

# Akútny koronárny syndróm u chorých s predsieňovou fibriláciou – aký antitrombotický prístup zvolit’?

J. Murín, M. Macháčová, R. Compagnon

## Súhrn

Dnes nepoznáme vhodný antitrombotický prístup u pacientov s predsieňovou fibriláciou, ktorí prekonali akútny koronárny syndróm s liečbou perkutánnou koronárnou intervenciou. Tento problém si predsvzala riešiť medzinárodná štúdia AUGUSTUS s uvedenými pacientmi. Jej dizajn bol charakteru „factorial 2 × 2“, čiže všetci pacienti dostali tienopyridín a randomizácia prebehla jednak ako štandardná liečba apixabanom vs. antagonistom vitamínu K, a jednak ako liečba aspirínom či placebom počas 6 mesiacov. Primárnym cieľom bol výskyt závažných a klinicky relevantných nezávažných krvácaní. Zaradili do nej 4 614 pacientov z 33 krajín. Závažné a klinicky relevantné nezávažné krvácania sa zistili u 10,5 % pacientov pri liečbe apixabanom vs. 14,7 % pacientov liečených antagonistami vitamínu K, kde bolo relatívne riziko (RR) 0,69; 95% CI 0,58 – 0,81, S, v prospech liečby apixabanom. Výskyt krvácania bol v ramene liečby aspirínom 16,1 vs. 9,0 % v ramene liečby placebom s RR 1,89; 95% CI 1,59 – 2,24, S, v „neprospech“ liečby aspirínom. Pacienti v apixabanovom ramene liečby mali nižšiu incidenciu mortality a hospitalizácií než v ramene liečby antagonistom vitamínu K (23,5 vs. 27,4 % s RR 0,83, 95% CI 0,74 – 0,93, S, v prospech liečby apixabanom) pri rovnakej incidencii ischemických príhod. Pacienti liečení aspirínom mali rovnakú incidenciu mortality, hospitalizácií a ischemických príhod ako pacienti liečení placebom. U pacientov s predsieňovou fibriláciou a nedávnym akútnym koronárnym syndrómom je pri liečbe tienopyridínom, apixabanom bez liečby aspirínom menej prípadov krvácaní a tiež hospitalizácií bez významného rozdielu vo výskyte ischemických príhod oproti režimu liečby antagonistom vitamínu K, aspirínom či oboma.

## Kľúčové slová

predsieňová fibrilácia – akútny koronárny syndróm – antagonistu vitamínu K – apixaban – aspirín – výskyt hemorágií – výskyt ischemických príhod

## Summary

**Acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation – what type / kind of antithrombotic therapy is appropriate / how to choose right antithrombotic therapy?** Appropriate kind of antithrombotic treatment for patients with atrial fibrillation who suffered from acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention treatment is unclear. This problem was analysed in international AUGUSTUS study with these patients. There was a two-by-two factorial design in this study: all patients were treated by thienopyridine and randomization was between standard apixaban versus vitamin K antagonist treatment and between aspirin vs. placebo treatment for 6 months. Primary outcome was major or clinically relevant non-major bleeding. There were 4,614 patients from 33 countries randomized. Mentioned bleeding events were noted in 10.5% patients treated by apixaban vs. in 14.7% patients treated by vitamin K antagonists with hazard ratio 0.69 and 95% CI: 0.58–0.81, S, in favour of apixaban. Bleeding events were noted in 16.1% of patients treated by aspirin vs. in 9.0% treated with placebo with hazard ratio 1.89 and 95% CI: 1.59–2.24, S, not in favour of aspirin. Patients treated with apixaban had lower incidence of mortality and rehospitalizations than patients treated with vitamin K antagonist (23.5 vs. 27.4% with hazard ratio 0.83 and 95% CI: 0.74–0.93, S,) and similar incidence of ischemic events. Patients treated with aspirin had incidence of mortality, rehospitalization and of ischemic events similar to patients treated with placebo. In patients with atrial fibrillation and recent acute coronary syndrome treated with thienopyridine, an antithrombotic regimen with apixaban without aspirin resulted in less number of bleeding events and fewer hospitalizations without significant differences in the incidence of ischemic events than regimen that included vitamin K antagonist, aspirin, or both.

## Key words

atrial fibrillation – acute coronary syndrome – vitamin K antagonist – apixaban – aspirin – hemorrhagic events – ischemic events

## ÚVOD

Rozhodnutie o antitrombotickom prístupe u chorých s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), ktorí súčasne trpia i prítomnosťou predsieňovej fibrilácie (PF), nie je klinicky jednoduché. Do-

týka sa to asi 20 % pacientov s PF. Perorálna antikoagulačná liečba (warfarín či priame perorálne antikoagulancia; direct oral anticoagulation – DOAC) je v týchto prípadoch indikovaná na prevenciu vzniku cievnej mozgovej príhody

(CMP) a systémovej embolizácie, avšak táto liečba nedokáže zabrániť vzniku trombózy v stente po ošetrovaní AKS, ale nehodí sa ani ako sekundárna prevencia po prekonaní AKS [1–3]. Duálna antiagregačná liečba redukuje zasa incidenciu

rekurentných ischemických príhod po AKS a tiež výskyt trombózy v stente, neoplyvňuje však incidenciu kardioembolických (mozgových a iných) príhod [4]. A kombinovaná antitrombotická liečba, teda tzv. triple (trojitá) liečba, t. j. perorálne antikoagulans spolu s duálnou antiagregačnou liečbou, významne zvyšuje riziko krvácania [5–7]. Je preto záujem u týchto pacientov hľadať novší antitrombotický prístup s akceptovateľným pomerom nízkeho rizika krvácania (non-warfarínové antikoagulanciá, t. j. DOAC), ale aj prevencie ischemických príhod i stentovej trombózy súčasne [8].

V nedávno publikovaných klinických štúdiách [9,10] sa preukázala nižšia incidencia krvácania, ak sa použili DOAC (dabigatran, rivaroxaban) s klopidogrelom (teda s vynechaním aspirínu – t. j. „duálny nový antitrombotický prístup“), a nie prístup „triple liečby“ (warfarín a duálna antiagregačná liečba). Tieto štúdie však neboli počtom zaradených pacientov dostatočne (štatisticky) silné, aby dokázali odhaliť event. mierny vzostup výskytu koronárnych ischemických príhod. Taktiež nedokázali zodpovedať otázku, čo redukcii výskytu krvácania spôsobilo – bolo to použitie DOAC namiesto warfarínu, alebo včasné vysadenie liečby aspirínom?

## ŠTÚDIA AUGUSTUS PONÚKA VÝCHODISKO

Ide tu o randomizovanú a kontrolovanú klinickú štúdiu (s dizajnom 2 × 2), ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť štandardnej dávky apixabanu v porovnaní s antagonistom vitamínu K (VKA – warfarín alebo iný) a tiež nízkej dávky aspirínu v porovnaní s placebom, pričom všetci zaradení pacienti boli liečení tienopyridínom (klopidogrel) po obdobie 6 mesiacov u pacientov s PF a nedávno vzniknutým AKS s akútnou potrebou perkutánnej koronárnej intervencie (PKI) alebo liečbou medikamentóznou (trombolytickou), ale bola tu i podskupina pacientov s elektívnou PKI [11].

**Zaradení pacienti** – starší ako 18 rokov, prítomná PF s dlhodobou perorálnou antikoagulačnou liečbou,

nedávny AKS s potrebou PKI či medikamentóznou liečbou AKS, event. elektívna PKI, plánovaná liečba tienopyridínom minimum na pol roka.

**Nezaradení pacienti** – s umelou chlopňou, s venóznym tromboembolizmom, mitrálnou stenózou, ťažkou renálnou insuficienciou, prekonanou intrakraniálnou hemorágiou, v pláne vykonanie aorto-koronárneho bypassu, koagulopatia či pretrvávajúce krvácanie a tiež kontraindikácia k plánovaným liekom (VKA, apixaban, tienopyridíny, aspirín).

Randomizácia pacientov prebehla do 14 dní od AKS či od elektívnej PKI:

- liečba apixabanom (2 × 5 mg denne, event. 2,5 mg 2 × denne, ak ide o chorého s aspoň 2 charakteristikami: vek > 80 rokov, telesná hmotnosť < 60 kg a kreatinín v sére > 133 μmol/l) vs. VKA, s cieľom hodnoty INR: 2,0 – 3,0;
- liečba aspirínom 81 mg/denne vs. placebo po obdobie 6 mesiacov (následne režim podľa smerníc v klinickej praxi).

Ramená s perorálnou antikoagulačnou liečbou apixaban vs. VKA boli otvorené (open label), ramená aspirín vs. placebo boli zaslepené.

**Primárny end-point (cieľový ukazovateľ) sledovania** – závažné alebo klinicky relevantné nezávažné krvácanie (prvá príhoda, podľa klasifikácie ISTH): závažné krvácanie (úmrtie, intrakraniálne / intraspínálne / intraokulárne / retroperitoneálne / intraartikulárne / intramuskulárne s kompartmentovým syndrómom / perikardiálne) alebo krvácanie s poklesom hemoglobínu o ≥ 2 g/dl alebo s potrebou transfúzie (≥ 2 jednotky erytrocytarnej masy) [12]; klinicky relevantné nezávažné krvácanie (potreba hospitalizácie, intervencia liečbou v dôsledku krvácania, potreba neplánovanej vizity, zmena antitrombotickej liečby). Krvácanie sa zhodnocovalo aj podľa definície GUSTO [13] a TIMI [14].

**Druhotné end-pointy** – úmrtie alebo hospitalizácia, úmrtie alebo ischemické príhody (CMP, infarkt myokardu, tromboza stentu, urgentná revaskularizácia).

End-pointy hodnotila nezávislá komisia expertov.

Z pohľadu štatistiky sa hodnotili dve nezávislé hypotézy:

- apixaban bude minimálne non-inferiórny a v druhom kroku superiórny oproti VKA z pohľadu krvácania (bezpečnosť liečby),
- monoterapia (antiagregačná liečba) tienopyridínom bude superiórna voči duálnej antiagregačnej liečbe (tienopyridín spolu s aspirínom) z hľadiska krvácania. Použil sa tu Coxov porovňovací model analýzy výskytu end-pointov v čase.

## VÝSLEDKY ŠTÚDIE AUGUSTUS

### Charakteristiky pacientov

Sledovanie prebiehalo od septembra 2015 do apríla 2018, spolu bolo zaradených 4 614 pacientov (492 centier, 33 štátov), medián doby od vzniku AKS po randomizáciu chorého do štúdie bol 6 dní.

Charakteristiky chorých v jednotlivých podskupinách boli podobné – 70,7 rokov (medián), 29 % žien, 91,8 % belosi, hypertenzia (88 %), srdcové zlyhávanie (43 %), diabetes (36,5 %), kardio-embolizácia/trombo-embólia (13,8 %), dominantným tienopyridínom bol klopidogrel (92,6 %, najmä z dôvodu zaslepenia aspirínu – lekár nevedel, či pacient dostáva duálny alebo tripletný režim); perorálnu antikoaguláciu užívalo pred randomizáciou 49 % pacientov.

Riešenie koronárneho ochorenia – AKS a PKI (37,3 %), AKS a medikamentózna liečba (23,9 %), elektívna PKI (38,8 %).

Medián CHA2DS2-VASc skóre bol 3,9, medián HAS-BLED skóre bol 2,9. Asi 10 % pacientov (229/2 290) randomizovaných na liečbu apixabanom dostávalo nižšiu dávku (2 × 2,5 mg). Pomer pacientov s liečbou VKA s dobrou antikoaguláciou bol 59 % (medián TTR), výskyt pacientov s INR ≥ 3,0 bol 3 % a < 2,0 bol 23 %.

Apixabanovú liečbu predčasne ukončilo 12,7 % pacientov a liečbu VKA 13,8 % chorých. Aspirínovú liečbu ukončilo 16,9 % pacientov a placebovú liečbu 14,8 % chorých.

## Primárne výsledky

### Závažné alebo klinicky relevantné nežávažné krvácanie

V priebehu 6 mesiacov liečby 241 z 2 290 pacientov (10,5 %) na liečbe apixabanom malo spomenutý typ krvácania oproti 332 z 2 259 pacientov (14,7 %) na liečbe VKA, kde relatívne riziko (RR) predstavovalo 0,69 (95% CI 0,58 – 0,81), pričom táto 31% redukcia relatívneho rizika krvácania oproti VKA vyhovela kritériám nielen non-inferiority, ale aj superiority ( $p < 0,001$ ) v prospech apixabanu. Vyjadrené „číslom“ NNT (number needed to treat, t. j. počet liečených apixabanom potrebných na zabránenie jedného krvácania oproti liečbe VKA) tu bolo 24.

Liečba aspirínom (teda aspirín + tienopyridín) vyvolala v priebehu 6 mesiacov u 367 spomedzi 2 277 pacientov (16,1 %) krvácanie v porovnaní s 204 spomedzi 2 279 pacientov (9,0 %) liečených placebo, a RR (pre aspirínové rameno) tu predstavovalo 1,89 (95% CI 1,59 – 2,24);  $p < 0,001$ , teda významný nárast RR krvácania o 89 % v neprospech aspirínu. Hodnota NNT tu bola 14 (počet liečených aspirínom počas 6 mesiacov na vyvolanie jedného krvácania).

Pomer pacientov s primárnym end-pointom (krvácaním) bol nasledujúci: 18,7 % (podskupina liečená VKA a aspirínom), 7,3 % (podskupina liečená apixabanom a placebo, t. j. bez liečby aspirínom) a tento stav bol potvrdený aj v podskupinách pacientov.

### Úmrtia alebo hospitalizácie

V priebehu 6 mesiacov 541 pacientov (23,5 %) na liečbe apixabanom zomrelo či bolo hospitalizovaných oproti 632 pacientom (27,4 %) na liečbe VKA, pričom RR tu predstavovalo 0,83 (95% CI 0,74 – 0,93) s  $p = 0,002$  (významne v prospech apixabanovej liečby, najmä zásluhou redukcie hospitalizácií); počet úmrtí bol v oboch liečených skupinách podobný, ale rozdielny bol počet hospitalizácií – 518 pacientov (22,5 %) v apixabanovej podskupine vs. 607 pacientov (26,3 %) v podskupine VKA. Hodnota NNT tu bola 26 (liečených api-

xabanom pre zabránenie 1 úmrtia či hospitalizácie).

V danom liečebnom období 604 pacientov (25,2 %) liečených aspirínom zomrelo či bolo rehospitalizovaných v porovnaní s 569 pacientmi (24,7 %) liečenými placebo, pričom RR tu predstavovalo 1,08 (95% CI 0,96 – 1,21), t. j. len nesignifikantný rozdiel.

Výskyt úmrtí či hospitalizácií za 6 mesiacov bol najvyšší u pacientov liečených VKA a aspirínom (27,5 %) a najnižší bol (22 %) v podskupine liečených apixabanom a placebo (bez aspirínu); tak to bolo aj v podskupinách pacientov.

### Ischemické príhody

V priebehu 6 mesiacov 154 pacientov (6,7 %) na liečbe apixabanom zomrelo alebo prekonalo ischemickú príhodu (infarkt, trombózu stentu, CMP, urgentnú revaskularizáciu) oproti 163 pacientom (7,1 %) na liečbe VKA.

V tom istom časovom sledovaní 149 pacientov (6,5 %) na liečbe aspirínom zomrelo či prekonalo spomínané príhody vs. 168 pacientov (7,3 %), ktorí boli liečení placebo; tento rozdiel nebol štatisticky významný, ale viac ischemických príhod sa zaznamenalo v placebovej skupine liečených.

Výskyt úmrtí a ischemických príhod bol podobný (na 100 pacientorokov) v ramene antikoagulačnej i antiagregačnej liečby s jednou výnimkou – výskyt CMP bol oveľa nižší (RR 0,50; 95% CI 0,26 – 0,97) v ramene liečby apixabanom (oproti liečbe s VKA). Aj v podskupinách pacientov sa predtým uvedené rozdielne výsledky zachovali.

## ČO UVEDENÉ VÝSLEDKY ŠTÚDIE AUGUSTUS ZNAMENAJÚ PRE KLINICKÚ PRAX?

Apixabanová liečba zabezpečila (oproti liečbe VKA) nižší výskyt „hemoragických príhod“, ale aj nižší výskyt „mortality chorých alebo hospitalizácií“ (hlavne hospitalizácií). Výskyt ischemických príhod bol v oboch ramenách liečby (antikoagulačnej, antiagregačnej) podobný. Aspirín vyvolával vyšší výskyt krvácaní než

placebo, ale výskyt „mortality alebo hospitalizácií“ a výskyt „ischemických príhod“ bol podobný v oboch podskupinách liečby.

Liečebná kombinácia „klopidogrel + apixaban (v dávke s preukázanou účinnosťou pre prevenciu CMP) bez aspirínu“ nemala zvýšený výskyt nežiaducich príhod. Štúdia síce nemala dostatočný počet pacientov na hodnotenie účinnosti, ale liečba apixabanom sa javí ako účinná v tejto „vysokorizikovej“ podskupine pacientov.

VKA nebráni vzniku trombózy v stente [15,16] a duálna antiagregačná liečba nechráni dostatočne pred vznikom CMP v prítomnosti PF [17,18]. V observačných štúdiách [5–7] sa preukázalo, že kombinácia duálnej antiagregačnej liečby s VKA (tzv. triple liečba) prebieha s vysokým rizikom hemoragických príhod.

Vyskytlo sa väčšie množstvo koronárnych ischemických príhod u pacientov, ktorí neužívali aspirín (oproti tým, čo ho užívali), ale výskyt príhod bol nízky a štúdia nebola počtom pacientov dostatočne veľká, aby sa mohli porovnať podskupiny, pokiaľ ide o výskyt ischemických príhod. Podobne to bolo i v iných štúdiách, kde aspirín bol z liečby vynechaný [9,10].

V štúdiu PIONEER AF-PCI [10] sa nedávno porovnávali dva antitrombotické režimy u pacientov s PF a s potrebou aj PKI liečby – rivaroxabanové rameno liečby (dávka 15 mg denne + tienopyridín; dávka 2,5 mg 2 × denne + aspirín a tienopyridín s presunom k liečbe 15 mg rivaroxabanu denne + aspirín, ak sa tienopyridín z liečby vysadil) vs. warfarínové rameno liečby + duálna antiagregačná liečba. Štúdia preukázala, že krvácanie bolo významne nižšie v oboch ramenách rivaroxabanovej liečby a nebolo tu významne zvýšené riziko výskytu ischemických príhod, CMP či trombóz v stentoch. Iná štúdia – RE-DUAL PCI [9] porovnávala tiež dva antitrombotické režimy – dabigatranové rameno liečby (150 mg alebo 110 mg 2 × denne) + tienopyridín vs. warfarínové rameno liečby + duálna antiagregačná

liečba. Štúdia preukázala, že výskyt krvácania bol nižší v ramene liečby dabigatranom (oproti ramenu liečby warfarínom) a výskyt ischemických príhod nebol významne vyšší. Obe tieto štúdie porovnávali buď nižšie dávky nových perorálnych antikoagulancií s plnou dávkou warfarínu (INR 2–3), alebo porovnávali stratégiu „dvojitej liečby“ (nové antikoagulancia + tienopyridín) a „tradičnej trojitej liečby“ (warfarín + tienopyridín + aspirín). Z usporiadania štúdií PIONEER AF-PCI a RE-DUAL PCI nebolo možné určiť, či nižšie riziko krvácania v podskupine nových antikoagulancií je spôsobené „novou látkou“, jej „nižšou“ dávkou alebo „vyradením aspirínu“ z liečby. Obidve štúdie, rovnako ako štúdia AUGUSTUS, nemali dostatočnú štatistickú silu na hodnotenie účinnosti (sekundárne end-pointy v nich majú len pozorovací charakter).

Štúdia AUGUSTUS potvrdila významne lepšiu bezpečnosť a pozorovala podobnú účinnosť apixabanu v porovnaní s liečbou VKA v dávke indikovanej pre pacientov s PF; taktiež preukázala, že vyradenie aspirínu z liečby z hľadiska výskytu krvácania je dôležitejšie než výmena apixabanu za VKA. Americké odporúčania v tejto oblasti sú dosť podobné hlavnému výsledku štúdie AUGUSTUS (dávať nové perorálne antikoagulans + tienopyridín), no európske odporúčania stále navrhujú pre týchto chorých „triple“ antitrombotickú liečbu. Odkaz štúdie AUGUSTUS je tu jasný – indikovať apixaban + tienopyridín (obvykle klopidogrel) bez aspirínu u veľkej porcie pacientov s PF a nedávnym AKS ako aj u chorých indikovaných na liečbu PKI. V štúdiu AUGUSTUS sa použili dávky apixabanu, ktoré už v iných štúdiách s apixabanom preukázali schopnosť prevencie CMP u chorých s PF.

V štúdiu AUGUSTUS boli i isté obmedzenia (limitácie) – pacienti liečení VKA boli kratší čas správne antikoagulovaní podľa hodnôt INR 2–3, než tomu bolo v predošlých štúdiách s prevenciou CMP [17,19–21]. Medián TTR v ramene VKA bol 59 %, čo zodpovedá úrovni TTR

v reálnej klinickej praxi počas 6 mesiacov. INR pacientov bolo titrované kratší čas než v štúdiách RE-DUAL PCI a PIONEER AF-PCI. Rovnako frekvencia kontrol INR tu bola nižšia, pretože v štúdiu AUGUSTUS išlo o otvorené („open label“) rameno VKA. To vysvetľuje rozdiel v TTR medzi týmito štúdiami. Z praktického hľadiska nižšie TTR v štúdiu AUGUSTUS nemá žiadny vplyv na výsledky primárneho end-pointu (výskyt závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania), pretože najčastejšie tu boli nekontrolovaní pacienti s INR < 2, a tí nie sú v rizikovej skupine krvácania (medián TTR s INR < 2 = 23 %, medián TTR s INR > 3 = 3 %).

Veľkosť štúdie AUGUSTUS (počtom chorých) nedovolila preukázať rozdielne ovplyvnenie jednotlivých ischemických príhod z hľadiska liečby.

## ODKAZ ŠTÚDIE PRE KLINICKÚ PRAX

U pacientov s PF a nedávnym AKS či inou potrebou PKI, ktorí sú liečení tienopyridínom (obvykle klopidogrelom), je indikovaná liečba apixabanom bez použitia aspirínu – nakoľko je sprevádzaná nižším výskytom krvácania, nižším výskytom hospitalizácií a je bez podstatných rozdielov vo výskyte ischemických príhod oproti liečbe VKA, aspirínom aj oboch súčasne.

*Všetky nežiaduce účinky, ktoré sú popísané v tomto článku, patria k primárnym a sekundárnym cieľom klinického skúšania. Dosiachnutie sledovaného bezpečnostného cieľa klinického skúšania sa vo všeobecnosti nepovažuje za hlásenie nežiaduceho účinku lieku. Do klinického skúšania (AUGUSTUS) som nebol zapojený ako skúšajúci a publikované nežiaduce reakcie na apixaban sú prebraté zo zahraničných odborných publikácií k tomuto klinickému skúšanju; publikované výsledky nezahŕňajú slovenských pacientov.*

## Literatúra

1. January CT, Wann LS, Calkins H et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the manage-

ment of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(1): 104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.

2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-Elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(24): e139–e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.

3. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 6(4): e78–e140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.

4. Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(10): 1082–1115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.

5. Hansen MI, Sørensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170(16): 1433–1441. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271.

6. Lopes RD, Rao M, Simon DN et al. Triple vs dual antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Am J Med* 2016; 129(6): 592–599.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.12.026.

7. Sørensen 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: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374(9706): 1967–1974. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61751-7.

8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

9. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377(16): 1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

10. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.

11. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380(16): 1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.

12. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4): 692–694. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
13. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329(10): 673–682. doi: 10.1056/NEJM199309023291001.
14. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76(1): 142–154. doi: 10.1161/01.cir.76.1.142.
15. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339(23): 1665–1671. doi: 10.1056/NEJM199812033392303.
16. Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C et al. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104(2): 101–106. doi: 10.1159/000086918.
17. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1903–1912. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
20. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.<sup>1</sup>**  
**MUDr. Michaela Macháčová<sup>2</sup>**  
**MUDr. Romana Compagnon<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>2</sup>MIMAD, s. r. o., Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Topoľčany

<sup>3</sup>MEDIROM, s. r. o., Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Bratislava

jan.murin@gmail.com

# AK BY STE LIEČILI SEBA, VOLILI BY STE ÚČINNOSŤ ALEBO BEZPEČNOSŤ?



## Zvoľte ELIQUIS pre oboje - účinnosť aj bezpečnosť

Eliquis je jediný inhibitor faktora Xa, ktorý u pacientov s NVAF preukázal oboje:

- Superioritu v redukcii CMP/ SE vs. warfarín<sup>1</sup>
- Superioritu v redukcii závažného krvácania vs. warfarín<sup>1</sup>

**Eliquis**<sup>®</sup>  
apixaban

### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety, Eliquis 5,0 mg filmom obalené tablety**  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg alebo 5 mg apixabanu. **Charakteristika:** Apixaban je silný, perorálny, reverzibilný, priamy a vysoko selektívny inhibitor faktora Xa. **Farmakoterapeutická skupina:** Antitrombotiká, priamy inhibitor faktora Xa, ATC kód: B01AF02. **Indikácie:** Prevencia venóznych tromboembolických príhod (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kľbu\*. **Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalválrnou fibriláciou predsenií (NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonaná cievná mozgová príhoda alebo tranzitória ischemická atak (TIA); vek  $\geq 75$  rokov; hypertenzia; diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda  $\geq$  II). Liečba hlbokej venózne trombozy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých. **Dávkovanie:** **Prevencia VTE (VTEp, elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kľbu):** 2,5 mg apixabanu perorálne dvakrát denne, začiatková dávka sa má užiť 12 až 24 hodín po chirurgickom výkone, dĺžka liečby 32 až 38 dní po náhrade bedrového kľbu a 10 až 14 dní po náhrade kolenného kľbu. **Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF:** odporúčaná dávka apixabanu je 5 mg perorálne dvakrát denne. Zníženie dávky: u pacientov s NVAF a s minimálne dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek  $\geq 80$  rokov, telesná hmotnosť  $\leq 60$  kg alebo sérový kreatinín  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka apixabanu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne. Pacienti s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min majú dostávať nižšiu dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denne. Liečba má pokračovať dlhodobo. U pacientov s klírensom kreatinínu  $< 15$  ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu sa apixaban neodporúča. **Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt):** odporúčaná dávka apixabanu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne, minimálne 3 mesiace. Odporúčaná dávka apixabanu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabanom dávkou 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulantom. Zmena liečby z parenterálnych antikoagulantov na Eliquis (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke. Tieto lieky sa nemajú podávať súčasne. Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Eliquis: pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR)  $< 2$ . Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA: pri zmene liečby z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súčasného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súčasné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR  $\geq 2$ . Apixaban sa môže začať užívať alebo sa v jeho užívaní môže pokračovať u pacientov s NVAF, ktorí môžu vyžadovať kardioverziu. Podrobnosti k dávkovaniu apixabanu pri kardioverzii sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Aktívne klinicky významné krvácanie. Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania. Lézia alebo ochorenie, ak**

sa považuje za významný rizikový faktor závažného krvácania. To môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť maligných novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávnu intrakraniálnu hemorágiu, známe alebo suspektné ezofagálne varixy, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo významné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality. Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou, derivátmi heparínu, perorálnymi antikoagulantmi (warfarín, rivaroxaban, dabigatran atď.) okrem špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby alebo keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie príchodného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra. **Osobitné upozornenia:** Riziko krvácania: pri podávaní Eliquisu je potrebné pacientov pozorne sledovať pre príznaky krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania sa odporúča opatnosť. Ak sa objavia závažné krvácanie, podávanie Eliquisu sa má prerušiť. Liečba apixabanom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície. Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantmi kontraindikovaná. Súbežné použitie Eliquisu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania. Opatnosť je nutná, ak sú pacienti súčasne liečení selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRIs) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRIs), alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Hemodialýza nie je účinný prostriedok pri liečbe predávkovania apixabanom. Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov s protetikými srdcovými chlopiňami. **Interakcie:** Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súčasne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a Pgp, ako azolové antymykotiká a inhibitory HIV proteázy. Súbežné použitie apixabanu so silnými indukčnými CYP3A4 a P-gp môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabanu, nevyžaduje sa úprava dávky apixabanu, avšak tieto lieky sa majú podávať s opatnosťou. Antikoagulantmi, inhibítormi agregácie trombocytov, SSRIs/SNRIs a NSAIDs: z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantmi kontraindikovaná. Po kombinovanom podaní enoxaparínu (v jednorazovej dávke 40 mg) s apixabanom (v jednorazovej dávke 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu antifaktora Xa. Lieky spájané s ťažkým krvácaním sa neodporujú užívať súčasne s Eliquisom: trombolýtika, antagonisty receptora GPIIb/IIIa, tienopyridíny (napr. klopidoogrel), dipyrídamol, dextrán a sulfonpyrazón. **Gravidita a laktácia:** Neodporúča sa užívať apixaban počas gravidity. **Nežiaduce účinky:** Časté: anémia, epistaxa, kontúzia, hematúria, hematóm, krvácanie do oka, nauzea, rektálne, gingiválne a gastrointestinálne krvácanie. **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum aktualizácie skrátenej informácie o lieku:** Jún 2019. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Írsko. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +42123355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného Európskou agentúrou pre lieky (EMA) dňa 7. júna 2019.**  
*\*tyka sa iba Eliquisu 2,5 mg*

**Literatúra:** 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

NVAF = nevalválrna atriálna fibrilácia



PFIZER Luxembourg SARL, Pribinova 25, 811 09 Bratislava  
tel.: 02/33 55 55 00, fax: 02/33 55 54 99, www.pfizer.sk