. Dávka edoxabanu byla snížena o polovinu v případě výskytu jednoho či více rizikových faktorů (clearance kreatininu 15–50 ml/min., hmotnost pod 60 kg či souběžné užívání inhibitorů P-glykoproteinu). Primárním účinnostním end-point sledoval výskyt CMP, SE, IM a kardiovaskulární mortalitu. Vyskytl se u 5 pacientů (<1 %) ve skupině s edoxabanem oproti 11 pacientům (1 %) ve skupině s enoxaparinem-warfarinem (OR 0,46). Primární bezpečnostní endpoint sledoval výskyt závažných a klinicky významných krvácení u pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku studiové medikace. Byl zaznamenán u 16 pacientů (1 %) z 1 067 na edoxabanu a 11 pacientů (1 %) z 1 082 užívajících enoxaparin-warfarin (OR 1,48). Follow-up k posouzení bezpečnosti činil 28 dní užívání studiové medikace plus 30 dní navíc. Míra výskytu závažných či klinicky významných krvácení a tromboembolických komplikací byla nízká u obou sledovaných skupin (6).

## Katetrizační ablace

Katetrizační ablace je nefarmakologická léčebná metoda tachyarytmií. Cílem je zničit fokální arytmogenní ložisko v myokardu nebo přerušit reentry okruh. Podstatou výkonu je vznik nearytmogenní jizvy. K tomuto účelu se

používá radiofrekvenční energie (radiofrekvenční ablace), kryotermická energie (kryoablace) nebo někdy i laser. Účinnost této metody, dle základního strukturálního postižení srdce, dosahuje 70–98 %. I přes minimální invazivnost i tento zákrok přináší potenciální rizika. Jedním z nich je zvýšené riziko trombogenního stavu, zejména těsně před výkonem a po něm. Tento jev souvisí se přirozenou zánětlivou reakcí zejména v místě ablačních linií a lokálním poškozením endotelu cév se stimulací hemokoagulace v místě vstupu ablačních katetrů. Jsou dostupná první data ze studií zkoumajících bezpečnost nepřerušované léčby DOAC u pacientů s fibrilací síní podstupujících katetrizační ablací.

### Dabigatran

Nedávno byly zveřejněny výsledky randomizované, open-label, multicentrické studie RE-CIRCUIT (*Uninterrupted Dabigatran Etxilate in Comparison to Uninterrupted Warfarin in Pulmonary Vein Ablation*), které se zúčastnilo celkem 704 pacientů ze 104 center. 635 z nich podstoupilo katetrovou ablací pro paroxysmální či perzistující fibrilaci síní. V jedné větvi pacienti užívali 150 mg dabigatranu 2× denně, ve druhé warfarin s dávkou vytitrovanou k udržení terapeutických hladin INR 2,0–3,0. Výše uvedené preparáty se užívaly nepřetržitě 4–8 týdnů před výkonem, v průběhu výkonu a 8 týdnů po proběhlé ablací. Zkoumanými cíli byl výskyt závažných krvácivých komplikací během ablace a 8 týdnů po ní a dále TE příhoda a méně závažná krvácení. Výskyt krvácivých komplikací během výkonu a v průběhu následujících 8 týdnů byl nižší ve skupině pacientů užívajících dabigatran (1,6 %) vs. warfarin (6,9 %) ( $P < 0,001$ ). V rameni s dabigatranem byl pozorován menší výskyt periprocedurálních perikardiálních tamponád a tříselných hematomů. Naopak výskyt méně závažných krvácivých komplikací byl v obou skupinách shodný. Jedna tromboembolická příhoda se udála ve skupině léčené warfarinem. Lze tedy říci, že u pacientů s fibrilací síní podstupujících ablační výkon byl výskyt krvácivých komplikací nižší při nepřerušované léčbě dabigatranem než ve větvi s warfarinem (7).

### Rivaroxaban

VENTURE-AF (*A Study Exploring Two Treatment Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Catheter Ablation Therapy*) byla první

prospektivní randomizovaná studie, ve které se zkoumal efekt nepřetržitého užívání rivaroxabanu versus warfarinu u pacientů podstupujících katetrovou ablací z indikace NVFS. Do studie bylo randomizováno celkem 248 pacientů s NVAF. V jednom rameni pacienti nepřetržitě užívali rivaroxaban (20 mg 1× denně) ve druhém ve stejném nepřetržitém režimu VKA. V terapii se pokračovalo ještě 4 týdny po zákroku. Primárním endpointem byl výskyt závažných krvácivých komplikací. Sekundárně se zkoumal výskyt tromboembolických příhod (cévní mozková příhoda, systémová embolie, infarkt myokardu a smrt z kardiovaskulárních příčin) a méně závažné krvácivé příhody. Průměrný věk pacientů činil  $59,5 \pm 10$  let, mužů bylo 71 %, 74% mělo paroxysmální fibrilaci síní, CHA2DS2-VASc score 1,6. Celková dávka heparinu použitá k dosažení požadovaných hodnot aktivovaného koagulačního času (ACT) byla v obou zkoumaných větvích vyšší (13 871 vs. 10 964 IU;  $p < 0,001$ ). Dosažená průměrná hladina ACT byla v obou sledovaných skupinách nižší než očekávané hodnoty (302 vs. 332 s;  $p < 0,001$ ). Incidence tromboembolických příhod (0,8 %) a závažných krvácivých komplikací (0,4%) byla nízká, avizované události postihly pacienty ve VKA rameni a po provedení katetrizační ablace (8).

### Apixaban

V září 2017 byla ukončena prospektivní randomizovaná multicentrická studie AXAFA (*Apixaban During Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Comparison to Vitamin K Antagonist Therapy*). Celkem se jí zúčastnilo 676 osob s fibrilací síní, kteří byli indikováni ke katetrové ablací. Primárním cílem bylo zjistit, zda je terapie apixabanem stejně účinná v prevenci periprocedurálních komplikací (jako jsou CMP, závažné krvácivé komplikace a smrt) jako léčba VKA. Pacienti v obou skupinách užívali studiovou medikaci alespoň 30 dní před plánovaným výkonem. Tento interval mohl být kratší v případě vyloučení intrakardiálního trombu TEE, a pacient tak mohl podstoupit výkon již po první dávce léku. V terapii se dále pokračovalo 3 měsíce po katetrizačním výkonu (9). Na výsledky této studie si budeme ale muset prozatím počkat.

### Edoxaban

V březnu 2017 byla zahájena studie ELIMINATE-AF (*Edoxaban Treatment Versus*

*Vitamin K Antagonist (VKA) in Patients With Atrial Fibrillation (AF) Undergoing Catheter Ablation*). Jedná se o prospektivní, randomizovanou, open-label studii, fáze 3 b. Předpokládaný počet zahrazených pacientů je 560 ze 75 center. Cílem je porovnat účinnost a bezpečnost edoxabanu oproti VKA u pacientů podstupujících katetrovou ablací pro fibrilaci síní. Primárním cílem je porovnat incidenci mozkových iktů a závažných krvácení v obou sledovaných skupinách, a to v období bezprostředně po výkonu a do 90 dnů od výkonu. Pacienti randomizovaní do dvou linií budou užívat edoxaban či VKA 21 dnů před výkonem a následně 90 dní po výkonu. U všech účastníků studie bude před výkonem provedena TEE (či alternativně intrakardiální echokardiografie) k vyloučení přítomnosti intrakardiálního trombu. Ve vybraných centrech navíc bude použita DW-MRI (diffusion weight magnetic resonance imaging) k detekci výskytu skryté mozkové léze postablačně (10). Finalizace studie a vyhodnocení výsledků by mělo být v listopadu 2018.

## Perkutánní koronární intervence

Triple terapie je standardní volbou u pacientů s fibrilací síní podstupujících PCI. Nicméně tato terapie je často asociovaná s vysokým rizikem krvácení. Nyní se nabízí nové možnosti léčby, ve kterých je významně posílena bezpečnost se srovnatelnou účinností.

### Dabigatran

V srpnu 2017 byly na kongresu ESC v Barceloně prezentovány výsledky studie RE-DUAL PCI (*Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting*). Celkem se této multicentrické, randomizované studie zúčastnilo 2 725 subjektů. Porovnávala se triple terapie (warfarin + clopidogrel 75 mg 1× denně/ticagrelor 90 mg 2× denně + ASA) vs. duální léčba (dabigatran + clopidogrel/ticagrelor). Pacienti byli rozděleni celkem do tří ramen – triple terapie (warfarin + ASA + clopidogrel/ticagrelor), duální léčba (dabigatran 150 mg + clopidogrel/ticagrelor) a duální léčba (dabigatran 110 mg + clopidogrel/ticagrelor). Randomizace pacientů s fibrilací síní proběhla do 5 dní od provedení koronární intervence. Celková délka léčby byla minimálně 12 měsí-

ců. Primárním end-pointem byl výskyt závažných či klinicky méně významných krvácení. Incidence sledovaných krvácivých stavů činila 5,4 % ve skupině duální terapie (dabigatran 110 mg + clopidogrel/ticagrelor) v porovnání s 26,9 % při triple terapii (HR 0,52;  $p < 0,001$  pro noninferioritu a  $p < 0,001$  pro superioritu), a dále 20,2 % v rameni duální terapie (dabigatran 150 mg + clopidogrel/ticagrelor) versus 25,7 % skupina triple terapie (HR 0,72;  $p < 0,001$  pro noninferioritu). Sekundárním cílem byly tromboembolické příhody (IM, CMP nebo SE), mortalita nebo neplánovaná revaskularizace. Statistický rozdíl byl nevýznamný pro obě skupiny (13,7 duální terapie /obě síly dabigatranu/ vs. 13,4 % triple terapie). Duální terapie dabigatranem se zdá být bezpečnější stran výskytu závažných krvácivých komplikací (zejména intrakraniálního krvácení, a to o 70–88 %) než dosud standardní triple terapie, při srovnatelném výskytu TE příhod, mortality a revaskularizací (11).

### Rivaroxaban

PIONEER AF-PCI (*A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention*) byla randomizovaná, open-label, multicentrická studie, do které bylo zařazeno celkem 2 124 pacientů s fibrilací síní podstupujících PCI. Tři skupiny pacientů dostávaly v poměru 1 : 1 : 1 – 15 mg rivaroxabanu 1x denně + clopidogrel/ticagrelor do 12 měsíců (skupina 1), 2,5 mg rivaroxabanu 2x denně + ASA + clopidogrel/ticagrelor 1,6 nebo 12 měsíců (skupina 2), nebo warfarin dle hodnot INR 1x denně + ASA + clopidogrel/ticagrelor 1, 6 nebo 12 měsíců (skupina 3). Primárním cílem byl výskyt klinicky závažných krvácení nebo jiných méně závažných krvácení, vyžadujících lékařské ošetření. Výskyt závažných krvácivých komplikací byl nižší ve skupinách užívajících rivaroxaban (16,8 % skupina 1, 18 % skupina 2 a 26,7 % skupina 3). Počet úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM či CMP byl ve všech

skupinách shodný. Efektivnost terapie ve všech třech skupinách byla shodná, nebyla prokázána superiorita rivaroxabanu (12).

### Apixaban

V létě roku 2015 započalo zařazování pacientů do studie AUGUSTUS (*A Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation, Not Caused by a Heart Valve Problem, Who Are at Risk for Thrombosis (Blood Clots) Due to Having Had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart*). Jedná se o open-label, 2x2 faktoriální, randomizovanou studii. Celkový předpokládaný počet zařazených pacientů je 4 600 ze 30 zemí světa. Do studie jsou zařazováni pacienti s anamnézou fibrilace síní užívající perorální antikoagulantia v rámci prevence tromboembolických příhod, kteří prodělali akutní koronární syndrom (AKS) a/nebo podstoupili PCI alespoň 14 dní před zařazením do studie. Samotná studie se zakládá na dvou primárních hypotézách. První hypotéza vychází z non-inferiority apixabanu (5 mg či 2,5 mg 2x denně) oproti warfarinu (v dávce korigované dle INR) v souvislosti s výskytem závažných či méně významných krvácení. Druhá hypotéza uvádí, že monoterapie inhibitory P2Y12 je nadřazena duální antiagregaci (inhibitor P2Y12 + aspirin) stran rizika výskytu závažných či méně významných krvácení. Doba antiagregační terapie činí alespoň 6 měsíců. Předpokládaný termín finalizace studie je prosinec 2018 (13).

### Edoxaban

ENTRUST-AF PCI (*Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) je prospektivní, randomizovaná, open-label studie, fáze 3 b, která odstartovala v únoru 2017. Celkem se do studie plánuje zařadit 1 500 pacientů z 200 celosvětových center. Tato studie si klade za cíl ověřit účinnost a bezpečnost edoxabanu oproti standardnímu režimu VKA, a to u pacientů s fibrilací síní, kteří

podstoupili úspěšnou PCI se zavedením stentu. Pacienti jsou randomizováni do studie v průběhu 4 hodin až 5 dnů po úspěšné koronární intervenci. Jedna skupina zúčastněných dostává kombinaci edoxaban + clopidogrel či jiný antagonistu P2Y12. V paralelní skupině se antitrombotická léčba skládá z VKA + clopidogrel či jiný antagonistu P2Y12 a 1–12 měsíců ASA. Celková délka terapie je stanovena na 12 měsíců. Primárními bezpečnostními cíli jsou výskyt závažných či klinicky významných krvácení. Stran účinnosti léčby jsou sledovány zejména výskyt CMP, SE, spontánního infarktu myokardu, trombózy ve stentu či úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Předpokládaný termín finalizace studie je březen 2019 (14).

### Závěr

Při správné indikaci představují přímá antikoagulantia stejně účinnou a někdy i bezpečnější alternativu VKA. Nicméně i při jejich nasazení nesmíme opomenout zhodnocení míry rizikových faktorů jedince (vyšší věk, ženské pohlaví, nižší hmotnost, mírná až střední renální insuficience či podávání středně silných inhibitorů P-gp a CYP3A4). Dle výsledků posledních studií jsou DOAC zejména u mladých pacientů s minimem komorbidit plnohodnotnou terapeutickou alternativou před elektivní kardioverzí pro nevalvulární fibrilaci síní. Výhodou je zejména zkrácení vysycovací doby před provedením výkonu. Další slibnou indikací, která se prozatím nedostala do oficiálních doporučení, je duální terapie inhibitory P2Y12 + DOAC u pacientů s koincencí fibrilace síní a ischemické choroby srdeční podstupujících PCI s implantací stentu v rámci revaskularizace. Tato léčba se prokázala být bezpečnější stran výskytu závažných krvácivých komplikací (zejména intrakraniálního krvácení), a to až o 70–88 % oproti standardní tripl terapii. Na základě dostupných studií se jeví, že by se ablaci fibrilace síní mohly bezpečně provádět bez přerušení léčby DOAC. Nicméně toto prozatím zůstává předmětem dalšího zkoumání.

### LITERATURA

1. Lincova D, Farghalli H, et al. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vydání. Praha: Galén, 2007. ISBN 978–80–7262–373–0.
2. Josef M, et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2005. ISBN 80–247–0839–6.
3. Nagarkanti R, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients

Undergoing Cardioversion. *Circulation* 2011; 123(2): 131–136.

4. Ezekowitz MD, Cappato R, et al. Rationale and design of the eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prEvention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with non-

valvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *American Heart Journal* 2014; 167(5): 646–652.

5. Ezekowitz MD, et al. EMANATE, oral presentation, ESC 2017, abstract number 3055.
6. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin–warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label,

phase 3 b trial. *The Lancet* 2016; 388(10055): 1995–2003.

7. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(17): 1627–1636.

8. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation: a randomised, open-label, phase 3 b trial. *European Heart Journal* 2015; 36(28): 1805–1811.

9. Di Biase L, Callans D, Hausler KG, et al. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagoni-

sts in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *EP Europace* 2017; 19(1): 132–138.

10. Hohnloser S, et al. Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist (VKA) in Patients With Atrial Fibrillation (AF) Undergoing Catheter Ablation (ELIMINATE-AF). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942576>

11. Cannon ChP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation: a randomised, open-label, phase 3 b trial. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(16): 1513–1524.

12. Gibson CM, Mehran R, Bode Ch, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(25), 2423–2434.

13. Lopes RD, Alexander JH, et al. A Study of Apixaban in

Patients With Atrial Fibrillation, Not Caused by a Heart Valve Problem, Who Are at Risk for Thrombosis (Blood Clots) Due to Having Had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart (AUGUSTUS). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400>

14. Vranckx P, Lewalter Th, Valgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *American Heart Journal* 2018; 196, 105–112.

Podpořeno projektem č. LQ1605 z Národního programu udržitelnosti II (MŠMT) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).