

Klinické zkušenosti s novými perorálními antitrombotiky a některé zatím nezodpovězené otázky

Jan Vojáček

1. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Recentní uvedení na trh několika nových perorálních antikoagulancií (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) a protidestičkových léků (ticagrelor a prasugrel) bylo podpořeno pozitivními výsledky pilotních studií a vedlo k masivní explozi publikací zčásti podpořených firmami a zčásti založených na rychle získávaných rozsáhlých zkušenostech s novými antitrombotiky. Celkový klinický benefit antikoagulační léčby je patrný prakticky u všech nemocných s fibrilací síní s výjimkou nemocných s CHA₂DS₂-VASC skórem 0. Pokud použijeme CHA₂DS₂-VASC skóre, procento nemocných s fibrilací síní, kteří by měli být léčeni orální antikoagulací dosahuje 94%. Nová perorální antikoagulancia ve svých studiích potvrdila noninferioritu ve výskytu mozkových cévních příhod a systémových embolizací, apixaban a dabigatran 150 mg 2× denně prokázaly superioritu. Dabigatran v této dávce byl jako jediný účinnější v prevenci ischemických mozkových cévních příhod. Rovněž všechna nová perorální antikoagulancia byla noninferiorní ve výskytu závažného krvácení. Přičemž apixaban a dabigatran 110 mg 2× denně byl superiorní. K pokroku došlo i v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem. U dosavadní rutinně používané duální antiagregační léčby kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem je problémem výskyt polymorfismů cytochromového systému P450 s variabilitou léčebného účinku clopidogrelu. Ten v důsledku selhání metabolické přeměny na účinnou látku může být laboratorně či klinicky neúčinný v závislosti na populaci až u 20–35% nemocných. Nové protidestičkové léky mají rychlejší a konsistentnější nástup účinku oproti clopidogrelu a vzhledem k svému metabolismu je menší množství nemocných, kteří jsou resistentní na tuto skupinu léků. Prasugrel je kontraindikován u nemocných po CMP nebo TIA, nemocných nad 75 let a u nemocných pod 60 kg a má data ukazující výhodnost jeho podávání především u nemocných se STEMI, či u diabetiků. Ticagrelor snižuje mortalitu nemocných s akutním koronárním syndromem bez rozdílů v závažném krvácení mezi skupinou léčenou ticagrelorem a clopidogrelem, s vyšším výskytem velkého krvácení bez vztahu k aortokoronárnímu bypassu při podávání ticagreloru, včetně vyššího výskytu fatálního intrakraniálního krvácení a menší výskyt fatálních krvácení jiných typů. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin a s kreatininovou clearancí 30–60 ml/min ticagrelor významně snižuje primární end-point oproti clopidogrelu. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin ticagrelor snižuje i celkovou mortalitu.

Klíčová slova: nová antitrombotika, trojitá antitrombotická léčba, antikoagulační léčba, akutní koronární syndrom.

Clinical experience with novel oral antithrombotic drugs and some questions so far unanswered

The recent introduction in the market of several novel oral anticoagulant (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) and antiplatelet drugs (ticagrelor and prasugrel) has been encouraged by positive results of pilot studies and has resulted in a massive explosion of publications, in part supported by companies and, in part, based on rapidly gained extensive experience with novel antithrombotic drugs. The overall clinical benefit of anticoagulant therapy is apparent virtually in all patients with nonvalvular atrial fibrillation, except for those with a CHA₂DS₂-VASC score of 0. If the CHA₂DS₂-VASC score is used, the proportion of patients with atrial fibrillation who should be treated with oral anticoagulants reaches 94%. Novel oral anticoagulant drugs have been shown in studies to be non-inferior in the incidence of stroke and systemic embolism; apixaban and dabigatran 150 mg twice a day have been shown to be superior. In this dose, dabigatran has been the only one to have been more effective in preventing ischaemic stroke. Likewise, all the novel oral anticoagulant drugs were non-inferior in the incidence of severe bleeding, with apixaban and dabigatran 110 mg twice a day being superior. There has also been progress in the treatment of patients with acute coronary syndrome. In the case of dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel routinely used so far, there is a problem of polymorphism in the cytochrome P450 system with variability in the therapeutic effect of clopidogrel. Due to failure of metabolic conversion to an active substance, clopidogrel can exhibit laboratory or clinical inefficacy in up to 20–35% of patients, depending on the population. Novel antiplatelet drugs have a more rapid and consistent onset of action compared to clopidogrel and, given their metabolism, there are fewer patients who are resistant to this group of drugs. Prasugrel is contraindicated in patients after stroke or transient ischaemic attack, those over 75 years of age, and those weighing under 60 kg, and its data show convenience of its administration particularly in patients with STEMI or diabetics. Ticagrelor reduces the mortality rate in patients with acute coronary syndrome, with no differences in severe bleeding between the groups treated with ticagrelor and clopidogrel, with a higher rate of major bleeding unrelated to aortocoronary bypass during ticagrelor administration, including a higher incidence of fatal intracranial bleeding and a lower incidence of fatal bleeding of other types. In patients with chronic kidney disease and a creatinine clearance of 30–60 ml/min, ticagrelor significantly reduces the primary end-point in comparison with clopidogrel. In patients with chronic kidney disease, ticagrelor also reduces all-cause mortality.

Key words: novel antithrombotic drugs, triple antithrombotic therapy, anticoagulant therapy, acute coronary syndrome.

Interv Akut Kardiolog 2014; 13(2): 92–98

Úvod

Nová perorálně podávaná antitrombotika

výrazně zlepšila naše možnosti prevence mozkových a systémových embolizací u fibrilace síní,

léčbu žilní tromboembolické nemoci a léčbu akutních koronárních syndromů.

Tabulka 1. Intrakraniální a gastrointestinální krvácení u nových pacientů na dabigatranu a warfarinu – postmarketingové sledování (13)

Dabigatran			Warfarin			
Analýza	Počet nemocných	Počet příhod	Incidence na 100 000 dní rizika	Počet nemocných	Počet příhod	Incidence na 100 000 dní rizika
GI krvácení						
nutná dg. FS	10 599	16	1,6	43 541	160	3,5
bez nutné dg. FS	12 195	19	1,6	119 940	338	3,1
IKK						
nutná dg. FS	10 587	8	0,8	43, 594	109	2,4
bez nutné dg. FS	12 182	10	0,9	120 020	204	1,9

GI – gastrointestinální; IKK – intrakraniální krvácení; FS – fibrilace síní

Recentní uvedení na trh několika nových perorálních antikoagulancií (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) a protidestičkových léků (ticagrelor a prasugrel) bylo podpořeno pozitivními výsledky pilotních studií a vedlo k masivní explozi publikací zčásti podpořených firmami a zčásti založených na rychle získávaných rozsáhlých zkušenostech s novými antitrombotiky.

Přesto zůstává nebo se nově objevuje několik otázek, jimž je věnován tento přehled:

- jaký je přínos a rizika nových antitrombotik,
- jaká je optimální antikoagulační léčba u nemocných s akutním koronárním syndromem,
- jaké jsou současné důkazy pro trojitou antitrombotickou léčbu – kdy, komu a jak dlouho.

Nedostatky do nedávné doby používaných klasických perorálních antitrombotik jsou všeobecně známy a opakovaně zdůrazňovány.

Dlouho používaný warfarin má řadu zásadních limitací: úzké terapeutické okno, nutnost trvalé monitorace účinnosti s opakovanými odběry krve, nutnost opakovaného a citlivého upravování dávky a mnohočetné interakce s potravinami a s léky (1).

K pokroku došlo i v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem. U dosavadní rutinně používané duální antiagregační léčby kyselínou acetylsalicylovou a clopidogrelem, jejíž účinnost byla prokázána nejprve ve studii CURE a PCI CURE a potvrzena dalšími, je velkým problémem variabilita léčebného účinku clopidogrelu (2). Clopidogrel je po absorpci z gastrointestinálního traktu metabolizován zejména v játrech cytochromovým systémem P450 na účinný metabolit. Pro cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) existují polymorfizmy CYP2C19*2, CYP2C19*3 CYP2C19*17 s poškozením CYP2C19 funkce a tedy s důsledkem selhání metabolické přeměny klopidogrelu na účinnou látku. Z uvedených důvodů může být léčba laboratorně či klinicky neúčinná v závislosti na populaci až u 20–35 % nemocných.

Klíčové studie Antikoagulační léčba

Celkový klinický benefit antikoagulační léčby je patrný prakticky u všech nemocných s fibrilací síní s výjimkou nemocných s CHA₂DS₂-VASC skórem 0 (3). Pokud použijeme CHA₂DS₂-VASC skóre, procento nemocných s fibrilací síní, kteří by měli být léčeni orální antikoagulací dosahuje 94 % (3). Přesto je warfarinem léčena jen asi polovina indikovaných nemocných a z toho jen 50–70 % kontrolních hodnot INR je v terapeutickém rozmezí. Novější údaje již potvrzují, že adherence k NOAC (NOAC = New Oral AntiCoagulants) (v tomto případě k dabigatranu) je u chronické léčby nemocných s fibrilací síní významně vyšší (3).

Z NOAC byly registrovány ke klinickému použití přímý inhibitor trombinu dabigatran a přímé inhibitory faktoru Xa rivaroxaban a apixaban.

Účinnost dabigatranu u nemocných s nevalvulární fibrilací síní byla prokázána ve studii RE-LY. Do studie bylo zařazeno celkem 18 113 s alespoň jedním rizikovým faktorem pro CMP. Dabigatran v dávce 2 × denně 150 mg – snížil proti warfarinu riziko CMP a systémové embolizace se stejným výskytem závažných krvácivých příhod, a v dávce 2 × denně 110 mg měl stejné riziko CMP a systémové embolizace jako warfarin s významně nižším výskytem závažných krvácivých příhod. Střední CHADS₂ skóre bylo 2,1 a bylo dosaženo dobré kontroly warfarinu, průměrná doba v léčebném rozmezí (TTR = time in therapeutic range) byla 64 % (4). Po uzavření databáze bylo ve studii identifikováno 81 nových příhod u 80 pacientů ve všech 3 sledovaných skupinách pacientů (warfarin dle INR, dabigatran 2 × 110 mg a dabigatran 2 × 150 mg): 1 CMP, 1 systémová embolie, 4 IM, 1 plicní embolie, 5 TIA, 69 závažných krvácení; při kontrole EKG bylo rozpoznáno ještě 28 němých IM) takže byly publikovány následující přepočtené konečné výsledky, které ale nic nezměnily na výše uvedených závěrech studie (5):

Tabulka 2. Intrakraniální krvácení při NOAC (uváděna relativní redukce rizika – RRR)

Intrakraniální krvácení při NOAC	(%/rok)
Dabigatran 110 mg	0,23*
Warfarin	0,76
% redukce	70
Dabigatran 150 mg	0,32*
Warfarin	0,76
% redukce 5	9
Apixaban	0,33*
Warfarin	0,8
% redukce	58
Rivaroxaban	0,5* on treatment
Warfarin	0,70
% redukce	33

(1) Cévní mozková příhoda a systémová embolizace se vyskytly s frekvencí 1,71 % ročně ve skupině warfarinu ve srovnání s 1,54 % ročně ve skupině pacientů léčených dabigatranem v dávce 110 mg (HR: 0,90; 95 % CI: 0,74–1,10; p < 0,001 pro non-inferioritu) a 1,11 % ročně ve skupině s dávkou 150 mg dabigatranu (HR: 0,65; 95 % CI: 0,52–0,81; p < 0,001 pro superioritu).

(2) Ischemická cévní mozková příhoda se vyskytla s frekvencí 1,14 % ročně ve skupině warfarinu ve srovnání s 1,28 % ročně u pacientů léčených dabigatranem v dávce 110 mg (HR: 1,13; 95 % CI: 0,89–1,42; p = 0,31) a 0,86 % ročně ve skupině s dávkou 150 mg dabigatranu (HR: 0,75; 95 % CI: 0,58–0,97; p = 0,03). Zatím pouze vyšší dávka dabigatranu prokázala z nových perorálních antikoagulancií významné snížení ischemických cévních mozkových příhod ve srovnání s warfarinem, což je klíčové z pohledu primárního účelu pro podání antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní.

(3) Závažné krvácení se vyskytlo u 3,57 % nemocných ročně ve skupině warfarinu ve srovnání s 2,87 % ročně u nemocných léčených dabigatranem 110 mg (HR: 0,80; 95 % CI: 0,70–0,93; p = 0,003) a 3,32 % ročně u nemocných léčených dabigatranem 150 mg (HR: 0,93; 95 % CI: 0,81–1,07; p = 0,31).

(4) K hemoragické mozkové příhodě došlo u 0,38 % pacientů ročně při podávání warfarinu ve srovnání s 0,12 % ročně při podávání dabigatranu 110 mg (HR: 0,31; 95 % CI: 0,17–0,56; p < 0,001) a u 0,10 % ročně při podávání dabigatranu 150 mg (HR: 0,26; 95 % CI: 0,14–0,49; p < 0,001).

(5) Mortalita byla 4,13 % ročně ve skupině warfarinu ve srovnání s 3,75 % ročně ve skupině dabigatranu 110 mg (HR: 0,91; 95 % CI: 0,80–1,03; p = 0,13) a 3,64 % ročně ve skupině dabigatranu 150 mg (HR: 0,88; 95 % CI: 0,77–1,00; p = 0,051).

Rivaroxaban byl hodnocen ve studii ROCKET AF (6), dvojité zaslepené randomizované multicentrické studii zaměřené na prevenci CMP

Tabulka 3. Závažné krvácení při antikoagulační a protidestičkové léčbě

	(%/rok)		
	dabigatran 110 mg	dabigatran 150 mg	warfarin
bez antiagregace	2,2	2,6	2,8
s antiagregací	3,9	4,4	4,8
	Rivaroxaban	warfarin	
bez antiagregace 3,0	3,0	3,0	
s antiagregací	5,8	4,8	

a systémové embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Bylo randomizováno 14 264 nemocných buďto do skupiny s rivaroxabanem 20 mg denně (15 mg u nemocných kreatininovou clearancí 30–49 ml/min) nebo do skupiny s takovou dávkou warfarinu, aby bylo dosaženo INR 2,5 (rozmezí 2,0–3,0). Zařazení byli nemocní s fibrilací síní a s anamnézou CMP, TIA nebo systémové embolizace nebo s ≥ 2 dalšími rizikovými faktory: srdečním selháním nebo ejekční frakcí $< 35\%$, hypertenzí, věkem ≥ 75 , diabetem mellitus. Střední CHADS₂ skóre bylo 3,5, TTR u nemocných léčených warfarinem bylo 55 %. Primární end-point (CMP nebo systémová embolizace) se vyskytl u rivaroxabanu v 2,12%/rok a u warfarinu v 2,42%/rok. Rivaroxaban byl noninferiorní proti warfarinu (HR 0,88; 95 % CI 0,75–1,03; $p < 0,001$ pro noninferioritu), při analýze v populaci podle intention-to-treat (ITT). Pokud jde o krvácení byl rivaroxaban rovněž noninferiorní (14,91 %/rok vs 14,5 %/rok; HR 1,03; 95 % CI 0,96–1,11; $p = 0,44$ pro superioritu), při analýze u skutečně léčené populace („on treatment analysis“). Kritické krvácení, fatální krvácení a intrakraniální krvácení bylo častější u warfarinu (warfarin vs rivaroxaban: 1,2%/rok vs 0,8%/rok; 0,5 %/rok vs 0,2 %/rok a 0,7 %/rok vs 0,5 %/rok) rovněž u léčené populace, data pro ITT populaci nebyla publikována.

Apixaban byl u nemocných s fibrilací síní zkoumán ve studiích ARISTOTLE a AVERROES. Při tom studie AVERROES (Apixaban versus ASA to reduce the risk of stroke) byla dvojitě slepá randomizovaná studie apixabanu versus aspirinu pro prevenci CMP u nemocných s fibrilací síní nevhodných pro perorální antikoagulační antagonisty vitamínu K. Tato studie byla předčasně ukončena po druhé interim analýze pro jasně převažující efekt apixabanu nad aspirinem. Do dvojitě zaslepené randomizované studie ARISTOTLE (7) bylo zařazeno celkem 18 201 nemocných s nevalvulární fibrilací síní a ≥ 1 rizikovým faktorem: předchozí CMP, TIA nebo systémová embolizace, věk ≥ 75 let, srdeční selhání nebo ejekční frakce levé komory menší než 40 %, diabetes mellitus nebo hyperten-

ze. Primární end-point (CMP nebo systémová embolizace) se v apixabanové větvi vyskytl u 1,27 % ročně oproti 1,6 % ročně při warfarinu. Apixaban byl non-inferiorní (HR 0,79; 95 % CI 0,66–0,95; $p < 0,001$ pro noninferioritu), ale byl i superiorní proti warfarinu ($p = 0,01$ pro superioritu) při hodnocení podle ITT. Primární bezpečnostní end-point — závažné krvácení — se vyskytl v apixabanové větvi v 2,13 % ročně oproti 3,09 % ve warfarinové větvi (HR 0,69; 95 % CI 0,60–0,80; $p < 0,001$). Intrakraniální krvácení bylo častější u warfarinu (warfarin vs apixaban 0,80 % za rok vs 0,33 % za rok). Úmrtí z jakékoliv příčiny bylo významně nižší v apixabanové větvi (apixaban vs warfarin 3,52 % za rok vs 3,94 % za rok; HR 0,89; 95 % CI 0,80–0,99; $p = 0,047$). ARISTOTLE prokázal, že apixaban u nemocných s nevalvulární fibrilací síní, průměrným CHADS₂ skórem 2,1 a průměrným TTR 62,2 % byl lepší než warfarin v prevenci CMP nebo systémové embolizace, měl méně krvácení a nižší mortalitu.

Protidestičkové léky

Z nových protidestičkových léků je ticagrelor přímo účinkující nethienopyridinový reverzibilní inhibitor destičkového receptoru P2Y₁₂. Patrně má i další účinky zprostředkované přes metabolismus adenosinu.

Prasugrel je thienopyridin s ireverzibilní blokádou výše uvedeného receptoru.

Oba léky mají rychle nastupující a prediktibilní laboratorní i klinický účinek u naprosté většiny nemocných.

Účinnost ticagreloru u nemocných s akutním koronárním syndromem byla prokázána ve studii PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes). Do této multicentrické, dvojitě slepé randomizované studie bylo zařazeno celkem 18 624 nemocných s akutním koronárním syndromem s anebo bez elevací ST úseku na EKG. Ve studii bylo srovnáváno podání ticagreloru 180 mg v nasycovací dávce a dále 2 $\times$ 90 mg denně oproti clopidogrelu v nasycovací dávce 300 až 600 mg a dále 75 mg denně pro prevenci kardiovaskulárních příhod. Ve dvanaříměsíčním sledování byl u nemocných s akutním koronárním syndromem dosažen primární

end-point sestávající z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody u 9,8 % nemocných léčených ticagrelorem a u 11,7 % nemocných na clopidogrelu (HR 0,84; 95 % CI 0,77 až 0,92; $p < 0,001$). V ticagrelorové skupině byl i významně nižší výskyt samotného infarktu myokardu (5,8 % u ticagreloru oproti 6,9 % u clopidogrelu, $p = 0,005$), úmrtí z cévních příčin (4,0 % vs 5,1 %, $p = 0,001$), ale ne samotná CMP (1,5 % vs 1,3 %, $p = 0,22$). Mortalita z jakékoliv příčiny byla nižší u nemocných léčených ticagrelorem – 4,5 % oproti 5,9 % při léčbě klopido-grelem ($p < 0,001$). Nebyly rozdíly v závažném krvácení mezi skupinou léčenou ticagrelorem a klopido-grelem (11,6 % a 11,2 %, $p = 0,43$), nicméně podávání ticagreloru mělo vyšší výskyt velkého krvácení bez vztahu k aortokoronárnímu bypassu (4,5 % vs 3,8 %, $p = 0,03$), včetně vyššího výskytu fatálního intrakraniálního krvácení, a menší výskyt fatálních krvácení jiných typů (8).

U nemocných s chronickým onemocněním ledvin a s kreatininovou clearancí < 60 ml/min ($n = 3\,237$), byl ve větvi s ticagrelorem významně snížen primární end-point na 17,3 % oproti 22,0 % v klopido-grelové větvi (HR 0,77; 95 % CI 0,65–0,90) s absolutním snížením rizika větším než u nemocných s normální funkcí ledvin ($n = 11\,965$): 7,9 % versus 8,9 %, HR 0,90; 95 % CI 0,79–1,02 (7). U nemocných s chronickým onemocněním ledvin ticagrelor snížil i celkovou mortalitu (10,0 % versus 14,0 %; HR 0,72; 95 % CI 0,58–0,89). Výskyt velkého krvácení, fatálního krvácení stejně jako krvácení bez vztahu k aortokoronárnímu bypassu se mezi oběma skupinami významně nelišily.

Nemocní v ticagrelorové i v klopido-grelové větvi měli obdobný výskyt velkého krvácení podle kritérií PLATO (11,6 % versus 11,2 %, $p = 0,43$), podle kritérií TIMI (7,9 % versus 7,7 %, $p = 0,56$) i podle kritérií GUSTO (2,9 % versus 3,1 %, $p = 0,22$). Výskyt krvácení ve vztahu k intervenčním výkonům nebyl rovněž statisticky rozdílný v obou větvích. Velká krvácení bez vztahu k aortokoronárnímu bypassu (4,5 versus 3,8 %, $p = 0,02$) a velká krvácení bez vztahu k intervenčnímu výkonu (3,1 versus 2,3 %, $p = 0,05$) byly častější u nemocných léčených ticagrelorem, primárně po 30 dnech léčby. Výskyt fatálního krvácení a počet transfuzí se nelišily mezi oběma větvemi. Nebyly významné interakce pro velké krvácení nebo kombinaci malého a velkého krvácení mezi ticagrelorovou a klopido-grelovou větví a věkem ≥ 75 , váhou pod 60 kg, chronickým renálním onemocněním, clearancí kreatininu < 60 ml/min, dávkou kyseliny acetylsalicylové, předrandomizačním podáním clopidogrelu či nasycovací dávkou clopidogrelu (9).

U nemocných indikovaných ke kardiochirurgické léčbě, kteří jsou na ticagreloru, postačuje jeho vysazení 2 až 3 dny před operací oproti 5 až 7 dnům u clopidogrelu a prasugrelu.

Účinnost prasugrelu byla prokázána ve studii TIMI 38 TRITON (10). Tato studie srovnávala nový thienopyridin prasugrel s clopidogrelem u 13 608 středně až vysoce rizikových nemocných s akutním koronárním syndromem indikovaných k perkutánní koronární intervenci. Randomizováni byli k léčbě prasugrelem (60 mg nasycovací dávka a 10 mg udržovací) nebo klopidogrelem (300 mg nasycovací dávka a 75 mg udržovací) po dobu 6 až 15 měsíců. Primární end-point bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální CMP. Hlavní bezpečnostní end-point bylo velké krvácení. Primární end-point se vyskytl u 12,1 % nemocných na klopidogrelu a 9,9 % na prasugrelu (HR prasugrel vs. klopidogrel: 0,81; 95 % CI 0,73 až 0,90; $p < 0,001$). Pokles v prasugrelové skupině byl i u výskytu infarktu myokardu (9,7 % u klopidogrelu vs. 7,4 % pro prasugrel; $p < 0,001$), urgentní TVR (3,7 % vs. 2,5 %; $p < 0,001$) a trombózy stentu (2,4 % vs. 1,1 %; $p < 0,001$). Velké krvácení bylo u 2,4 % nemocných na prasugrelu a 1,8 % na klopidogrelu (HR 1,32; 95 % CI 1,03 až 1,68; $p = 0,03$). Vyšší výskyt byl v prasugrelové skupině i u život ohrožujících krvácení (1,4 % vs. 0,9 %; $p = 0,01$) a fatálních krvácení (0,4 % vs. 0,1 %; $p = 0,002$). Při hodnocení celkového klinického benefitu byla tedy studie v podstatě negativní. Pokud se však z analýzy zpětně, post hoc explorativně, vyloučily 3 nejrizikovější podskupiny s nejmenším proítem z prasugrelu a nejvyšším výskytem krvácivých komplikací, a to nemocní po CMP nebo TIA, nemocní nad 75 let a nemocní pod 60 kg, potom ve zbytku souboru byla vysoká účinnost prasugrelu (HR, 0,74; 95 % CI, 0,66 až 0,84; $p < 0,001$), bez rozdílu v krvácivých komplikacích proti klopidogrelu (HR, 1,24; 95 % CI 0,91 až 1,69; $p = 0,17$), a s významným celkovým klinickým benefitem. Primární end-point (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální CMP) se po této úpravě vyskytl v 8,3 % u prasugrelu a v 11,0 % u klopidogrelu (HR 0,74, CI 0,66 až 0,84, $p < 0,001$). Hlavní bezpečnostní end-point (velké krvácení bez vztahu k AKB) bylo v 2,0 % u prasugrelu a v 1,5 % u klopidogrelu (HR 1,24, CI 0,91 až 1,69, $p = 0,17$) a celkový klinický benefit se projevil i ve složeném end-pointu (úmrtí z jakýchkoliv příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP nebo nefatální velké krvácení bez vztahu k AKB) a ten byl zaznamenán v 10,2 % u prasugrelu a v 12,5 % u klopidogrelu (HR 0,80, CI 0,71 až 0,89, $p < 0,001$).

U nemocných se STEMI byl ve studii TRITON-TIMI 38 (11) po 30 dnech dosažen primární end-point v 6,5 % nemocných ve větvi s prasugrelem oproti 9,5 % při klopidogrelu (HR 0,68 [95 % CI 0,54–0,87]; $p = 0,0017$). Tento efekt trval do 15 měsíců (10,0 % vs. 12,4 %; HR 0,79, CI 0,65–0,97, $p = 0,0221$). Prasugrel po dobu 30 dnů i 15 měsíců významně snížil i výskyt trombózy stentu. TIMI život ohrožující krvácení a TIMI velké i malé krvácení byly stejné u prasugrelu i klopidogrelu a pouze TIMI velké krvácení po AKB bylo významně vyšší po prasugrelu ($p = 0,0033$). Rovněž u diabetiků byla ve studii TIMI 38 – TRITON tendence k většímu poklesu ischemických příhod bez vzestupu TIMI velkého krvácení a tedy celkově vyšší výsledný benefit ve větvi s prasugrelem než s klopidogrelem. Tato data ukázala důležitost intenzivní protidestičkové léčby u diabetiků (12).

Přínos a rizika nových perorálních antitrombotik Krvácivé komplikace

U všech léků – především nových – je důležité post marketingové objektivní sledování nepříznivých účinků (klinické studie fáze IV), především těch vzácnějších, které se nemusejí manifestovat v randomizovaných studiích. Správně získaná a interpretovaná data ze „skutečného života“ jsou důležitá a mohou zcela zásadně přispět k objektivnímu posouzení nových léčebných postupů a často výrazně ovlivňují další osud nových léků či medicínských prostředků. Post marketingovým sledováním výskytu krvácivých komplikací u dabigatranu se zabýval v USA Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration (FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)). Za tímto účelem provedl ohraničenou analýzu dat z údajů pojištěn a administrativních dat z databáze FDA (the FDA Mini-Sentinel database) (13). Na základě „The Mini-Sentinel assessment of Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration (FDA Adverse Event Reporting System (FAERS))“ byl hodnocen výskyt těch nejzávažnějších krvácivých komplikací perorální antikoagulační léčby – gastrointestinálního a intrakraniálního krvácení, a to jak u nemocných se současnou diagnózou fibrilace síní, tak i nezávisle na této diagnóze. Data byla hodnocena jednak pro nemocné léčené dabigatranem a jednak pro nemocné léčené warfarinem. V tomto hodnocení se ukázalo, že výskyt gastrointestinálního krvácení a intrakraniálního krvácení je po dabigatranu relativně nižší než o nemocných na warfarinu (tabulka 1) (13). Svě vyjádření k výskytu krvácivých komplikací z postmarketingových sledování týkající se da-

bigatranu zveřejnila i Evropská léková agentura a jejím závěrem bylo, že výskyt fatálních krvácení na dabigatranu byl shledán nižší než v klinických studiích (14).

Rovněž byla publikována data extenze studie RE-LY (studie RE-LY ABLE), ta pokračovala ve sledování pacientů, nadále léčených zaslepeným podáváním dabigatranu. Průměrná doba sledování byla 2,6 roků, maximální více než 6 let. Výskyt krvácivých, embolických nebo smrtelných příhod zůstal na obou dávkách dabigatranu nízký a konzistentní s jejich výskytem ve studii RE-LY. Nebyla pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Dabigatran má takto ve skupině NOAC výhodu dat z kontinuálního dlouhodobého sledování nemocných s FS v prevenci kardioembolických příhod (15).

Z praktického hlediska je důležitá i otázka dalšího vedení léčby po proběhlé krvácivé komplikaci. Ukazuje se totiž, že prognózu zhoršuje nejen proběhlá krvácivá komplikace, ale i následné vysazení antitrombotické léčby. Při dlouhodobé antikoagulační léčbě u nemocných s nevalvulární fibrilací síní po spontánním nitro-mozkovém krvácení záleží další postup na lokalizaci krvácivé příhody: u lobárního krvácení je riziko dalšího krvácení vysoké – proto antikoagulační léčba není doporučována (třída IIa, úroveň důkazů: B). Antikoagulace po ne-lobárních krváceních a protidestičková léčba po mozkovém krvácení může pokračovat po stabilizaci stavu (třída IIb; úroveň důkazů: B) (16).

Výskyt intrakraniálního krvácení při NOAC ukazuje tabulka 2.

Dabigatran a infarkt myokardu

Diskutovaná je otázka možného vyššího výskytu infarktu myokardu u nemocných v dabigatranových větvích některých studií (17, 18). Ve studii RE-LY byl zaznamenán vyšší, statisticky nevýznamný, výskyt infarktu myokardu: 0,64 % nemocných ročně ve skupině warfarinu ve srovnání s 0,82 % ročně u nemocných léčených dabigatranem 110 mg (HR: 1,29; CI: 0,96–1,75; $p = 0,09$) a 0,81 % ročně u nemocných léčených dabigatranem 150 mg (HR: 1,27; CI: 0,94–1,71; $p = 0,12$) (19). Tento nálezn vedl k analýze výskytu ostatních koronárních příhod ve studii RE-LY, i v dalších studiích a ke sledování tohoto fenomenu v registrech. Analýza studie RE-LY neprokázala žádné zvýšení jiných koronárních ischemických příhod. Čistý klinický přínos složený z CMP, systémové embolie, plicní embolie, infarktu myokardu, celkového úmrtí a závažného krvácení byl statisticky významný pro dabigatran 150 mg 2 × denně ve srovnání s warfarinem. Celkově lze vý-

skyt infarktu myokardu považovat za velmi nízký, přínos dabigatranu na prevenci CMP a ukazatele krvácení ve srovnání s warfarinem převládá potenciální možnost výskytu infarktu myokardu (20). Rovněž dánský registr z poslední doby zaznamenal nižší výskyt infarktu u nemocných léčených dabigatranem. Data srovnala dlouhodobé sledování 4 978 nemocných na dabigatranu 2 × 110 mg nebo 2 × 150 mg s 8 936 vybranými shodnými (**propensity matched**) nemocnými na warfarinu. Toto srovnání klinicky relevantních dat prokázalo, že u nemocných na dabigatranu byl nižší výskyt plicní embolie ($p = 0,004$), infarktu myokardu ($p = 0,0001$) a intrakraniálního krvácení ($p = 0,0006$) a vyšší přežívání ($p = 0,0003$) během jednoráčního sledování (medián sledování 10,5 měsíce). Tyto rozdíly pokračovaly i do druhého roku sledování. Nebyl rozdíl v prevenci ischemických mozkových příhod, systémových embolizací, což lze vysvětlit vysoce kvalitní a ve srovnání s ostatními státy nadstandardní kontrolou warfarinu (TTR kolem 70%) a ani v krvácivých komplikacích (21).

Průzkum EHRA týkající se používání nových perorálních antikoagulancií v prevenci CMP u FS uvádí rovněž, že data o používání dabigatranu z reálné praxe stejně jako analýza dat studie RE-LY ukazují na význam přínosu prevence CMP, snížení závažných krvácení a kardiovaskulární mortality, který převažuje nevýznamný rozdíl ve výskytu IM v porovnání s warfarinem (22). Celkově tedy převažuje pozitivní vliv dabigatranu na výskyt mozkových cévních příhod a systémových embolizací a pozitivně je ovlivněna i vaskulární mortalita a celkový klinický benefit.

Antikoagulační léčba u nemocných s akutním koronárním syndromem

Antitrombotická léčba nemocných s akutním koronárním syndromem – a to jak STEMI, tak i NSTEMI – není doposud spolehlivě vyřešena. I při použití v současné době optimální léčby zůstávají stále trombotické, ale především krvácivé komplikace poměrně časté. Využití NOAC v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem je proto již určitou dobu ve středu pozornosti. I přes příznivý výsledek studie ATLAS ACS 2-TIMI 51 však nové paradigma antitrombotické léčby nemocných po akutním koronárním syndromu ve smyslu změny duální antiagregace na trojitou antitrombotickou léčbu zdaleka není všeobecně přijímáno a řada otázek zůstává.

Studie ATLAS ACS 2-TIMI 51 prokázala, že inhibitor faktoru Xa – rivaroxaban – snížil výskyt kardiovaskulárních příhod u nemocných s akutním koronárním syndromem (23). Ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51 bylo zařazeno celkem

15 526 nemocných. Ve dvouletém sledování byl primární end-point sestávající z kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a CMP dosažen celkem u 8,9% při rivaroxabanu oproti 10,7% při placebo ($p = 0,008$) a u pacientů se STEMI 8,4% versus 10,6% ($p = 0,019$). Výsledky byly obecně konzistentní přes všechny testované podskupiny vyjma nemocných po mozkových cévních příhodách či po tranzitní ischemické atace. Primární bezpečnostní end-point – tj. krvácení bez vztahu k aortokoronární revaskularizaci – byl významně častější u nemocných na rivaroxabanu (2,1%) oproti placebo (0,6%, $p < 0,001$). Intrakraniální krvácení bylo rovněž vyšší při podání rivaroxabanu (0,6% vs. 0,2%, $p < 0,0009$). Všeobecně bylo krvácení častější po 6 měsících podávání u osob s nízkou váhou a u starších nemocných (23). Rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně snížil kardiovaskulární úmrtí (2,5% vs. 4,2%, $p = 0,006$) a úmrtí z jakýchkoliv příčin (3,0% vs. 4,7%, $p = 0,008$); lepší přežívání však nebylo patrné při dávce 5 mg dvakrát denně.

Metaanalýzu, do které zavzali celkem 7 studií u nemocných s akutním koronárním syndromem, provedených od začátku roku 2000 do konce roku 2011, v nichž byly vedle duální antiagregace podávány ještě inhibitory trombinu nebo faktoru Xa nové generace, provedli Komoczi se spoluauctory (24). Do uvedené metaanalýzy bylo zařazeno celkem 31 286 nemocných a autoři prokázali dramaticky významně vyšší riziko krvácivých komplikací (HR 3,03, $p < 0,001$). Byl zjištěn lehký statisticky významný pokles výskytu trombózy stentu a ischemických příhod, ale bez ovlivnění mortality (HR 0,98, $p = 0,57$). Limitací uvedené metaanalýzy je nepochybně ta skutečnost, že sem byly zařazeny studie s různými antikoagulanciemi a o různé dlouhé době trvání, včetně studií předčasně ukončených, navíc s různou dávkou zkoumaných léků. Nicméně je nepochybné, že postavení antikoagulancií přidávaných u akutních koronárních syndromů k duální antiagregační léčbě bude vyžadovat dalšího ověření velkými přesně cílenými randomizovanými studiemi.

Výskyt závažného krvácení při kombinované antikoagulační a protidestičkové léčbě ukazuje tabulka 3.

Je naprosto nezbytné zdůraznit, že zcela zásadním problémem pro ovlivnění výskytu krvácivých komplikací při použití nových perorálních antikoagulancií, především těch, která jsou vylučována převážně ledvinami, může být nedostatečná kontrola renálních funkcí během léčby a to opakovaně.

Trojitá antitrombotická léčba – kdy, komu a jak dlouho

Otázka trojité antitrombotické léčby (Triple Therapy) vznikla historicky na základě studií z první poloviny devadesátých let minulého století, které prokázaly neúčinnost antikoagulační léčby warfarinem v zabránění trombózy koronárního stentu a nízkou účinnost protidestičkové léčby v zabránění embolizace u fibrilace síní ve srovnání s antikoagulací. Proto bylo považováno za nezbytné u nemocných s fibrilací síní a po implantaci stentu po určitou dobu podávat jak duální antiagregaci, tak antikoagulační léčbu. Pro účinnost tohoto postupu v době moderních antitrombotik však chybí robustnější data a vše se spíše soustřeďuje na posouzení výskytu závažných komplikací, především krvácení.

Téměř 10% nemocných s akutním koronárním syndromem má rovněž fibrilaci síní (3). Proto otázka trojité antitrombotické léčby, tj. kombinace duální antiagregace s antikoagulanciem, vzbuzuje i v poslední době značnou pozornost výzkumníků. Teoreticky vychází z výrazného zlepšení prognózy po podání antikoagulační léčby nemocným s fibrilací síní a duální antiagregace nemocným s akutním koronárním syndromem a po implantaci stentu a naopak z neúčinnosti antiagregační léčby při fibrilaci síní a antikoagulace po implantaci koronárního stentu a otázné účinnosti u akutního koronárního syndromu. Zatím však nebyla náležitým způsobem v dostatečně dimenzované studii tato otázka testována a nebyla tudíž ani prokázána účinnost trojité antitrombotické léčby a pozornost je tudíž věnována spíše otázce bezpečnosti, především z hlediska krvácivých komplikací.

Prakticky k dnešnímu dni jedinou randomizovanou, i když svým rozsahem spíše malou studii, která se soustředila na problém trojité antitrombotické léčby, je studie WOEST (25). Přestože proti této studii je vznášena celá řada námitek, její výsledky potvrzují riziko zvýšeného výskytu krvácivých komplikací při současném podání duální antiagregace společně s antikoagulační léčbou být jen na krátkou dobu. Ve studii WOEST byl její primární end-point – všechna krvácení – dán především malými krváceními, ne všichni zařazení nemocní (pouze 69%) měli fibrilaci síní – byla převaha femorálního přístupu nad radiálním a zařazení byli jak akutní, tak chroničtí nemocní. Trvání trojité antitrombotické léčby 12 měsíců bylo delší než je běžné v klinice a požadováno v současných doporučeních. Použití inhibitorů protonové pumpy bylo řídké a chybí i údaj o tom, zda mortalita v této malé studii byla ovlivněna přerušením antitrombotické léčby při vzniku krvácení.

Další údaje pocházejí z dánského národního registru, do hodnocení byli vybráni nemocní s fibrilací síní a infarktem myokardu nebo s koronárním stentingem v letech 2000 až 2009 (11 480 osob, průměrný věk 75,6 let [SD +10,3], mužů 60,9%). Fatální nebo nefatální krvácení bylo vyhodnoceno ve vztahu ke stupni antitrombotické léčby: trojitá antitrombotická léčba (triple therapy – TT) s antagonistou vitamínu K (VKA) + aspirin + clopidogrel, proti VKA + aspirin nebo thienopyridin (VKA + AP), a konečně proti duální protidesťčkové léčbě aspirin + clopidogrel (D). Během 1 roku bylo zaznamenáno 728 krvácivých příhod (6,3%); 79 bylo fatálních (0,7%). Během 30 dní bylo zaznamenáno 22,6, 20,3 a 14,3 krvácivých příhod na 100 osob za rok sledování pro TT, VKA + AP a D. Jak časně do 90 dní, tak opožděně (90–360 dní) riziko krvácení stoupl výrazně u TT oproti VKA + AP i D (HR 1,47 a 1,36). Nebyl významný rozdíl v tromboembolickém riziku pro TT versus VKA + AP (HR 1,15). Autoři uzavírají, že vysoké riziko krvácení je přítomno již velmi časně, že neexistuje bezpečné okno pro trojitou antitrombotickou léčbu a tato by tudíž měla být indikována až po důkladném zvážení rizika krvácivých komplikací (26).

Obdobné výsledky ukázala i The United Kingdom General Practice Research Database, v níž byly analyzovány údaje od 70 760 nemocných s nově diagnostikovanou fibrilací síní mezi roky 1993 až 2008. U těchto nemocných byla provedena logistická regresní analýza v souboru vytvořeném metodou **case-control** stran rizik spojených s užíváním warfarinu, aspirinu nebo klopidoogrelu jako **single therapy** či v duální nebo trojité kombinaci ve srovnání s nemocnými bez antitrombotické léčby. Celkem 10 850 nemocných prodělalo krvácivou komplikaci. U **single therapy** měl nejvyšší riziko warfarin (RR 2,08, 95% CI 1,95–2,23), potom clopidogrel (RR: 1,57, 95% CI 1,37–1,81) a aspirin (RR: 1,25, 95% CI 1,17–1,34). U duální léčby kombinace s warfarinem byla spojena s vyšším rizikem (warfarin-aspirin: RR: 2,87, 95% CI: 2,58–3,19, a warfarin-klopidoogrel: RR: 2,74, 95% CI: 2,14–3,51) než kombinace bez warfarinu (aspirin-klopidoogrel: RR: 1,68, 95% CI: 1,44–1,97). Trojitá antitrombotická léčba warfarin-aspirin-klopidoogrel měla riziko nejvyšší (RR: 3,75, 95% CI: 2,71–5,19) (27).

Krvácení je často multifaktoriální a důležitou roli hraje především poškození renálních funkcí. Zásadně důležité pro léčbu je proto i opakované hodnocení renálních funkcí, kdy i mírné poškození je spojeno s vyšším rizikem krvácení (28). Rovněž HAS-BLED skóre významně předpovídalo riziko krvácení u nemocných na trojité antitrombotické léčbě (29).

V další studii A. Bernard se spolupracovníky sledovali 8 962 neselektovaných nemocných s fibrilací síní, z nichž 417 podstoupilo implantaci stentu. Autoři dokumentovali, že podávání perorálních antikoagulancií nezávisle snížilo výskyt kompozitního end-pointu (30). Jejich nálezy podpořily použití antikoagulační léčby u nemocných se současnou fibrilací síní s $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ score ≥ 2 a implantaci stentu. Je třeba zdůraznit riziko použití lékových stentů u této populace. Důležitá je i skutečnost, že tito nemocní jsou často starší, polymorbidní s vysokým rizikem výskytu komplikací. Pokud se týká trojité antitrombotické léčby ve spojení s novými perorálními antikoagulanciemi u pacientů s FS, tak jediná studie, v níž nebylo kontraindikováno podávání clopidogrelu, byla RE-LY (31, 32).

Závěr

Jaký je přínos a rizika nových antitrombotik?

Klinické studie s NOAC byly designovány tak, aby potvrdily alespoň srovnatelnou účinnost a bezpečnost ve srovnání se „zlatým standardem léčby“ warfarinem v prevenci CMP nebo systémové embolie u pacientů s nevalvulární FS. Neexistuje a asi nebude nikdy provedeno head to head srovnání NOAC v randomizovaných klinických studiích. Všechny molekuly ve svých studiích potvrdily noninferioritu ve výskytu CMP/SE, apixaban a dabigatran 150 mg 2 × denně prokázaly superioritu. Dabigatran v této dávce byl jako jediný účinnější v prevenci ischemických CMP. Rovněž všechny 3 molekuly byly noninferiorní ve výskytu závažného krvácení. Přičemž apixaban a dabigatran 110 mg 2 × denně byl superiorní. Proto jsou NOAC odbornými doporučeními upřednostňována před warfarinem pro většinu pacientů.

Nové protidesťčkové léky mají rychlejší a konzistentnější nástup účinku oproti klopidoogrelu a vzhledem ke svému metabolismu je menší množství nemocných, kteří jsou rezistentní na tuto skupinu léků. Prasugrel je kontraindikován u nemocných po CMP nebo TIA, nemocných nad 75 let a u nemocných pod 60 kg a má data ukazující výhodnost jeho podávání především u nemocných se STEMI, či u diabetiků. Ticagrelor snižuje mortalitu nemocných s akutním koronárním syndromem bez rozdílů v závažném krvácení mezi skupinou léčenou ticagrelorem a clopidogrelem, s vyšším výskytem velkého krvácení bez vztahu k aortokoronárnímu bypassu při podávání ticagreloru, včetně vyššího výskytu fatálního intrakraniálního krvácení a menší výskyt fatálních krvácení jiných typů. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin a s kreatininovou clearancí 30–60 ml/min ticagrelor významně snižuje

primární end-point oproti clopidogrelu. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin ticagrelor snižuje i celkovou mortalitu.

Jaká je optimální antikoagulační léčba u nemocných s akutním koronárním syndromem?

Z NOAC je možno podat u těchto pacientů pouze rivaroxaban, který snížil riziko koronárních příhod nicméně při vyšším riziku krvácení oproti standardní léčbě. Postavení nových perorálních antikoagulancií přidávaných u akutních koronárních syndromů k duální antiagregační léčbě bude vyžadovat dalšího ověření velkými randomizovanými studiemi.

Jaké jsou důkazy pro trojitou antitrombotickou léčbu – kdy, komu a jak dlouho?

Duální antiagregace společně s antikoagulační léčbou je spojena s vyšším rizikem než samotná antikoagulační či antiagregační léčba. V klinických studiích s NOAC byla duální antiagregace povolena pouze ve studii RE-LY s dabigatranem a data pro podání NOAC a duální antiagregace jsou omezená. Je nutno přistupovat ke každému pacientovi individuálně a délku trojkombinační léčby pečlivě zvažovat při zhodnocení rizika jednak mozkové příhody, koronární příhody a rizika krvácení.

Mnoho otázek zůstává otevřených a odpovědi nám může dát pouze dlouhodobé používání nových léčiv v běžné klinické praxi. Nejvíce reálných dat a zkušeností máme s dabigatranem a výsledky zatím potvrzují data z klinických studií.

Seznam zkratk

- AKB – aortokoronární bypass
- CMP – cévní mozková příhoda
- CI – Confidence Interval
- FS – fibrilace síní
- GI – gastrointestinální
- DM – diabetes mellitus
- HR – hazard ratio
- IKK – intrakraniální krvácení
- ITT – intention to treat
- NOAC – new oral anticoagulants
- NSTEMI – infarkt myokardu bez elevací úseku ST
- STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST
- TIA – transient ischemic attack
- TTR – time in therapeutic range

Literatura

1. Ansell J. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh AACP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126, 2045–2335. doi: 10.1378/chest.126.3 suppl.2045.

2. Franchini M. New antiplatelet agents: why they are needed. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20: 733–738.
3. Marín F, Huber K, Gregory YH. Lip. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation and stent implantation: treatment or threats by the use of triple or dual antithrombotic therapy. *Thromb Haemost* 2013; 110: 623–625.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. For RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–51.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. For the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly Identified Events in the RE-LY Trial (letter to the editor). *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. For the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
7. 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.
8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. For the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
9. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. For the PLATO Investigators. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European Heart Journal* 2011; 32: 2933–2944.
10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
11. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. For TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.
12. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. For TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008; 118: 1626–1636.
13. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1272–1274.
14. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/05/WC500127771.pdf.
15. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Jansky P, et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013.
16. Morgenstern LB, Hemphill III JC, Anderson C, et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108–2129.
17. Sipahi I, Celik S, Akyol A. Dabigatran's 'Real-' Data About Risk of Myocardial Infarction and Gastrointestinal Bleeding Contradicts With Randomized Trials. Letter to the Editor. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 945–946.
18. Lip G Y H. Dabigatran's 'Real-' Data About Risk of Myocardial Infarction and Gastrointestinal Bleeding Contradicts With Randomized Trials. Answer. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 946.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. For the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly Identified Events in the RE-LY Trial (letter to the editor). *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
20. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial Ischemic Events in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Dabigatran or Warfarin in the RE-LY Trial. *Circulation* 2012; 125 (5): 669–676.
21. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. 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.
22. Lip GY, Bongiorni MG, Dobeanu D, Lewalter T, Hastrup Svendsen J, Blomström-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in AF: results of the EHRA survey. *Europace* (2013)15: 1526–1532.
23. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. For the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
24. Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. Use of new generation oral anticoagulant agents in patients receiving anticoagulant therapy after an acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1537–1545.
25. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115.
26. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1185–1193.
27. Azoulay L, Dell’Aniello S, Simon T, et al. The concurrent use of antithrombotic therapies and the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013; 109: 431–439.
28. Manzano-Fernández S, Cambronero F, Caro-Martínez C, et al. Mild kidney disease as a risk factor for major bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary stenting. *Thromb Haemost* 2012; 107: 51–58.
29. Smith JG, Wieloch M, Koul S, et al. Triple antithrombotic therapy following an acute coronary syndrome: prevalence, outcomes and prognostic utility of the HAS-BLED score. *EuroIntervention* 2012; 8: 672–678.
30. Bernard A, Fauchier L, Pellegrin C, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2013; 110: 560–568.
31. R. Čihák, L. Haman, P. Heinc. Souhrn Aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa* 2012; 54: e341–e351.
32. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *Eur Heart J.* 2012 Nov; 33 (21): 2719–47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24. Erratum in: *Eur Heart J.* 2013 Mar; 34 (10): 790. *Eur Heart J.* 2013 Sep; 34 (36): 2850–1.

Článek přijat redakcí: 29. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 14. 4. 2014

Článek přijat po přepracování: 9. 4. 2014

prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

1. interní kardiologická klinika LF UK
a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
vojacjan@fnhk.cz