

Apixabán v kontexte antitrombotickej terapie u pacientov po AKS – risk, ale aj zisk

L. Fialková

Súhrn

Fibrilácia predsiení je najčastejšou arytmiou, ktorej prevalencia v poslednej dobe výrazne stúpa a je nezávisle spojená so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Až 40 % pacientov s fibriláciou predsiení má koronárne aterosklerotické ochorenie a mnoho z nich si vyžaduje revaskularizáciu. Revaskularizačná stratégia perkutánnou koronárnou intervenciou je v poslednej dekáde zlatým štandardom v starostlivosti o pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a duálna antiagregačná terapia je základom v redukcii rizika sekundárnych koronárných príhod a prevencii trombózy stentu. Takmer 5–10 % pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnou intervenciu má fibriláciu predsiení a väčšina z nich má okrem nutnosti duálnej antiagregačnej terapie aj jasnú indikáciu orálnej antikoagulačnej terapie v rámci prevencie ischemickej mozgovej príhody. Tripletná antitrombotická terapia, zahŕňajúca perorálne antikoagulans a duálnu antiagregačnú terapiu, podstatne zvyšuje riziko krvácania, a preto by mala byť individuálne prispôbena rizikovému profilu pacienta s efektívnym antitrombotickým účinkom a zároveň najnižším rizikom krvácania. Neexistuje však jediný terapeutický režim, ktorý by vyhovoval každému pacientovi, a preto rozhodnutie je prísne individuálne v súlade s platnými odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti.

Kľúčové slová

kombinovaná antiagregačná terapia – direktné orálne antikoagulancia – akútny koronárny syndróm – riziko krvácania

Summary

Apixaban in the context of antithrombotic therapy in patients after ACS – risk, but also benefit. Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, which prevalence increases significantly and it is independently associated with increased morbidity and mortality. Up to 40% of patients with atrial fibrillation have coronary atherosclerotic disease and many of them require revascularization. The revascularization strategy by percutaneous coronary intervention has been the gold standard in the care of patients with acute coronary syndrome in the last decade, and dual antiplatelet therapy is the basis for reducing the risk of secondary coronary events and preventing stent thrombosis. Almost 5–10% of patients undergoing percutaneous coronary intervention have atrial fibrillation, and most of them, in addition to the need for dual antiplatelet therapy, also have a clear indication for oral anticoagulant therapy as part of ischemic stroke prevention. Triplet antithrombotic therapy, including oral anticoagulants in the therapeutic dosage with dual antiplatelet therapy, significantly increases the risk of bleeding and therefore each patient should be approached individually according to his bleeding risk profile in order to achieve effective with as minimal risk of bleeding as possible. There is no universal approach, therefore each patient must be assessed individually taking into account recent recommendations of European Society of Cardiology.

Key words

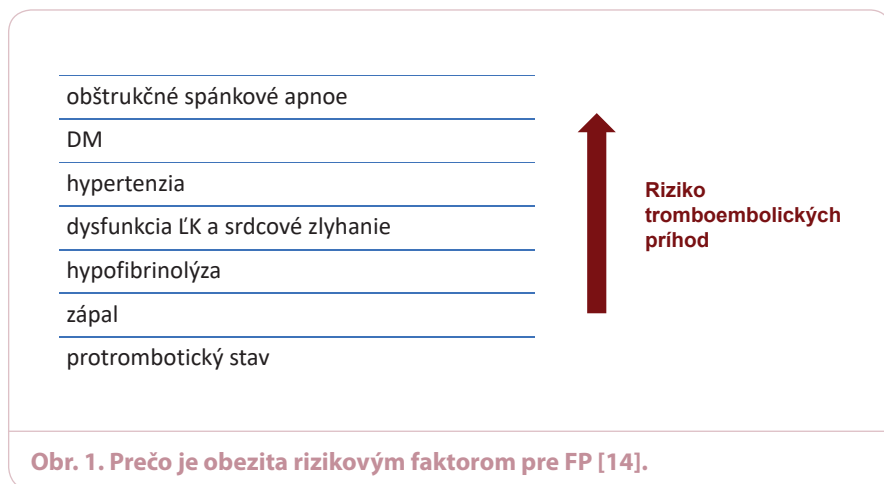
combined antithrombotic therapy – direct oral anticoagulants – atrial fibrillation – acute coronary syndrome – risk of bleeding

ÚVOD

Výskyt fibrilácie predsiení (FP) v teréne akútneho koronárneho syndrómu (AKS) variuje v rozmedzí od 2 do 23 %. Riziko novovzniknutej FP stúpa o 60–77 % u pacientov s akútnym infarktomyokardu (AIM), ale zároveň, FP ako taká, môže byť spojená s vyšším rizikom vzniku infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) alebo bez elevácie ST segmentu (NSTEMI). Celkovo 10–15 % pacientov s FP podstúpi perku-

tánnu koronárnou intervenciu (PKI). V observačných štúdiách pacienti s FP a AKS mali menšiu pravdepodobnosť, že dostanú primeranú antitrombotickú terapiu a budú mať väčšiu pravdepodobnosť nežiaducich účinkov ako pacienti s AKS bez FP [1]. Títo pacienti sú vo vysokom riziku ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP), recidívy koronárnej aterosklerotickej (AS) príhody, ich mortalita stúpa, duálna antiagregačná terapia (DAPT) nie je postačujúca a je

žiaduca tripletná antitrombotická terapia (TAT) zahŕňajúca aj orálnu antikoagulačnú terapiu (OAK). V súčasnosti je však dobre známe, že kombinácia antikoagulancií s DAPT významne zvyšuje riziko krvácania. Preto je všeobecne veľký záujem najst v tejto situácii optimálnu kombináciu antiagregačnej a antikoagulačnej liečby s cieľom znížiť riziko trombózy stentu, recidívy AIM a CMP a zároveň minimalizovať riziko krvácania [2].



ORÁLNA ANTIKOAGULAČNÁ TERAPIA U PACIENTOV S FP

Je známe, že patofyziológia CMP na podklade FP je komplexná a multifaktoriálna v dôsledku stagnácie krvi v predsieňach, expresii protrombotických faktorov na povrchu cievneho endotelu a systémovým prozápalovým účinkom [3]. Hoci tieto mechanizmy nie sú úplne preskúmané, je jasné, že antikoagulácia u pacientov s FP výrazne znižuje riziko ischemickej CMP, kým samotná single terapia kyselinou acetylsalicylovou (ASA), alebo v kombinácii s inhibítormi P2Y₁₂ (iP2Y₁₂), podstatne nebránia vzniku CMP u pacientov FP. K stratifikácii rizika CMP používame už dobre známe CHA₂DS₂-VASc skóre na základe platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC – European Society of Cardiology). U pacientov so skóre 1 pre mužov a skóre 2 pre ženy, môžeme zvážiť perorálnu antikoaguláciu (obzvlášť u obéznych pacientov, obr. 1), zatiaľ čo muži so skóre ≥ 2, alebo ženy so skóre ≥ 3, majú jasnú indikáciu k dlhodobej perorálnej antikoagulácii [1]. Je faktom, že aj náročnosť manažmentu terapie antagonistom vitamínu K (VKA) – warfarínom, viedla k vývoju nových priamych perorálnych antikoagulácií (DOAK – direktne orálne antikoagulanciá). V súčasnosti priamy inhibítor trombínu, dabigatran, a inhibítory faktoru Xa (rivaroxabán, apixabán a edoxabán) sú schválené na liečbu prevencie embolizačných príhod u pacientov s nevalvulárnou FP. Sú rovnako účinné ako war-

farín, zároveň znižujú riziko ischemickej CMP, intrakraniálneho krvácania a mortalitu v porovnaní s warfarínom. Ale najmä súvis s nižším rizikom krvácania aj u pacientov liečených súčasne single alebo duálnou antiagregačnou terapiou ich stavia do vedúcej pozície oproti warfarínu [4].

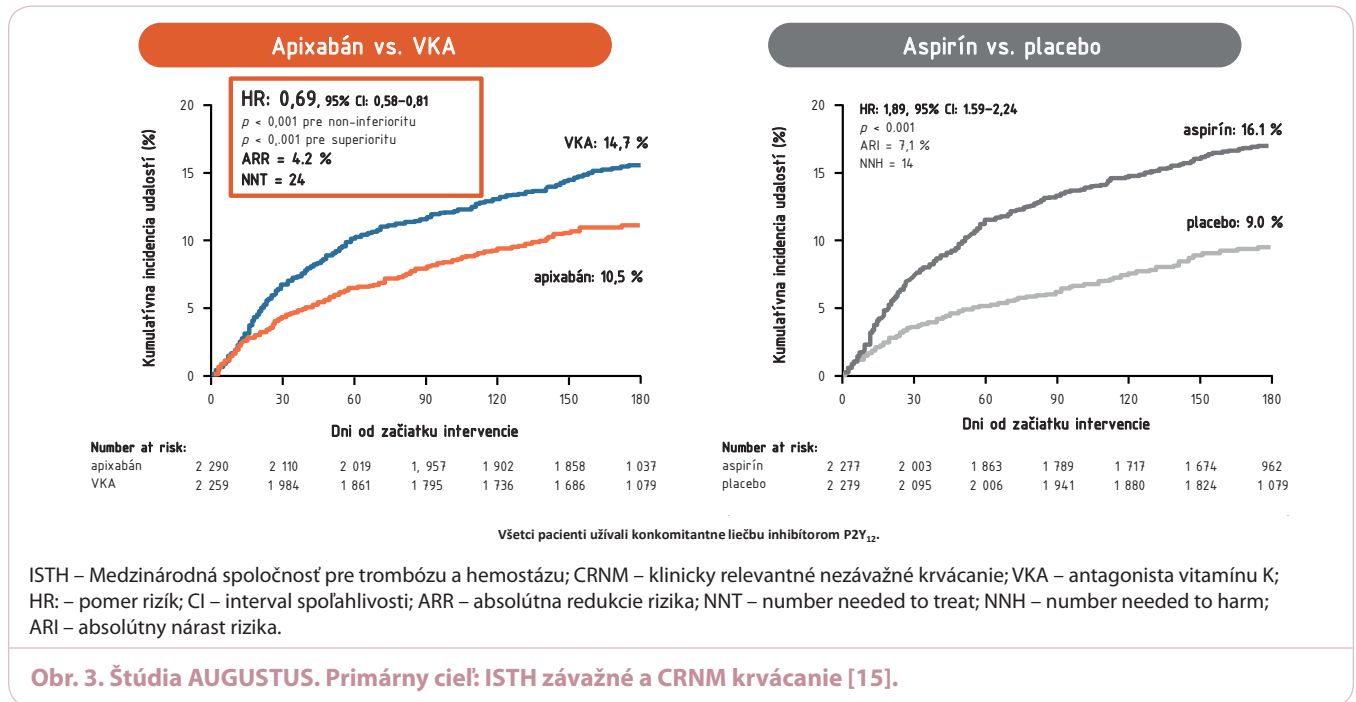
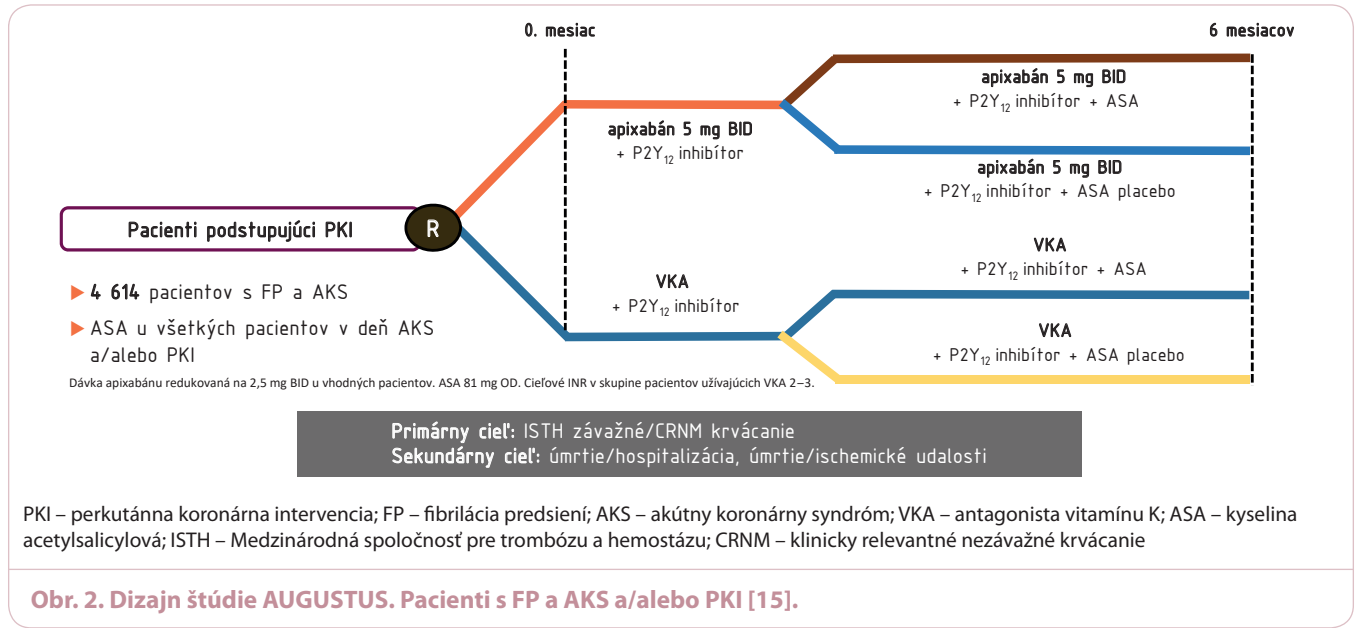
AKO KOMPLEXNE LIEČIť PACIENTA S FP A AKS

Komplexný pacient s FP a súčasne AKS, event. po PKI, si vyžaduje OAK v prevencii ischemickej CMP a zároveň antiagregačnú liečbu, aby sa predišlo ischemickým koronárnym udalostiam (najmä tromboze stentu). Kombinovaná antitrombotická liečba je väčšinou spojená s dvomi diagnózami – a to sú fibrilácia predsieni a určitá forma koronárnej alebo ischemickej choroby srdca. Existujú viaceré klinické scenáre, kedy potrebujeme kombináciu antikoagulačnej a antiagregačnej liečby u pacientov s týmito diagnózami:

1. pacient s FP a AKS (STEMI/NSTEMI alebo nestabilná angina pectoris) – odporúčaná je TAT, otázka je, na ako dlho?
2. pacient podstupuje elektívnu koronárnu intervenciu (PKI) – rozhodujeme sa medzi duálnou alebo tripletnou liečbou. Pri rozhodovaní o duálnej alebo tripletnéj antitrombotickej liečbe je nutné brať do úvahy mnohé okolnosti a rizikové faktory ako: riziko vzniku CMP (vyhodnoteného na základe CHA₂DS₂-VASc skóre), riziko krvácania (HAS-

-BLEED skóre), obličkové funkcie, vek, komorbidity.

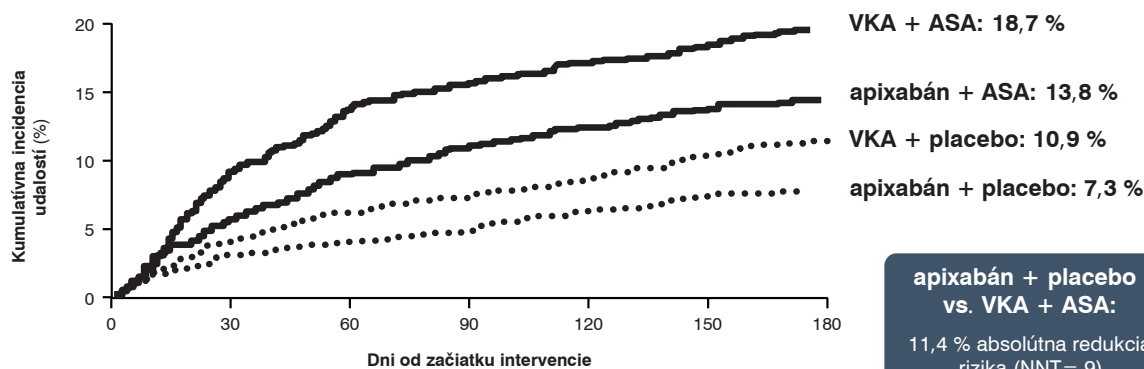
U pacientov s vysokým rizikom ischemických príhod je nutné zvoliť správnu dávku antiagregačnej liečby, vhodnú dĺžku trvania liečby aspirínom a iP2Y₁₂, aby sme eliminovali riziko ischemických príhod a zároveň riziko krvácania. U pacientov s FP a AKS riziko vzniku CMP a koronárných tromboembolických udalostí musí byť balansované k riziku závažného krvácania súvisiaceho s použitím kombinovanej TAT (antikoagulačná liečba + antiagregačná liečba pozostávajúca z iP2Y₁₂ a aspirínu). Najnovšie dôkazy z randomizovaných klinických skúšaní preukázali, že DOAK v kombinácii s antiagregačnou liečbou boli asociované so signifikantnou redukcii závažného a intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom. Duálna antitrombotická liečba (DAT) bez aspirínu bola taktiež bezpečnejšia v porovnaní s TAT. Bola však pozorovaná podobná miera MACE (major adverse cardiovascular events – závažných nežiaducich kardiovaskulárných udalostí) vo všetkých liečebných ramedách bez ohľadu na použitie alebo vynechanie aspirínu. Zdá sa, že významná redukcia závažného a intrakraniálneho krvácania je negatívne vyvažovaná rizikom koronárných ischemických udalostí, a to hlavne trombozy stentu. Prvá štúdia, ktorá sa venovala otázke kombinovanej antitrombotickej liečby, bola štúdia WOEST (2013), ktorá porovnávala na menšom súbore 573 pacientov, z ktorých 69 % malo FP, duálnu liečbu (warfarín + klopidogrel) oproti tripletnéj liečbe (warfarín + ASA + klopidogrel). Duálna liečba bola spojená s dvakrát nižšou mierou krvácania a celkovou mortalitou, s podobným výskytom tromboembolických príhod oproti tripletnéj liečbe. Problematike antitrombotickej liečby u pacientov s FP a AKS/PKI sa venovali nasledujúce randomizované klinické skúšania: PIONEER AF-PCI (s rivaroxabánom) s počtom pacientov 2 124, ktorej výsledky boli publikované v roku 2016. Ďalej štúdia RE-DUAL PCI (s dabigatrá-



nom) s počtom pacientov 2 725, ktorej výsledky boli publikované v roku 2017, AUGUSTUS (s apixabánom) s počtom pacientov 4 614, ktorej výsledky boli publikované v roku 2019, a štúdia ENTRUST AF-PCI (s edoxabánom) s počtom pacientov 1 506, ktorej výsledky boli publikované v roku 2020. Metaanalýza menovaných štúdií preukázala, že DAT, teda kombinácia DOAK s antiagregačnou liečbou, je bezpečnejšia a porovnateľne účinná ako TAT [5–8].

ŠTÚDIA AUGUSTUS
 Z pohľadu počtu pacientov $n = 4\ 600$ mala štúdia AUGUSTUS taký počet pacientov ako RE-DUAL PCI a PIONEER AF-PCI spolu. Primárny cieľ štúdie AUGUSTUS bol zameraný na bezpečnosť (vo všetkých ramenách).
 Pridaná hodnota štúdie AUGUSTUS spočívala v unikátnom 2×2 faktoriálnom dizajne, t. j. hodnotila najviac možností antitrombotických režimov u pacientov s fibriláciou predsiení a AKS/PKI

(obr. 2). Prvá hypotéza testovala, či je apixabán lepší ako VKA, bez ohľadu na sprievodnú protidoštičkovú liečbu (tá mohla byť single, alebo duálna). Druhá hypotéza testovala, čo spôsobí vynechanie aspirínu z kombinácie OAK + klopidogrel, bez ohľadu na to, či pacient užíva apixabán alebo VKA [5].
 Vo výsledkoch štúdie AUGUSTUS apixabán potvrdil non-inferioritu a aj superioritu oproti VKA, a bez ohľadu na sprievodnú protidoštičkovú liečbu



Štúdia AUGUSTUS nemala dostatočnú štatistickú silu pre porovnanie individuálnych cieľov pre apixabán + placebo a VKA + ASA

VKA – antagonist vitamínu K; NNT – number needed to treat

Obr. 4. Štúdia AUGUSTUS. Primárny cieľ: vzhľadom na kombináciu intervencie [15].

Cieľový ukazovateľ	Apixabán (n = 2 306)	VKA (n = 2 308)	HR (95% CI)
Úmrtie/ischemické udalosti (%)	6,7	7,1	0,93 (0,75–1,16)
Úmrtie (%)	3,3	3,2	1,03 (0,75–1,42)
KVS úmrtie (%)	2,5	2,3	1,05 (0,72–1,52)
CMP (%)	0,6	1,1	0,50 (0,26–0,97)
Infarkt myokardu (%)	3,1	3,5	0,89 (0,65–1,23)
Trombóza stentu (%)	0,6	0,8	0,77 (0,38–1,56)
Urgentná revaskularizácia (%)	1,7	1,9	0,90 (0,59–1,38)
Hospitalizácia (%)	22,5	26,3	0,83 (0,74–0,93)

HR – pomer rizik; KVS – kardiovaskulárny; CMP – cievna mozgová príhoda; CI – interval spoľahlivosti; VKA – antagonisty vitamínu K

Obr. 5. Štúdia AUGUSTUS. Cieľové ukazovatele – apixabán vs. VKA [15].

(iP2Y₁₂ alebo duálna liečba iP2Y₁₂ + ASA) redukoval výskyt prvého ISTH závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania o 31 %. Placebo oproti ASA potvrdilo superioritu bez ohľadu na sprievodnú liečbu (apixabán alebo VKA + iP2Y₁₂). ASA oproti placebo zvýšila výskyt prvého ISTH závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania o 89 % (obr. 3). Hoci štúdia AUGUSTUS nebola primárne dizajnovaná na porovnanie duálnej a tripletnej liečby, je z tohto porovnania zjavné, že najnižší výskyt krvácaní je na duál-

nej kombinácii apixabán + iP2Y₁₂ a najvyšší výskyt krvácaní je na tripletnej kombinácii VKA + iP2Y₁₂ + ASA. Duálna liečba apixabán + iP2Y₁₂ vs. TAT (VKA + iP2Y₁₂ + ASA) viedla k redukcii absolútného rizika o 11,4 % a redukcii relatívneho rizika o 61 % (obr. 4). Ak sa pozrieme na druhý sekundárny end-point, ktorým bola smrť alebo akékoľvek ischemické príhody, nebol medzi apixabánom a VKA významný rozdiel na pozadí sprievodnej liečby s iP2Y₁₂ +/- ASA. Javí sa, že apixabán mal o 7 % numericky menej týchto príhod a významne reduko-

val riziko CMP o 50 % oproti VKA a riziko hospitalizácií o 17 % (obr. 5). U pacientov s FP a nedávnym AKS liečeným konzervatívne alebo PKI, DAT s apixabánom a iP2Y₁₂ bez ASA, viedol k redukcii krvácania a menej častým hospitalizáciami, bez významného rozdielu vo výskyte ischemických príhod oproti DAT s VKA a iP2Y₁₂ alebo TAT s VKA, iP2Y₁₂ a ASA. **A teda v prípade DAT, kombinácia apixabán s iP2Y₁₂ bola efektívnejšia z hľadiska bezpečnosti v redukcii závažného krvácania v porovnaní s kombináciou warfarín a iP2Y₁₂** [5–8]. Aj z praxe je

Odporúčania 2019 ESC Guidelines pre diagnózu a manažment chronického koronárneho syndrómu	Trieda	Úroveň
Antitrombotická liečba u pacientov po PKI s CHKS a FP alebo inou indikáciou pre OAK		
Odporúča sa podávať peri-procedurálne ASA a klopidogrel pacientom počas PKI s implantáciou stentu.	I	C
Pacientom vhodným pre liečbu s NOAK sa odporúča podávať NOAK (apixabán 5 mg BID, dabigatrán 150 mg BID, edoxabán 60 mg OD alebo rivaroxabán 20 mg OD) prednostne pred podávaním VKA v kombinácii s protidoštičkovou liečbou.	I	A

PKI – perkutánna koronárna intervencia; CHKS – chronický koronárny syndróm; FP – fibrilácia predsieni; ASA – kyselina acetylsalicylová; PKI – perkutánna koronárna intervencia; NOAK – non-vitamín K dependentné orálne antikoagulanty; BID – dvakrát denne; OD – raz denne

Obr. 6. Antitrombotická liečba u pacientov po PKI s CHKS a FP [16].

dobre známe, že orálna antikoagulačná liečba je spájaná s vyšším rizikom gastrointestinálneho krvácania, ktoré je považované za závažnú komplikáciu liečby. V minulosti bola terapia kumarínmi-warfarínom asociovaná s vysokou mierou hospitalizácií, z ktorých až dve tretiny boli spájané s dôsledkami krvácania. Jedna tretina hospitalizácií po krvácaní pri terapii warfarínom bola práve v dôsledku gastrointestinálneho (GIT) krvácania a až takmer polovica z nich si vyžadovala intervenciu. Aj preto sa gastrointestinálne krvácanie považuje za Achillovu pätu DOAK. Je tomu ale tak u všetkých preparátov? V klinickej štúdii ARISTOTLE nebol apixabán asociovaný s nárastom GIT krvácania v porovnaní s warfarínom. Naopak dabigatrán 150 mg, rivaroxabán a edoxabán boli spájané s vyšším rizikom gastrointestinálneho krvácania [9,10]. Na základe uvedených údajov nemôžeme DOAK, z hľadiska tohto rizika paušalizovať, a preto **u pacientov s vysokým rizikom GIT krvácania by mal byť liekom prvej voľby apixabán 5 mg dvakrát denne** alebo dabigatrán 110 mg dvakrát denne.

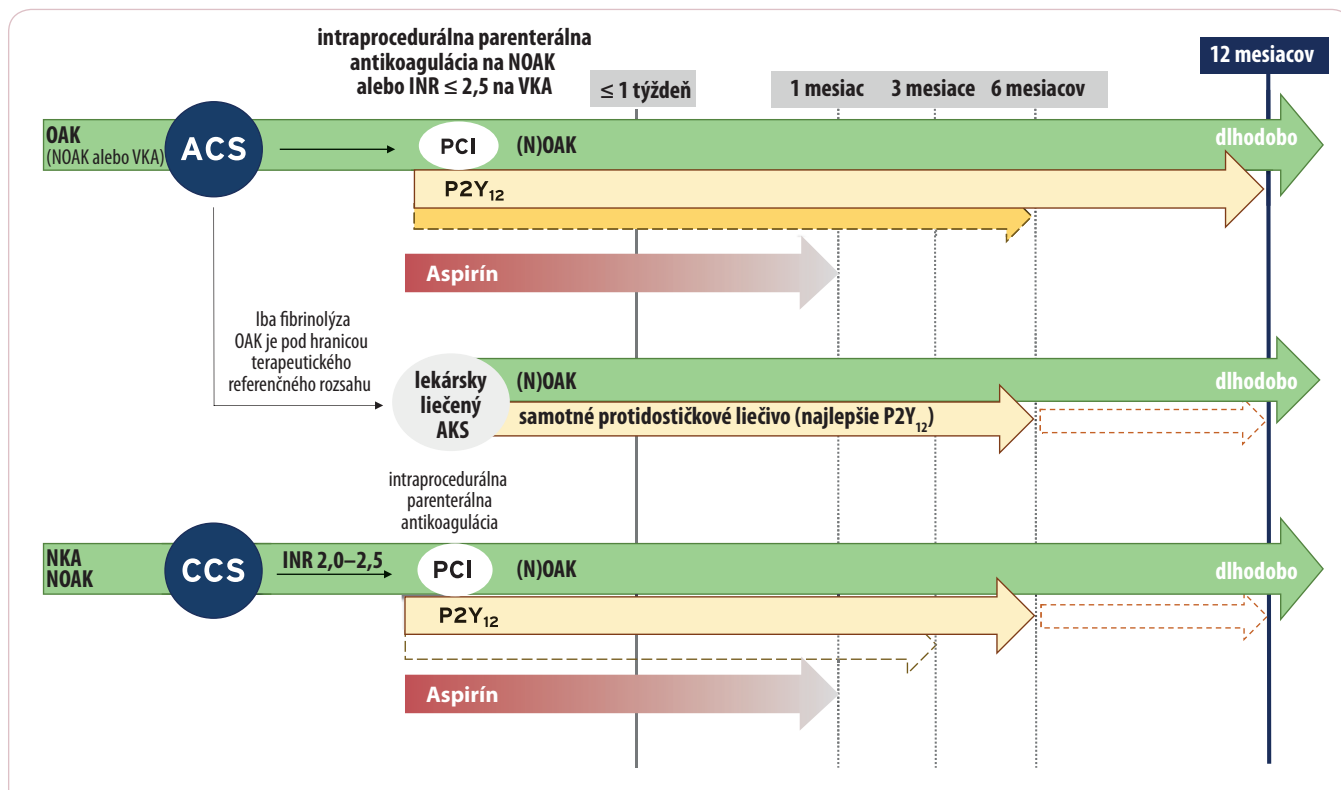
PERIPROCEDURÁLNY MANAŽMENT PACIENTOV S FP A PKI

V rámci manažmentu pacientov s FP podstupujúcich PKI, je odporúčané k zníženiu rizika krvácajúcich komplikácií, **preferovať radiálny arteriálny prístup** pred femorálnym. Vždy, ak je to

možné (t. j. elektívne/neemergentné koronárne intervencie), **DOAK by sa mal vysadiť minimálne 24 hodín pred PKI** (48 hodín u pacientov s renálnou insuficienciou na terapii dabigatránom – klírens kreatinínu < 50 ml/min). Dôvodom je zníženie rizika krvácania hlavne u pacientov, u ktorých bude nutné použiť femorálny vaskulárny prístup. U pacientov na terapii kumarínmi sa odporúča udržiavať medzinárodný normalizovaný priemer – international normalized ratio (INR) ≤ 2 v prípade radiálneho prístupu a INR $\leq 1,5$ v prípade femorálneho arteriálneho prístupu [11]. U pacientov s NSTEMI by sa mala liečba DOAK prerušiť 24 hodín pred PKI, ak je to možné. Ak si klinická situácia vyžaduje urgentnú revaskularizáciu (napr. STEMI), podľa klinických štúdií, aj neprerušovaná stratégia nie je spojená s vysokým rizikom krvácania alebo veľkými kardiovaskulárnymi príhodami v porovnaní s premostujúcou terapiou nízkomolekulárnym heparínom [12]. Počas samotnej PKI sa u pacientov s VKA odporúča parenterálne podanie nefrakcionovaného heparínu 30–50 U/kg, u pacientov na DOAK 70–100 U/kg bez ohľadu na užitie poslednej dávky DOAK. Parenterálne antiagregačné látky (kangrelor, event. inhibítor IIb/IIIa glykoproteínu) by mali byť vyhradené na podanie u vybraných pacientov s vysokým rizikom trombotických komplikácií, eventuálne v záchranných situáciách [13].

AKO DLHO LIEČIť PACIENTA KOMBINOVANOU TAT?

V posledných rokoch bolo publikovaných množstvo odporúčaní a konsenzuálnych dokumentov, ktoré sa venujú otázke kombinovanej antitrombotickej liečby. Pre nás sú kľúčové odporúčania ESC, konkrétne z roku 2019 pre manažment chronického koronárneho syndrómu (CHKS) a z roku 2020 pre manažment pacientov s FP. Zmeny v odporúčaní boli vždy spustené výsledkami nových klinických štúdií. V súlade s aktuálne platnými guidelines ESC pre CHKS sa odporúča podávať pacientom s FP alebo indikáciou pre OAK, peri-procedurálne ASA a klopidogrel počas PKI s implantáciou stentu (trieda I, úroveň C). V kontexte postprocedurálneho manažmentu u pacientov s FP, AKS, event. PKI alebo CHKS najnovšie dôkazy z randomizovaných klinických štúdií preukázali, že DOAK v kombinácii s protidoštičkovou liečbou boli asociované so signifikantnou redukciami závažného krvácania a intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom. DAT bez ASA bola taktiež bezpečnejšia v porovnaní s TAT. Na základe týchto údajov, nové ESC odporúčania hovoria **o použití DOAK pred VKA u všetkých pacientov vhodných na liečbu DOAK s FP a AKS, PKI alebo CHKS**. Pacientom vhodným pre liečbu s DOAK sa odporúča podávať DOAK (apixabán 5 mg 2x denne, dabigatrán 150 mg 1x denne, edoxabán 60 mg 1x denne alebo riva-



Obr. 7. Postprocedurálny manažment pacientov s AF a AKS/PKI [17].

Tab. 1. Vysoké riziko tromboembolickej príhody a vysoké riziko krvácania.

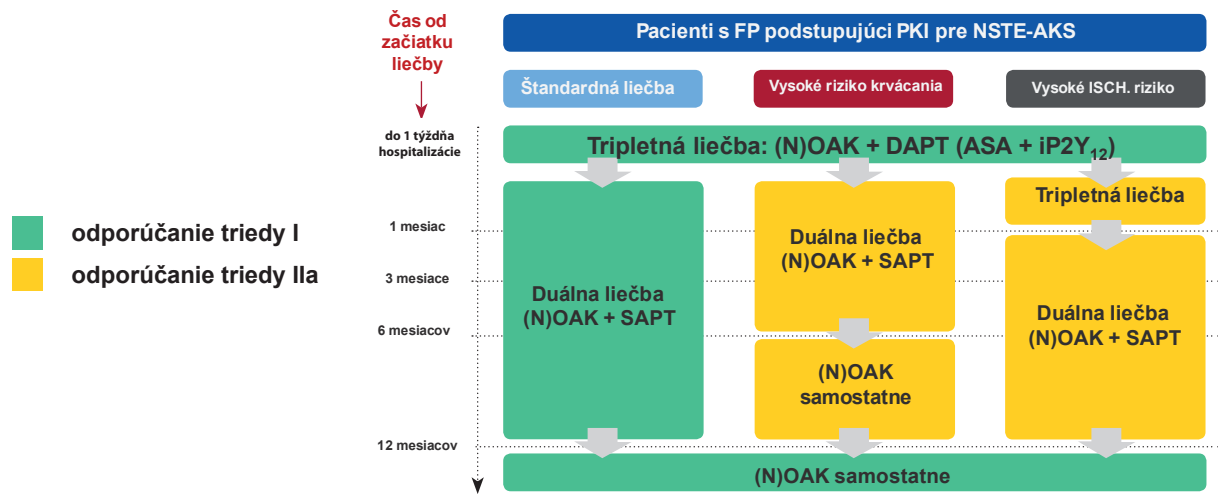
Vysoké riziko tromboembolickej príhody	Vysoké riziko krvácania
viaccievne koronárne AS postihnutie	nekontrolovaná artériová hypertenzia (systola >160 mmHg)
predchádzajúci/rekurentný AKS	abnormálne renálne a hepatálne funkcie
predchádzajúca trombóza stentu na DAPT	hemoragická CMP/intrakraniálne krvácanie
konkomitantné periférne artériové ochorenie	anamnéza krvácania alebo anémia hgb < 110 g/l
predčasné koronárne AS postihnutie (pred 45. rokom života alebo akcelerované AS postihnutie (nová závažná lézia v priebehu 2 rokov))	labilné INR (u pacientov s VKA)
periprocedurálne faktory (reziduálna disekcia, dĺžka stentu > 60 mm, multistenting ≥ 3stenty, ...), intervencia viacerých koronárnych ciev	vyšší vek (> 65 rokov)
komplexná revaskulariácia (stenting hlavného kmeňa ACS, stenting bifurkačných lézií > 2 stentami, intervencia CTO alebo poslednej priechodnej lézie)	lieková anamnéza (nadužívania NSAIDS), vyšší príjem alkoholu
diabetes mellitus vyžadujúci liečbu	
CKD (eGFR < 60 ml/min)	

ACS – arteria coronaria sinistra, AKS – akútny koronárny syndróm, AS – aterosklerotické, CTO – chronický kolateralizovaný uzáver (chronic total occlusion), CKD – chronické obličkové ochorenie (chronic kidney disease), CMP – cievna mozgová príhoda, DAPT – duálna anti-agregačná terapia (dual antiplatelet therapy), eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia (estimated glomerular filtration rate), INR – medzinárodný normalizovaný priemer (international normalized ratio), NSAIDS – nesteroidné antiflogistiká, VKA – antagonisti vit. K.

roxabán 20 mg 1× denne) prednostne pred podávaním VKA v kombinácii s protidoštičkovou liečbou (trieda I, úro-

veň A) (obr. 6) [12]. Pri použití iP2Y₁₂ by mal byť použitý preferenčne klopidogrel, keďže dostupné dôkazy sú nedo-

statočné pre iné iP2Y₁₂ (prasugrel a tika-grelor) v kombinácii s antikoagulačnou liečbou. Taktiež sa odporúča podanie



NSTEMI-ACS – akútny koronárny syndróm bez ST elevácie; AKS – akútny koronárny syndróm; FP – fibrilácia predsiení; PKI – perkutánna koronárna intervencia; NOAK – non-vitamin K dependentné orálne antikoagulanciá; DAPT – dualná protidoštičková liečba; ASA – kyselina acetylsalicylová; SAPT – jednozložková protidoštičková liečba

Obr. 8. Antitrombotická liečba u pacientov s NSTEMI-ACS s FP podstupujúcich PKI alebo medikamentóznou liečbu [18].

ASA po krátku dobu minimálne 1 týždňa, alebo do prepustenia pacienta, ktoré môže byť rozšírené po dobu 1 mesiaca u pacientov s vysokým trombotickým rizikom a prijateľným rizikom krvácania (tab. 1). DAT by sa mala podávať po dobu 6 až 12 mesiacov v závislosti od individuálneho profilu ischemického rizika a rizika krvácania pacienta, následne dĺžka antikoagulačnej liečby by mala byť doživotná.

U pacientov s vysokým rizikom krvácania (HAS-BLED \geq 3), rivaroxabán 15 mg 1× denne (eventuálne dabigatrán 110 mg 2× denne), by mal byť zvážený v preferencii pred rivaroxabánom 20 mg 1× denne (event. dabigatránom 150 mg 2× denne) počas trvania súbežného podávania single alebo DAPT pre zníženie rizika krvácania (trieda IIa, úroveň B). Pri apixabáne nie je zmienka o nutnosti redukcii dávky u pacientov s vysokým rizikom krvácania. Rozdiel v dĺžke trvania DAT, resp. TAT sa má zväžiť na základe rizika krvácania pacienta a na základe ischemického rizika (obr. 7, 8).

ZÁVER

Manažment pacientov s FP a AKS a/alebo PKI nie je jednoduchý a vyžaduje si individualizované rozhodovanie na základe kardioembolickeho rizika, rizika krvácania a ischemického, resp. trombotického rizika v súlade s aktuálne platnými odporúčaniami ESC. Na základe klinických štúdií DOAK v DAT liečbe poskytujú lepší bezpečnostný profil a porovnateľnú účinnosť v porovnaní s VKA v TAT. Štúdia AUGUSTUS preukázala výsledky priameho porovnania DOAK (apixabánu) a VKA a poskytla informácie, či zaradenie ASA do antitrombotickej liečby prináša benefit. Apixabán je jediný zástupca DOAK, ktorý v plnej dávke schválenej na prevenciu CMP u pacientov s FP a AKS a/alebo PKI preukázal významnú redukciu krvácaní oproti VKA a to bez ohľadu na sprievodnú protidoštičkovú liečbu a nezávisle od vynechania ASA. Dokonca na základe metaanalýz môžu niektoré skupiny pacientov profitovať z užívania apixabánu (pacienti s anamnézou krvácania z GITu, pacienti so stredne ťažkým až ťažkým obličkovým zlyhaním (> 15 ml/min).

Literatúra

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42, 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Gwyn J, Thomas M, Kirchhof P et al. Triple anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3(3): 157–162. doi: 10.1093/ehjcvp/pxv002.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819.
- Lopes R, 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.
- Gibson, MC, Mehran R, Bode Ch et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Under-

going PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.

7. Cannon Ch, Bhatt D, 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.

8. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (EN-TRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394(10206): 1335–1343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.

9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407–477, doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

10. 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.

11. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation under-

going percutaneous coronary intervention: a North American Perspective – 2018 Update. *Circulation* 2018; 138(5): 527–536. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.118.034722.

12. Kowalewski M, Suwalski P, Raffa GM et al. Meta-analysis of uninterrupted as compared to interrupted oral anticoagulation with or without bridging in patients undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016; 223: 186–194. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.089.

13. Capodanno D, Milluzzo RP, Angiolillo DJ et al. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019; 13: 1753944719893274. doi: 10.1177/1753944719893274.

14. Deitelzweig S et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAf Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1633. doi: 10.3390/jcm9061633.

15. Lopes RD, Heizer G, Aronson R. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380(16): 1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.

16. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

17. Kotalczyk A, Lip GY, Calkins H. The 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021; 10(2): 65–67. doi: 10.15420/aer.2021.07.

18. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42(14): 1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

Autorka článku nedeklarovala žiaden konflikt záujmov.

MUDr. Lucia Fialková
Kardiocentrum Nitra, s.r.o.
lucia.fialkova@kcnr.sk