

Arytmologické intervencie v ére liečby NOAK (NOAK pri kardioverzii a ablácii)

J. Kmec, M. Kmec, M. Slanina

Súhrn

S rastom prevalencie fibrilácie predsiení (atrial fibrillation – AF) stúpa aj počet pacientov, ktorí podstupujú abláciu alebo elektrickú/farmakologickú kardioverziu AF za účelom obnovenia normálneho sínusového rytmu. Nové antikoagulačná (NOAK) sa postupne začleňujú do klinickej praxe pre dlhodobú antikoagulačnú liečbu AF a ich používanie stúpa aj počas intervenčných procedúr. Prospektívne štúdie (X-Vert, ENSURE-AF a EMANATE, RE-CIRCUIT, Venture-AF a AXAFA – AFNET 5) uvádzajú podobnú účinnosť a bezpečnosť užívania NOAK pri kardioverzii alebo ablácii AF v porovnaní s tradičnou liečbou antagonistami vitamínu K (AVK) s premostením alebo bez premostenia. Katéetrová ablácia je etablovanou stratégiou kontroly rytmu u vybraných pacientov s AF, u ktorých antiarytmiká zlyhali alebo sú kontraindikované. Neprerušovaná orálna antikoagulačná liečba (OAL) s AVK v periablačnom období je združená s nízkym rizikom tromboembolických a krvácajúcich komplikácií v porovnaní s prerušovanou OAL s preklenovacím heparínom. Súhrne výsledky troch ukončených prospektívnych randomizovaných štúdií u pacientov s AF podstupujúcich katéetrovú abláciu (RE-CIRCUIT, Venture-AF a AXAFA – AFNET 5) poukázali na nižší výskyt závažného krvácania a tamponády srdca v NOAK skupinách v porovnaní so skupinami s AVK. Vo výskyte tromboembolických komplikácií medzi skupinami nebol významný rozdiel.

Kľúčové slová

fibrilácia predsiení – NOAK – kardioverzia – ablácia

Summary

Arrhythmology interventions in the NOAK era (NOAK in cardioversion and ablation). As the overall prevalence of atrial fibrillation (AF) continues to rise, the number of patients who undergo ablation or electrical/chemical cardioversion to restore normal sinus rhythm has also been increasing. As NOACs is being incorporated into clinical practice for long-term anticoagulation for AF, the experience with the use of NOACs during interventional procedures is evolving. Prospective trials (X-Vert, ENSURE-AF, EMANATE, RE-CIRCUIT, Venture-AF and AXAFA – AFNET 5) suggest that the use of NOACs in the setting of cardioversion and AF ablation has similar efficacy and safety as compared to traditional therapy with VKA, with or without bridging. Catheter ablation has been established as a rhythm control strategy in selected patients with atrial fibrillation (AF) who have failed or wish to avoid antiarrhythmic drugs. Uninterrupted oral anticoagulation with vitamin K antagonists (VKAs) during the periablation period is associated with a lower risk of thromboembolic and bleeding complications as compared to interrupted oral anticoagulation and bridging heparin. Pooled results of three randomized trials with AF patients undergoing catheter ablation (RE-CIRCUIT, Venture-AF and AXAFA – AFNET 5) have shown a lower incidence of major bleeding and cardiac tamponade with NOACs as compared to VKAs. Thromboembolic complications were not significantly different between groups.

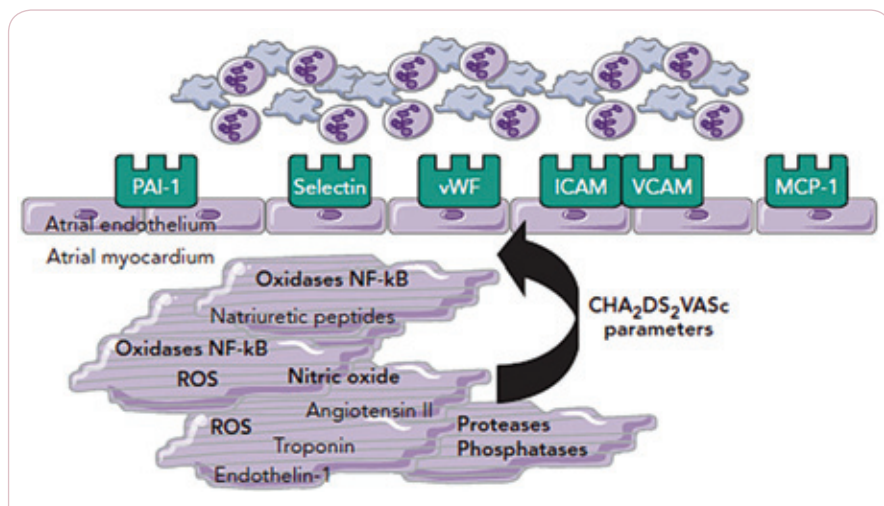
Key words

atrial fibrillation – NOAC – cardioversion – ablation

Fibrilácia predsiení (atrial fibrillation – AF) je najčastejšou pretrvávajúcou srdcovou arytmiou. Kardioverzia (KV) ako aj katéetrová ablácia sú často používané u symptomatických pacientov na obnovenie normálneho sínusového rytmu. Obe možnosti majú riziko periprocedurálneho tromboembolizmu, ktorý vyžaduje vhodný manažment antikoagulačnej liečby (AL) oddelene a odlišne od dlhodobej prevencie mozgovej príhody (MP) a systémovej embolizácie (SE) [1]. Kardioverzia môže byť farmakologická, t. j. aplikácia antiarytmík, čo je výhodná

stratégia predovšetkým pri novo vzniknutej AF, alebo elektrická, ktorá je výhodnejšia hlavne pri dlhšie trvajúcej AF. Elektrická KV (EKV) je účinnejšia ako farmakologická, najmä pri pretrvávajúcej AF, aj keď vyžaduje anestéziu a dobre vyškolený personál. Samotná KV AF pri naša zvýšené riziko tromboembolických komplikácií a to v dôsledku možnej embolizácie z preexistujúceho trombu v ušku predsienie. Tu sa zdá byť dôležitý proces trombogénnej remodelácie myokardu. Okrem toho môže KV podporovať tvorbu nových trombov v dôsledku pre-

chodnej predsieňovej dysfunkcie („stunning“), ktorá súvisí skôr s dĺžkou trvania AF ako so spôsobom KV. Koncept „endokardiálnej remodelácie“ fibrilujúcej predsienie je uvedený na obr. 1 [2]. Zvýšené riziko tromboembolizmu viedlo k formovaniu odporúčaní pre užívanie AL pred KV a po KV. Bez adekvátnej antikoagulácie je riziko tromboembólie pri KV 5 – 7 %. Použitie profylaktickej AL môže toto riziko znížiť na < 1 %. Historicky štandardnou AL pre AF bola liečba warfarínom, avšak v posledných rokoch, po preukázaní non inferiority



Obr. 1. Koncept „endokardiálnej remodelácie“ fibrilujúcej predsieni [2].

k warfarínu v klinických štúdiách, boli schválené u pacientov s AF k prevencii MP a SE nové antikoagulanty (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants – NOAK) – apixaban, rivaroxaban, edoxaban a dabigatran [2]. Na základe súčasných Odporúčaní ESC (European Society of Cardiology, Európska kardiologická spoločnosť) u pacientov s AF trvajúcou ≥ 48 hod (alebo neznámej doby trvania) podstupujúcich elektrickú alebo farmakologickú kardioverziu musí trvať efektívna orálna AL (OAL) minimálne 3 týždne pred KV alebo má byť vykonaná transezofageálna echokardiografia (TEE) s cieľom vylúčiť tromby v ľavej predsieni (LP). Po KV je povinná, bez ohľadu na CHA₂DS₂-VASc skóre, kontinuálna orálna AL aspoň ďalšie 4 týždne. Rozlišujeme EKV u pacienta, ktorý je na chronickej liečbe NOAK a vyžaduje KV pre recidívu AF, a EKV u pacienta s novo diagnostikovanou AF, ktorý doteraz neužíval antikoagulačnú liečbu (obr. 2) [3].

UŽÍVANIE NOAK U PACIENTOV PODSTUPUJÚCICH KARDIOVERZIU

Farmakologické vlastnosti NOAK sú vhodné pre ich užívanie u pacientov podstupujúcich KV. Ich rýchly nástup účinku (2–4 hod), krátky polčas a predvídateľná farmakokinetika a farmakodynamika ponúkajú potenciálny prínos ich iniciácie ambulantne s možnosťou

potenciálne znížiť mieru hospitalizácie a súvisiace náklady.

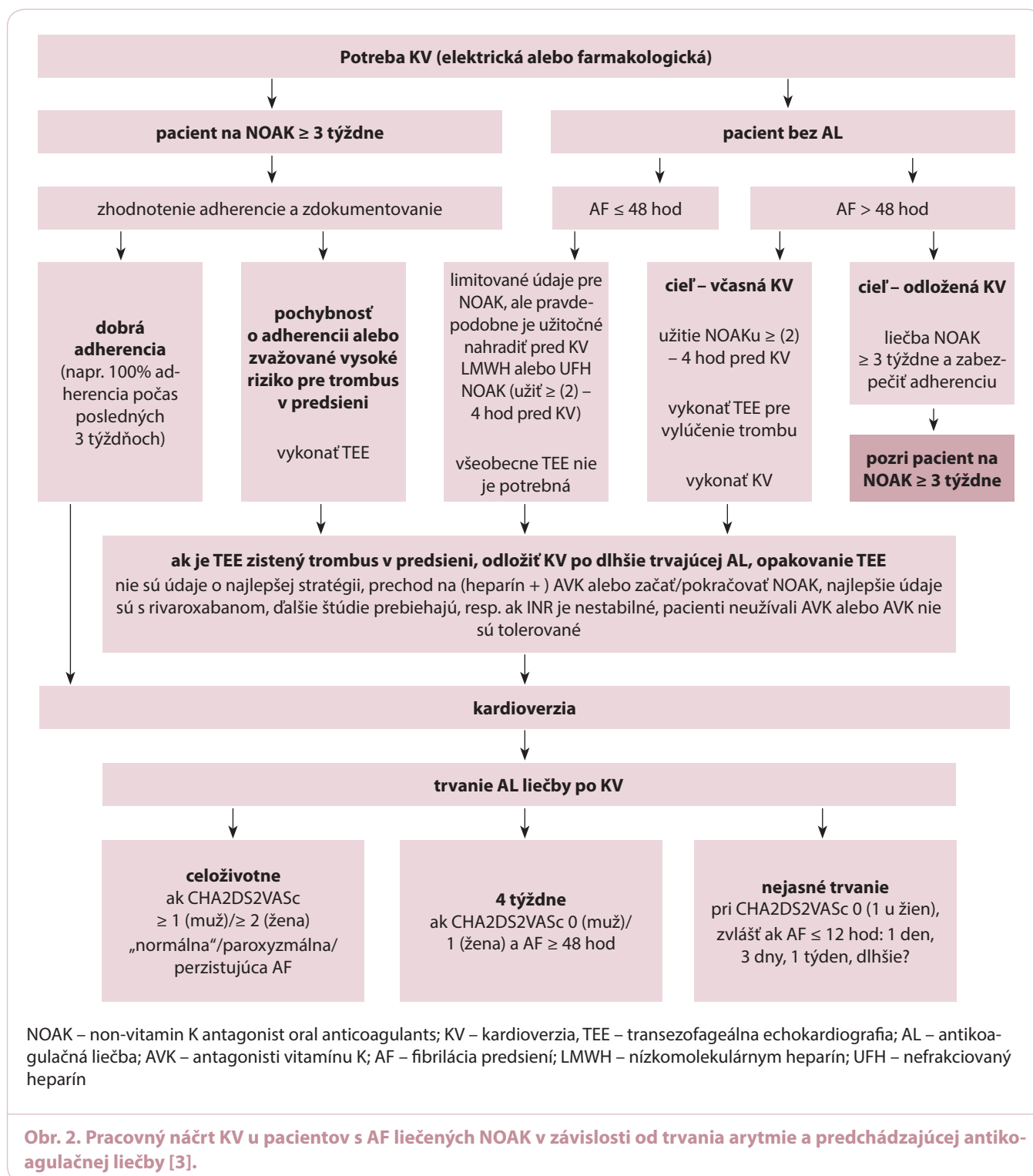
Post-hoc analýza údajov z randomizovaných klinických štúdií – RE-LY (the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) (1 983 kardioverzií u 1 270 pacientov), **ARISTOTLE** (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation), (743 kardioverzií u 540 pacientov), **ROCKET AF** (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) (460 kardioverzií u 321 pacientov) a **ENGAGE AF-TIMI 48** (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) (632 KV u 365 pacientov) ukázali, že tromboembolické a závažné krvácané príhody po KV boli zriedkavé a ich incidencia nebola štatisticky odlišná od pacientov dlhodobejšie užívajúcich pred KV antagonistov vitamínu K (AVK) (napr. pacienti na chronickej udržiavacej dávke antikoagulantov). V týchto štúdiách šlo o post-hoc nerandomizované pozorovania [2].

Bezpečnosť **dabigatranu** u pacientov podstupujúcich EKV bola tiež preukázaná v dvoch ďalších retrospektívnych štúdiách. Prvá štúdia (n = 525) ukázala, že priemerný čas liečby pred KV bol významne nižší u pacientov užívajúcich

dabigatran (25 dní) oproti pacientom užívajúcim warfarín (35 dní, $p < 0,01$) [4]. Druhá štúdia zahŕňala 631 pacientov, z toho 570, ktorí neužívali OAL pred začatím liečby dabigatranom, a kontrolnú skupinu s warfarínom (n = 166). Medián času od začiatku liečby dabigatranom po prvú KV bol 32 dní oproti 74 dňom u pacientov na liečbe warfarínom. Okrem toho jednomesačná liečba dabigatranom pred kardioverziou bola spojená s nízkym výskytom tromboembolizmu (0,53 % pri 30-dňovom sledovaní) aj u pacientov predtým neužívajúcich AL [5]. Ďalšia retrospektívna štúdia skúmala vplyv dabigatranu ako alternatívy k warfarínu na účinnosť ambulantnej EKV. Celkovo bolo analyzovaných 242 procedúr vykonaných u 193 pacientov počas 36-mesačného sledovaného obdobia. Pacienti, ktorí dostávali dabigatran, mali v porovnaní s pacientmi liečenými warfarínom výrazne nižšiu mieru odložených KV (9,7 vs. 34,4 %; $p < 0,001$). Dĺžka času medzi iniciálnym zhodnotením a KV bola o 22 dní kratšia u pacientov užívajúcich dabigatran ako u pacientov užívajúcich warfarín ($p = 0,0015$) [6].

Prospektívne štúdie s rivaroxabanom – X-Vert (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with non-valvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion), **edoxabanom – ENSURE-AF** (Edoxaban versus enoxaparin–warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation) a apixabanom – **EMANATE** (Eliquis evaluated in acute cardioversion coMpared to usual treatmeNts for AnticoagulaTion in subjEcts with atrial fibrillation) potvrdili v perikardioverznom období v porovnaní s warfarínom nízke riziko MP u pacientov liečených s NOAK ≥ 3 týždne [3].

Štúdia X-Vert bola prospektívna randomizovaná kontrolovaná štúdia u pacientov s AF podstupujúcich elektívnu KV. Bolo zaradených 1 504 pacientov, u ktorých bol rivaroxaban porovnávaný s AVK. Pacienti boli randomizovaní k užívaniu rivaroxabanu 20 mg perorálne 1× denne (15 mg 1× u pacientov s klíren-



som kreatinínu 30 – 49 ml/min) alebo k užívaniu warfarínu (iný AVK podľa zväženia skúšajúceho) v pomere 2 : 1. Cieľová hodnota INR bola 2,5 (rozmedzie 2,0 – 3,0). V skupine so stratégiou včasnej KV boli rivaroxaban alebo AVK podávané 1 – 5 dní pred plánovanou KV s pokračovaním 6 týždňov po KV. V sku-

pine s odloženou KV dostávali pacienti pred KV buď AVK alebo rivaroxaban počas ≥ 3 týždňov a ≤ 8 týždňov. Primárny účinnosťný cieľ bol zložený z MP, prechodného ischemického ataku (TIA), SE, infarktu myokardu (IM) a kardiovaskulárnej mortality. Primárnym bezpečnostným cieľom bolo závažné krváca-

nie. Primárny účinnosťný endpoint sa vyskytol u 5 pacientov (2 MP) z 978 pacientov (0,51 %) v rivaroxabanovej skupine a u 5 pacientov (2 MP) zo 492 pacientov v AVK skupine (1,02 %) (RR 0,50). Závažné krvácania sa vyskytli u 6 pacientov (0,6 %) v rivaroxabanovej skupine a u 4 pacientov (0,8 %) v AVK sku-

pine (RR 0,76). Výskyt oboch endpointov bol porovnateľný medzi rivaroxabanovou a AVK skupinou, s numerickým trendom pre nižší výskyt ischemických a krvávacích príhod u pacientov liečených rivaroxabanom. Okrem toho rivaroxaban bol, v porovnaní s AVK, združený s výrazne kratšou dobou vykonania KV ($p < 0,001$). Treba však poznamenať, že v štúdií takmer 60 % pacientov liečených rivaroxabanom podstúpilo TEE a pacienti s trombom v ĽP boli zo štúdie vylúčení. Rivaroxaban sa teda javí byť účinnou a bezpečnou alternatívou AVK a umožňuje bezpečne vykonať KV [7].

Štúdia ENSURE-AF bola prospektívna randomizovaná otvorená štúdia s paralelnými štúdióvymi skupinami, so zaslepeným endpointom, ktorá porovnávala edoxaban v dávke 60 mg 1× denne s enoxaparín-warfarínom u pacientov s nevalvulárnou AF podstupujúcich EKV. Dávka edoxabanu bola znížená na 30 mg raz denne, ak bol prítomný jeden alebo viacej faktorov (klírens kreatinínu 15–50 ml/min, nízka telesná hmotnosť (≤ 60 kg) alebo súbežné užívanie inhibítorov P-glykoproteínu). Pacienti ($n = 2\,199$) boli stratifikovaní podľa prístupu ku KV (TEE – áno alebo TEE – nie) a náhodne pridelení k užívaniu edoxabanu ($n = 1\,095$) alebo enoxaparín-warfarínu ($n = 1\,104$). Doba sledovania pacientov pre štúdiový liek bola 28 dní po KV plus 30 dní pre zhodnotenie bezpečnosti. Incidencia primárneho účinnostného endpointu zloženého z MP, SE, IM a kardiovaskulárnej mortality bola podobná v edoxabanovej a enoxaparín-warfarínovej skupine (0,5 vs. 1,0 %; OR 0,46). Hlavný rozdiel medzi liečenými skupinami bol v kardiovaskulárnej mortalite s jednou príhodou v skupine liečenej edoxabanom a piatimi príhodami v enoxaparín-warfarínovej skupine (0,1 vs. 0,5 %). Primárnym bezpečnostným endpointom bol **výskyt veľkého a klinicky relevantného nezávažného krvácania u pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku štúdiového lieku**. Počas 2-mesačného sledovania bol výskyt veľkého krvácania u pacientov, ktorí dostávali edoxa-

ban, malý a porovnateľný s pacientmi užívajúcimi enoxaparín-warfarín (0,3 vs. 0,5 %; OR 0,61). Ani v jednej skupine sa nevyskytlo žiadne intrakraniálne krvácanie. V edoxabanovej skupine nebolo zaznamenané žiadne fatálne krvácanie, v enoxaparín-warfarínovej skupine bolo zaznamenané jedno. Výsledky boli nezávislé od vykonanej TEE a od antikoagulačného stavu pacienta [8].

Štúdia EMANATE bola medzinárodná randomizovaná aktívne kontrolovaná otvorená štúdia u pacientov s nedávno diagnostikovanou AF plánovanou na kardioverziu. Pacienti s elektrokardiograficky potvrdenou AF a predchádzajúcou AL trvajúcou ≤ 48 hod boli randomizovaní v pomere 1 : 1 k apixabanu alebo k liečbe parenterálnym heparínom a/alebo orálnym AVK. U pacientov randomizovaných na liečbu heparínom a AVK bolo cieľové INR 2,0–3,0. Pacienti randomizovaní k liečbe apixabanom dostávali 5 mg 2× denne s redukciou dávky na 2,5 mg 2× denne u pacientov, u ktorých sa vyskytli dva z nasledujúcich stavov: vek ≥ 80 rokov, hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín $\geq 1,5$ mg/dl (133 mmol/l). KV bolo možné vykonať po užití piatich dávok apixabanu, kedy sa očakávalo dosiahnutie rovnovážnych hladín lieku v krvi. Na urýchlenie KV, podľa uváženia skúšajúceho, u pacientov randomizovaných k apixabanu bolo možno podať jednorazovú nasycovaciu dávku 10 mg apixabanu, aby sa dosiahla v 2. hodine koncentrácia lieku podobná ustálenému stavu. Keď bola znížená udržiavacia dávka, nasycovacia dávka bola znížená na 5 mg. Kardioverziu bolo možno vykonať 2 hod po podaní nasycovacej dávky. Pre pacientov v ramene heparín/AVK podobné časovanie KV bolo povolené po podaní heparínu. Cieľom bolo posúdiť bezpečnosť nasycovacej dávky apixabanu na urýchlenie KV. KV bolo možno vykonať maximálne do 90 dní po randomizácii. Všetci pacienti, ktorí podstúpili KV, pokračovali v AL a boli sledovaní po dobu 30 ± 7 dní do ukončenia štúdie. Sledovanie pacientov, ktorí nepodstúpili KV, bolo ukončené v 90 ± 7 dňoch.

TEE vyšetrenie alebo CT (computerová tomografia) vyšetrenie bolo vykonané na základe rozhodnutia skúšajúceho (posúdenie užitočnosti zobrazovacích metód na urýchlenie KV). Ak bol zistený trombus v ĽP, KV bola odložená, pokračovalo sa v randomizácii AL a po 3 týždňoch pred plánovanou KV bolo opakované zobrazovacie vyšetrenie. Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotiť výskyt MP, SE a celkovej mortality (účinnostné endpointy) a závažného krvácania a klinicky relevantného nezávažného krvácania (bezpečnostné endpointy) u pacientov s AF podstupujúcim KV počas antikoagulácie buď s apixabanom alebo s konvenčným režimom heparín/AVK a trvaním AL pred randomizáciou ≤ 48 hod.

V intention-to-treat populácii u žiadneho pacienta v apixabanovom ramene sa nezistila MP (0 %) v porovnaní so 6 MP v skupine heparín/AVK (0,8 %; $p = 0,015$). Ani v jednom ramene nedošlo k SE. Zaznamenané boli dve úmrtia v apixabanovom ramene (0,27 %) a jedno v heparín/AVK ramene (0,13%; $p > 0,9999$). Bezpečnostné endpointy boli sledované u 1 456 pacientov, u 735 pacientov v skupine s apixabanom a u 721 pacientov v skupine s heparín/AVK. V tejto kohorte pacientov bolo u 3 pacientov zistené závažné krvácanie pri liečbe apixabanom (0,41 %) a u 6 pri liečbe heparín/AVK (0,83 %; $p = 0,338$). V apixabanovom ramene u 11 pacientov vzniklo klinicky relevantné nezávažné krvácanie (1,5 %) oproti 13 pacientom liečených heparínom/AVK (1,8 %; $p = 0,685$). Väčšina tromboembolických ako aj bezpečnostných príhod sa vyskytla skoro po randomizácii. Z pacientov liečených apixabanom dostalo 342 nasycovaciu dávku, najčastejšie 10 mg ($n = 331$). U týchto pacientov nebola zaznamenaná žiadna MP a ani SE, zaznamenané bolo jedno úmrtie, jedno veľké krvácanie a štyri nezávažne klinicky relevantné krvácania. Pred KV u 855 pacientov bolo vykonané zobrazovacie vyšetrenie, u 829 bolo vykonané TEE vyšetrenie. U 61 pacientov bol zistený trombus v predsieni, 30 v skupine s apixabanom

a 31 v skupine s heparín/AVK. V skupine s apixabanom 77 % pacientov (23/30) podstúpilo opakované zobrazovacie vyšetrenie s rezolúciou trombu u 12 (52 %) pacientov. V skupine s heparínom/AVK 58 % (18/31) pacientov podstúpilo opätovne zobrazovacie vyšetrenie a rezolúcia trombu bola zistená u 10 (56 %) pacientov. Štúdia poukázala na nízky výskyt MP, SE, úmrtí a krvácaní v oboch liečených ramenách pacientov s AF podstupujúcich KV [9].

Štúdie **X-VerT**, **ENSURE-AF** a **EMANATE** však nezahŕňali dostatočné počty pacientov, aby preukázali štatisticky jednoznačnú non-inferioritu. Súhrne však uvádzajú, že KV bez TEE sa javí, za predpokladu, že primeraná AL bola začatá 3 týždne pred KV, pri pravidelnom a neprerušovanom užívaní NOAK ako primerane bezpečná. Pretože neexistuje žiadny dostupný koagulačný test pre žiadny NOAK, ktorý by poskytoval informácie o účinnej antikoagulácii za posledné 3 týždne, pacienta sa musíme pýtať na dodržiavanie užívania NOAK v posledných týždňoch a jeho odpoveď má byť zaznamenaná v jeho dokumentácii. Ak máme pochybnosti o dodržiavaní užívania NOAK, má sa pred KV pri užívaní NOAK vykonať TEE. Dôležité je mať na pamäti, že aj napriek primerane dlho trvajúcej OAL s AVK alebo NOAK môžu sa v ĽP tvoriť tromby. Z tohto dôvodu zostáva na individuálnom rozhodnutí, či sa má KV vykonať po predchádzajúcom TEE vyšetrení alebo bez neho. Toto rozhodnutie sa má zväžiť individuálne na základe tromboembolickeho rizika pacienta podľa skóre CHADS₂ alebo CHA₂DS₂-VASc. U 1,6–2,1 % terapeuticky antikoagulovaných pacientov sa pri vyšetrení TEE pred abláciou AF zistili tromby alebo sludge (usadenina) v ĽP s rizikom vzniku trombu korelujúcim s CHADS₂ skóre (výskyt trombu < 0,3 % u pacientov s CHADS₂ 0–1 a 0,5 % u CHADS₂ > 2) [3].

Tri súčasné metaanalýzy zahrňujúce približne 3 500 pacientov zo štúdií RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE a X-VerT zistili podobné hodnoty RR a OR pre MP a SE v porovnaní s tradičnou liečbou AVK. Ďalšia metaanalýza 4 000 pacien-

tov, ktorá zahrnula aj štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 uvádza obdobné zistenia ako predchádzajúca analýza pre MP a SE (RR 0,84) a závažné krvácania (RR 1,12) v porovnaní s liečbou AVK. V súčasnosti prebieha niekoľko prospektívnych randomizovaných štúdií, ktoré majú za cieľ dokázať účinnosť a bezpečnosť užívania NOAK v periprocedurálnom období KV. Aby sa NOAK považovali za najlepšiu možnosť AL u pacientov podstupujúcich KV, musí byť starostlivo sledované ich užívanie a adhérenca. Zjavnou výhodou používania NOAK u pacientov podstupujúcich KV je skrátenie času KV v dôsledku rýchlejšej terapeuticko-koagulačie. Za predpokladu neprítomnosti trombu pri TEE vyšetrení môže byť podanie NOAK iniciované v niekoľkých hodinách pred KV bez potreby terapeutického prekryvania nízkomolekulárnym heparínom (low molecular weight heparin – LMWH) alebo nefrakcionovaným heparínom (unfractionated heparin – UFH) ako je to pri iniciácii liečby AVK [1].

PREVENIA TROMBOEMBOLIZMU PRI KATÉTROVEJ ABLÁCII

Katétrová ablácia sa ukázala ako životaschopná možnosť kontroly srdcových arytmií, hlavne u symptomatických pacientov, u ktorých má vysokú mieru úspešnosti. Avšak katétrová ablácia zvyšuje riziko tromboembolickej príhody aj u nízkorizikových pacientov. Existuje niekoľko mechanizmov, ktoré hrajú dôležitú úlohu pri zvyšovaní rizika trombózy, vrátane formovania trombu na katétry alebo na záväzky (sheath) pri transseptálnej punkcii pri vstupe do ĽP, endotelálneho poškodenia a „stunningu“ predsieňového myokardu. Pre zmiernenie tromboembolickeho rizika združeného s abláciou je potrebná primeraná antikoagulácia pred procedúrou, počas nej a po procedúre [10]. Podľa súčasných severoamerických a európskych odporúčaní je vhodná pred katéetrovou abláciou u pacientov s AF trvajúcou ≥ 48 hod alebo neznámej doby trvania trojtýždňová systémová AL na terapeutických hladinách. Alternatívne,

pre vylúčenie prítomnosti trombu v ĽP, môže byť použitá TEE umožňujúca vykonanie procedúry v kratšom časovom období. TEE môže byť taktiež užitočná pre potvrdenie neprítomnosti trombu v ĽP u pacientov užívajúcich NOAK, ak adhérenciu nemožno overiť.

Klasický prístup manažmentu AL pred dostupnosťou NOAK zahŕňal typickú periprocedurálnu stratégiu pre liečbu warfarínom. Liečba warfarínom bola prerušená 3 – 5 dní pred abláciou a pacientom bola aplikovaná premostujúca liečba UFH alebo enoxaparínom. Počas samotnej procedúry, ak bol zistený prístup do ĽP, bolo bežnou praxou užívanie UFH podaného ako bolus pre dosiahnutie aktivovaného času zrážania (activated clotting time – ACT) počas trvania procedúry 300 – 400 s. Počas procedúry sú potrebné pravidelné kontroly ACT s potrebou podávania bolusových dávok UFH pre dosiahnutie (udržanie) cieľových hodnôt ACT. Postprocedurálne sa následne prechádza pri využívaní monitoringu prostredníctvom aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (activated partial thromboplastin time – aPTT) na liečbu warfarínom na terapeutické hodnoty INR. Odporúča sa udržiavať terapeutickú antikoaguláciu aspoň 8 týždňov po ukončení procedúry. Ak pacient zostane 2 – 3 mesiace po procedúre na normálnom sínusovom rytme, môže sa zväžiť ukončenie dlhodobej antikoagulácie. Aj keď primeraná AL počas katéetrovej ablácie AF je nevyhnutná pre minimalizáciu tromboembolickeho rizika, zvyšuje riziko krvácania. **Krvácavé komplikácie** spojené s procedúrou zahŕňajú hemoperikard, tamponádu srdca a krvácavé komplikácie v mieste cievneho prístupu. Dostupné zistenia preukázali, že krvácavé komplikácie boli nižšie pri neprerušenej liečbe warfarínom v porovnaní so stratégiou premostenia, pričom zároveň bol znížený výskyt klinických a tichých tromboembolickej príhody. Súčasné odporúčania odporúčajú u pacientov počas ablačnej procedúry neprerušovanú liečbu warfarínom (INR = 2,0 – 3,0). Niekoľko publikácií zhodnotilo účinnosť a bezpečnosť

NOAK vs. AVK pri katérovej ablácii AF. Celkovo tieto štúdie popisali pozitívne výsledky podporujúce užívanie NOAK pri katérovej ablácii AF. Nedávne výskumy poukazujú na efektívnejší prístup buď minimálne prerušenej liečby NOAK (nepodaním jednej alebo dvoch dávok NOAK pred abláciou, potom obnovenie liečby po zákroku) alebo neprerušenej liečby NOAK počas ablácie. V jednom z týchto prístupov je odporúčané pokračovanie liečbou NOAK 4–6 hod po zákroku za predpokladu, že hemostáza bola stabilizovaná [1,11,12].

MANAŽMENT PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH ORÁLNE PRIAME INHIBITORY TROMBÍNU, KTORÍ PODSTUPUJÚ ABLÁCIU AF

Doposiaľ zverejnené údaje z nerandomizovaných štúdií o používaní dabigatranu pri ablácii AF opisujú skúsenosti s dabigatranom samotným alebo porovnávajú výsledky dabigatranu oproti neprerušnému warfarínu [1]. Prospektívne údaje z registra opisujú 376 pacientov liečených dabigatranom (150 mg 2× denne), ktorý nebol podaný 1–2 dni pred procedúrou, a 623 pacientov na neprerušenej liečbe AVK. V registri neboli zistené žiadne dôkazy o zvýšenom tromboembolickej alebo hemoragickom riziku jednej alebo druhej stratégie [13]. Podobné výsledky sa pozorovali v prípadovej štúdii, kde bola zistená rovnaká bezpečnosť a účinnosť pre dabigatran (150 mg 2× denne, nepodaný 24 hod pred procedúrou a obnovený 4 hod po zákroku) a neprerušovaný warfarín [14].

Nedávno boli publikované výsledky **štúdie RE-CIRCUIT** (Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation; assessment of different periprocedural anti-coagulation strategies). Bola to randomizovaná otvorená multicentrická kontrolovaná štúdia porovnávajúca dabigatran oproti warfarínu v prevencii tromboembolických príhod u 635 pacientov podstupujúcich katérovú abláciu. Pacienti boli starší ako 18 rokov s dokumentovanou AF v predchádzajúcich 24 mesiacoch a boli podľa

lokálnych kritérií vhodní pre užívanie dabigatranu. Dabigatran bol podávaný v dávke 2× denne 150 mg a dávka warfarínu bola titrovaná podľa INR (2,0–3,0). AL bola užívaná 4–8 týždňov pred procedúrou, neprerušovane počas ablácie a následne nepretržite 8 týždňov po procedúre. UFH bol podávaný tak, aby hodnota ACT bola počas procedúry > 300 s. Primárny endpoint, závažné krvácanie podľa ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) kritérií bol nižší v dabigatranovom ramene (1,6 %) v porovnaní s warfarínovým ramenom (6,9 %; $p < 0,001$). Dabigatran bol taktiež združený s numericky nižším výskytom periprocedurálnej tamponády a hematómov v inguinách. Počas celého skúšobného obdobia sa vyskytla vo warfarínovej skupine jedna tromboembolická príhoda. Celkovo výsledky tejto randomizovanej štúdie podporujú predchádzajúce observačné dôkazy, že pacienti na dabigatrane, u ktorých sa vykonáva katérová ablácia môžu bezpečne pokračovať v liečbe v neprerušovanom režime [15].

MANAŽMENT PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH ORÁLNE INHIBITORY FAKTORA Xa, KTORÍ PODSTUPUJÚ ABLÁCIU AF

Podobne ako u dabigatranu observačné a retrospektívne štúdie zhodnotili užívanie orálnych inhibítorov faktora Xa počas katérovej ablácie AF a konštatovali podobnú bezpečnosť v porovnaní s liečbou neprerušovaným warfarínom [1]. Veľká multicentrická observačná štúdia porovnávala 321 pacientov užívajúcich neprerušovaný rivaroxaban s 321 pacientmi užívajúcimi neprerušovaný warfarín pred abláciou AF. Pacienti v rivaroxabanovom ramene užívali 15 mg alebo 20 mg 1× denne. Medzi skupinami nebol zaznamenaný žiadny rozdiel vo výskyte závažných krvácaní, tromboembolických komplikácií alebo malých krvácaní. Avšak HAS-BLED skóre bolo vyššie vo warfarínovej oproti rivaroxabanovej skupine [16]. V štúdii XANTUS bolo 173 pacientov na chronickej liečbe rivaroxabanom, ktorí podstúpili v sledovanom

období katérovú abláciu. Počas 30 dní 2 pacienti (1,2 %) dostali MP a 5 pacienti (2,9 %) závažné krvácanie [17]. Dve metaanalýzy, z ktorých každá zahrnula osem štúdií, ukázali ekvivalentnú periprocedurálnu účinnosť, riziko krvácania a riziko tromboembolizmu rivaroxabanu v porovnaní s warfarínom. Avšak významná variácia v dávkach ako aj v protokole v jednotlivých štúdiách limitujú interpretovateľnosť metaanalýz [18,19].

Podobne **apixaban** preukázal porovnateľný bezpečnostný profil v porovnaní s warfarínom pri neprerušovanom protokole v periabláčnom období. Avšak bola zaznamenaná heterogenita UFH protokolu a ACT profilu medzi skupinami. V malej observačnej štúdii bolo 105 pacientov užívajúcich neprerušovaný apixaban porovnávaných s 237 pacientami užívajúcimi neprerušovaný warfarín, ktorí podstúpili katérovú abláciu. Medzi skupinami nebola zaznamenaná diferenciácia vo výskyte závažných a malých krvácaní alebo tromboembolických komplikácií. Pacienti na apixabane pre dosiahnutie cieľových hodnôt ACT vyžadovali vyššie dávky UFH [20].

Skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti **edoxabanu** pri katérovej ablácii AF sú obmedzené. V prieskumnej analýze boli zhodnotené výsledky pacientov podstupujúcich katérovú abláciu AF v štúdii **ENGAGE AF-TIMI 48** (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). V priebehu štúdie bolo vykonaných 193 katérových ablácií AF u 169 pacientov. Pri väčšine ablácií ($n = 157$; 81 %), bolo podávanie štúdiového lieku prerušené na > 3 dní. V priebehu prvých 30 dní po ablácii vo warfarínovej skupine bola zistená jedna ischemická cievna MP a nebola zistená žiadna v skupine s vyššou (60 mg) alebo nižšou (30 mg) dávkou edoxabanu. Vo warfarínovej skupine boli zistené tri klinicky relevantné nezávažné krvácané príhody, v skupine s vyššou dávkovaným edoxabanom sa vyskytlo jedno závažné krvácanie a v skupine s nízko dávkovaným edoxabanom jedno nezávažné krvácanie. Všetky krvácané prí-

Tab. 1. Porovnanie štúdií s NOAK u pacientov s AF podstupujúcich katérovú abláciu [21].

Dizajn štúdie	ELIMINATE AF PROBE	AXAFA-AFNET AF PROBE	RE-CIRCUIT PROBE	VENTURE-AF PROBE
pacienti (n)	plánovaných 450*	plánovaných 630*	635*	221*
stav	prebieha	ukončená	ukončená	ukončená
NOAK	edoxaban 60/30 mg 1× denne ⁺	apixaban 5/2,5 mg 2× denne ⁺⁺	dabigatran 150 mg 2× denne	rivaroxaban 20 mg 1× denne s večerným jedlom
AVK	rôzne AVK (INR 2,0 – 3,0)	rôzne AVK (INR 2,0 – 3,0)	warfarín (INR 2,0 – 3,0)	rôzne AVK (INR 2,0 – 3,0)
AL pred abláciou	večerná dávka pred dňom ablácie	posledná dávka ráno v deň ablácie	posledná dávka ráno v deň ablácie	preferenčne večer pred abláciou s jedlom
TEE pred abláciou	áno	áno	áno	áno (voliteľne)
antikoagulačná liečebná perióda pred abláciou	21 – 28 dní	≥ 30 dní ^{**}	4 – 8 týždňov	TEE: 1 – 7 dní ak nie je trombus ^{***} bez TE: 3 týždne
poablačná antikoagu- lačná liečebná perióda	90 dní	90 dní	8 týždňov	30 dní
primárny endpoint	združený – celková mortalita, MP a závažné krvácenie	združený – celková mortalita, MP a závažné krvácenie	závažné krvácenie	závažné krvácenie
MRI subštúdia	áno	áno	nie	nie

NOAK – non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; AF – fibrilácia predsiení; AVK – antagonisti vitamínu K; KV – kardioverzia; TEE – transezofageálna echokardiografia; AL – antikoagulačná liečba

* randomizovaní a podstúpili ablačnú procedúru

⁺ pacienti s redukovanou dávkou edoxabanu 30 mg 1× denne ak ak spĺňajú niektorú z nasledujúcich možností: CrCl 15 – 50 ml/min, telesná hmotnosť ≤ 60 kg, alebo sú liečení s vybranými inhibítormi P-gp

⁺⁺ pacienti so zníženou dávkou apixabanu 2,5 mg 2× denne, ak spĺňajú dve z nasledujúcich: s- kreatinín ≥ 1,5 mg/dl, telesná hmotnosť ≤ 60 kg, alebo vek ≥ 80 rokov

^{**}ablácia môže byť vykonaná skôr, ak je TEE vyšetrením vylúčená prítomnosť trombov v predsieni

^{***}u pacientov s dokumentovanou antikoagulačnou liečbou ≥ 3 týždne pred randomizáciou sa vyžaduje antikoagulačná liečba len 1 – 7 dní

hody sa vyskytli u pacientov s ≤ 10 dňovým prerušením užívania lieku. U týchto pacientov neboli zistené žiadne ischemické príhody alebo úmrtia. V tomto pilotnom hodnotení štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 bola liečba edoxabanom počas prvých 30 dní po ablácii spojená s nízkym rizikom ischemických a krvácajúcich príhod [21].

V posledných rokoch bolo publikovaných niekoľko **randomizovaných kontrolovaných štúdií zhodnocujúcich účinnosť a bezpečnosť orálnych inhibítorov faktora Xa v periablačnom období.**

Nedávno boli publikované výsledky prospektívnej randomizovanej štúdie **Venture-AF** (Active-controlled multi-

-center study with blind-adjudication designed to evaluate the safety of uninterrupted Rivaroxaban and uninterrupted vitamin K antagonists in subjects undergoing catheter ablation for non-valvular Atrial Fibrillation) porovnávajúcej neprerušovaný rivaroxaban s neprerušovaným warfarínom u pacientov podstupujúcich katérovú abláciu AF. Všetkých 124 pacientov užívajúcich rivaroxaban dostávalo 20 mg 1× denne, kým 124 pacientov užívajúcich warfarín bolo titrovaných na hladiny INR 2,0 – 3,0. UFH bol počas procedúry aplikovaný tak, aby ACT bolo 300 – 400 s. Celková dávka heparínu bola nižšia v ramene s rivaroxabanom. Incidencia veľkého krvácania (0,4 %; jedno závažné krvácenie) a trom-

boembolických príhod (0,8 %; jedna ischemická MP a jedna vaskulárna smrť) bola nízka a nebola medzi skupinami štatisticky významne rozdielna. Všetké príhody sa vyskytli počas skúmaného obdobia vo warfarínovom ramene [22].

Štúdia AXAFA – AFNET 5 (Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: comparison to VKA therapy) bola prospektívnou skupinovo paralelnou randomizovanou otvorenou štúdiou, ktorej cieľom bolo porovnať neprerušovanú liečbu apixabanom (5 mg 2× denne) oproti neprerušovanej liečbe AVK (INR 2 – 3) u pacientov s rizikom MP podstupujúcich abláciu AF, vrátane zhodnotenia kognitívnych funkcií

u všetkých pacientov a detekcie mozgových lézií v MRI subštúdií. Primárny endpoint bol zložený z úmrtnosti, MP alebo krvácania (Bleeding Academic Research Consortium 2 – 5). Kognitívne funkcie boli zhodnotené na základe Montreal Cognitive Assessment (MoCA) na začiatku a na konci sledovaného obdobia. Do štúdie bolo celkovo randomizovaných 674 pacientov (42 % pacientov malo paroxysmálnu AF). Celkom 633 pacientov užívalo štúdióvu liečbu a podstúpilo abláciu, u 335 bola vykonaná MRI vyšetrovanie. Primárny endpoint bol zistený u 22/318 pacientov v apixabanovej skupine a u 23/315 pacientov vo warfarínovej skupine (diferenciácia – 0,38 %, non-inferiorita; $p = 0,0002$) vrátane 2 (0,3 %) úmrtí, 2 (0,3 %) MP a 24 (3,8 %) závažných krvácaní. Akútne malé mozgové lézie boli zistené v obdobnom počte v oboch ramenách: apixaban 44/162 (27,2 %), AVK 40/161 (24,8 %); $p = 0,64$. V zhoršení kognitívnych funkcií na konci sledovaného obdobia (median 1 MoCa jednotka; $p = 0,005$) nebol rozdiel medzi sledovanými skupinami. Na základe výsledkov autori konštatujú, že liečba neprerušovaným apixabanom u pacientov podstupujúcich abláciu AF je bezpečná a účinná z hľadiska rizika MP, krvácaných príhod a kognitívnych funkcií [23].

Štúdia **ELIMINATE-AF** (Evaluation of Edoxaban Compared With VKA in Subjects Undergoing Catheter Ablation of Nonvalvular Atrial Fibrillation) je mnohonárodnostná multicentrická prospektívna randomizovaná paralelná skupinovú otvorenú štúdiu zo zaslepeným endpointom (PROBE) hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť neprerušovaného užívania edoxabanu 60 mg 1× denne (30 mg u pacientov indikovaných na zníženie dávky) oproti AVK u pacientov s nevalvulárnou AF podstupujúcich katéetrovú abláciu. Celkovo bolo plánovaných randomizovať 560 pacientov na liečbu edoxabanom alebo AVK (pomer 2 : 1) a získaných plne kompliantných s protokolom 450 pacientov. Pacienti budú antikoagulovaní 21 – 28 dní pred abláciou a 90 dní po ablácii. Primárny

účinnosť endpoint je združený: celková mortalita a závažné krvácania. Primárnym bezpečnostným endpointom sú závažné krvácanie. Subštúdia s MR zhodnotí výskyt postablačných tichých cerebrálnych lézií. Prezentácia výsledkov štúdie sa očakáva v krátkom čase. Porovnanie dizajnu štúdií s NOAK u pacientov s AF podstupujúcich katéetrovú abláciu je uvedené v tab. 1 [21].

Sumárne údaje z troch randomizovaných štúdií (**RE-CIRCUIT**, **Venture-AF**, **AXAFA – AFNET 5**), ktoré zahrnuli viac ako 1 500 pacientov potvrdzujú bezpečnosť a účinnosť neprerušovanej AL s NOAK u pacientov podstupujúcich katéetrovú abláciu pre AF. Hoci štúdie mali odlišné primárne koncové ukazovatele a ciele, celkové zistenia boli medzi štúdiami konzistentné. Neprerušovaná liečba NOAK bola združená s nízkym výskytom závažných krvácaní (2 %), tamponády srdca (0,4 %) a klinických cerebrovaskulárnych príhod (0,2 %). Tieto nálezy podporujú neprerušované užívanie NOAK počas ablačnej procedúry AF ako je odporúčané konsenzom expertov HRS (Heart Rhythm Society)/EHRA (European Heart Rhythm Association)/ECAS (European Cardiac Arrhythmia Society)/APHRS (Asia Pacific Heart Rhythm Society)/SOLAECE (Latin American Society of Cardiac Stimulation and Electrophysiology (Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología) pre katéetrovú chirurgickú abláciu AF z roku 2017 [24].

Napriek súčasne všeobecne priaznivým výsledkom buď s neprerušovanými alebo minimálne prerušenými prístupmi v manažmente liečby NOAK pri ablácii AF, zostáva niekoľko dôležitých nezodpovedaných otázok. Patrí tu:

- overenie bezpečnosti a účinnosti periprocedurálnej liečby NOAK, najmä vplyv na závažné a malé krvácania, ako aj na tiché mozgové embolizácie,
- objasnenie vplyvu liečby NOAK na procedurálnu antikoaguláciu, ako aj vplyv na ACT;
- vhodný čas pokračovania liečby NOAK po procedúre,
- manažment periprocedurálnych krvácaných komplikácií (to môže byť uľah-

čené dostupnosťou špecifických reverzných látok);

- používanie neprerušenej alebo minimálne prerušenej liečby NOAK počas ablácie.

Mnohé z týchto otázok v súčasnosti riešia prebiehajúce randomizované a kontrolované klinické štúdie, ktoré hodnotia bezpečnosť a účinnosť periprocedurálnej liečby NOAK ako doplnok k ablačným procedúram [1]. Po ablácii je vo všeobecnosti liečba NOAK reinitovaná, ak bola dosiahnutá hemostáza v mieste vpichu, počas 4 – 8 hod po odstránení závädzača. V súlade s konsenzom odborníkov odporúča sa s liečbou NOAK pokračovať minimálne 2 – 3 mesiace po ablácii. Potom, indikácia OAL má byť založená skôr na rizikách pacienta pre MP (CHA2DS2-VASc skóre) ako na súčasnom rytme [25].

ZÁVER

Dostupné údaje uvádzajú, že NOAK sú podobne účinné a bezpečné ako AVK, keď sú užívané počas kardiovaskulárnych procedúr ako je KV a katéetrová ablácia AF. Výhodou užívania NOAK počas týchto procedúr je rýchly a predvídateľný nástup účinku, vyhnutie sa premosteniu parenterálne podávanými antikoagulantami, zvlášť ak je potrebné terapeutické prerušenie OAL, a spokojnosť pacienta. Konsenzus odporúčaní uvádza, že väčšina kardiálnych procedúr má nízke riziko krvácania a môže byť vykonávaná neprerušovaným prístupom. Avšak terapeutické prerušenie OAL môže byť stále zvažované u pacientov s najvyšším rizikom krvácania, vrátane pacientov s renálnou insuficienciou.

Literatúra

1. Trujillo TC, Dobesh PP, Crossley GH et al. Contemporary management of direct oral anticoagulants during cardioversion and ablation for nonvalvular atrial fibrillation. *Pharmacotherapy* 2019; 39(1): 94–108. doi: 10.1002/phar.2205.
2. Goette A, Heidbuchel H. Practical implementation of anticoagulation strategy for patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017; 6(2): 50–54. doi: 10.15420/aer.2017.3:2

3. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
4. Kalejs O, Sakne S, Litunenko O et al. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with persistent and long-acting atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12): A328. doi: 10.1016/S0735-1097(14)60328-4.
5. Johansson AK, Juhlin T, Engdahl J et al. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace* 2015; 17(10): 1514–1517. doi: 10.1093/europace/euv123.
6. Choo WK, Fraser S, Padfield G et al. Dabigatran improves the efficiency of an elective direct current cardioversion service. *Br J Cardiol* 2014; 21: 29–32. doi: 10.5837/bjc.2014.002.
7. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35(47): 3346–3355. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367.
8. 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 3b trial. *Lancet* 2016; 388(10055): 1995–2003. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31474-X.
9. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J* 2018; 39(32): 2959–2971. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148.
10. Link MS, Haissaguerre M, Natale A. Ablation of atrial fibrillation: patient selection, periprocedural anticoagulation, techniques, and preventive measures after ablation. *Circulation* 2016; 134(4): 339–352. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021727.
11. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(13): 1168–1174. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.014.
12. Nagao T, Inden Y, Yanagisawa S et al. Differences in activated clotting time among uninterrupted anticoagulants during the periprocedural period of atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2015; 12(9): 1972–1978. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.04.016.
13. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6(3): 460–466. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000320.
14. Kim JS, She F, Jongnarangsin K et al. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10(4): 483–489. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.12.011.
15. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 376(17): 1627–1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005.
16. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(10): 982–988. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.039.
17. Camm AJ, Turpie AG, Hess S et al. Outcomes after catheter ablation and cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the prospective, observational XANTUS study. *Europace* 2018; 20(6): e87–95. doi: 10.1093/europace/eux127.
18. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114(4): 577–582. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.038.
19. Phan K, Wang N, Pison L et al. Rivaroxaban versus warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 185: 209–213. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.102.
20. Nagao T, Inden Y, Shimano M et al. Efficacy and safety of apixaban in the patients undergoing the ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38(2): 155–163. doi: 10.1111/pace.12553.
21. Steffel J, Christian T, Hamerschock RA et al. First experience with edoxaban and atrial fibrillation ablation – insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiology* 2017; 244: 192–195. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.098.
22. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36(28): 1805–1811. doi: 10.1093/eurheartj/ehv177.
23. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018; 39(32): 2942–2955. doi: 10.1093/eurheartj/ehy176.
24. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R et al. Uninterrupted administration of edoxaban vs vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation: Rationale and design of the ELIMINATE-AF study. *Clinical Cardiology* 2018; 41(4): 440–449. doi: 10.1002/clc.22918.
25. Cardoso R, Willems S, Gerstenfeld EP et al. Uninterrupted anticoagulation with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation catheter ablation: Lessons learned from randomized trials. *Clin Cardiol* 2019; 42(1): 198–205. doi: 10.1002/clc.23120.

prof. MUDr. Ján Kmec, PhD., MPH¹
MUDr. Martin Kmec²
MUDr. Miroslav Slanina, MBA, LL.M¹

¹ Kardiocentrum FNŠP J. A. Reimana
Prešov

² Interné oddelenie
FNŠP J. A. Reimana Prešov
kmecj@fnšppresov.sk