

# NOVÉ ANTIKOAGULANCIA A ICH VÝZNAM U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ A RIZIKOM CIEVNEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

Doc. MUDr. Ján Kmec, PhD.

Kardiocentrum FNSP J.A. Reimana Prešov, FZO PU, Prešov

*Fibrilácia predsiení je najrozšírenejšou srdcovou arytmiou, ktorá súvisí s 5-násobným zvýšením rizika mozgovej príhody. Zhodnotenie rizika tromboembolizmu oproti riziku krvácania pri antitrombotickej liečbe je v praxi kritickým krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach. Limitácie warfarínu vyzývajú k zavedeniu nových orálnych antikoagulancií, ktoré sú v súčasnej dobe zamerané na inhibíciu trombínu (dabigatran etexilát) a faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Z hľadiska primárneho endpointu (mozgová príhoda alebo systémová embolizácia) všetky štyri nové orálne antikoagulancia ukázali noninferioritu v porovnaní s warfarínom, ale hladina významnosti pre superioritu bola dosiahnutá len pri apixabane a dabigatrane v dávke 2 x 150 mg. Z bezpečnostného hľadiska všetky nové antikoagulancia signifikantne znižovali incidenciu hemoragickej mozgovej príhody a intrakraniálnej hemorágie. Superioritu vo výskyte závažných krvácaní oproti warfarínu potvrdili jedine apixaban a dabigatran 110 mg.*

## ÚVOD

Fibrilácia predsiení (FP) je najrozšírenejšou srdcovou arytmiou<sup>1</sup>. Jej prevalencia vo všeobecnej populácii v krajinách rozvinutého sveta je približne 1,5 – 2 % a zvyšuje sa na 17,8 % u jedincov starších ako 85 rokov. Arytmia ja združená s 5-násobným zvýšením rizika mozgovej príhody (MP), 3-násobnou zvýšenou incidenciou kongestívneho srdcového zlyhávania (SZ) a s vyššou mortalitou (u neliečených pacientov je 30-dňová mortalita 24 %)<sup>1,2,3</sup>. MP združené s FP majú vysokú rekurenciu a najhoršie prežívanie. Rozhodnutie o užívaní antitrombotík v prevencii MP u pacientov s FP vyžaduje posúdenie individuálneho rizika pacienta pre MP s pravdepodobnosťou krvácania pri antitrombotickej liečbe. Zhodnotenie tohto rizika je v praxi kritickým krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach. Jednoduchou stratifikačnou schémou pre zhodnotenie rizika MP u pacientov s FP je CHADS<sub>2</sub> skóre (tabuľka 1); rozšírenou schémou je CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre (tabuľka 1), ktorá zahŕňa prídavné rizikové faktory, vrátane veku od 65 do 74 rokov a vaskulárne ochorenie. Pre stratifikáciu rizika krvácania u antikoagulovaných pacientov Európska kardiologická spoločnosť (EKS) odporúča používanie HAS-BLED skóre (tabuľka 1). Zvýšené HAS-BLED skóre dobre koreluje s rizikom krvácania<sup>4</sup>.

## ANTIKOAGULANCIA

Až donedávna boli k dispozícii ako orálne aktívne antikoagulancia len antagonisti vitamínu K (AVK)<sup>5</sup>. AVK sú vysoko efektívne u pacientov s FP v prevencii MP, hlavne ischemickej etiológie, a spôsobujú v porovnaní s placebom 64 % redukciiu rizika MP a 37 % redukciiu rizika v porovnaní s protidoštičkovou liečbou<sup>6</sup>. Limitácie AVK – warfarínu (časté monitorovanie, úzke terapeutické okno, pomaly začiatok a ukončenie účinnosti, dlhý polčas rozpadu, početné liekové a potravinové interakcie, existujúci genetický polymorfizmus, nepredvídateľná farmakodynamika a farmakokinetika) spôsobujú, že táto liečba je problematická, a to zapríčiňuje, že len asi polovica vhodných pacientov je v skutočnosti touto liečbou liečená<sup>1</sup>. Klinicky životaschopné alternatívy k warfarínu – nové antikoagulancia, musia byť samozrejme bezpečné a dobre tolerované, s nízkou frekvenciou a závažnosťou nežiaducich účinkov<sup>7</sup>. Limitácie AVK vyzývali k zavedeniu nových orálnych antikoagulancií (NOAC), ktoré sú zamerané na trombín (FIIa) a faktor Xa (FXa), kľúčové enzýmy koagulačnej kaskády (obrázok 1). Priame inhibítory trombínu (gatran) sa viažu na trombín a zabráňujú jeho schopnosti konvertovať fibrinogén na fibrín. Na rozdiel od nepriamych inhibítorov trombínu, ako je heparín, priame inhibítory trombínu inhibujú nielen voľný trombín, ale tiež trombín viazaný na fibrín. V súčasnosti len dabigatran etexilát má

CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	HAS-BLED
Congestive heart failure (Kongestívne SZ) 1 bod	Congestive heart failure/left ventricular dysfunction* (Kongestívne SZ/dysfunkcia EK) 1 bod	Hypertension† (Artériová hypertenzia) 1 bod
Hypertension (Artériová hypertenzia) 1 bod	Hypertension (Artériová hypertenzia) 1 bod	Abnormal renal‡ or liver§ function Abnormálne renálne alebo hepatálne funkcie (1 bod pre každú)
Age ≥75 y (Vek ≥ 75 rokov) 1 bod	Age ≥75 y (Vek ≥ 75 rokov) 2 body	Stroke (Mozgová príhoda) 1 bod
Diabetes mellitus (Diabetes mellitus) 1 bod	Diabetes mellitus 1 bod (Diabetes mellitus)	Bleeding history or predisposition + (Anamnéza krvácania alebo predispozícia) 1 bod
Stroke (Mozgová príhoda) 2 body	Stroke/TIA/thromboembolism (MP/TIA tromboembolizmus) 2 body	Labile INR (Labilné INR) 1 bod
	Vascular disease# (Vaskulárne ochorenie) 1 bod	Elderly (age ≥75 y) (Starší vek ≥ 75 rokov) 1 bod
	Age 65–74 y (Vek 65 – 74 rokov) 1 bod	Drugs or alcohol** (Liek alebo alkohol) (1 bod pre každú)
	Sex category (ie, female sex) (Pohlavie) (napr. ženské) 1 bod	
<b>Maximum: 6 bodov</b>	<b>Maximum: 9 bodov</b>	<b>Maximum: 9 bodov</b>

Tabuľka 1. CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a HAS-BLED rizikové faktory a skórovacie schémy<sup>4</sup>.

Legenda: CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a HAS-BLED – akronymy anglických slov nezávislých rizikových faktorov, INR – international normalized ratio, TIA - tranzitórny ischemický atak, \* EF ľavej komory ≤ 40 %, # – predošlý srdcový infarkt, periférne artériové ochorenie a/alebo plaky v aorte, \*\* sprievodné užívanie aspirínu, nesteroidových protizápalových liekov alebo alkoholu > 20 U/ týždeň, † - očakávaný čas v terapeutickej rozpätí < 60 %, ‡ - systolický krvný tlak > 160 mmHg, § - chronická dialýza, transplantácia obličiek alebo sérový kreatinín >200 umol/L, § - chronické hepatálne ochorenie (napr cirhóza) alebo bilirubín > 2-násobok horného limitu normálnych hodnôt alebo sérové transaminázy > 3-násobok horného limitu normálnych hodnôt, + predchádzajúce krvácanie vyžadujúce hospitalizáciu alebo spôsobujúce pokles hemoglobínu > 2 g/l a/alebo vyžadujúce transfúziu krvi alebo predispozícia ku krvácaniu, ako sú hemoragické diatézy alebo anémia.



	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Veľkosť vzorky	18 113	14 264	18 201	21 107
Nová liečba a dávky	Dabigatran 110 mg 2x denne Dabigatran 150 mg 2x denne	Rivaroxaban 20 mg 1x denne *15 mg 1x denne	Apixaban 5 mg 2 x denne **2,5 mg 2x denne	Edoxaban 30 mg 1 x denne Edoxaban 60 mg 1 x denne
Upravované dávky	Nie	Pri randomizácii	Pri randomizácii	Počas štúdie
Dizajn	Noninferiorita PROBE	Noninferiorita Dvojito zaslepená	Noninferiorita Dvojito zaslepená	Noninferiorita Dvojito zaslepená
Pacienti	CHADS2 skóre ≥ 1	CHADS2 skóre ≥ 2	CHADS2 skóre ≥ 1	CHADS2 skóre ≥ 2
Primárny cieľ	MP a SE	MP a SE	MP a SE	MP a SE
Bezpečnostný cieľ	Veľké krvácania	Veľké krvácania	Veľké krvácania	Veľké krvácania

**Tabuľka 2.** Prehľad charakteristík klinických štúdií nových orálnych antikoagulancií v porovnaní s warfarínom u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (upravené podľa 5).

Legenda: MP- mozgová príhoda, SE – systémová embolizácia

\*pre pacientov s CL<sub>Cr</sub> od 30 do 49 ml/min.)

\*\*u pacientov s najmenej dvoma nasledujúcimi kritériami: vek ≥80 rokov, hmotnosťou ≤ 60 kg alebo sérovou hladinou kreatinínu ≥ 133 umol/l)

ukončenú III. fázu klinického skúšania pre zhodnotenie prevencie MP u pacientov s FP. V súčasnosti je vyvíjaný veľký počet látok pre priame ovplyvnenie faktora Xa (priame inhibítory faktora Xa, xabany), z ktorých väčšina je orálne aktívna. Len tri z nich apixaban, rivaroxaban, edoxaban majú ukončenú III. fázu klinického skúšania pre prevenciu MP u pacientov s FP<sup>5</sup>. Výber orálnej antikoagulačnej liečby pre prevenciu MP pri FP je znázornený na obrázku 2.

### NOVÉ ANTIKOAGULACIÁ

**Dabigatran etexilát** je tzv. prodrug perorálneho priameho inhibítora trombínu dabigatranu, ktorý sa priamo a reverzne viaže na katalytické miesto trombínu. Antikoagulačné účinky dabigatranu nastupujú veľmi rýchlo a pretrvávajú počas 24 hodín. Súčasné podávanie dabigatranu s jedlom nemá vplyv na jeho biologickú dostupnosť, ale spomaľuje absorpciu. Vstrebávanie dabigatranu je ovplyvnené aktivitou transportného systému glykoproteínu P (P-gp) v membránach enterocytov. Vylučovanie dabigatranu prebieha prevažne (až 80 %) renálnou cestou. U pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou je dabigatran kontraindikovaný. Výhodou dabigatranu je, že nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450. Riziko potravinových a liekových interakcií je preto pomerne nízke. Monitorovanie účinku dabigatranu nie je nutné. Doterajšie skúsenosti svedčia preto, že dabigatran etexilát je bezpečný liek. Frekvencia klinicky závažnejších krvácaní je nízka (pod 2 %). Medzi ďalšie nežiaduce účinky patria gastrointestinálne obtiaže (dyspepsia, nauzea, bolesti brucha, hnačka a ďalšie nešpecifické abdominálne obtiaže; hepatálna toxicita nebola dokázaná) a hypersenzitívnosť, ktorá je vzácna a vyskytuje sa u menej ako 0,1 % pacientov. U pacientov s FP sa liek podáva 2-krát denne<sup>8,5,2,9</sup>.

**Rivaroxaban** je vysoko selektívny reverzibilný priamy orálny inhibítor FXa, ktorý sa po orálnom podaní rýchlo vstrebáva, s maximom koncentrácie od 2 do 4 hodín. Je-

ho biologická dostupnosť sa zvyšuje pri podávaní spolu s potravou, preto sa odporúča užívať liek spolu s potravou. Asi tretina lieku je vylučovaná renálne, dve tretiny sú metabolizované. Liek sa neodporúča užívať u pacientov s CL<sub>Cr</sub> <15 ml/min. Liek je metabolizovaný v pečeni enzýmami cytochrómu P450, a preto nie je odporúčaný u pacientov, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4 a P-gp, ako sú azolové antimykotiká a inhibítory HIV proteáz. U pacientov s FP sa liek podáva 20mg 1-krát denne (u pacientov so stredne závažnou renálnou insuficienciou: CL<sub>Cr</sub> 30–49 ml/min. 15 mg 1-krát denne). Monitorovanie účinku rivaroxabanu nie je nutné<sup>10,5</sup>.

**Apixaban** je vysoko selektívny, reverzibilný priamy inhibítor FXa. Maximálna plazmatická koncentrácia po orálnom podaní sa dosiahne v 3 – 4 hodinách. Apixaban sa podáva vo všetkých indikáciách 2-krát denne, približne 25 % podanej dávky je vylúčená v nezmenenej forme močom. Apixaban sa neodporúča u pacientov so závažne poškodenými reálnymi funkciami (CL<sub>Cr</sub> <15 ml/min.). Pre prevenciu MP u pacientov s FP je obvyklá odporúčaná dávka apixabanu 5 mg 2-krát denne; dávka 2,5mg 2-krát denne je odporúčaná u pacientov s ≥2 nasledujúcimi kritériami: vek ≥ 80 rokov, hmotnosť < 60 kg alebo hladina sérového kreatinínu ≥ 133 umol/l<sup>3</sup>.

**Edoxaban** je tiež orálny selektívny priamy inhibítor FXa. Vrchol plazmatickej koncentrácie po orálnom podaní sa dosiahne v 1. až 3. hodine. Jeho absorpcia nie je ovplyvňovaná potravou, asi 50 % absorbovaného lieku sa vylúči v nezmenenej forme močom. Liek je metabolizovaný v < 4 % v pečeni cestou závislou od CYP3A4. U pacientov s CL<sub>Cr</sub> od 30 do 50 ml/min, s hmotnosťou ≤60 kg a u tých, ktorí užívajú silné inhibítory glykoproteínu P (P-gp) (ako sú verapamil, chinidín alebo dronedarón), je zvýšená expozícia lieku a títo pacienti vyžadujú užívanie polovičných dávok edoxabanu. V súčasnej dobe nie sú pre žiadne z NOAC špecifické reverzné látky alebo antidotá<sup>5,11</sup>.

### CHRAKTERISTIKA A VÝSLEDKY KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ NOVÝCH ORÁLNYCH ANTIKOAGULACIÍ V PREVENCIÍ TROMBOEMBOLIZMU U PACIENTOV S FIBRILÁCIU PREDSIENÍ

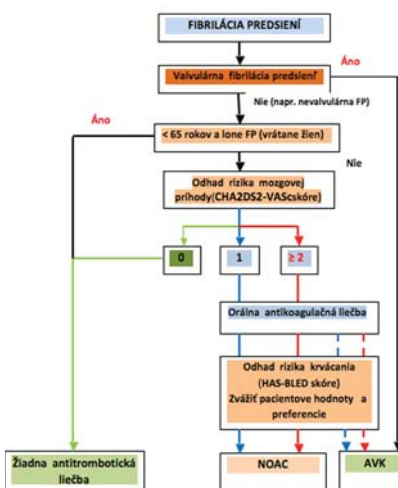
Účinnosť a bezpečnosť nových antikoagulancií oproti AVK (warfarín) bola zhodnotená v štyroch klinických štúdiách: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anti-coagulant therapy with dabigatran etexilate)<sup>12,13</sup>, ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)<sup>14</sup>, ARISTOTLE (Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)<sup>15</sup> a ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction-48)<sup>16</sup>. Prehľad charakteristík jednotlivých klinických štúdií NOAC v porovnaní s warfarínom u pacientov s nevalvulárnou FP je uvedený v tabuľke 2.

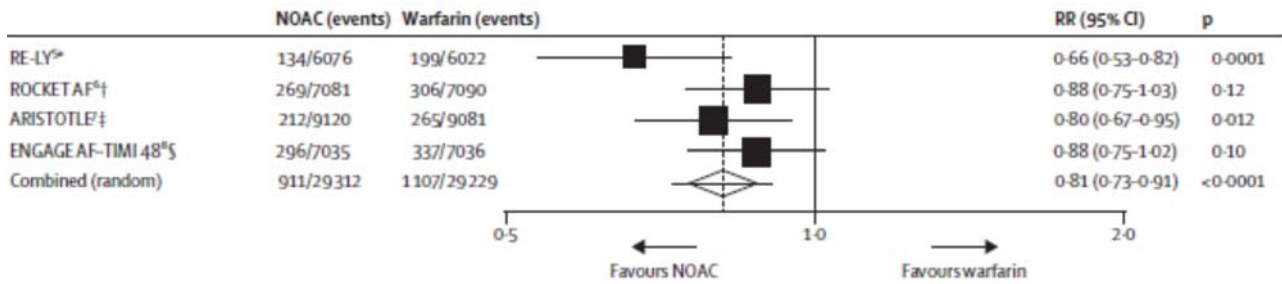
Štúdia RE-LY: prospektívna, randomizovaná open-label klinická štúdia (fáza III), ktorá porovnávala dve zaslepené dávky dabigatran etexilátu (110 mg 2 x denne alebo 150 mg 2x denne) s otvorenými (open-label), upravovanými dávkami warfarínu, ktorých cieľom bolo dosiahnuť INR od 2,0 do 3,0. Do štúdie bolo za-

**Obrázok 2.**

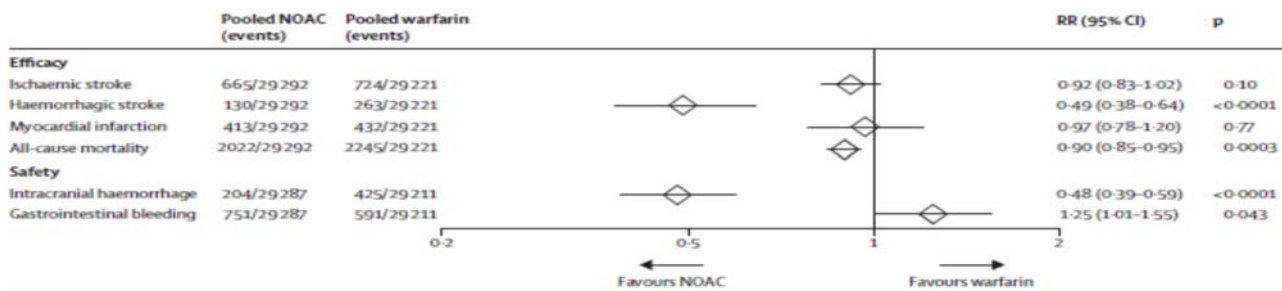
Výber antikoagulancií<sup>2</sup>

Protidoštičková liečba aspirín plus klopidogrel, alebo menej účinná - samotný aspirín - by sa mala zvážiť u pacientov, ktorí odmietajú akúkoľvek orálnu antikoagulačnú liečbu, alebo nemôžu tolerovať antikoagulanciá z dôvodu, ktorý nesúvisí s krvácaním. Ak sú prítomné kontraindikácie k orálnej antikoagulačnej liečbe alebo k protidoštičkovej liečbe, má sa zvážiť oklúzia, uzáver alebo excízia uška ľavej predsieni.

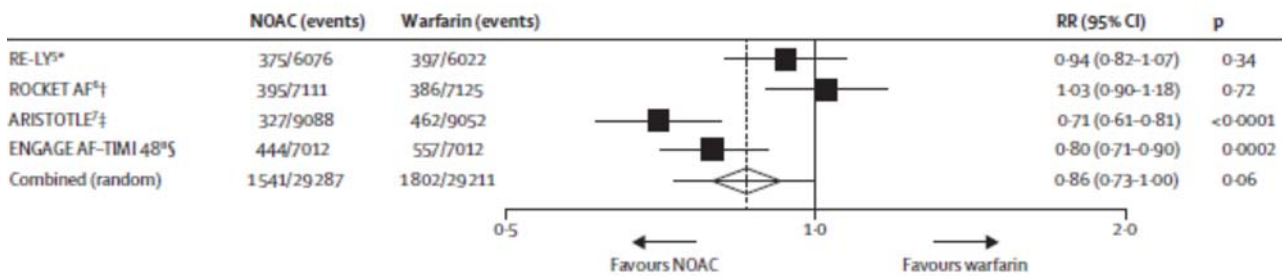




**Obrazok 3.** Porovnanie účinnosti (výskyt mozgových príhod a systémových embolizácií) vysokých dávok NOAC s warfarínom<sup>18</sup>  
 Legenda: NOAC: nové orálne antikoagulačná



**Obrazok 4.** Vysoko dávkovaný režim NOAC. Sekundárne endpointy - účinnosť a bezpečnosť<sup>18</sup>



**Obrazok 5.** Vysoko dávkovaný režim NOAC. Veľké krvácania<sup>18</sup>

hrnutých 18 113 pacientov s nevalvulárnou FP a s najmenej jedným rizikovým faktorom pre MP (anamnéza prekonanej MP/TIA alebo systémovej embolizácie, ejekčná frakcia ľavej komory < 40 %, alebo príznaky SZ triedy II - NYHA, vek ≥ 75 rokov, vek ≥ 65 rokov a aspoň jeden z nasledujúcich ďalších rizikových faktorov: diabetes mellitus, ischemická choroba srdca alebo arteriálna hypertenzia). Medián trvania liečby bol 2 roky. Pre pacientov liečených warfarínom bol priemerný čas v terapeutickom rozmedzí 64 % a medián 67 % (tabuľka 2). Výsledky štúdie poukázali na redukciu primárneho endpointu (MP alebo systémová embolizácia (SE)) z 1,7 %/rok vo warfarínovej skupine na 1,54 %/rok v 110mg dabigatranovej skupine (p < 0,001, pre noninferioritu) a na 1,11%/rok v 150 mg dabigatranovej skupine (p<0,001, pre superioritu). Dabigatran 150 mg dvakrát denne viedol k významnému zníženiu ako ischemickej tak aj hemoragickej MP. Výskyt veľkého krvácania bol 3,57 %/rok vo warfarínovej skupine oproti 2,87 %/rok v dabigatran 110mg skupine (p=0,003) a 3,32 %/rok v dabigatran 150 mg skupine (p=0,31). Výskyt hemoragických MP a intrakraniálneho krvácania bol nižší v oboch dabigatranových skupinách (ročný výskyt intrakraniálneho krvácania: 0,1% pri dabigatrane 110 mg a 150 mg vs. 0,4 % pri warfaríne; p<0,001). Gastrointestinálne krvácanie bolo zvýšené z 1,0 %/rok pri warfaríne na 1,5 %/rok pri dabigatrane 150 mg (p<0,001). Zaznamenané bolo nesignifikantné zvýšenie výskytu srdcového infarktu v oboch dabigatranových ramenách a celková mortalita bola 4,13 %/rok vo warfarínovej skupine v porovnaní s 3,75 %/rok v dabigatran 110 mg skupine (p = 0,13) a 3,64 %/rok v dabigatran 150 mg skupine (p = 0,051)<sup>12, 13, 5, 2</sup>. Štúdia RELY-ABLE (Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation) poskytu-

je prídavné bezpečnostné informácie dabigatranu pre veľkú kohortu pacientov pokračujúcich v rovnakých dávkach dabigatranu, aké im boli pridelené v štúdiu RE-LY počas 2,3 roka trvajúcej prídavnej liečby (celkovo priemerná sledovaná perióda bola 4,3 roka). Počas prídavnej 2,3 roka trvajúcej liečby výskyt závažných udalostí nebol v rozpore s ich výskytom zisteným počas štúdie RE-LY. Pri porovnaní 2 dávok dabigatranu v štúdiu RELY-ABLE nebola zistená signifikantná diferenciacia vo výskyte MP alebo mortality, ale bol zistený vyšší výskyt závažného krvácania pri vyšších dávkach dabigatranu. Medzi oboma dávkami dabigatranu nebola zistená diferenciacia v čistom klinickom benefite, ktorý bol hodnotený ako kompozitný cieľ pozostávajúci z MP, krvácania a úmrtia<sup>17</sup>.

Štúdia ROCKET-AF zahrnuje pacientov s nevalvulárnou FP s vysokým rizikom pre MP, ako o tom svedčí CHADS2 skóre ≥ 2. Táto štúdia randomizovala 14 264 pacientov k dvojito- zaslepenej liečbe, buď k rivaroxabanu 20 mg 1 x denne (15 mg denne pre pacientov s CL<sub>Cr</sub> od 30 do 49 ml/min), alebo k warfarínu. Populácia štúdie bola vo vyššom riziku pre MP než vo väčšine ostatných štúdií s FP, s priemerným CHADS2 skóre 3,5. Priemerný čas v terapeutickom rozmedzí bol 55 % a median 58 %, čo bolo nižšie ako v ostatných štúdiách. Štúdia bola vedená príhodami a ukončená po približne 2 rokoch sledovania. Primárny endpoint (MP alebo SE) demonštroval noninferioritu rivaroxabanu oproti warfarínu. Ročný výskyt MP a systémovej embolizácie bol 2,12 % v rivaroxabanovej skupine a 2,42 % vo warfarínovej skupine (p<0,001 pre noninferioritu a p=0,117 pre superioritu), ale štúdia nedokázala redukciu ischemickej MP. Celková mortalita bola 4,5 % v rivaroxabanovej skupine a 4,9 % vo warfarínovej skupine (p = 0,15).





Odporúčania na prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení – nové antikoagulanciá	T	HD
NOAC – priame inhibítory trombínu (dabigatran) alebo orálne inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, apixaban) odporúčajú sa u pacientov s FP, u ktorých je odporúčaná OAL, nemôžu byť použité upravované dávky AVK, sú ťažkosťami v udržaní terapeutickú úroveň antikoagulácie, očakávajú sa nežiaduce účinky AVK alebo je neschopnosť zúčastňovať sa na monitoringu INR alebo ho vykonávať.	I	B
Ak sú odporúčané OAK, jedno z NOAC, priame inhibítory trombínu (dabigatran) alebo orálne inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, apixaban), malo by sa zväziť pre väčšinu pacientov s nevalvulárnou FP na základe čistého klinického prínosu skôr ako upravované dávky AVK (INR 2-3).	IIa	A
Ak sa odporúča dabigatran, pre väčšinu pacientov má sa zväziť dávka 2x 150 mg/deň v preferencii k dávke 2x 110mg/deň, druhá dávka je odporúčaná u: starších pacientov, vek >80, konkomitantného užívania ovplyvňujúcich sa liekov (napr. verapamil), vysokého rizika krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3), stredne závažného renálneho poškodenia (CL <sub>Cr</sub> 30-49ml/min.).	IIa	B
Ak sa používa rivaroxabán, pre väčšinu pacientov má sa zväziť dávka 20 mg jedenkrát denne v preferencii k dávke 15 mg jedenkrát denne, druhá dávka je odporúčaná pri vysokom riziku krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3) a stredne závažnom renálnom poškodení (CL <sub>Cr</sub> 30-49ml/min.).	IIa	C
U pacientov po začatí liečby novými antikoagulanciami odporúča sa základne/prvotné a následné pravidelné zhodnotenie renálnych funkcií (CL <sub>Cr</sub> ). Zhodnotenie by sa malo vykonať každoročne, častejšie u pacientov so stredne závažným renálnym poškodením, kde CL <sub>Cr</sub> má byť zhodnotené 2 – 3-krát ročne.	IIa	B
U pacientov so závažným renálnym poškodením (CL <sub>Cr</sub> <30 ml/min.) nové antikoagulanciá (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) sa neodporúčajú.	III	A

**Taľbka 3.** Odporúčania pre prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení – nové antikoagulanciá<sup>2</sup>

*Legenda:* NOAC: nové antikoagulanciá, OAL: orálna antikoagulačná liečba, FP: fibrilácia predsiení, AVK: antagonisty vitamínu K, INR: International Normalized Ratio, T: trieda, HD: hladina dôkazov, CL<sub>Cr</sub>: klirens kreatinínu.

*Poznámka:* V súhrne charakteristických vlastností lieku, na rozdiel od Odporúčaní ESC, je dávka dabigatranu 2 x 150 mg odporúčaná aj u pacientov s miernym (CL<sub>Cr</sub> ≤ 80 ml/min.) a stredne ťažkým (CL<sub>Cr</sub> 30 - 50 ml/min.) poškodením funkcie obličiek; apixaban a rivaroxaban sa neodporúčajú u pacientov s CL<sub>Cr</sub> <15/ml/min.).

Ročný výskyt veľkých krvácaní bol 3,60 % v rivaroxabanovej skupine a 3,45 % vo warfarínovej skupine (p = 0,58). Veľkých krvácaní z gastrointestinálneho traktu bolo viac v rivaroxabanovej skupine (3,2 %) v porovnaní s warfarínovou skupinou (2,2 %, p<0,001). Pri rivaroxabane oproti warfarínu bol zaznamenaný nižší výskyt intrakraniálneho krvácania (0,5 %/rok vs. 0,7 %/rok; p = 0,02) a tým nižší výskyt fatálnych krvácačových príhod (0,2 %/rok vs. 0,5 %/rok; p = 0,003). Štúdia dokázala, že u pacientov s nevalvulárnou FP, ktorí sú vo vysokom riziku MP, rivaroxaban bol noninferiorný v porovnaní s warfarínom, pokiaľ ide o riziko MP alebo systémovej embolizácie, bez signifikantného zvýšenia rizika veľkých krvácaní<sup>14, 16</sup>.

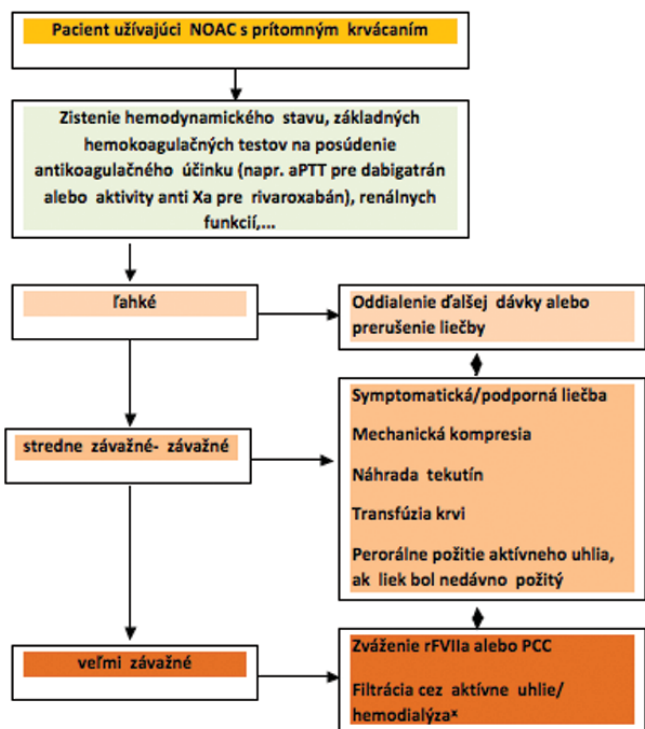
Štúdia ARISTOTLE bola randomizovaná, dvojito zaslepená a double dummy (III. fáza) štúdia, ktorá porovnávala apixaban (5 mg 2-krát denne; redukovaná dávka 2,5 mg 2-krát denne u pacientov s najmenej dvoma nasledujú-

cimi kritériami: vek ≥ 80 rokov, hmotnosťou ≤ 60 kg alebo sérovou hladinou kreatinínu ≥ 133 umol/l) oproti upravovaným dávkam warfarínu, s cieľom dosiahnuť INR od 2,0 do 3,0. Do štúdie bolo zahrnutých 18 201 pacientov s nevalvulárnou FP, ktorá bola zaznamenaná počas 12 mesiacov pred randomizáciou a s najmenej jedným prídavným rizikovým faktorom pre MP. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s MP v posledných 7 dňoch a s CL<sub>Cr</sub> < 25 ml/min. Priemerné CHADS2 skóre bolo 2,1 a medián trvania liečby 1,8 roka. Minimálna doba sledovania bola 1 rok a priemerný čas v terapeutickom rozmedzí 62,2 % (medián 66,0 %). Výsledky štúdie poukázali na redukciu primárneho endpointu (MP alebo SE) z 1,60 %/rok vo warfarínovej skupine na 1,27 %/rok v apixabanovej skupine (p = 0,01, pre superioritu). Výskyt veľkých krvácaní bol 3,09 %/rok u pacientov vo warfarínovom ramene oproti 2,13 %/rok v apixabanovej skupine (p< 0,001). Výskyt hemoragickej MP a intrakraniálneho krvácania bol signifikantne nižší u pacientov, ktorí boli liečení apixabanom, oproti tým s warfarínom (intrakraniálne krvácanie 0,33 %/rok vs. 0,80 %/rok, p< 0,001). Gastrointestinálne krvácanie bolo podobné v oboch liečebných ramenách, v apixabanovom ramene bol zaznamenaný numericky nesignifikantný nižší výskyt srdcového infarktu. Celková mortalita bola 3,94 %/rok pre warfarín oproti 3,52 %/rok pre apixaban (p = 0,047). V štúdií nebol medzi liečebnými skupinami (apixaban versus warfarín) zaznamenaný signifikantný rozdiel vo výskyte ischemickej MP. Štúdia demonštrovala, že u pacientov s nevalvulárnou FP a so zvýšeným rizikom pre MP bol apixaban superiorný k warfarínu v prevencii MP a systémovej embolizácie, spôsoboval menej krvácaní a nižšiu mortalitu<sup>15, 5</sup>.

Štúdia ENGAGE AF-TIMI 48 je randomizovaná, dvojito-zaslepená, double dummy, mnohonárodná štúdia (fáza III) s noninferiorným dizajnom, ktorá porovnávala liečebnú stratégiu edoxabanu oproti warfarínu. Celkovo bolo do štúdie zahrnutých 21 107 pacientov, ktorí boli randomizovaní buď k vysokej expozícii edoxabanu (60 mg 1-krát denne, upravované podľa clearance lieku), k nízkej expozícii edoxabanu (30mg 1-krát denne, upravované podľa clearance lieku), alebo k warfarínu, upravovaného podľa INR (2,0 – 3,0). Inklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie zahŕňajú nedávnú (≤ 12mesiacov) elektrokardiograficky dokumentovanú nevalvulárnou FP a CHADS2 skóre ≥2. Randomizácia je stratifikovaná podľa CHADS2 skóre a predpokladanej expozície lieku. Primárny endpoint (MP alebo SE) sa vyskytol u 1,50 % pacientov/rok vo warfarínovej skupine, u 1,18 %/rok vo vysoko dávkovanej edoxabanovej skupine (p<0,001 pre noninferioritu, p = 0,02 pre superioritu) a u 1,61 %/rok v nízko dávkovanej edoxabanovej skupine (p = 0,005 pre noninferioritu, p=0,44 pre superioritu). Ročný výskyt hemoragickej MP bol 0,47 % vo warfarínovej skupine, 0,26 % vo vysoko dávkovanej edoxabanovej skupine (p<0,001) a 0,16 % pri nízko dávkovanom edoxabane (p<0,001). Výskyt ischemickej MP bol 1,25 % vo warfarínovej skupine, 1,25 % pri vysokých dávkach edoxabanu (p=0,97) a 1,77 % pri nízkych dávkach edoxabanu (p<0,001). Ročný výskyt veľkých krvácačových príhod bol 3,43 % pri warfaríne, 2,75 % pri vysokých dávkach edoxabanu (p<0,001) a 1,61 % pri nízko dávkovanom edoxabane (p<0,001). Výskyt život ohrozujúceho intrakraniálneho krvácania a veľkého krvácania plus klinicky relevantného nie veľkého krvácania bol pri warfaríne 0,78 %, 0,85 % a 13,02 %, v porovnaní s 0,40 %, 0,39 %, a 11,10 %, pri vysoko dávkovanom edoxabane a 0,25 %, 0,26 %, a 7,97 % pri nízko dávkovanom edoxabane (p<0,001 pre porovnanie warfarínu s každou dávkou edoxabanu)<sup>16</sup>.

**POROVNANIE NOVÝCH ORÁLNYCH ANTIKOAGULANCIÍ V PREVENCIÍ MOZGOVEJ PRÍHODY A SYSTÉMOVEJ EMBOLIZÁCIE U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ**

**Ruffova meta-analýza (2013)** je prvou, ktorá obsahuje údaje o všetkých štyroch NOAC v prevencii MP a SE u pacientov s FP. Autori vykonali meta-analýzu všetkých 71683 pacientov, ktorí boli zahrnutí do štúdií RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE a ENGAGEAF-TIMI 48. **Hlavným endpointami** boli výskyt MP a SE, ischemickej MP, hemoragickej MP, celkovej mortality, infarktu myokardu, veľkého krvácania, intrakraniálnej hemoragie a gastrointestinálneho krvácania. **Obrázok 3 ukazuje porovnanie účinnosti vysokých dávok NOAC s warfarínom.** Pacienti, ktorí užívali NOAC, mali signifikantne redukovaný primárny kompozitný endpoint – MP a systémovej embolizáciu o 19 % v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali warfarín. Bene-



**Obrázok 6.**

Manažment krvácania u pacientov užívajúcich nové antikoagulanty<sup>2</sup>.

Legenda: aPTT: aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, NOAC: nové orálne antikoagulanty, PCC: koncentrát protrombínového komplexu, PT: protrombínový čas, rFVIIa: aktivovaný rekombinantný faktor VII a, \*s dabigatranom.

fit bol spôsobený predovšetkým výraznou redukciou hemoragickej MP (obrázok 4). NOAC boli združené so signifikantnou redukciou celkovej mortality; podobné s warfarínom boli v prevencii ischemickej MP a infarktu myokardu (obrázok 4). Randomizácie k vysokým dávkam NOAC boli združené s 14% nesignifikantnou redukciou veľkých krvácaní (obrázok 5). V súlade so znížením hemoragickej MP, bolo pozorované významné zníženie intrakraniálneho krvácania, ktoré zahŕňalo hemoragickú MP, subdurálne, epidurálne a subarachnoidálne krvácanie (obrázok 4). Nové orálne antikoagulanty sú však združené so zvýšeným výskytom gastrointestinálneho krvácania (obrázok 4). Benefit NOAC v porovnaní s warfarínom v redukcii MP a SE bol konzistentný vo všetkých skúmaných podskupinách.

Nízko dávkovaný režim NOAC mal podobnú účinnosť ako warfarín na **kompozitný primárny endpoint** – MP a SE. Pri diferenciacii podľa typu MP nízko dávkovaný režim bol v porovnaní s warfarínom združený so zvýšeným výskytom ischemickej MP, ktorý bol vyvážený veľkým poklesom hemoragickej MP. Podobne ako vysoko dávkovaný režim, aj nízko dávkovaný režim NOAC ukázal v porovnaní s warfarínom signifikantnú redukcii celkovej mortality. Pri nízko dávkovanom režime bol zaznamenaný signifikantne vyšší výskyt infarktu myokardu. Tento režim poukázal na nesignifikantnú redukcii veľkých krvácaní, ale na signifikantnú redukcii intrakraniálnej hemorágie. Výskyt gastrointestinálnych krvácaní bol podobný ako pri warfaríne<sup>8</sup>.

## KLINICKÉ IMPLIKÁCIE

**Postavenie nových antikoagulantov v Odporúčaniach EKS (2012)** pre prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej FP je uvedené v tabuľke 3. Pre zhodnotenie plazmatickej hladiny dabigatranu sú užitočné **ekarínový koagulačný čas a dilučný trombínový čas**, ktoré priamo odrážajú inhibíciu trombínu, hoci využitý môže byť (predovšetkým v emergentných situáciách) aj **aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT)**, aj keď korelácia, najmä pri vyšších koncentráciách, nie je li-

neárna. Rivaroxaban predlžuje **protrombínový čas (PT)**, čo môže byť použité ako hrubý odhad antikoagulačného účinku. Pre zhodnotenie antikoagulačného účinku orálnych inhibitorov faktora Xa je výhodnejší test **anti-Xa**.

Pacienti, ktorí užívajú nové antikoagulanty, môžu byť postihnutí **akútnym koronárnym syndrómom a/alebo podstupujú perkutánnu koronárnu intervenciu**. Konkomitantné užívanie protidoštičkovej terapie s NOAC signifikantne zvyšuje riziko krvácania, ako je to aj v prípade kombinácie orálnych antikoagulantov (AVK) s protidoštičkovou liečbou<sup>2</sup>. Súčasné odporúčania EKS u pacientov indikovaných k terapeutickému antikoagulačnému liečeniu a s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a/alebo implantáciou koronárneho stentu odporúčajú tripletnú liečbu anopyrínom, clopidogrelom a AVK. Odporúčané trvanie tripletného liečby je od 2-4 týždňov do 6 mesiacov v závislosti od zhodnotenia individuálneho rizika krvácania, typu stentu a okolností implantácie stentu<sup>19</sup>.

Pacienti liečení NOAC môžu byť postihnutí **akútnou ischemickou MP**. Ak u pacientov užívajúcich **dabigatran** sú trombínový čas alebo ekarínový koagulačný čas alebo Hemoclot dostupné a sú v norme, nie je relevantná hladina dabigatranu v plazme a trombolytická liečba môže byť aplikovaná. Ak sú tieto parametre mierne alebo stredne závažne predĺžené alebo nie sú dostupné, trombolytická liečba môže byť zvažovaná po individuálnom zhodnotení rizika a benefitu. U pacientov užívajúcich **rivaroxaban** alebo **apixaban** môže byť aplikovaná trombolytická liečba, ak je dostupná a je normálna plazmatická aktivita faktora Xa. Ak plazmatická aktivita faktora Xa je mierne alebo stredne závažne zvýšená alebo plazmatická hladina rivaroxabanu je < 100 ng/ml alebo apixabanu < 10 ng/ml, môže sa trombolytická liečba zvážiť po individuálnom zhodnotení rizika a benefitu pacienta. Alternatívne, trombolýza môže byť zvažovaná pri normálnych hodnotách aPTT a PT po individuálnom posúdení rizika a benefitu a dôkladnom zhodnotení dokumentácie, alebo ak je možné získať špecifický informovaný súhlas pacienta a/alebo jeho príbuzného<sup>20</sup>.

**Pri zmene antikoagulačnej liečby z AVK na NOAC** malo by pred podaním NOAC -dabigatran, apixaban INR poklesnúť pod 2,0 a pri rivaroxabane pod 3. **Pri zmene z NOAC na AVK**, AVK by sa mali začať podávať pred vysadením NOAC počas doby, ktorá je závislá od renálnych funkcií. **Pred začatím užívania NOAC je nevyhnutné zhodnotiť renálne funkcie (CL<sub>Cr</sub>) u všetkých NOAC**. Renálne funkcie majú byť zhodnotené jedenkrát ročne u pacientov s normálnym (CL<sub>Cr</sub> ≥ 80 ml/min) alebo ľahkým (CL<sub>Cr</sub> 50 - 79 ml/min) renálnym poškodením a 2 - 3-krát ročne u pacientov so stredne závažným renálnym poškodením (CL<sub>Cr</sub> 30 - 49 ml/min). NOAC nevyžadujú úpravu dávok na základe špecifických koagulačných testov. **Manažment krvácania** pacientov užívajúcich nové antikoagulanty je znázornený na obrázku 6<sup>2</sup>.

**EKS odporúčania** odporúčajú u pacientov s trvaním FP ≥ 48 hodín, alebo ak trvanie FP nie je známe, orálnu antikoagulačnú liečbu (napr. VKA s INR 2-3 alebo dabigatran) ≥ 3 týždne pred a ≥ 4 týždne po kardioverzii, bez ohľadu na metódu (elektrická alebo farmakologická orálna/i.v.)<sup>2</sup>. Údaje zo štúdií RE-LY, ROCKET-AF a ARISTOTLE nepreukázali žiadny rozdiel vo výskyte MP alebo SE v porovnaní s inými formami antikoagulačnej liečby, pri vykonanej transpažerárovej echokardiografii alebo bez nej<sup>21</sup>. Reynolds uvádza, že dabigatran, rivaroxaban a apixaban u pacientov s FP, ktorí podstúpili kardioverziu preukázali v prevencii MP minimálne noninferioritu v porovnaní s warfarínom<sup>22</sup>.

**Zásady perioperačného manažmentu NOAC. Pri prerušení NOAC a ich reštartovaní sa musia vziať do úvahy charakteristiky pacienta** (funkcia obličiek, vek, anamnéza krvácajúcich komplikácií, súbežná medikácia) a **chirurgické výkony**. Pri chirurgických výkonoch s menším rizikom krvácania, u pacientov s normálnou funkciou obličiek sa odporúča prerušiť NOAC 24 hodín pred plánovanou operáciou. Pri operáciách, ktoré majú veľké riziko krvácania, posledné užitie NOAC by malo byť 48 hodín pred operáciou<sup>20</sup>. Toto krátke obdobie prerušenia nevyžaduje preklenovaciu liečbu heparínom alebo nízko molekulárnym heparínom. Pri znížených renálnych funkciách doba prerušenia liečby sa predlžuje. **Čas opätovného nasadenia dabigatranu, rivaroxabanu alebo apixabanu** je takmer výhradne závislý od rizika pooperačného krvácania. Po operácii riziko závažných krvácajúcich komplikácií



Pre pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s aspoň jedným ďalším rizikovým faktorom vzniku cievnej mozgovej príhody

Pretože na všetkých cieľoch záleží

Čo je pre Vás dôležité pri výbere antikoagulancia pre vášho pacienta?

- a Účinnější prevencia CMP/systémovej embólie\*
- b Účinnější redukcia závažného krvácania\*
- c Účinnější redukcia celkovej mortality\*
- d Bez nutnosti sledovať INR

**E VŠETKY UVEDENÉ VÝHODY**  
\* oproti warfarínu

Prvé a jediné antikoagulans, ktoré preukázalo superioritu oproti warfarínu v 3 dôležitých výsledkoch†

- ✓ Superiorita v prevencii CMP/systémovej embólie **21%** RRR,  $p=0,0114^{1,2}$
- ✓ Superiorita v redukcii závažného krvácania **31%** RRR,  $p<0,001^{1,2}$
- ✓ Superiorita v redukcii celkovej mortality **11%** RRR,  $p=0,0465^{1,2}$

#### SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU ELIQUIS 2,5 mg filmom obalené tablety, ELIQUIS 5,0 mg filmom obalené tablety

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku, časť 4.8.

**Lieková forma:** filmom obalená tableta. Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg alebo 5 mg apixabanu. **Indikácie:** Prevencia venózných 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 nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAf) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek  $\geq 75$  rokov; hypertenzia, diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda  $\geq$  II). **Dávkovanie:** Prevencia VTE: 2,5 mg Eliquisu dvakrát denne, perorálne. Začiatková dávka sa má užiť 12 až 24 hodín po chirurgickom výkone. U pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na nahradenie bedrového kľbu je odporúčaná dĺžka liečby 32 až 38 dní. U pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na nahradenie kolenného kľbu je odporúčaná dĺžka liečby 10 až 14 dní. **Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAf** je odporúčaná dávka Eliquisu 5 mg dvakrát denne, perorálne. **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 Eliquisu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne. Pacienti s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min majú dostať dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denne, a liečba sa má používať s opatrnosťou. Liečba má pokračovať dlhodobou. U pacientov s klírensom kreatinínu  $< 15$  ml/min, alebo u dialyzovaných pacientov sa apixaban neodporúča. **Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis (a naopak)** sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke. **Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis:** pri zmene liečby z VKA na Eliquis prerušte liečbu warfarínom alebo inú liečbu VKA a liečbu Eliquisom začnite vtedy, keď medzinárodný normalizovaný index (INR) je  $< 2,0$ . **Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA:** pokračujte v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súčasného podávania Eliquisu s liečbou VKA, vyšetrite INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Pokračujte v súčasnom podávaní Eliquisu a liečby VKA, pokiaľ nedosiahnete hodnotu INR  $\geq 2,0$ . **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne krvácanie. Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania. Lézia alebo ochorenie s významným rizikom závažného krvácania ako je súčasné alebo nedávna gastrointestinálna ulcerácia, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe alebo suspektné ezofagálne varixy, arterio-

venózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo významné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality. Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou napr. nefrakcionovaným heparínom, s heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou, derivátmi heparínu, perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, dabigatran atď.) s výnimkou okolností prechodu liečby na apixaban alebo z apixabanu alebo keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie permanentného 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 opatrnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie Eliquisu sa má prerušiť. Liečba apixabanom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície. Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná. Súbežné používanie Eliquisu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania. Opatrnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Hemodialýza nie je účinný prostriedok pri liečbe predávkovania apixabanom. Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov s protetickými srdcovými chlopiňami. **Interakcie:** Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a Pgp, ako azolové antimykotiká a inhibítory HIV proteázy. Súbežné používanie apixabanu so silnými indukčiami CYP3A4 a P-gp môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabanu, nevyžaduje sa úprava dávky apixabanu, avšak tieto lieky sa majú podávať s opatrnosťou. Antikoagulancia, inhibítory agregácie trombocytov a NSAIDs: z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami 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. Látky spájané s ťažkým krvácaním sa neodporúčajú užívať súbežne s Eliquisom: trombolýtiká, antagonisti receptora GPIIb/IIIa, tienopyridíny (napr. klopidogrel), dipyridamol, dextrán a sulfinpyrazón. **Gravidita a laktácia:** Neodporúča sa užívať apixaban počas gravidity. **Nežiaduce účinky:** časté: epistaxa, kontúzia, hematúria, hematóm, krvácanie do oka a gastrointestinálne krvácanie. **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. **Balenia:** ELIQUIS 2,5 mg filmom obalené tablety: 10, 20, 60 a 168 filmom obalených tabliet. ELIQUIS 5 mg filmom obalené tablety: 14, 20, 56, 60, 168 a 200 filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum poslednej revízie textu:** 19.9. 2013. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +42123355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného agentúrou EMA:** 19.9. 2013

**Literatúra:** 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992. 2. Eliquis SPC EMA 19.9.2013

† podľa štúdie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), ktorá bola fázy III, randomizovaná, dvojito zaslepená, s počtom pacientov 18 201 s NVAf, kde pri hodnotení parametrov bola aplikovaná dopredu stanovená stratégia hierarchického testovania pre Eliquis oproti warfarínu nasledovne (1) noninferiorita primárneho parametra, (2) superiorita primárneho parametra, (3) superiorita závažného krvácania, (4) superiorita v celkovej mortalite





jasne prevyšuje riziko tromboembolických komplikácií<sup>23</sup>. V pooperačnom období NOAC sa môžu teda začať podávať tak skoro, ako je možné dosiahnuť účinnú hemostázu. Účinok NOAC bude zjavný počas niekoľkých hodín po podaní prvej dávky<sup>2</sup>.

### ZÁVER

V súčasnosti niet pochýb o tom, že NOAC sú, na základe účinnosti a bezpečnostného profilu, u značného počtu pacientov s nevalvulárnou FP a zvýšeným rizikom MP a SE preferovanou alternatívou k AVK. V porovnaní s warfarínom majú dôležité výhody, nižšie riziko intrakraniálneho krvácania, nemajú žiadne jasné interakcie s potravinami, majú menej interakcií s liekmi, nie je potrebný častý laboratórny monitoring a úprava dávok. Potrebné je mať viac informácií o zámene medzi rôznymi antikoagulantami, o prerušení ich podávania pred intervenčnými procedurami a/alebo operáciami a o ich účinku počas kardioverzie a ablácie. Ďalšie doplnkové štúdie budú potrebné pre určenie užitočnosti kombinácie NOAC s protidoštičkovými liekmi u pacientov s FP a akútnym infarktom myokardu a po perkutánnej koronárnej intervencii, ako aj pre určenie ich ďalších indikácií pre antikoagulačnú liečbu.

### LITERATÚRA

1. Dentali F, Riva N, Crowther M. Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/10/15/CIRCULATIONAHA.112.115410>.
2. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719–2747.
3. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16: 6–14.
4. Fuster V and Chinitz JS. Net Clinical Benefit of Warfarin: Extending the Reach of Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Circulation* 2012; 125: 2285–2287.
5. De Caterina R, Steen Husted S, Wallentin L, et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1413–25.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
7. Ahmad Y and Lip GYH. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Where are We Now? *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2012; 6: 65–78.
8. Sorbera LA, Bozzo J, Castaner J. Dabigatran/dabigatran etexilate. *Drugs Fut* 2005; 30: 877–8.
9. Janský P. Dabigatran etexilát – přelom v antitrombotické léčbě v kardiologii? *Interv Akut Kardiolog* 2011; 10(2): 82–86.
10. Jiang J, Hu Y, Zhang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in elderly Chinese subjects. *Thromb Haemost* 2010; 103: 234–41.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635–641.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–889.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
16. Giugliano RP, Ruff ChT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
17. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multi-center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013; 128: 237–243.
18. Ruff CHT, 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. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). December 4, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
19. Moser M, Olivier ChB, and Bode Ch. Triple antithrombotic therapy in cardiac patients: more questions than answers. *European Heart Journal*. 2014; 35: 216–223.
20. Steiner T, Bohm M, Dichgans M., et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 399–412.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. HRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2094–2106.
22. Reynolds MR. Cardioversion with Novel Oral Anticoagulants: Reconfirming a 50-year Old Standard. [10.1016/j.jacc.2013.10.037](http://10.1016/j.jacc.2013.10.037).
23. Schulman S and Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119 (13): 3016–3023.