

Duální protidestičková léčba u nemocných s trvalou indikací k antikoagulační terapii

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Trvalá antikoagulační léčba (anticoagulant therapy, AT) dokáže snížit riziko embolizačních příhod u nemocných s fibrilací síní, u nemocných s mechanickou chlopenní náhradou a u pacientů s tromboembolickou nemocí. Duální protidestičková léčba (dual antiplatelet therapy, DAT) v těchto indikacích selhává, je však prokazatelně účinná pro snížení rizika ischemických příhod nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu a u nemocných po implantaci koronárního stentu. Kombinace obou léčebných režimů je potom spojena s vysokým rizikem krvácení. Přesto se zdá být trojkombinace aspirin + clopidogrel + warfarin („triple therapy“, TT) lepší volbou především pro nemocné s vysokým rizikem tromboembolie v prvních měsících po koronární příhodě nebo po PCI. Údaje, které by vedly k rozřešení této otázky, jsou však stále nedostatečné.

Klíčová slova: aspirin, clopidogrel, warfarin, koronární angioplastika, akutní koronární syndrom.

Dual antiplatelet therapy in patients on long-term anticoagulation

Anticoagulant therapy of the patients with atrial fibrillation decreases the risk of systemic embolization and is an effective long-term treatment for patients with mechanical valve prosthesis and pulmonary embolism. For these patients, dual antiplatelet therapy is considered as ineffective treatment, but is proved to be essential for patients after acute coronary syndrome and after coronary angioplasty. Anticoagulant therapy together with dual antiplatelet („triple therapy“) increase substantially the risk of serious bleeding. Nevertheless, triple therapy seems to be better choice, especially for the first months after coronary event or PCI in high-risk patients, but data are still insufficient to take a definitive stand on this topic.

Key words: aspirin, clopidogrel, warfarin, coronary angioplasty, acute coronary syndrome.

Interv Akut Kardiol 2012; 11(3–4): 144–147

Rozsah problému

Warfarin dokázal na konci 20. století v 5 randomizovaných studiích proti kontrolní léčbě snížit riziko cévní mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní o 68%. Následkem této skutečnosti byl nárůst preskripce warfarinu ve vyspělých zemích téměř o 50% mezi roky 1998 a 2004. Současně s tím se warfarin dostal do čela tabulky léčiv s nežádoucími klinickými účinky, kdy je spojován s 6% těchto příhod a se 17% vynucených hospitalizací. Neurologové zaznamenali zároveň pětinasobný nárůst mozkových krvácení spojených s antikoagulační léčbou (1–3). Pokus o nahrazení warfarinu v této indikaci duální protidestičkovou léčbou však selhal, antikoagulační léčba byla o 72% účinnější v ochraně před embolizační příhodou (4). Antikoagulační léčba tak byla doporučována nemocným se středním a vysokým rizikem embolizační příhody (CHADS₂ skóre ≥ 1). Zatímco při užití uvedeného skórovacího systému se indikace k antikoagulační léčbě týkala 44–79% nemocných, zavádění přesnějšího skórovacího systému CHA₂DS₂-VASc povede k úvaze o antikoagulační léčbě až u 90% pacientů s nevalvulární fibrilací síní (5).

Pacienti, kteří v současnosti přicházejí ke koronární angioplastice, mají v 7–17% přítomnu indikaci k trvalé antikoagulační terapii. Nejčastějším

důvodem je fibrilace síní, následovaná anamnézou žilního tromboembolizmu a poté přítomností mechanické chlopenní náhrady (6, 7).

Retrospektivní studie

První rozsáhlejší retrospektivní studií na tomto poli je práce Karjalainena (8). Ve studii typu případ-kontrola bylo hodnoceno po dobu 12 měsíců 239 nemocných, kteří v době provedení PCI měli indikaci k trvalé antikoagulační léčbě. Ukázalo se, že pacienti s indikací k trvalé antikoagulační léčbě jsou jednoznačně rizikovější populací s vyšším zastoupením dřívějších srdečních selhání, prodělaných infarktů myokardu a cévních mozkových příhod. Tato populace navíc častěji prodělala v minulosti chirurgickou revaskularizaci myokardu a má významně nižší ejekční frakci levé komory než věkově srovnatelní nemocní bez indikace k trvalé antikoagulační léčbě. Pokud byl u nemocných vysazen warfarin a byli po PCI léčeni pouze duální protidestičkovou léčbou (15,5% pacientů, průměrná doba léčby 177 dnů), byli pacienti vystaveni nesignifikantně vyššímu riziku cévní mozkové příhody během 12 měsíců sledování (8,8% vs. 2,8%, $p = ns$). Pokud léčebná kombinace neobsahovala clopidogrel (15,1% pacientů), byli nemocní vystaveni vysokému riziku subakutní trombózy

stentu (15,2% vs. 1,9%, $p = 0,004$). Riziko závažného krvácení bylo statisticky srovnatelné pro všechny léčebné režimy.

V následujícím roce publikovaná práce do značné míry potvrzuje zjištěné poznatky (9). Sledováno bylo 426 nemocných po dobu 18 měsíců od PCI. Většina nemocných (50%) byla při propuštění léčena trojkombinací aspirin, clopidogrel, warfarin (triple therapy, TT) a tato skupina byla srovnána s nemocnými, léčenými kombinací aspirin + clopidogrel (40%). Nemocní léčení TT byli významně rizikovější skupinou. Celková mortalita však byla při TT nižší, než u nemocných léčených aspirinem + clopidogrelem (17,8% vs. 27,8%, $p = 0,002$). Léčba trojkombinací byla rovněž spojena s nižším výskytem závažných kardiovaskulárních příhod (26,5% vs. 38,7%, $p = 0,01$). Riziko závažného krvácení bylo nevýznamně vyšší při použití TT (14,9% vs. 9,0%, $p = 0,19$).

Logickým krokem při určení optimální léčby je snaha odhalit nemocné s vyšším rizikem embolizačních příhod, kteří by měli mít více prospěchu z agresivní léčby. Použitelnost skórovacího systému CHADS₂ pro hodnocení embolizačního rizika fibrilace síní u nemocných po implantaci koronárního stentu byla předmětem studie Ruiz-Nodara (10). Hodnoceno bylo 604 po sobě následujících nemocných, doba sledování

Tabulka 1. CHADS2 skóre a riziko tromboembolie po implantaci koronárního stentu

	DAT + AT	DAT	p
CHADS2≤1, MACE	10 %	26 %	< 0,01
CHADS2≤1, krvácení	12 %	4 %	0,08
CHADS2>1, MACE	26 %	43 %	< 0,01
CHADS2>1, krvácení	18 %	8 %	< 0,01

MACE – závažná kardiovaskulární příhoda; DAT – duální protidestičková léčba; AT – antikoagulační léčba

Tabulka 2. Výskyt závažných klinických příhod v prospektivním registru MUSICA

	TT (n = 278)	AC+AT (n = 46)	DAT (n = 81)	P
Závažné krvácení	12 (4,3 %)	3 (6,5 %)	1 (1,2 %)	0,290
Malé krvácení	31 (11,2 %)	3 (6,5 %)	2 (2,5 %)	0,044
MACE	22 (7,9 %)	7 (15,2 %)	1 (1,2 %)	0,013
Celková mortalita	19 (6,8 %)	5 (10,9 %)	1 (1,2 %)	0,060

MACE – závažná kardiovaskulární příhoda; TT – triple therapy; aspirin, clopidogrel, warfarin; AC+AT – warfarin + protidestičková monoterapie; DAT – duální protidestičková léčba

Tabulka 3. Předpověď rizika krvácení při léčbě warfarinem pomocí systému HAS-BLED

Písmeno	Klinický stav	Body
H	Hypertenze (systolický TK>160 mmHg)	1
A	Abnormální ledvinné nebo jaterní funkce (1 bod za každý parametr)	1–2
S	Stroke; cévní mozková příhoda v anamnéze	1
B	Bleeding; krvácení v anamnéze	1
L	Labilní hodnoty INR	1
E	Elderly; věk vyšší 65 let	1
D	Drugs or alcohol; pravidelné užívání návykových látek nebo alkoholu	1–2

činila 642 dnů. Většina nemocných měla CHADS₂ > 1 (411 pacientů, 68%).

Ukázalo se, že antikoagulační léčba měla po PCI přínos i pro nemocné s nízkým rizikem tromboembolické příhody při fibrilaci síní. Antikoagulační léčba zvyšovala sice riziko krvácení, ale pravděpodobnost jak úmrtí, tak i mozkové příhody byla snížena trojnásobně. Limitujícím faktorem studie je opět retrospektivní hodnocení, které nemůže vyloučit výběrovou chybu při určení způsobu léčby.

Metaanalýza retrospektivních studií z roku 2011 shrnuje 9 publikovaných prací a hodnotí 1996 nemocných (11). Zahrnuty jsou jak studie typu případ-kontrola, tak studie s určením typu antitrombotické léčby podle rizikové stratifikace nemocných. Minimální doba sledování nemocných byla 6 měsíců. S výjimkou dvou studií byl průměrný věk nemocných vyšší než 70 let. Trojkombinace warfarin, aspirin, clopidogrel (TT) se ukazuje účinnější než duální protidestičková léčba (DAT) z hlediska snížení závažných kardiovaskulárních příhod (OR = 0,60, 95 %CI 0,42–0,86, p = 0,005). Celková mortalita je při použití TT rovněž významně nižší (OR = 0,59, 95 %CI 0,39–0,90, p = 0,01). Pravděpodobnost cévní mozkové příhody je nevýznamně nižší při použití TT (OR = 0,38, 95 %CI 0,12–1,22, p = 0,11). Riziko

závažného krvácení je během 6 měsíců významně vyšší při užití TT než při použití DAT (OR = 2,12, 95 %CI 1,05–4,29, p = 0,04). Většina krvácení byla gastrointestinálních. Podstatné je, že pacienti s INR 2,0–2,5 mají při použití TT stejné riziko krvácení jako při použití DAT, avšak schopnost TT snižovat závažné kardiovaskulární příhody zůstává zachována. Neplatí to však pro nemocné s chlopenními náhradami, kde tato strategie nižšího INR není považována za bezpečnou.

Podstatné rozšíření metanalýzy na počet 5 181 nemocných potom již prokazuje i významný prospěch ze snížení rizika cévní mozkové příhody při použití trojkombinace aspirin + clopidogrel + warfarin (OR = 0,29, 95 %CI 0,15–0,58, p = 0,0004) při zachování dvojnásobného rizika závažného krvácení (12).

Prospektivní studie

Do současnosti byla publikována pouze jedna prospektivní studie, která hodnotila průběh onemocnění po PCI u pacientů s indikací k trvalé antikoagulační léčbě (13). Jedná se o španělsko-britský prospektivní registr MUSICA, kdy bylo sledováno 405 nemocných po dobu 6 měsíců po angioplastice. Při rozhodování o léčbě byli nemocní rozděleni do 3 skupin podle stupně rizika tromboembolické

příhody. Do skupiny nízkého rizika byli řazeni pacienti s fibrilací síní CHADS₂ < 2, anamnézou žilní trombózy nebo se sníženou funkcí levé komory. Střední riziko měli nemocní s fibrilací síní CHADS₂ 2–3, anamnézou plicní embolizace, nitrokomorového trombu nebo s onemocněním mitrální chlopně bez fibrilace síní. Vysoké riziko měli nemocní s fibrilací síní CHADS₂ > 3, mechanickou chlopenní náhradou nebo historií cévní mozkové příhody. Vedle uvedeného rizika embolizační příhody bylo při rozhodnutí o léčbě zvažováno i riziko krvácení. Výsledkem rozhodovacího procesu bylo zařazení 278 pacientů (68,6%) k léčbě TT, 46 nemocných (11,4%) bylo léčeno warfarinem a protidestičkovou monoterapií (AC+AT) a 81 nemocných (20%) obdrželo duální protidestičkovou léčbu (DAT). Nejvíce nemocných s nízkým rizikem tromboembolie bylo ve skupině DAT.

Pacienti, léčení duální protidestičkovou terapií měli nejméně rizikový profil a ve výsledku i nejnižší výskyt ischemických i krvácivých příhod. Pacienti léčení TT měli srovnatelně vážných krvácení a více nezávažných krvácení než nemocní, léčení warfarinem a destičkovou monoterapií. Při srovnatelném rizikovém profilu pacientů se však ukazuje TT účinnější než AC+AT z hlediska snížení rizika ischemických příhod.

Pokud byla hodnocena účinnost léčby podle výchozího rizika nemocných, potom ve skupině pacientů s nízkým rizikem byla nejvýhodnější léčba DAT (žádné krvácivé ani ischemické příhody), ve skupině s vyšším rizikem potom zcela selhává AC+AT (při vysokém riziku krvácení neochrání proti ischemickým příhodám). Studie je zajímavá a přínosná tím, že se svým uspořádáním nejvíce přibližuje běžné klinické praxi s výběrem léčby podle poměru prospěch:riziko.

Doporučené postupy

V roce 2010 bylo publikováno stanovisko Evropské kardiologické společnosti k antitrombotické léčbě nemocných s fibrilací síní, kteří prodělali ataku akutního koronárního syndromu nebo podstoupili koronární angioplastiku (14). Stanovisko velmi blízké uvedenému dokumentu zaujali zároveň autoři českých doporučených postupů pro léčbu fibrilace síní (15).

Klíčem k rozhodování o léčbě těchto nemocných je hodnocení rizika možného krvácení. K tomuto účelu může být dobře použitelná jednoduchá klasifikace HAS-BLED (16). Za každý z uvedených klinických stavů připočítáme 1 bod. Pokud nemocný dosáhne 3 a více bodů, je považován za pacienta se zvýšeným rizikem krvácení (pravděpodobnost vážného krvácení během 1 roku je větší než 5 %).

Pacient s nízkým rizikem krvácení může být ošetřen kovovými i lékovými stenty. Bezprostředně po angioplastice či po akutním koronárním syndromu je podávána kombinace aspirin 100 mg, clopidogrel 75 mg a warfarin s cílovým INR 2,0–2,5 (s výjimkou nemocných s mechanickou chlopenní náhradou, kde cílové INR musí respektovat typ chlopenní náhrady). Doba léčby touto trojkombinací (TT) se liší podle způsobu ošetření a podle přítomnosti akutního koronárního syndromu. Při stabilní angině pectoris a kovovém stentu trvá léčba TT 1 měsíc, při lékovém stentu 3–6 měsíců a po akutním koronárním syndromu 6 měsíců. Od ukončení TT do 12. měsíce je podávána kombinace warfarin + clopidogrel. Po 1 roce od angioplastiky či od akutního koronárního syndromu se vracíme k původní antikoagulační léčbě.

Pokud hodnotíme riziko krvácení jako zvýšené (HAS-BLED > 3), nedoporučuje se použití lékových stentů při angioplastice. Trojkombinací aspirin 100 mg, clopidogrel 75 mg a warfarin s cílovým INR 2,0–2,5 léčíme nemocného pouze 2–4 týdny. Při stabilní angině pectoris poté přecházíme přímo na antikoagulační léčbu warfarinem s původním cílovým INR. Po akutním koronárním syndromu se doporučuje po ukončení TT podávat kombinaci clopidogrel 75 mg + warfarin s cílovým INR 2,0–2,5 a teprve od 12. měsíce přejít na samotnou antikoagulační léčbu.

Nová antitrombotika

Do klinické praxe v současnosti přicházejí nová antitrombotika ze skupiny přímých inhibitorů trombinu a faktoru Xa. V přímém srovnání s warfarinem se ukázala při léčbě fibrilace síní jako účinnější a bezpečnější alternativa. Tento jejich přínos však není možné automaticky vztahovat i na léčbu nemocných s akutním koronárním syndromem, kteří současně užívají duální protidestičkovou léčbu.

Ve studii RE-LY byla kombinace protidestičkové a antikoagulační léčby spojena s vyšším rizikem krvácení. Relativní zvýšení rizika krvácení protidestičkovou terapií bylo zcela srovnatelné pro obě hodnocené dávky dabigatranu i pro warfarin, v absolutních číslech potom bylo riziko krvácení nejmenší pro dabigatran v dávce 2 × 110 mg, následovaný dabigatranem v dávce 2 × 150 mg a warfarinem (17,7% vs. 19,4% vs. 22,0%). Váha zjištěných skutečností je omezena jejich získáním ze zpětné analýzy dat (17). Studie RE-DEEM prospektivně a randomizovaně hodnotila, jaké bude riziko krvácení po přidání dabigatranu k duální protidestičkové léčbě u nemocných s akutním koronárním syndromem.

Pravděpodobnost krvácení narůstala se zvyšující se dávkou dabigatranu. Pro obvyklé dávky dabigatranu bylo riziko zvýšené již významně (pro 2 × 110 mg OR = 3,92, 95 %CI 1,72–8,95; pro 2 × 150 mg OR = 4,27, 95 %CI 1,86–9,81). Ischemické příhody byly sekundárním ukazatelem a při nízkém výskytu nebyl mezi jednotlivými skupinami podstatný rozdíl (18).

Nemocní, u kterých zvažujeme použití léčebné trojkombinace aspirin + clopidogrel + warfarin, jsou vždy pacienti s přítomností ischemické choroby srdeční. Proto je nutné za závažný problém považovat zjištění, že pacienti léčení dabigatranem mají zvýšený výskyt akutních koronárních příhod (19). Metaanalýza 7 studií, zahrnujících 30 514 nemocných prokazuje statisticky významně vyšší riziko infarktu myokardu při léčbě dabigatranem (OR = 1,33, 95 %CI 1,03–1,71, p = 0,03).

Apixaban byl rovněž testován jako třetí lék do kombinace u nemocných s akutním koronárním syndromem (20). Dvě vyšší ze čtyř testovaných dávek byly předčasně ukončeny pro výrazný vzestup krvácivých příhod, hodnoceny byly nakonec pouze dávky 2 × 2,5 mg a 1 × 10 mg. Přidáním k duální protidestičkové léčbě nebylo dosaženo snížení ischemických příhod, ale byl prokazatelný nárůst příhod krvácivých (pro 2 × 5 mg OR = 1,78, 95 %CI 0,91–3,48; pro 1 × 10 mg OR = 2,45, 95 %CI 1,31–4,61). Velká randomizovaná studie APPRAISE-2 byla poté rovněž předčasně ukončena ze stejných důvodů. Nebylo pozorováno snížení ischemických příhod, ale byl významný nárůst příhod krvácivých, a to včetně fatálních a intrakraniálních krvácení (21).

Rivaroxaban přidáný k duální protidestičkové léčbě v dávce 5–20 mg denně vedl rovněž k prakticky lineárnímu nárůstu krvácivých příhod (5 mg – 2,2 ×, 10 mg – 3,3 ×, 15 mg – 3,6 ×, 20 mg – 5,0 ×). Protože však při léčení 3 491 nemocných byl již prokazatelný pokles kombinovaného ukazatele ischemických příhod (OR = 0,69, 95 %CI 0,50–0,96), bylo přikročeno k dalšímu testování (22). Dávka 2 × 2,5 mg vedla potom ke snížení celkové i kardiovaskulární mortality a ke snížení ischemických příhod (23). Riziko krvácení však bylo opět podstatně zvýšené (závažná krvácení 2,1 % vs. 0,6 %, p = 0,001; intrakraniální krvácení 0,6 % vs. 0,2 %, p = 0,009).

Nová antitrombotika se prosazují do léčebné praxe především díky větší účinnosti a bezpečnosti ve srovnání s warfarinem při léčbě fibrilace síní. Zda jsou však účinnější a bezpečnější i u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, kteří jsou současně léčení duální protidestičkovou léčbou, to v tuto chvíli s jistotou nevíme.

Probíhající randomizované studie

Organizace randomizované studie v populaci starších a vysoce rizikových pacientů, jakými jsou nemocní se současnou indikací k duální protidestičkové i k antikoagulační léčbě, je velmi obtížná. Přesto v současnosti probíhají nejméně tři studie, které se tímto tématem zabývají.

Studie WOEST randomizovala 496 nemocných ke dvěma typům léčby po PCI. První skupina nemocných je léčena kombinací warfarin + aspirin 80 mg + clopidogrel 75 mg, druhá skupina nemocných je léčena kombinací warfarin + clopidogrel 75 mg. Terapeutické rozpětí antikoagulační léčby je stejné, jako bylo před provedením PCI. Doba sledování je 12 měsíců, primárním ukazatelem je krvácení a sekundárním výskyt ischemických příhod (24). Druhou studií je ISAR-TRIPLE, kde bude hodnoceno 600 nemocných. Kombinaci warfarin + aspirin + clopidogrel užívá první skupina nemocných 6 týdnů a druhá 6 měsíců po PCI. Potom jsou léčení kombinací warfarin + aspirin. Sledování trvá 9 měsíců a primárním ukazatelem jsou jak ischemické, tak krvácivé příhody (25). Třetí studií je potom MUSICA-2, kde 300 nemocných s nízkorizikovou fibrilací síní je po PCI randomizováno buď k duální protidestičkové léčbě nebo k léčbě warfarin+aspirin+clopidogrel. Doba léčby je 6 měsíců, sledování trvá 12 měsíců a primárním ukazatelem je hodnocení ischemických i krvácivých příhod (Clinicaltrials.gov NCT 01141153).

Se znalostí výsledků dosud provedených retrospektivních i prospektivních sledování je pravděpodobné, že trojkombinace warfarin + clopidogrel + aspirin povede ke snížení rizika ischemických příhod (a možná i mortality) za cenu významného zvýšení rizika krvácení. Domnívám se tedy, že i po jejich skončení bude zásadní otázkou nikoliv **zda**, ale **komu a na jak dlouho tuto** agresivní léčbu ordinovat.

Literatura

1. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. JAMA 2006; 296: 1858–1866.
2. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. Arch Intern Med 2007; 167: 1414–1419.
3. Flaherty ML, Kissela B, Woo D. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Neurology 2007; 68: 116–121.
4. ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the ACTIVE W: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903–1912.
5. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. Chest 2010; 137: 263–272.
6. Wang TY, Chen AY, Peterson ED. Impact of home warfarin use on treatment patterns and bleeding complications

for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2008; 29: 1103–1109.

7. Pelc-Nowicka A, Bryniarski L, Mirek-Bryniarska E. Dual antiplatelet therapy and antithrombotic treatment in patients with acute coronary syndrome. *Kardiol Pol* 2009; 67: 1335–1341.

8. Karjalainen PP. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726–732.

9. Ruiz-Nodar JM. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818–825.

10. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Manzano-Fernandez S. An evaluation of the CHADS2 stroke risk score in patients with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary revascularization. *Chest* 2011; 139: 1402–1409.

11. Zhao JH, Zheng ZT, Wang ZH. Triplet therapy rather than triple threat. *Chest* 2011; 139: 260–270.

12. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *Int J Cardiol* 2011; 148: 96–101.

13. Sambola A, Ferreira-Gonzalez I, Angel J. Therapeutic strategies after coronary stenting in chronically anticoagulated patients: the MUSICa study. *Heart* 2009; 95: 1483–1488.

14. Lip GYH, Huber K, Andreotti F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting. *Eur Heart J* 2010; 31: 1311–1318.

15. Čihák R, Heinc P, Haman L. Fibrilace síní. *CorVasa* 2011; 53(Suppl 1): 27–49.

16. Camm JA, Kirchhof P, Lip YH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.

17. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–983.

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

19. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; Jan 9. E-pub ahead of print.

20. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the APPRAISE trial. *Circulation* 2009; 119: 2877–2885.

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

22. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46). *Lancet* 2009; 374: 29–38.

23. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.

24. Dewilde W, Ten Berg JM. Design and rationale of the WOEST trial. *Am Heart J* 2009; 158: 713–718.

25. Schomig A, Sarafoff N, Seyfarth M. Triple antithrombotic management after stent implantation: when and how? *Heart* 2009; 95: 1280–1285.

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2012

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

*Kardiologické centrum Agel, Krajská nemocnice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
ivarvarovsky@seznam.cz*
