

# Kombinace antikoagulační a antiagregační léčby u nemocných po infarktu myokardu indikovaných k antikoagulační léčbě – tzv. triple terapie

R. Lábrová

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

## Souhrn

Antikoagulační terapie je indikována u pacientů s mechanickými náhradami srdečních chlopní, u většiny pacientů s fibrilací síní a u trombembolických nemocí ke snížení embolizačních příhod. Duální protidestičková léčba v této indikaci selhává. Pacienti po prodělaném akutním koronárním syndromu mají vyšší riziko kardio-vaskulárních komplikací. Pokud tito pacienti podstoupí perkutánní koronární intervenci s implantací stentu, je zde indikace podání duální antiagregace pro snížení rizika ischemických příhod – nejčastěji současné podávání kyseliny acetylsalicylové a klopidogrelu, ev. z novějších ireverzibilních blokátorů receptorů pro adenosin-difosfát – ticagrelolu či prasugrelu. Ale kombinace obou léčebných režimů: antikoagulace a duální antiagregace, tzv. triple terapie, zvyšuje riziko krvácivých komplikací. Stále se hledá ideální terapie u pacientů s indikací chronické antikoagulační terapie a současně prodělané perkutánní intervence, aby se zabránilo trombotickým komplikacím bez zvýšeného rizika krvácení. První prospektivní randomizovaná studie WOEST ukázala, že podání warfarinu a klopidogrelu bez ASA ve srovnání s triple terapií není horší v prevenci trombotických komplikací a významně redukuje riziko krvácení, ale nedala nám odpověď na podání ticagrelolu či prasugrelu. Další otázkou je kombinace nových orálních antikoagulancií, která nahrazují v indikovaných případech warfarin a současné podávání duální antiagregace.

## Klíčová slova

orální antikoagulace – antiagregační terapie – triple terapie – akutní koronární syndrom – perkutánní koronární intervence

## Combination of anticoagulant and antiaggregant treatment in patients after myocardial infarction with an indication for anticoagulant treatment – so-called triple therapy.

### Abstract

Anticoagulant therapy is indicated in patients with artificial heart valves, in most patients with atrial fibrillation and in thromboembolic diseases to reduce embolisms. Dual antiaggregant treatment fails in these indications. Patients who have suffered from acute coronary syndrome have a higher risk of cardiovascular complications. If these patients undergo percutaneous coronary intervention with stent implantation, dual antiaggregation is indicated in order to reduce the risk of ischemic attacks, most often with acetylsalicylic acid and clopidogrel or newer irreversible blockers of adenosine diphosphate receptors – ticagrelol or prasugrel. However, the combination of both kinds of treatment – anticoagulation and dual antiaggregation, known as triple therapy – increases the risk of bleeding. The ideal therapy for patients with an indication for chronic anticoagulant therapy and receiving percutaneous intervention treatment that would stop thrombotic complications without a higher risk of bleeding is still being sought. The first prospective randomized study, WOEST, showed that warfarin and clopidogrel without acetylsalicylic acid is no worse than triple therapy in prevention of thromboembolic complications, and significantly reduces the risk of bleeding. However, this study has not answered the question regarding the administration of ticagrelol or prasugrel. Another question is the administration of the new oral anticoagulants replacing warfarin in indicated cases, in combination with dual antiaggregation.

### Key words

oral anticoagulants – antiplatelet therapy – triple therapy – acute coronary syndrome – percutaneous coronary intervention

## Úvod

V klinické praxi je velmi častá kombinace ischemické choroby srdeční (IHS) a fibrilace síní (FS) a je spojena s významně vyšší mortalitou [1]. U těchto pacientů se řeší složitá situace kombinace antikoagulační a antiagregační léčby. U pacientů s fibrilací síní je 5x větší riziko vzniku

cévní mozkové příhody a 2x vyšší mortalita než u pacientů se sinovým rytmem. Pokud je riziková stratifikace vzniku cévní mozkové příhody (CMP) u fibrilace síní  $CHA_2DS_2-VASc$  skóre 1 a více, je indikována antikoagulační léčba, což představuje asi 95 % pacientů s fibrilací síní [2]. Základem antikoagulační terapie byly

do roku 2010 antagonisté vitamínu K, v našich podmínkách warfarin. Warfarin je účinný v prevenci CMP u nevalvulární FS, ale také brání vzniku akutního infarktu myokardu [3]. Nová perorální antikoagulancia (NOAC – new oral anticoagulants) prokázala oproti warfarinu větší účinnost i bezpečnost v prevenci embo-

lizačních příhod. Duální protidestičková léčba v této indikaci selhává. Pacienti po prodělaném akutním koronárním syndromu, pokud podstoupí perkutánní koronární intervenci s implantací stentu, jsou indikováni k podání duální antiagregace pro snížení rizika ischemických příhod. Zatím není dostatek důkazů k optimálně vedené léčbě u pacientů s FS a ICHS. Tzv. triple terapie, kombinace antikoagulace a duální antiagregace, s sebou nese vysoké riziko krvácení. V současné době jsou k dispozici i nová antiagregancia k léčbě akutních koronárních syndromů (AKS) – ticagrelol, prasugrel – které mají ve srovnání s klopidogrelem rychlejší a konzistentnější nástup účinku a pacienti na ně nemají rezistenci. Nová antiagregancia opět vnášejí nejistotu pro jejich současné podávání s warfarinem nebo s novými antikoagulanty.

V květnu 2013 vydala EHRA (European Heart Rhythm Association) rozsáhlá praktická doporučení pro vedení léčby nevalvulární FS a jeden z 15 oddílů se týká pacientů s ICHS [4]. Na konci listopadu 2014 vydala Evropská kardiologická společnost další doporučení pro antitrombotickou terapii u pacientů s FS a AKS a nebo pokud pacienti s FS podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) [5].

Většina ischemických CMP u pacientů s FS vzniká při nedostatečné nebo chybějící antikoagulační terapii. Průběh a prognóza CMP u FS je horší než z jiné příčiny a je vyšší pravděpodobnost, že pacient bude mít trvalé následky nebo zemře. Pouze polovina indikovaných pacientů k antikoagulační terapii tuto léčbu skutečně užívá. Nepodání antikoagulace u FS se zvláště týká starších pacientů, kde riziko vzniku CMP je ještě větší. Pouze asi 44 % warfarinovaných pacientů má INR v rozmezí mezi 2 a 3. Tedy pouze asi čtvrtina pacientů s FS je správně léčená. V randomizovaných studiích snížil warfarin oproti kontrolní léčbě riziko CMP o 68 %, ale zvýšily se krvácivé komplikace. Z důvodu snížení krvácivých komplikací byla snaha nahradit warfarin duální antiagregací, ale v této indikaci selhala [6]. NOAC jsou v této indikaci účinnější a bezpečnější než warfarin.

U pacientů s AKS je snaha snížit riziko krvácení, a to podáním nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (ASA) v dávce 75–100 mg, dále zvolením vhodnějšího radiálního přístupu při intervenci, který sníží riziko krvácení v místě vpichu, a zavedením nepotaženého kovového stentu (BMS) nebo DES stentu vyšší generace, u kterých je možné snížit dobu podání triple terapie.

Warfarin je účinný v prevenci akutního infarktu myokardu (AIM) a dříve se užíval v sekundární prevenci AIM [3]. Po zavedení invazivní terapie – perkutánní koronární intervence – se warfarin v této indikaci nepoužívá, ale byl nahrazen duální protidestičkovou léčbou.

V současné době se stále diskutuje otázka rizika vzniku infarktu myokardu při léčbě NOAC u pacientů s nevalvulární FS. Zřejmě je rozdíl v působení inhibitorů faktoru Xa a přímého inhibitoru trombinu na riziko vzniku IM. S tímto závěrem se musí počítat u rizikových pacientů a zvolení NOAC.

### Warfarin a riziko akutního infarktu myokardu

Ve studii WARIS-2 při samostatném podání warfarinu po infarktu myokardu, při přísné kontrole INR, které bylo mezi 2,8 a 4,2, bylo riziko recidivy ischemických příhod nižší než při kombinaci warfarinu s ASA, pokud bylo INR mezi 2,0 a 2,5 [7]. Nedůsledné sledování INR nebo neúčinná léčba warfarinem nemá protektivní účinek.

První metaanalýza publikovaná v roce 2005 zahrnovala 10 klinických studií s celkovým počtem 5 938 pacientů s akutním koronárním syndromem. Pacienti byli léčeni warfarinem a aspirinem a došlo k signifikantnímu snížení ischemických komplikací, jako je infarkt myokardu, CMP nebo revaskularizace, ale krvácení bylo větší než u podání samotné ASA. Podání warfarinu po AKS má protektivní účinek [8]. Pokud se podá pacientovi po AKS kombinace warfarinu a ASA, tak je účinnější v prevenci ischemických příhod než samotná ASA.

Druhá metaanalýza zahrnovala 14 randomizovaných klinických studií u 25 307 pacientů s akutním koronárním syndromem a ukázala benefit kombinace podání warfarinu a aspirinu v redukci infarktu myokardu a mozkové příhody při INR mezi 2 a 3 [9].

Podání samotného warfarinu ve srovnání s podáním ASA snížilo recidivu AIM o čtvrtinu a pokud se podávala kombinace warfarin s aspirinem, tak snížila recidivu infarktu oproti samotnému aspirinu o polovinu, ale za cenu dvojnásobného zvýšení krvácení. U pacientů s nízkým až středním rizikem krvácení převažuje benefit nad rizikem krvácení podání kombinace warfarinu s ASA [8].

Podání VKA po AKS má ochranný účinek v sekundární prevenci ICHS, ale může mít ochranný efekt i v primární prevenci vzniku infarktu myokardu u pacientů léčených warfarinem pro fibrilaci síní.

Studie WOEST je prospektivní randomizovanou studií, která zařadila 573 pacientů na chronické antikoagulační terapii, kteří podstupují PCI [10]. Studie srovnávala skupinu pacientů s duální terapií (VKA a klopidogrel) s triple terapií (VKA, ASA a klopidogrel). 70 % pacientů bylo antikoagulovaných z důvodu FS. Studie prokázala, že triple terapie má dvojnásobné riziko krvácení než duální terapie. Duální terapie měla nižší mortalitu.

V dánském registru byla srovnávána duální a triple terapie u pacientů s FS, kteří prodělali IM [11].

Triple i duální terapie významně zvýšily riziko krvácení ve srovnání se samostatným VKA nebo po podání duální protidestičkové terapie. Riziko krvácení bylo lehce vyšší při kombinaci klopidogrel a VKA než ASA a VKA. Výsledky dánského registru potvrdily výsledky studie WOEST, že triple terapie je spojena s vyšším výskytem krvácení než duální terapie bez snížení ischemických příhod. Podle výsledků těchto studií by se měla triple terapie podávat co nejkratší dobu. Duální terapie by možná mohla být dostačující u řady pacientů.

V září 2014 byly prezentovány výsledky randomizované studie ISAR-TRIPLE, kdy byla srovnávána triple terapie u 614 pacientů po PCI s implantací DES stentu. Triple terapie byla v kombinaci antagonisté vitamínu K (fenprokumon nebo warfarin, kdy INR bylo mezi 2 a 2,5), ASA a v jedné skupině byl klopidogrel na 6 týdnů, ve druhé na 6 měsíců. Zkrácení doby podání klopidogrelu z 6 měsíců na 6 týdnů nesnížilo výskyt krvácení a nezvýšilo incidenci ischemických příhod.

V současné době probíhá randomizovaná studie MUSICA-2 porovnáující duální antiagregaci (ASA ve vyšší dávce 300 mg a klopidogrel) a triple terapii (acenokumarol, ASA 100 mg a klopidogrel) u pacientů s FS a CHADS<sub>2</sub> skóre ≤ 2, podstupující PCI s implantací stentu. Výsledky by měly ukázat, zda omezení triple terapie u pacientů s FS a nižším rizikem trombembolie po PCI s implantací stentu sníží výskyt krvácení bez zvýšení rizika trombembolických komplikací.

### Nová perorální antikoagulační a riziko infarktu myokardu

Z klinických studií s NOAC ať s přímými inhibitory trombinu (dabigatranu) nebo s inhibitory faktoru Xa (rivaroxabanu, apixabanu, edoxabanu), které byly srovnávány s warfarinem u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, jsou nová perorální antikoagulační účinnější

v prevenci tromboembolie s nižším výskytem krvácení, zvláště je redukce život ohrožujících krvácení, takže jsou bezpečnější. V těchto studiích bylo asi 14–18 % pacientů po prodělaném infarktu myokardu. Pacienti s nedávno prodělaným AKS byli ze studií III. fáze prevence ischemického iktu u pacientů s FS vyloučeni. Nebyla zde prokázána spojitost s prodělaným infarktem a účinností a bezpečností při léčbě NOAC. Ale výsledky těchto studií ještě nedávají úplnou odpověď na podávání NOAC u pacientů s ICHS.

Podle EHRA doporučení se podle těchto výsledků klinických studií dá předpokládat, že NOAC se mohou považovat za účinnou a bezpečnou alternativu warfarinu i u stabilní ICHS. Neupřednostňuje žádný z NOAC, i když bylo pozorováno malé zvýšení IM u dabigatranu, ale bez ovlivnění celkového klinického přístupu.

### Dabigatran

U pacientů s nedávno prodělaným AKS nebyl dabigatran hodnocen v žádné klinické studii 3. fáze. Ve studii RELY srovnávající dabigatran v dávkách 2 × 110 mg a 2 × 150 mg s warfarinem u pacientů s FS bylo 17 % pacientů, kteří měli infarkt myokardu před vstupem do studie. Ve studii RELY byl statisticky významně vyšší výskyt IM u 0,81 % pacientů ročně léčených dabigatranem v dávce 2 × 150 mg, u 0,82 % pacientů ročně léčených dabigatranem v dávce 2 × 110 mg oproti 0,64 % během léčby warfarinem. V metaanalýze studií s dabigatranem vs VKA byl zjištěn statisticky významný výskyt IM při podání dabigatranu, i když absolutní hodnota nadměrného výskytu IM byla velmi nízká, přibližně 3 na 1 000 pacientů. Klinický přínos dabigatranu oproti VKA byl zachován i u pacientů s FS, kteří před zařazením do studie prodělali IM. Relativní účinek dabigatranu vs VKA na výskyt ischemických příhod byl stejný u pacientů, kteří měli již prodělaný IM nebo IM v anamnéze neměli [12].

V poslední metaanalýze z NOAC u FS, kde byla zahrnuta i studie ENGAGE-AF, nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu IM u jednotlivých NOAC (dabigatran, inhibitory faktoru Xa) a warfarinem [13].

Ale nízká dávka dabigatranu 2 × 110 mg a edoxabanu vedla ve srovnání s warfarinem k 25% nárůstu MI u pacientů s nízkým rizikem recidivujících ischemických příhod. Není jasné, zda se tyto účinky týkají i pacientů s AKS.

V subanalýze studie RELY vedla duální terapie ke zvýšení rizika krvácení o 60 %, triple terapie o 130 %. U pacientů s AKS zatím nebyly

provedeny srovnávací studie s duální či triple terapií v kombinaci s VKA vs NOAC, takže zatím není známo, která kombinace je účinnější a bezpečnější.

Ve studiích s FS nebyla zjištěna žádná interakce NOAC s duální protideštičkovou léčbou, takže se dá předpokládat, že si NOAC ve srovnání s VKA zachovávají přednosti i při duální či triple terapii.

Stejně jako u dabigatranu nebyla zjištěna interakce ve studiích s AKS během duální či triple terapie u rivaroxabanu ani apixabanu.

### Apixaban

Ve studii ARISTOTLE, kde se u nevalvulární FS podával apixaban, mělo 14 % pacientů prodělaný infarkt myokardu před vstupem do studie. Během podávání apixabanu se snížilo riziko tromboembolických příhod i celková a kardiovaskulární mortalita. Sníženo bylo riziko vzniku IM. Metaanalýza studií s apixabanem z roku 2012 ukázala statisticky nevýznamné snížení rizika AKS a IM [14].

Pokud se k apixabanu přidaly dvě antiagregans u pacientů s FS po AKS, tak se statisticky zvýšilo riziko závažného a fatálního krvácení, včetně krvácení intrakraniálního, bez jednoznačných důkazů o snížení ischemických příhod a CMP.

### Rivaroxaban

Rivaroxaban v nízké dávce přidán k duální antiagregaci významně snižuje riziko ischemie po AKS, ale je spojen se zvýšeným výskytem intrakraniálního krvácení [15]. Zatím není zcela jasné, zda tato nízká dávka rivaroxabanu snižuje riziko CMP u pacientů s fibrilací síní. Riziko CMP se nesnižuje, pokud byl rivaroxaban v malé dávce přidán k duální antiagregaci u pacientů s AKS bez FS.

V současné době probíhají dvě klinické studie s NOAC u pacientů s nevalvulární FS a AKS nebo podstupující PCI.

Prospektivní randomizovaná studie PIONEER AF-PCI srovnává rivaroxaban vs warfarin v duální nebo triple terapii u pacientů podstupujících PCI s implantací stentu. Rivaroxaban se podává v dávce 2 × 2,5 mg a následně 1 × 15 mg denně nebo u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin 1 × 10 mg denně. K oběma skupinám se podává jedno nebo dvě antiagregans – ASA 75–100 mg a klopidogrel 75 mg denně nebo (ticagrelol v dávce 2 × 90 mg či prasugrel 1 × 10 mg denně).

Podobná prospektivní randomizovaná studie RE-DUAL PCI probíhá s dabigatranem u pacientů s nevalvulární FS a akutním koronárním

syndromem (STEMI nebo NSTEMI) a nestabilní anginou pectoris indikovanou k PCI s implantací stentu BMS nebo DES. Dabigatran v dávce 2 × 110 mg nebo 2 × 150 mg se podává se v duální terapii v kombinaci s klopidogrelem nebo ticagrelolem. Duální terapie s dabigatranem se srovnává s triple terapií, kombinace warfarinu, kdy INR se drží mezi 2 a 3, s ASA a klopidogrelem nebo ticagrelolem.

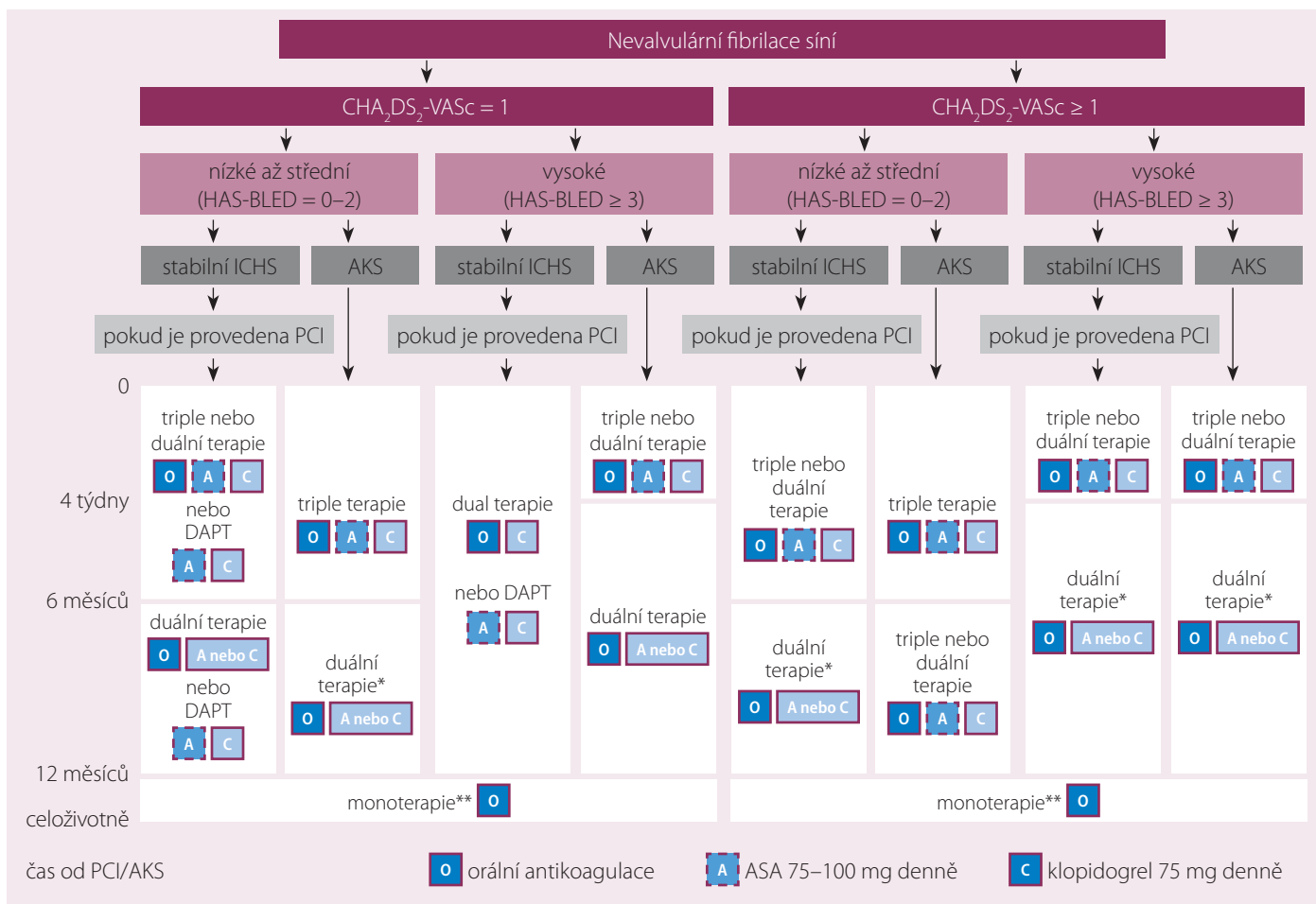
Přístup k nasazení orální antikoagulace a protideštičkové léčby musí být individuální. Musíme zvážit riziko ischemické mozkové příhody, riziko krvácení, opakující se koronární příhody, trombózy ve stentu. Většina navržených terapeutických postupů je na základě odborného konsenzu a/nebo subanalýz podskupin nebo výsledků menších studií.

U pacientů léčených warfarinem je PCI bezpečná, bez nutnosti vysazení a bez nutnosti překlenovacího období do výkonu a nemusí se periprocedurálně podávat heparin [16]. Není známo, zda to platí i pro NOAC, protože ve studiích byla v době PCI tato léčba přerušena.

Ve studii OASIS-5/6 při podání fondaparinu u AKS bylo zvýšené riziko katetrizační trombózy [17], což by mohlo naznačovat, že perorální podání NOAC a inhibice faktoru Xa by také mohlo být nedostačující.

Při současném podávání antikoagulace a antiagregační terapie v rámci duální nebo triple terapie je vždy nutné individuálně určit a vybalancovat riziko vzniku ischemické cévní mozkové příhody, rizika krvácení, recidivy koronárních příhod a trombózy ve stentu [18]. Existují údaje, které naznačují, že kombinace antikoagulace a antiagregace zabrání vzniku ischemické CMP u FS, trombózy ve stentu a rekurenci koronárních příhod. Ale i nejnovější doporučení z listopadu roku 2014 jsou z velké části na základě odborného konsenzu a/nebo odvozených z dat od pacientů se sinusovým rytmem, observačních studií, analýz podskupin a několika menších studií. Existují určitá data účinku kombinované terapie na výskyt krvácení u dabigatranu, apixabanu, rivaroxabanu, ale u pacientů bez FS [19–21]. U rivaroxabanu se podávaly většinou nižší dávky, než se podávají v prevenci ischemických příhod u pacientů FS.

Zatím není dostatek výsledků randomizovaných studií, které porovnávají různé anti-trombotické režimy u pacientů s FS s nutností implantace koronárních stentů u AKS nebo u pacientů, kteří potřebují antikoagulaci např. u FS během AKS nebo krátce po proběhlém AKS. Pacienti s FS a akutním koronárním syndromem se výrazně od sebe liší v riziku rein-





- Pokud pacient medikuje kombinací VKA s klopidogrelem a/nebo s ASA, je vhodné držet INR mezi 2,0 a 2,5.
- Pokud se používají NOAC s klopidogrelem a/nebo s ASA, podávají se NOAC v prevenci ischemické CMP nižší dávky – dabigatran v dávce  $2 \times 110$  mg, rivaroxaban  $1 \times 15$  mg denně, apixaban  $2 \times 2,5$  mg, dávka edoxabanu zatím není stanovena.
- Pacient s FS a stabilním cévním onemocněním (ischemická příhoda nebo revaskularizace před > 1 rokem) by měl být léčen samotnou antikoagulací (VKA nebo NOAC).
- U koronární angiografie by se měl preferovat radiální přístup, aby se snížilo riziko krvácení v místě přístupu.
- DES stenty nové generace mohou být preferovány před BMS stenty u pacientů s nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED 0–2).
- Nové inhibitory receptoru P2Y<sub>12</sub> (prasugrel a ticagrelol) by se neměly podávat při triple terapii pro vysoké riziko krvácení.

### Léčba akutního koronárního syndromu (AKS) u pacienta s fibrilací síní na perorálních antikoagulanciích

Fibrilace síní, která komplikuje akutní koronární syndrom s elevací (STE), nebo bez elevace (NSTE) ST segmentu, se vyskytuje poměrně často a je spojena s významně vysokou mortalitou [25].

U AKS se warfarin nevysazuje, ale NOAC, která mají krátký poločas, je vhodnější na přechodnou dobu vysadit. Zatím není známo riziko krvácení při současném podání ticagrelolu a prasugrelu s NOAC. Po vysazení NOAC je možné bezpečně nasadit novější inhibitory P2Y<sub>12</sub>, např. ticagrelol a prasugrel, které jsou účinnější u AKS než klopidogrel. Současně se podává ASA v nízké dávce, kdy nasycovací dávka je 150–300 mg. U nestabilních, starších polymorbidních pacientů po podání klopidogrelu trvá dlouho, než začne maximální antiagregační účinek. Takže podání ASA představuje u těchto pacientů bezpečnější zahájení léčby před invazivním zákrokem.

U pacientů je potřeba zhodnotit atherotrombotické riziko podle GRACE skóre, riziko krvácení podle HAS-BLED skóre, u pacientů s fibrilací síní je ještě nutné stanovit riziko trombembolie podle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre. Rozvrstvení rizika tvoří dynamický proces, proto podle nejnovějších evropských doporučení z roku 2014 je nutná stratifikace rizika podle rizikových skóre jednou ročně [5].

### Akutní léčba infarktu myokardu s ST elevací

Dle doporučení EHRA se přechodně vysazuje antikoagulační léčba – warfarin i nová antikoagulantia. Co nejdříve se podává duální antiagregační terapie (DAPT – dual antiplatelet therapy). Pouze u polymorbidních starších pacientů, kde je vysoké riziko krvácení, se podává pouze kyselina acetylsalicylová a DAPT se podává až po odeznění antikoagulačního účinku perorálních antikoagulantů. Pouze při alergii na ASA se podává samostatně klopidogrel. Nasycovací dávka ASA je 150–300 mg, poté se podává v dávce 75–100 mg na den. ASA se podává v kombinaci s inhibitory receptoru pro ADP, preferuje se ticagrelol nebo prasugrel před klopidogrelem.

Dává se přednost primární PCI před podáním fibrinolyzy. Fibrinolyza je podávána pouze tehdy, pokud není dostupná PCI.

Po dobu intervence se podává další antikoagulace bez ohledu na dobu poslední dávky NOAC. Pro krátký účinek a menší riziko krvácení se doporučuje bivalirudin před nefrakcionovaným heparinem (UFH) nebo enoxaparinem. Při chronické warfarinizaci a neznámé hodnotě INR se během intervence podává redukovaná dávka UFM v dávce 30–50 IU/kg. Po intervenci se tato léčba vysazuje a další dávka UFH nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH), nejčastěji enoxaparinu, se podává až po odeznění účinku perorálních antikoagulantů. Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa se nepodávají, pouze jen jako záchranná terapie.

Pokud je indikovaná balonková angioplastika, je vhodnější prostá PCI bez implantace stentu nebo implantace nepotaženého kovového stentu (BMS) nebo potažený lékový (DES) stent vyšší generace vzhledem ke zkrácení délky podávání duální či triple terapie, i když v nových doporučeních z roku 2014 se již neklade takový důraz na typ použitého stentu.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení a nutností rozsáhlé intervenční revaskularizace s následnou dlouhodobou triple terapií je vhodnější zvážit indikaci aortokoronárního bypassu.

Pokud je jedinou možností reperfuze terapie fibrinolyza, můžeme ji podávat podle doporučení EHRA, pokud nepřekračují horní hranici normy dTT (dilutovaný trombinový čas), ECT (ecarin koagulační čas), aPTT (aktivovaný parciální protrombinový čas) – u přímého inhibitoru trombinu-dabigatranu nebo PT (protrombinový čas) u inhibitorů faktoru Xa. Následně se podává UFH nebo enoxaparin až po odeznění účinku antikoagulantů.

Léčba pacientů s FS a STEMI podle doporučení z roku 2014 [5]

1. Pacienti s FS a STEMI jsou léčeni především PCI. Dočasně se zastavuje podání NOAC nebo VKA. Podává se ASA, klopidogrel, nefrakcionovaný heparin nebo bivalirudin. Rutinně se nepodávají inhibitory IIb/IIIa.
2. U PCI se preferuje radiální přístup před femorálním vzhledem k menšímu riziku krvácení v místě přístupu do tepny.
3. U pacientů s nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED 0-2) se doporučuje triple terapie (antikoagulace, ASA, klopidogrel) po dobu 6 měsíců, poté od 6 do 12 měsíců antikoagulace a klopidogrel v dávce 75 mg (nebo alternativně ASA 75–100 mg/den).

U rizikových pacientů s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  a nízkým rizikem krvácení HAS-BLED 0–2 se může podávat triple terapie až do 12 měsíců nebo duální terapie VKA či NOAC s klopidogrelem v dávce 75 mg/den.

4. U pacientů s vysokým rizikem krvácení (HAS-BLED  $\geq 3$ ) by se měla podávat triple terapie po dobu 4 týdnů po PCI, bez ohledu na typ stentu. Potom do 12 měsíců kombinace antikoagulace s klopidogrelem v dávce 75 mg, ev. alternativně místo klopidogrelu ASA v dávce 75–100 mg/den.

Jako alternativa u vysokého rizika krvácení a nízkého rizika trombózy ve stentu a nízkého rizika recidivy ischemických příhod je možné podávat duální terapii antikoagulacia a klopidogrel 75 mg/den.

5. Po 12 měsících se doporučuje antikoagulace u všech pacientů.

Kombinace antikoagulace a jednoho antiagregans, nejlépe klopidogrelu v dávce 75 mg nebo jako alternativa klopidogrelu ASA v dávce 75–100 mg, je možné zvolit u rizikových pacientů, kde je stent implantován do proximální levé koronární tepny, proximální bifurkaci.

6. Rutinní podání ticagrelolu nebo prasugrelu se s antikoagulanty nedoporučuje.

Tato kombinace je možná pouze u vysoce rizikových stavů, jako je trombóza ve stentu při triple terapii.

### Akutní léčba infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTE-AKS)

Po vysazení perorálních antikoagulantů a po odeznění účinku je nutné nasadit parenterální antikoagulaci. U NSTE-AKS se podává nejlépe fondaparin vzhledem k nízkému riziku krvácení, ev. UFH nebo enoxaparin.

Není-li koronarografie urgentní, potom je vhodné ji provádět až po odeznění účinku NOAC, nejlépe za 24 hod a více od poslední dávky. Během intervence se dává přednost UFH v dávce 70 IU/kg nebo bivaluridinu před enoxaparinem. Při podávání UFH je třeba dosáhnout cílových hodnot ACT (activated clotting time) nebo aPTT.

U NSTEMI-AKS stejně jako u STEMI se volí radiální přístup pro snížení krvácení z místa přístupu. Pro zkrácení délky duální či triple terapie se preferuje prostá angioplastika nebo implantace nepotažených kovových stentů (bare-metal stents, BMS) či lékových stentů vyšší generace (drug-eluting stents, DES). Je třeba se vyvarovat podání inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa.

Pokud jsou pacienti stabilní a neplánuje se invazivní výkon, nasazuje se zpět antikoagulace po ukončení parenterální antikoagulace. Podává se většinou stejný preparát z NOAC nebo warfarin, vždy v kombinaci s nejméně jedním antiagreganciem. U pacientů s vysokým rizikem krvácení se zvažuje redukováná dávka NOAC.

Léčba pacientů s FS a NSTEMI-AKS, včetně NSTEMI a nestabilní anginy pectoris podle doporučení z roku 2014 [5]

1. Pacienti se středním až vysokým rizikem u NSTEMI-AKS s nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED 0–2) by měli dostat triple terapii – antikoagulace (NOAC nebo VKA) v kombinaci ASA a klopidoogrel.
2. U pacientů se středním až vysokým rizikem se upřednostňuje invazivní řešení do 24 hod, a to PCI, ev. CABG, a vytvořit strategii optimální antitrombotické léčby:
  - Vyhnout se léčbě inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa.
  - V přednemocniční fázi se nemusí podávat antagonisté P2Y<sub>12</sub> receptorů, pokud je invazivní léčba do 24 hod.
3. U pacientů s AKS je zavedeno podání ASA, klopidoogrelu, heparinu (UFH nebo enoxaparinu) nebo bivaluridinu s ev. možností podání inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa. Vzhledem k riziku krvácení je vhodné zastavení podání VKA nebo NOAC, dále potom podávat UFH nebo bivaluridin jen v nutnosti nebo pokud je INR ≤ 2, ale je třeba se vyhnout podání inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa. Vždy je nutné u pacienta zvažovat riziko krvácení a trombózy.

U pacientů s AKS a nízkým rizikem, kdy je invazivní řešení za > 24 hod, se vysazuje an-

tikoagulace a překlenuje se podáním UFM nebo enoxaparinu. Je vhodné vysadit NOAC na 36–48 hod s ohledem na biologický poločas u jednotlivých preparátů a funkci ledvin.

Jestliže je nutné parenterální podání antikoagulace při PCI u pacienta s vysokým rizikem krvácení, měl by být považován bivaluridin za alternativu nefrakcionovaného heparinu. Stejně to platí i pro pacienty s nízkým rizikem krvácení.

4. Pokud má pacient AKS s FS a nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED 0–2), měla by se podávat po PCI triple terapie 6 měsíců bez ohledu na typ stentu a následně do 12 měsíců antikoagulace a klopidoogrel 75 mg denně nebo jako alternativa klopidoogrelu ASA 70–100 mg denně.

U vybraných pacientů s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 a nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED 0–2) je možné podání triple terapie i od 6 do 12 měsíců nebo antikoagulace a klopidoogrel 75 mg na den (ev. alternativně ASA v dávce 75–100 mg na den).

5. U pacientů s AKS a FS a vysokým rizikem krvácení (HAS-BLED ≥ 3) by se měla podávat triple terapie (antikoagulace, clopidoogrel, ASA) po dobu 4 týdnů po PCI bez ohledu na typ stentu. Poté by mělo následovat podání antikoagulace a jednoho antiagregans, nejlépe klopidoogrelu 75 mg/den, ev. jako alternativa ASA 75–100 mg/den až do 12 měsíců.

U selektovaných pacientů po PCI je možná alternativa k počáteční triple terapii u pacientů s vysokým rizikem krvácení (HAS-BLED ≥ 3) a nízkým rizikem trombózy a rekurence ischemických příhod pouze duální terapie: antikoagulace a klopidoogrel 75 mg/den.

6. Dlouhodobá antikoagulační terapie VKA nebo NOAC se doporučuje u všech i po 12 měsících.

U vybraných rizikových pacientů se doporučuje duální terapie kombinace antikoagulace a klopidoogrelu 75 mg/den, ev. ASA 75–100 mg/den stenting proximální RIA, proximální bifurkace apod.

7. Kombinace ticagrelolu a prasugrelu s antikoagulací je možná pouze za výjimečných situací, např. při prokázané trombóze ve stentu při triple terapii.

### Chronická léčba (od propuštění do jednoho roku po akutním koronárním syndromu)

Antikoagulační léčba pacientů s akutním koronárním syndromem, a to jak STEMI, tak

NSTEMI-AKS, není jednoznačně vyřešena. Chronická antikoagulace v kombinaci s jedním nebo dvěma antiagreganciem významně zvyšuje riziko krvácení. Ale u pacientů s fibrilací síní po AKS nelze antikoagulační terapii vysadit, protože po přerušení léčby dochází ke zhoršení mortality a výskytu velkých kardiovaskulárních příhod.

V metaanalýze publikované v roce 2013 se u 30 866 pacientů indikovaných k antikoagulační terapii po prodělaném AKS k různým NOAC – přímým inhibitorům trombinu nebo inhibitorům faktoru Xa (apixabanu, dabigatranu, darexabanu, rivaroxabanu, ximelagatranu) – přidávala protidestičková monoterapie, většinou ASA nebo duální antiagregace – ASA a klopidoogrel [26]. Triple terapii mělo 87 % pacientů. Pokud se přidalo k NOAC jedno antiagregans, nejčastěji ASA, došlo k redukcii rizika další ischemické příhody o 30 % za cenu zvýšeného krvácení. Při podání triple terapie ve srovnání s NOAC a jedním antiagregans dochází jen k mírnému snížení kardiovaskulárních příhod, ale za cenu více než dvojnásobného zvýšení krvácení.

Ve studii APRAISE-2 byl apixaban v dávce 2 × 5 mg, ev. 2 × 2,5 mg v této indikaci podáván do triple terapie. Studie byla předčasně ukončena pro nevýznamné snížení ischemických příhod a velký výskyt krvácení.

Dabigatran byl podáván ve studii RE-DEEM, fáze II, v dávce 50, 75, 110 nebo 150 mg 2 × denně v triple terapii po dobu 6 měsíců. Studie vyšla s neutrálním výsledkem a další studie se v této indikaci ve fázi III neuskutečnila.

Ve studii RUBY-1 nebyl darexaban po 6 měsících sledování v triple terapii lepší než placebo.

Ximelagatran byl ve studii ESTEEM sledován pouze v duální terapii, kdy po půlročním sledování snížil riziko ischemických příhod, ale byl stažen pro hepatotoxicitu.

Do metaanalýzy byly zahrnuty dvě studie s redukovanou dávkou rivaroxabanu. Studie ATLAS ACS-TIMI 46, kdy se podával rivaroxaban 5 mg 1 × denně nebo 2 × denně, 10 mg 1 × denně. Rivaroxaban byl ve 25 % jako duální, v 75 % jako triple terapie. Ve studii ATLAS ACS2-TIMI 51 bylo 15 526 pacientů, doba sledování 13 měsíců, 93 % pacientů mělo triple terapii a byla podávána redukováná dávka rivaroxabanu 2,5 nebo 5 mg 2 × denně [15]. Rivaroxaban v redukované dávce v kombinaci s ASA a klopidoogrelm snížil po 13 měsících výskyt kardiovaskulárních příhod, snížil kardiovaskulární i celkovou mortalitu u pacientů s AKS za cenu vyššího krvácení i intrakrani-

álního krvácení. Krvácení bylo častější u pacientů s nižší váhou a starších nemocných. Ale nejsou výsledky o riziku trombembolie u pacientů s fibrilací síní při takto redukováné dávce rivaroxabanu.

Pokud jsou pacienti s NOAC a přidal by se k ASA z nových antiagregans ticagrelol nebo prasugrel, mohou se pacienti vystavit ještě většímu riziku krvácení než při podání klopidogrelu. Proto se budou v současné době přidávat k antikoagulaci ASA s klopidogrelem (nejčastěji warfarin s INR mezi 2 a 3, ASA v denní dávce 100 mg a méně a klopidogrel v dávce 75 mg).

Podání antikoagulace a přidání jednoho nebo dvou antiagregancií je nutné stanovit podle rizika trombotického, kardioembolického a rizika krvácení. Tato rizika se stanovují podle GRACE skóre,  $CHA_2DS_2-Vasc$  a HAS-BLED skóre. Podle doporučení pro léčbu AKS by se duální protidestičková léčba měla podávat nejlépe 12 měsíců. Triple terapie výrazně zvyšuje riziko krvácení. Prevalence velkého krvácení při triple terapii je 2,6–4,6 % v prvních 30 dnech a v průběhu 12 měsíců se zvyšuje až na 7,4–10,3 % [27].

Vysoké riziko krvácení po triple terapii, kde již není významné snížení rizika ischemických příhod jako infarktu myokardu a CMP, potvrdily i výsledky studie WOEST. V této studii při triple terapii byla vyšší celková mortalita. Významně nižší mortalita byla při kombinaci VKA a klopidogrelu, což autoři nedokázali vysvětlit. Podobné výsledky kombinace VKA a ASA z jiných studií nejsou k dispozici, tato kombinace se ve studii WOEST nepodávala.

Studie WOEST zařadila pacienty, kteří potřebují v chronické medikaci antikoagucí a podstupují PCI a mají k antikoagulaci buď jedno (VKA + klopidogrel), nebo dvě antiagregancia (VKA + clopidogrel + ASA). Z výsledků vyplývá, že triple terapie by se měla indikovat u vysoce rizikových pacientů pouze v krátkém časovém intervalu, kdy převažuje benefit terapie nad rizikem krvácení. Závěry dokonce naznačují, zda není triple terapie zbytečná, zda by u velké části pacientů nestačila pouze kombinace VKA s jedním antiagreganciem, ale zatím se nedošlo k závěru, zda by to měla být ASA nebo klopidogrel.

## Léčba stabilní ICHS dle doporučení z roku 2014 [5]

1. U pacientů se stabilní ICHS a FS, kteří podstupují PCI a mají nízké riziko krvácení (HAS-BLED 0–2), by měla být triple terapie

minimálně 4 týdny a ne déle než 6 měsíců. Poté do 12 měsíců by měla následovat duální terapie antikoagulace NOAC nebo VKA a klopidogrel 75 mg/den (nebo alternativně ASA 75–100 mg/den).

U vybraných pacientů s  $CHA_2DS_2-VASc = 1$  (1 bod z důvodu prodělaného cévního onemocnění), při nízkém riziku krvácení (HAS-BLED 0-2) je možná pouze duální antiagregace ASA 75–100 mg/den a klopidogrel 75 mg/den nebo zvážit duální terapii VKA nebo NOAC s klopidogrelem v dávce 75 mg.

U vybraných pacientů s  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  je možná alternativa místo triple terapie duální terapie antikoagulace s klopidogrelem v dávce 75 mg/den.

2. Pacienti s ICHS a FS podstupující PCI s vysokým rizikem krvácení HAS-BLED > 3 by měli mít triple (antikoagulaci, ASA 75–100 mg/den, klopidogrel 75 mg/den) nebo duální terapii: antikoagulaci (NOAC nebo VKA) a klopidogrel 75 mg/den po dobu 4 týdnů po PCI a poté pokračovat do 12 měsíců duální terapií: antikoagulací v kombinaci s klopidogrelem 75 mg/den nebo alternativně s ASA 75–100 mg/den.

U vybraných pacientů s  $CHA_2DS_2-VASc$  skóre = 1 a s vysokým rizikem krvácení HAS-BLED > 3 je možné podat duální antiagregaci: ASA 75–100 mg/den a klopidogrel 75 mg/den nebo duální terapii: antikoagulaci (NOAC nebo VKA) a klopidogrel 75 mg/den po dobu 12 měsíců.

3. Dlouhodobá antitrombotická léčba antikoagulancii (NOAC nebo VKA) se doporučuje u všech pacientů po 12 měsících.

U vybraných pacientů se stentem v kmeni, proximální RIA, bifurkaci apod. je indikace duální terapie: antikoagulace s klopidogrelem v dávce 75 mg/den (nebo alternativně s ASA 75–100 mg/den).

4. Podání inhibitorů protonové pumpy by se mělo zvážit u kombinace antikoagulace a protidestičkové léčby.

5. Pokud mají antikoagulovaní pacienti s VKA střední až vysoké riziko trombembolizmu  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ , nepřerušuje se antikoagulační terapie a nepodávají se bolusy heparinu během PCI. U VKA s INR 2–3 se preferuje radiální přístup. Tato strategie snižuje krvácení i trombembolické příhody během výkonu.

6. Pokud mají antikoagulovaní pacienti s NOAC střední až vysoké riziko trombembolizmu  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ , vysazuje se na 48 hod

a podává se s opatrností standardní parenterální antikoagulace během PCI.

7. Pokud je nutné přerušit antikoagulační léčbu na více než 48 hod u vysoce rizikových pacientů, dává se přednost podání enoxaparínu subkutánně před nefrakcionovaným heparinem. Překlenovací terapie může být spojena s vyšším rizikem krvácení. Pokud se potom podávají NOAC, je nutné načasování s ohledem na funkci ledvin a farmakokinetiku preparátu.

## Závěr

Doporučení pro antikoagulační léčbu u pacientů s nevalvulární FS ve srovnání s pacienty, kde FS není přítomná, se v některých případech liší. Pokud mají pacienti s FS mechanickou náhradu chlopně, hrozí jim při přerušení léčby VKA riziko trombembolické příhody anebo protetické trombózy. Tito pacienti by měli podstoupit perkutánní procedury při podání VKA s nejnižší možnou střední hodnotou INR podle rizikových faktorů a rizika trombogenity chlopní protézy. NOAC se nesmí podávat u mechanické náhrady chlopně nebo u valvulární FS.

Pacienti s nedávno proběhlou trombembolickou příhodou mezi 3 a 6 měsíci nebo s opakovanými příhodami mají vysoké riziko recidivy při přerušení antikoagulační terapie. U těchto pacientů by měl být upřednostněn radiální přístup, a to hlavně při účinné antikoagulaci VKA, kdy je INR mezi 2 a 3 nebo medikují NOAC.

Pokud mají pacienti stabilní vaskulární onemocnění, tzn. nemají akutní ischemickou příhodu nebo PCI či implantaci stentu v posledním roce, používá se antikoagulace v monoterapii – buď dobře kontrolovaná terapie VKA, nebo NOAC. Současné podávání antikoagulace a jednoho antiagregans by nemělo být podáváno rutinně. Tato duální terapie – antikoagulace a podání jednoho antiagregans (preferuje se klopidogrel v dávce 75 mg/den nebo alternativně ASA v dávce 75–100 mg/den) – se podává u vysoce rizikových pacientů, např. při implantaci stentu v proximální RIA, proximální bifurkaci, u recidivujících infarktů myokardu.

Triple terapie u pacientů s nedávno prodělaným AKS má dvojnásobné riziko krvácení než duální terapie, a to bez dalšího snížení ischemických příhod. Triple terapie by se měla podávat co nejkratší dobu a možná u řady pacientů by mohla být duální terapie dostačující. Při triple terapii se k antikoagulaci přidává klopidogrel v dávce 75 mg/den a ASA v dávce



75–100 mg/den. Nové inhibitory receptoru P2Y12 – ticagrelol a prasugrel se nedoporučují pro ještě větší riziko krvácení. Při rozhodování o délce triple terapie je nutné stanovit riziko tromboembolie, riziko vzniku infarktu myokardu či trombózy ve stentu a riziko krvácení, dále při rozhodování o podání VKA je nutné stratifikovat riziko labilního INR.

Je ještě celá řada ne úplně zodpovězených otázek, na které by nám měly dát odpovědi další klinické studie:

1. Bezpečnost a účinnost kombinované terapie NOAC a antiagregační terapie u pacientů s FS, podstupujících PCI. 2. Bezpečnost a účinnost kombinace novějších inhibitorů P2Y12 receptorů – ticagrelolu, prasugrelu s antikoagulací u FS a AKS. 3. Srovnání účinnosti a bezpečnosti VKA a NOAC pro duální či triple terapii u pacientů s FS podstupujících PCI. 4. Porovnání různých délek podání duální antiagregace nebo monoterapie – ASA, klopidogrel, prasugrel, ticagrelol v kombinaci s antikoagulací (jako duální nebo triple terapie) u elektivních PCI nebo u pacientů AKS. 5. Vyhodnocení optimální léčebné strategie u pacientů s FS a implantací stentu u AKS nebo u plánovaného výkonu, u pacientů s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score 0–1 léčba duální antiagregační terapií, včetně léčby novými inhibitory receptoru P2Y12, duální terapie – antikoagulace s jedním antiagreganciem, ev. triple terapie. 6. Optimální antikoagulační režim u pacientů podstupujících katérovou ablaci pro FS.

Pokud nebudou výsledky těchto studií, bude se muset spoléhat na určité observační programy, a tím získávat nové informace a dotvářet návrh optimální terapie.

## Literatura

- Lopes RD, Pieper KS, Horton JR et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* 2008; 94: 867–873. doi: 10.1136/hrt.2007.134486.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24. Erratum in: *Eur Heart J* 2013; 34: 790. *Eur Heart J* 2013; 34: 2850–2851.
- Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010; 123: 785–789. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.01.031.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on

the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651. doi: 10.1093/europace/eut083.

- Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155–3179. doi: 10.1093/eurheartj/ehu298.
- Connolly S, Poque J, Hart R et al. ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the ACTIVE W: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–974.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241–250.
- Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519–526.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967–1974. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669–676. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970.
- 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: 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Mark KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMJ Open* 2012; 2: e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
- Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J* 2008; 29: 1001–1010. doi: 10.1093/eurheartj/ehn099.

17. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1742–1751.

18. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence. Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2013; 15: 1540–1556. doi: 10.1093/europace/eut232.

19. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781–2789. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113.

20. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60738-8.

21. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819.

22. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemostasis* 2013; 110: 1087–1107. doi: 10.1160/TH13-06-0443.

23. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 Score. *Chest* 2013; 144: 1555–1563. doi: 10.1378/chest.13-0054.

24. Poli D, Antonucci E, Testa S et al. A prospective validation of the SAME-TT2R2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 443–447. doi: 10.1007/s11739-014-1065-8.

25. Lopes RD, Elliott LE, White HD et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2019–2028. doi: 10.1093/eurheartj/ehp213.

26. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1670–1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehs049.

27. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1185–1193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.

Doručeno do redakce: 11. 12. 2014

Přijato po recenzi: 15. 12. 2014

doc. MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D.

www.fnbrno.cz

labrova@seznam.cz