

Nová antikoagulancia a akutní infarkt myokardu

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Nová perorální antikoagulancia (NOAC) jsou považována za lepší alternativu warfarinu pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace při nevalvulární fibrilaci síní. Dvě základní skupiny těchto léčiv, přímé inhibitory trombinu a inhibitory faktoru Xa, mají rozdílný vliv na riziko infarktu myokardu během léčby. Zvažování takového rizika a jeho případné ovlivnění by mělo být součástí rozhodování při volbě této dlouhodobé (celoživotní) terapie.

Klíčová slova: nová perorální antikoagulancia (NOAC), warfarin, akutní infarkt myokardu.

Novel oral anticoagulants and acute myocardial infarction

Novel oral anticoagulants (NOAC) are considered better than warfarin for prevention of ischemic stroke and systemic embolization in nonvalvular atrial fibrillation. Direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors have a different influence on the risk of myocardial infarction. Considering the risk of myocardial infarction should be part of the decision-making process for long-term NOAC therapy.

Key words: novel oral anticoagulants (NOAC), warfarin, acute myocardial infarction.

Interv Akut Kardiolog 2014; 13(2): 73–75

Úvod

Neselektivní inhibice koagulační kaskády warfarinem je vysoce účinná ve snížení rizika embolizačních komplikací, spojených s nevalvulární fibrilací síní (1). Nová perorální antikoagulancia (NOAC) prokázala při léčbě nevalvulární fibrilace síní převahu nad warfarinem z hlediska účinnosti, bezpečnosti anebo z hlediska obou těchto vlastností současně (2, 3, 4). Warfarin dokáže nemocného s fibrilací síní chránit nejen před mozkovou příhodou, ale poskytuje i dostatečně účinnou ochranu proti akutnímu infarktu myokardu (5). Riziko infarktu myokardu při léčbě nevalvulární fibrilace síní novými perorálními antikoagulancii je v současné době předmětem velké diskuze.

Warfarin a riziko infarktu myokardu

Warfarin byl používán v sekundární prevenci u nemocných s akutním infarktem myokardu. Ve srovnání s placebem snižoval riziko dalšího infarktu myokardu (AIM) o více než třetinu (RR = 0,66; 95 % CI 0,46–0,81), ve srovnání s aspirinem potom o jednu čtvrtinu (RR = 0,74; 95 % CI 0,55–0,98). Přidání warfarinu k aspirinu potom snižovalo riziko dalšího infarktu myokardu téměř o polovinu proti léčbě samotným aspirinem (RR = 0,56; 95 % CI 0,48–0,69), ale již za cenu zvýšení rizika vážného krvácení na více než dvojnásobek (6, 7, 8).

S nástupem invazivní léčby akutních koronárních syndromů se do sekundární prevence akutního infarktu myokardu prosadila duální protidestičková léčba aspirinem a inhibitorem destičkového receptoru P2Y₁₂ a léčba warfarinem v této indikaci upadla v zapomnění. Hlavní oblastí použití warfarinu v kardiologii se stala

prevence embolických příhod při nevalvulární fibrilaci síní.

Pokud srovnáme riziko infarktu myokardu při léčbě nevalvulární fibrilace síní warfarinem s jiným typem léčby, ukazuje se možný ochranný vliv neselektivní inhibice koagulační kaskády. Ve studii ACTIVE-W bylo riziko infarktu myokardu při léčbě warfarinem o třetinu nižší než při léčbě aspirin + clopidogrel (RR = 0,63; 95 % CI 0,38–1,06). Ve studii Amadeus byl idraparinux rovněž méně účinný warfarinu (RR = 0,74; 95 % CI 0,36–1,54). Studie SPORTIF potom při špatné kontrole rizikových faktorů aterosklerózy vyzněla lépe pro warfarin (SPORTIF III RR = 0,54; 95 % CI 0,28–1,06) a při dobré kontrole rizikových faktorů pro vyšší dávku ximelagatranu (SPORTIF V RR = 1,42; 95 % CI 0,86–2,34). Ve studii RE-LY bylo potom riziko infarktu myokardu o čtvrtinu nižší při léčbě warfarinem, než při léčbě dabigatranem (RR = 0,72; 95 % CI 0,54–0,96). Pokud se všechny tyto studie shrnou v metaanalýzu, potom vychází warfarin jako významně protektivní lék pro snížení rizika AIM při fibrilaci síní (RR = 0,77; 95 % CI 0,63–0,95). Warfarin tedy může mít ochranný vliv proti infarktu myokardu nejen v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, ale i u nemocných s nevalvulární fibrilací síní (5).

Dabigatran a riziko infarktu myokardu

Dabigatran v dávce 150 mg prokázal ve studii RE-LY převahu nad warfarinem ve snížení rizika systémové embolizace a mozkové příhody (1,11 % vs 1,69 %, RR = 0,66; 95 % CI 0,53–0,82). Dabigatran v dávce 110 mg byl potom bezpečnější z hlediska vážného krvácení (2,71 %

vs. 3,36 %, RR = 0,80; 95 % CI 0,69–0,93). Riziko infarktu myokardu bylo ale při léčbě oběma dávkami dabigatranu vyšší než při léčbě warfarinem (0,72 % pro 110 mg; 0,74 % pro 150 mg; 0,53 % pro warfarin). Zvýšení rizika infarktu myokardu bylo již významné pro dávku 150 mg (RR = 1,38; 95 % CI 1,00–1,91), pro dávku 110 mg se významné hranici pouze přiblížilo (RR = 1,35; 95 % CI 0,98–1,87). Souhrnný čistý zisk z léčby dabigatranem pro nemocného s fibrilací síní ale převažoval nad relativním zvýšením rizika infarktu myokardu (1, 9).

Za rok po ukončení studie RE-LY publikovali autoři opravu údajů. Po opakované kontrole databáze bylo nalezeno dalších 12 infarktů myokardu u nemocných léčených warfarinem, 12 u nemocných léčených dávkou 110 mg dabigatranu a pouze 8 u nemocných léčených dávkou 150 mg dabigatranu (10). Tato oprava vedla k dosažení hranice statistické nevýznamnosti pro riziko infarktu myokardu (dabigatran 110 mg RR = 1,29; 95 % CI 0,96–1,75; dabigatran 150 mg RR = 1,27; 95 % CI 0,94–1,71).

Z uvedených opravených dat studie RE-LY vyšla analýza, hodnotící výskyt všech kardiovaskulárních příhod ve studii (11). Kromě již uvedeného rizika nevýznamně vyššího výskytu všech infarktů myokardu (klinicky manifestních i němých) bylo hodnoceno riziko fatálního infarktu myokardu (RR = 1,19; 95 % CI 0,61–2,34), nestabilní anginy pectoris (RR = 0,88; 95 % CI 0,73–1,06) a kardiovaskulárního úmrtí (RR = 0,96; 95 % CI 0,80–1,15). Souhrnný výskyt všech kardiovaskulárních příhod ve studii (AMI, nestabilní angina, kardiovaskulární úmrtí, PCI, CABG) byl potom srovnatelný při léčbě dabigatranem i warfarinem (RR = 0,96; 95 % CI 0,85–1,08).

Pro posouzení možného rizika AIM při léčbě dabigatranem byla provedena metaanalýza klinických studií, které používaly dabigatran k léčbě fibrilace síní (2 x), k léčbě akutního koronárního syndromu (1 x) a k léčbě či profylaxi žilní tromboembolické nemoci (4 x). Riziko infarktu myokardu nebo akutního koronárního syndromu bylo při léčbě dabigatranem 1,19%, zatímco v kontrolních skupinách pouze 0,79% (OR = 1,33; 95 % CI 1,03–1,71). Toto významné zvýšení rizika AIM bylo zachováno i při použití opravených výsledků studie RE-LY namísto původně publikovaných (OR = 1,27; 95 % CI 1,00–1,61). Dabigatran vedl k významně nižší celkové mortalitě než léčba v kontrolních skupinách (4,83 % vs 5,02 %, OR = 0,89; 95 % CI 0,80–0,99). S ohledem na malé výchozí kardiovaskulární riziko je absolutní vzestup rizika infarktu myokardu malý (0,27 %), ale relativní zvýšení rizika AIM o jednu třetinu při léčbě dabigatranem může nabývat na významnosti v populaci nemocných s vyšším výchozím kardiovaskulárním rizikem (12).

Srovnání všech NOAC s kontrolní léčbou bylo předmětem rozsáhlé metaanalýzy, zahrnující 28 randomizovaných studií a 138 948 nemocných. Riziko infarktu myokardu nebo akutního koronárního syndromu bylo nevýznamně vyšší pro ximelagatran (OR = 1,65; 95 % CI 0,56–4,87), významně vyšší pro dabigatran (OR = 1,30; 95 % CI 1,04–1,63), významně nižší pro rivaroxaban (OR = 0,78; 95 % CI 0,69–0,89) a nevýznamně nižší pro apixaban (OR = 0,94; 95 % CI 0,82–1,07). Všechna 4 hodnocená nová perorální antikoagulantia však vedla ke snížení celkové mortality, přičemž pouze ximelagatran měl tuto hodnotu statisticky nevýznamnou. Statisticky nižší celkovou mortalitu vykazuje dabigatran o 11 %, rivaroxaban o 18 % a apixaban o 9 % ve srovnání s kontrolní léčbou (13).

Údaje z dánského registru byly použity ke srovnání dabigatranu s warfarinem v běžné klinické praxi. Autoři použili údaje z let 2011–12 a zařadili pouze nemocné, u kterých byla léčba dabigatranem zahájena bez předchozí léčby warfarinem. Incidence infarktu myokardu byla nižší u nemocných léčených dabigatranem (110 mg OR = 0,30; 95 % CI 0,18–0,49; 150 mg OR = 0,40; 95 % CI 0,21–0,70). Validitu zjištěných výsledků bohužel snižuje skutečnost, že pacienti léčení warfarinem měli téměř dvakrát častěji prodělaný infarkt myokardu v anamnéze (6,1 % vs 10,9 %) a téměř dvakrát častěji byli léčení pro srdeční selhání (5,2 % vs 9,4 %). Tento rozdíl ve výchozím riziku může být dostatečným vysvětlením zjištěného léčebného rozdílu, protože tyto rizikové faktory jsou spojeny s trojnásobným rizikem ischemických příhod u nemocných s fibrilací síní (14, 17). Stejní autoři

poté publikovali studii, která může mít významný praktický přínos. Hodnotili ve stejném registru po dobu 16 měsíců údaje od 3 skupin nemocných. První skupina zahájila léčbu dabigatranem bez předchozího užívání warfarinu, druhá přešla na dabigatran z warfarinu a třetí byla léčena trvale warfarinem. Pokud byli nemocní léčeni nově dabigatranem, riziko AIM bylo nevýznamně nižší proti léčbě warfarinem (110 mg OR = 0,71; 95 % CI 0,47–1,07; 150 mg OR = 0,94; 95 % CI 0,62–1,41). Pokud přešli z warfarinu na dabigatran, bylo riziko AIM nevýznamně vyšší (110 mg OR = 1,45; 95 % CI 0,98–2,15; 150 mg OR = 1,30; 95 % CI 0,84–2,01). V prvních 60 dnech po přechodu z warfarinu na dabigatran bylo však riziko vyšší významně (110 mg OR = 3,01; 95 % CI 1,48–6,10; 150 mg OR = 2,97; 95 % CI 1,31–6,73). Trojnásobné riziko infarktu myokardu při přechodu z warfarinu na dabigatran je varující a tomuto období by potom v klinické praxi měla být věnována zvýšená pozornost (15).

Otázku možného vzniku infarktu myokardu při léčbě dabigatranem u nemocných s nízkým kardiovaskulárním rizikem opět vrátila do hry studie, hodnotící prodlouženou antikoagulační léčbu u žilní tromboembolické nemoci (16). Po dokončení nejméně tříměsíční léčby byli nemocní randomizováni k terapii dabigatranem 2 x 150 mg, warfarinem a placebem. Riziko recidivy žilního tromboembolizmu bylo nevýznamně nižší při léčbě warfarinem, riziko krvácení bylo nevýznamně nižší při léčbě dabigatranem. Klinicky i statisticky závažným rozdílem byl však zvýšený výskyt akutního infarktu myokardu během terapie dabigatranem (0,9 % vs 0,2 %, p = 0,02). Tento statisticky významný rozdíl by znamenal, že na 1 000 léčených pacientů s nízkým kardiovaskulárním rizikem nemocní prodělají 7 akutních infarktů myokardu navíc při léčbě dabigatranem než při léčbě warfarinem.

Rivaroxaban a riziko infarktu myokardu

Při léčbě dávkou 20 mg rivaroxabanu denně bylo pozorováno u pacientů s nevalvulární fibrilací síní významně méně cévních mozkových příhod a systémových embolizací než při léčbě warfarinem (1,7 % vs 2,2 %, HR = 0,79; 95 % CI 0,66–0,96). Významné krvácivé příhody byly při obou způsobech léčby srovnatelné (14,9 % vs 14,5 %, HR = 1,03; 95 % CI 0,96–1,11). Kardiovaskulární příhody (kardiovaskulární úmrtí, AIM, nestabilní angina) byly při léčbě rivaroxabanem méně časté než při léčbě warfarinem (2,70 % vs 3,15 %, HR = 0,86; 95 % CI 0,73–1,00). Anamnéza prodělaného infarktu myokardu zvyšuje riziko kardiovaskulární příhody u nemocných s fibrilací síní podle této studie troj-

násobně. Riziko samotného infarktu myokardu bylo při léčbě rivaroxabanem sníženo statisticky nevýznamně (HR = 0,81; 95 % CI 0,63–1,06) (17).

Ověřit celkové riziko infarktu myokardu při léčbě rivaroxabanem měla metaanalýza 9 studií, hodnotících užití léku v indikaci fibrilace síní (1 x), akutního koronárního syndromu (2 x) a prevence či léčby žilní tromboembolické nemoci (6 x). Riziko infarktu myokardu bylo při léčbě rivaroxabanem významně nižší než při kontrolní léčbě (OR = 0,82; 95 % CI 0,72–0,94) a stejně tak byla snížena kardiovaskulární mortalita (18).

Apixaban a riziko infarktu myokardu

Ve studii ARISTOTLE vedlo podávání apixabanu ke snížení nejen rizika systémové embolizace a cévní příhody mozkové, ale i ke snížení celkové mortality (3). Z hlediska diskutovaného problému, pravděpodobnost kardiovaskulární mortality byla při léčbě apixabanem snížena (HR = 0,88; 95 % CI 0,80–0,97) a stejně tak riziko infarktu myokardu (HR = 0,88; 95 % CI 0,66–1,17). Metaanalýza, hodnotící všechny randomizované studie s apixabanem a prokazující nevýznamné snížení rizika akutního koronárního syndromu a akutního infarktu při jeho použití (apixaban (OR = 0,94; 95 % CI 0,82–1,07), je diskutována výše (13).

Možné mechanismy vyššího rizika akutní koronární příhody při léčbě DTI

Přímé inhibitory trombinu (DTI) jsou namířeny na selektivní potlačení tvorby trombu a tedy se zdá nelogické, že by měly být spojeny s vyšším rizikem akutního infarktu myokardu. Metaanalýzy však tuto možnost naznačují a navíc ukazují na možný protichůdný skupinový vliv inhibitorů trombinu a inhibitorů faktoru Xa na riziko infarktu myokardu – inhibitory trombinu toto riziko zvyšují, inhibitory faktoru Xa snižují. Z tohoto pohledu jsou zajímavé studie, které prokazují rozdílný vliv těchto skupin léků na některé klíčové patofyziologické mechanismy akutního koronárního syndromu. Je totiž prokazatelné, že tvorba antikoagulačně působícího proteinu C není omezena při léčbě inhibitory Xa, ale je snížena při léčbě DTI (19). Dlouhodobá léčba DTI je navíc spojena s nárůstem ukazatelů systémového zánětlivého stavu (20).

Použití NOAC u nemocných s vyšším rizikem akutní koronární příhody

Nová perorální antikoagulantia (NOAC) byla rozsáhle testována při léčbě nemocných s prodělanou akutní koronární příhodou (21).

Přidána k monoterapii protidestičkovou léčbou (zpravidla aspirínem), všechna snižují riziko další ischemické příhody a pro celou skupinu toto riziko klesá o 30 % (HR = 0,70; 95 % CI 0,59–0,84), byť za cenu nárůstu krvácení (HR = 1,79; 95 % CI 1,54–2,09). Přidání NOAC k duální protidestičkové léčbě potom ale již snižuje riziko ischemických příhod jen mírně (HR = 0,87; 95 % CI 0,80–0,95), cena placená v nárůstu vážných krvácení je však již vysoká (HR = 2,34; 95 % CI 2,06–2,66). Tento skupinový efekt byl však především způsoben významným snížením ischemického rizika při léčbě velmi nízkými dávkami rivaroxabanu (22). Apixaban v této indikaci má předčasně ukončenou studii APPRAISE-2, kdy nedošlo k poklesu ischemických příhod a pouze narostl počet vážných krvácení. Darexaban nebyl lepší placebo ve studii RUBY-1. Ximelagatran snižoval riziko ischemických příhod ve studii ESTEEM, ale selhal ve své bezpečnosti z hlediska hepatotoxicity. Dabigatran prošel pouze studií fáze II (RE-DEEM) s neutrálním výsledkem, studie fáze III nebyla v této indikaci provedena.

Pro nemocné s vyšším kardiovaskulárním rizikem nemáme pro použití NOAC v dávkách testovaných pro léčbu fibrilace síní dostatek údajů. Je pravděpodobné, že v kombinaci s protidestičkovou léčbou povedou k zásadnímu nárůstu krvácivých komplikací (RE-DEEM, APPRAISE-2) a vliv na ischemické komplikace bude neutrální (23, 24). V nízkých dávkách rivaroxaban dokáže v kombinaci s aspirínem a clopidogrelem u vybrané skupiny nemocných snížit celkovou i kardiovaskulární mortalitu, ale nevíme nic o ovlivnění rizika systémové embolizace v tomto dávkování při fibrilaci síní (22). Uvažujeme-li však o monoterapii NOAC u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, potom současné údaje by měly upřednostňovat volbu inhibitorů faktoru Xa před přímými inhibitory trombinu.

Doporučené postupy EHRA pro léčbu nevalvulární fibrilace síní

Uvedené doporučené postupy jsou v současnosti nejaktuálnější verzí, určenou k vedení léčby pacientů s nevalvulární fibrilací síní (25). Pro nemocné se stabilní formou ischemické choroby srdeční připouštějí monoterapii NOAC jako bezpečnou a účinnou alternativu warfarinu. Volbu preparátu nechávají zcela otevřenou a připouštějí i možnost použití dabigatranu. Pro

podporu tohoto tvrzení je použita jediná citace z práce Hohnlosera s opravenými daty ze studie RE-LY (11). Údaje z metaanalýz nejsou v těchto doporučených postupech použity. Nicméně pro pacienty užívající dabigatran je doporučeno v případě nízkého rizika krvácení a vysokého aterosklerotického rizika přidání aspirinu v nízké dávce.

Závěr

Terapie samotným warfarinem je spojena buď s neutrálním, spíše však s protektivním vlivem na riziko vzniku infarktu myokardu. Údaje z jednotlivých randomizovaných studií svědčí pro možnost zvýšeného výskytu infarktu myokardu při léčbě přímými inhibitory trombinu u nemocných s nízkým kardiovaskulárním rizikem. Hodnoceno pomocí metaanalýz, stává se toto riziko již statisticky významným a jeho relativní velikost je přibližně třetinová. Pravděpodobnost infarktu myokardu u nemocných s nízkým kardiovaskulárním rizikem je při léčbě inhibitory faktoru Xa snížena. Tyto statisticky prokazatelné rozdíly mezi DTI a inhibitory faktoru Xa mohou mít patofyziologické vysvětlení. Volba způsobu dlouhodobé antikoagulační léčby nevalvulární fibrilace síní může tak být velmi významná nejen pro nemocné s nízkým, ale především s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Literatura

- Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–889.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
- Lip GYH, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010; 123: 785–789.
- Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147–1452.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–974.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241–250.
- Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361: 1200–1202.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.

- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012; 125: 669–676.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
- Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral anti-thrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMJ Open* 2012; 2: e001592.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in „real-world“ patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264–2273.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A. Myocardial ischemic events in „real world“ patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2013; Dec. pii: S0002-9343(13)01073-5.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–718.
- Mahaffey KW, Stevens SR, White HD. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 233–241.
- Chatterjee S, Sharma A, Uchino K. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: Insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Cor Art Dis* 2013; 24: 628–35.
- Furugohri T, Sugiyama N, Morishima Y. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1076–1083.
- Christersson C, Oldgren J, Wallentin L. Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction. *J Intern Med* 2011; 270: 215–223.
- Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1670–1680.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
- 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.
- Alexander JH, Lopes RD, James S. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eurpace* 2013; 15: 625–651.

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2014
Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2014

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Kardiologické centrum Agel
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
ivovarvarovsky@gmail.com