

# Antikoagulačná liečba u pacientov s fibriláciou predsiení

Doc. MUDr. Ján Kmec, PhD., MPH

Kardiocentrum FNŠP J. A. Reimana a FZO PU v Prešove

Fibrilácia predsiení (FP) je častou arytmiou, ktorej výskyt rastie exponenciálne. FP sa spája so zhoršenou kvalitou života, so zvýšenou úmrtnosťou, predovšetkým kardiovaskulárnou a spôsobuje 20 – 30 % všetkých mozgových príhod (MP). Na odhadovanie rizika MP u pacientov s FP odporúčame používať CHA2DS2-VASc skóre. Na zhodnotenie krvácajúceho rizika u pacientov s FP bolo vytvorených niekoľko rizikových krvácajúcich skóre, ktoré poukazujú na modifikovateľné a nemodifikovateľné rizikové faktory krvácania. Nové orálne antikoagulanty (NOAK) (priamy inhibítor trombínu dabigatran a inhibítory faktora Xa apixaban, edoxaban a rivaroxaban) sú vhodnou alternatívou k antagonistom vitamínu K na prevenciu MP u pacientov s FP. Ich využitie v klinickej praxi rýchlo rastie. Orálna antikoagulačná liečba na prevenciu tromboembolizmu je odporúčaná všetkým mužom s FP s CHA2DS2-VASc skóre  $\geq 2$  a ženám s FP s CHA2DS2-VASc skóre  $\geq 3$ . Monoterapia protidoštičkovými látkami u pacientov s FP pre prevenciu MP nie je odporúčaná bez ohľadu na riziko MP. Kombinácia orálnymi antikoagulantami a inhibítormi trombocytov zvyšuje u pacientov s FP riziko krvácania, a ak nie je iná indikácia na inhibíciu trombocytov, je potrebné sa jej vyhnúť. U pacientov s FP s predchádzajúcou MP sa odporúča preferovať NOAK pred antagonistami vitamínu K alebo aspirínom.

**Kľúčové slová:** fibrilácia predsiení, antagonisty vitamínu K, nové orálne antikoagulanty, rizikové skóre

## Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia, which incidence is increasing exponentially. AF is associated with reduced quality of life, increased mortality, especially cardiovascular and 20 – 30 % of all strokes are due to AF. We recommend estimating stroke risk in AF patients based on the CHA2DS2-VASc score. Several bleeding risk scores have been developed to identify modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) (the direct thrombin inhibitor dabigatran and the factor Xa inhibitors apixaban, edoxaban, and rivaroxaban) are suitable alternatives to vitamin K antagonists for stroke prevention in AF. Their use in clinical practice is increasing rapidly. Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA2DS2-VASc score of 2 or more and all female AF patients with a CHA2DS2-VASc score of 3 or more. Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients, regardless of stroke risk. Combinations of oral anticoagulants and platelet inhibitors increase bleeding risk and should be avoided in AF patients without another indication for platelet inhibition. NOACs are recommended in preference to VKAs or aspirin in AF patients with a previous stroke.

**Key words:** atrial fibrillation, vitamin K antagonists, new oral anticoagulation, risk score

Via pract., 2017, 14(2): 55–61

## Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je častou arytmiou, ktorej výskyt rastie exponenciálne. Často je klinicky „nemá“, najmä u starších osôb, pacientov so srdcovým zlyhávaním (SZ) alebo anamnézou mozgovej príhody (MP) a tranzitórneho ischemického ataku (TIA). U dospelých starších ako 20 rokov je prevalencia FP približne 3 %, vyšší výskyt má v staršom veku a u pacientov s artériovou hypertenziou, SZ, koronárnou artériovou chorobou, valvulárnou chorobou srdca, obezitou, diabetom a chronickou chorobou obličiek. Zvýšenie prevalencie FP môže byť spôsobené lepšou detekciou „silent“ („nemej“) FP spolu s rastúcim vekom a prítomnosťou faktorov predisponujúcich na FP (1). Vyskytuje sa častejšie u mužov, pomer mužov k ženám je 1,2 : 1. Incidencia FP je medzi 0,21 a 0,41 na 1 000 jedincov/rok (2). Všeobecne platí, že anamnéza FP je dlhotrvajúca, zaťažovaná častými recidivami

a spája sa so symptómami (u dvoch tretín pacientov) (3). FP sa spája so zhoršenou kvalitou života, so zvýšenou úmrtnosťou, predovšetkým kardiovaskulárnou (KV), spôsobenou náhlou smrťou, SZ alebo MP. FP spôsobuje 20 – 30 % všetkých MP a každoročne je pre FP hospitalizovaných 10 – 40 % pacientov. Dysfunkcia ľavej komory (LK) je prítomná u 20 – 30 % všetkých pacientov s FP. Pokles kognitívnych funkcií a vasculárna demencia sa môžu vyvíjať aj u antikoagulovaných pacientov s FP. Pre diagnostiku FP je odporúčané u pacientov > 65-ročných skrínigové meranie pulzu alebo vykonanie EKG záznamov. U pacientov s TIA alebo ischemickou MP je odporúčaný krátkodobý EKG záznam nasledovaný kontinuálnym EKG monitoringom najmenej 72 hodín a zväžiť sa má dlhodobý neinvazívny EKG monitoring alebo implantovaný slučkový rekordér za účelom dokumentovania „silent“ FP. U pacientov s kardiostimulátormi

a implantovanými kardioverter defibrilátormi sa odporúča ich pravidelne interagovať za účelom detekcie AHRE (atrial high rate episodes), ktoré sú definované ako predsieňová tachykardia trvajúca > 5 – 6-minút, s frekvenciou > 180 tepov za minútu. AHRE sa spája so zvýšeným rizikom FP a mozgovej príhody alebo TIA. Riziko MP u pacientov s AHRE sa zdá byť nižšie ako riziko MP u pacientov s diagnostikovanou FP, a teda nie všetky AHRE predstavujú FP. Pacienti s AHRE majú podstúpiť ďalšie zhodnotenie rizikových faktorov MP a FP vrátane monitorovania EKG (1).

## Manažment pacientov s fibriláciou predsiení

Na iníciaľne zhodnotenie pacientov s novodiagnostikovanou FP je navrhované zväžiť päť domén:

1. hemodynamickú nestabilitu alebo limitujúce závažné symptómy,

- prítomnosť spúšťacích faktorov (napríklad tyreotoxikóza, sepsa alebo pooperačná FP) a základného kardiovaskulárneho ochorenia,
- riziko MP a potrebu antikoagulačnej liečby,
- frekvenciu srdca a potrebu kontroly frekvencie,
- zhodnotenie symptómov a rozhodnutie o kontrole rytmu.

Manažment pacientov s FP zahŕňa prognostickú liečbu (antikoagulačná liečba a liečba kardiovaskulárnych ochorení) a prevažne symptomatickú liečbu (kontrola frekvencie a kontrola rytmu). Prognostickú liečbu je potrebné pacientovi starostlivo vysvetliť, pretože jej prínos pacient priamo nevníma. Liečba kontroly rytmu môže byť prospešná, ak sú symptómy kontrolované, aj keď je FP rekurentná (1).

### Zhodnotenie rizika mozgovej príhody a krvácania

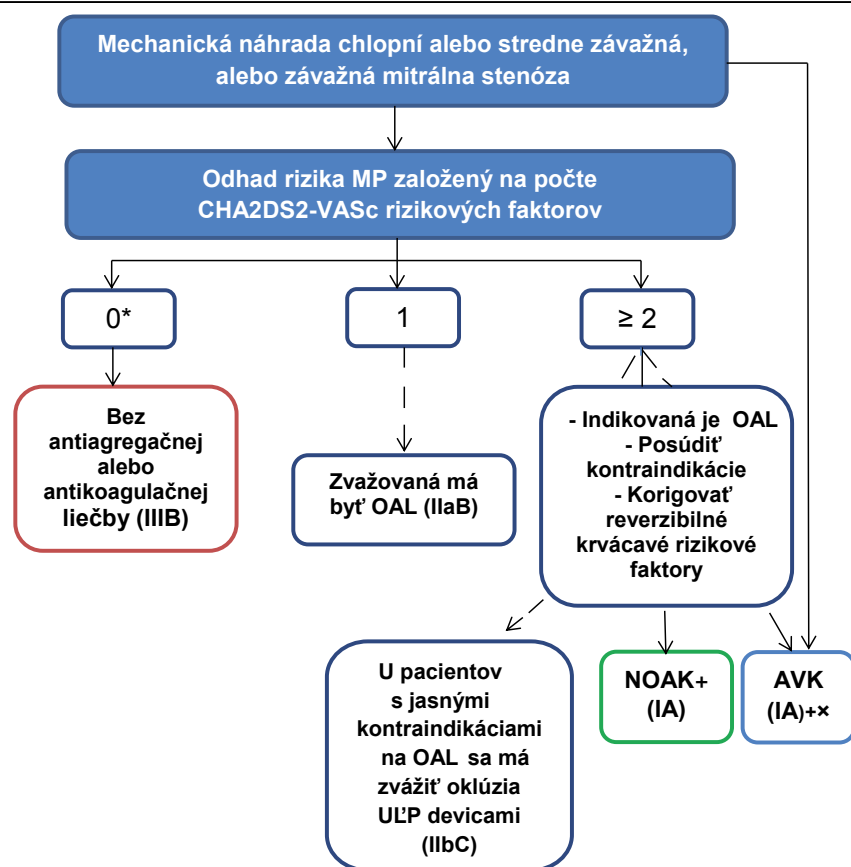
V klinickej praxi je zhodnotenie tromboembolickeho rizika u pacientov s FP kritickým krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach integrujúcich množstvo nezávislých rizikových faktorov identifikovaných v randomizovaných a populačných štúdiách (4). Na odhadovanie rizika MP u pacientov s FP odporúčame používať CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre (skratky anglických názvov rizikových faktorov: congestive heart failure (1 bod), hypertension (1 bod), age  $\geq 75$  (2 body), diabetes (1 bod), stroke (2 body), vascular disease (1 bod), age 65 – 74 (1 bod), sex category (female) (1 bod) (tabuľka 1) (3, 5). Všeobecne platí, že pacienti bez klinických rizikových faktorov MP nepotrebujú antitrombotickú liečbu, zatiaľ čo pacienti s rizikovými faktormi MP (t. j. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre 1 alebo viac u mužov a 2 alebo viac u žien) pravdepodobne budú mať prospech z orálnej antikoagulačnej liečby (OAL) (obrázok 1) (1). Na zhodnotenie krvácavého rizika u pacientov s FP bolo vytvorených niekoľko rizikových krvácavých skóre. Patria medzi ne HAS-BLED skóre (skratky anglických názvov rizikových faktorov: hypertension (1 bod), abnormal renal/liver function (1 bod pre každú abnormalitu), stroke (1 bod), bleeding history or predisposition (1 bod), labile INR (1 bod), elderly (> 65) (1 bod), drugs/alcohol concomitantly) (1 bod pre každú abnormalitu), ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) a v poslednom období ABC krvácavé skóre (age, biomarkers, clinical history), ktoré používa aj vybrané biomarkery. Niektoré rizikové faktory MP a krvácania sa prekrývajú (porovnaj tabuľky 1 a 2), napríklad starší vek. Vo všeobec-

**Tabuľka 1.** Klinické rizikové faktory MP, TIA a periférnej embólie pri CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre (1)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc rizikové faktory	Body
<b>Kongestívne SZ</b> Znaky/symptómy SZ alebo objektívne dôkazy zníženej EFLEK	+ 1
<b>Artériová hypertenzia</b> Pokojuv TK > 140/90 mmHg nameraný aspoň 2-krát alebo aktuálna antihypertenzívna liečba	+ 1
<b>Vek <math>\geq 75</math> rokov</b>	+ 2
<b>Diabetes mellitus</b> Glukóza nalačno > 125 mg/dl (7 mmol/l) alebo liečba orálnymi antidiabetikami a/alebo inzulínom	+ 1
<b>Predchádzajúca MP, TIA alebo tromboembólia</b>	+ 2
<b>Vaskulárne ochorenie</b> Predchádzajúci infarkt myokardu, periférne artériové ochorenie alebo prítomnosť plakov v aorte	+ 1
<b>Vek 65 – 74 rokov</b>	+ 1
<b>Pohlavie (ženské)</b>	+ 1

Legenda: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – congestive heart failure, hypertension, age  $\geq 75$ , diabetes, stroke, vascular disease, age 65 – 74, sex category (female), SZ – srdcové zlyhávanie, TK – tlak krvi, EFLEK – ejekčná frakcia ľavej komory, MP – mozgová príhoda, TIA – tranzitórny ischemický atak

**Obrázok 1.** Prevencia mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (1)



\*Zahŕňa ženy bez ďalších rizikových faktorov MP

+ IIa B pre ženy s len jedným prídavným rizikovým faktorom pre MP

x IB pre pacientov s mechanickou náhradou chlopni alebo mitrálnou stenózou.

Legenda: MP – mozgová príhoda, OAL – orálna antikoagulačná liečba, AVK – antagonisty vitamínu K, NOAK – nové orálne antikoagulanty, ULP – uško ľavej predsene

nosti, vysoké rizikové skóre krvácania nemá viesť k nepodávaniu OAL, skôr má identifikovať rizikové faktory krvácania a korigovať liečiteľné faktory. Tabuľka 2 detailne poukazuje na modifikovateľné a nemodifikovateľné rizikové faktory krvácania (1). Až donedávna boli k dispozícii ako orálne aktívne antikoagulanty len antagonisty vitamínu

K (AVK) (6). AVK sú vysoko efektívne u pacientov s FP v prevencii MP, hlavne ischemickej etiológie, a spôsobujú v porovnaní s placebom 64 % redukciu rizika MP a 37 % redukciu rizika v porovnaní s protidoštičkovou liečbou (7). Limitácie AVK – warfarínu (časté monitorovanie, úzke terapeutické okno, pomalý začiatok a ukončenie účinnosti, dlhý

**Tabuľka 2.** Modifikovateľné a nemodifikovateľné rizikové faktory krvácania u antikoagulovaných pacientov založené na krvácajúcich rizikových skóre (1)

MODIFIKOVATEĽNÉ KRVÁCAVÉ RIZIKOVÉ FAKTORY
Hypertenzia (najmä keď systolický TK > 160 mmHg)
Labilné INR alebo TTR < 60 % u pacientov liečených AVK
Lieky predisponujúce na krvácanie, ako sú protidoštičkové lieky a nesteroidné protizápalové lieky
Exces alkoholu (≥ 8 drinkov/týždeň)
POTENCIÁLNE MODIFIKOVATEĽNÉ KRVÁCAVÉ RIZIKOVÉ FAKTORY
Anémia
Porušenie renálne funkcie
Porušenie hepatálne funkcie
Znížený počet trombocytov alebo porucha ich funkcie
NEMODIFIKOVATEĽNÉ KRVÁCAVÉ RIZIKOVÉ FAKTORY
Vek (> 65 rokov) a (≥ 75 rokov)
Anamnéza závažného krvácania
Predchádzajúca MP
Ochorenie obličiek vyžadujúce dialýzu alebo transplantáciu obličiek
Cirhóza pečene
Malignita
Genetické faktory
BIOMARKERY RIZIKA KRVÁCANIA
Vysoko senzitívny troponín
Zvýšenie diferenciácie faktora-15
Sérový kreatinín/zhodnotenie CrCl

*Legenda: ABC – age, biomarkers, clinical history, ATRIA – AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation, HAS-BLED – hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (> 65 years), drugs/alcohol concomitantly, HEMORR2HAGES – hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older (age >75), reduced platelet count or function, rebleeding risk, hypertension (uncontrolled), anaemia, genetic factors (CYP 2C9 polymorphisms), excessive fall risk (including neuropsychiatric disease), and stroke, ORBIT – Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation, TTR – time in therapeutic range (čas v terapeutickom rozmedzí), AVK – antagonisty vitamínu K, CrCl – creatinine clearance, INR – international normalized ratio, MP – mozgová príhoda*

počas rozpadu, početné liekové a potravinové interakcie, existujúci genetický polymorfizmus, nepredvídateľná farmakodynamika a farmakokinetika, spôsobujú, že táto liečba je problematická, a to zapríčiňuje, že len asi polovica vhodných pacientov je v skutočnosti touto liečbou liečená (8). Tieto limitácie AVK liečby upozornili na potrebu nových antitrombotických stratégií a kli-

nických štúdií s novými liečebnými stratégiami alebo novými antitrombotickými liekmi, ktorých mechanizmy účinku sú odlišné od AVK, ktoré spôsobujú očakávanú antikoagulačnú odpoveď, budú bezpečné a nebude potrebné vykonávať koagulačný monitoring (9). Nové orálne antikoagulanty (NOAK) (non-antagonisty vitamínu K, priame orálne antikoagulanty) sú zamerané na trombin

(FIIa) a faktor Xa (FXa), kľúčové enzýmy koagulačnej kaskády. NOAK inhibujú jeden krok v koagulačnej kaskáde na rozdiel od AVK, ktoré inhibujú niekoľko krokov, pretože redukujú syntézu od vitamínu K závislých koagulačných faktorov (6). Nové orálne antikoagulanty (priamy inhibitor trombinu dabigatran a inhibitory faktora Xa apixaban, edoxaban a rivaroxaban) sú vhodnou alternatívou k AVK na prevenciu MP u pacientov s FP. Ich využitie v klinickej praxi rýchlo rastie. Všetky NOAK majú predvídateľný účinok (nástup a ústup) bez potreby pravidelného antikoagulačného monitoringu. Štúdie fázy III (tabuľka 3) boli vykonané so starostlivo vybranými dávkami NOAK vrátane jasných pravidiel na znižovanie dávok, ktoré by mali byť dodržiavané v klinickej praxi (1). O jednotlivých NOAK bolo zistené, že sú v prevencii MP a systémovej embolizácie (SE) aspoň tak účinné a bezpečné ako AVK. Ruffová metaanalýza zahŕňajúca 42 411 pacientov, ktorí užívali NOAK, a 29 272, ktorí užívali warfarín, je prvou, ktorá porovnáva NOAK s AVK, v ktorej sú zahrnuté všetky štyri štúdie: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) a ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 48), poukazuje na to, že:

- NOAK v porovnaní s warfarínom signifikantne redukovali zložený end-point (MP alebo SE) o 19 % ( $p < 0,0001$ ),
- celkový priaznivý účinok NOAK bol spôsobený najmä výrazným znížením hemoragickej cievej MP ( $p < 0,0001$ ),
- celková mortalita bola taktiež významne nižšia pri NOAK oproti warfarínu ( $p = 0,0003$ ),

**Tabuľka 3.** Prehľad charakteristík klinických štúdií nových orálnych antikoagulantov v porovnaní s warfarínom u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (6)

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

*Legenda: MP – mozgová príhoda, SE – systémovej embolizácia, \*pre pacientov s CrCl od 30 do 49 ml/min, \*\*u pacientov s najmenej dvoma nasledujúcimi kritériami: vek ≥ 80 rokov, hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérová hladina kreatinínu ≥ 133 umol/l*

zatiaľ čo výskyt ischemickej MP a srdcového infarktu nebol významný,

- pri vysokodávkovom režime bolo pozorované podstatné zníženie intrakraniálneho krvácania ( $p < 0,0001$ ) a vyššia miera gastrointestinálneho krvácania ( $p = 0,0430$ ),
- nízкодávkový režim NOAK mal v porovnaní s warfarínom z hľadiska kombinovaného end-pointu MP alebo SE podobnú účinnosť, bol združený s nesignifikantnou redukciou veľkých krvácaní, ale so signifikantne nižším výskytom intrakraniálneho krvácania. Výskyt gastrointestinálneho krvácania bol pri nízkych dávkach NOAK podobný ako pri warfaríne (10).

Výber orálnej antikoagulačnej liečby na prevenciu MP pri fibrilácii predsiení je znázornený na obrázku 1. Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) z roku 2016 na prevenciu MP u pacientov s fibriláciou predsiení sú uvedené v tabuľke 4. Nové orálne antikoagulanty nevyžadujú rutinné monitorovanie koagulácie. Avšak, kvantitatívne zhodnotenie expozície lieku a jeho antikoagulačný účinok môžu byť potrebné v akútnych situáciách. Pri interpretácii koagulačného testu u pacienta užívajúceho NOAK je prvoradáce presne určiť, kedy bola podávaná posledná dávka NOAK vzhľadom na obdobie odberu krvi. Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) môže poskytnúť kvalitatívne zhodnotenie prítomnosti dabigatranu a protrombínový čas (PT) môže poskytnúť kvalitatívne zhodnotenie prítomnosti inhibítorov faktora Xa. Existujú aj kvantitatívne testy pre inhibítory faktora IIa (dilučný trombínový čas) a pre inhibítory faktora Xa (chromogénne testy aktivity anti-Xa), ktoré nemusia byť (zatiaľ) vo väčšine nemocníc bežne dostupné (11).

### Kombinovaná orálna antikoagulačná a protidoštičková liečba u pacientov s fibriláciou predsiení a akútnym koronárnym syndrómom alebo po elektívnom koronárnom stentovaní

Približne 15 % pacientov s FP má v súčasných štúdiách a registroch anamnézu prekonaného infarktu myokardu (IM) a 5 – 15 % pacientov s FP bude vyžadovať v ďalšom období vykonanie perkutánnej koronárnej intervencie (PKI) so stentom. Tento scenár vyžaduje starostlivé indikovanie antitrombotickej liečby so zvážením rizika krvácania, MP a akútneho koronárneho syndrómu. Súčasné predpisovanie OAL spolu s protidoštičkovou liečbou, najmä tripletnej, zvyšuje absolútne riziko závažného krvácania. Optimálna kombinácia antitrombotickej liečby alebo dĺžka jej trvania

**Tabuľka 4.** Odporúčania EKS (2016) na prevenciu mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (1)

Odporúčania	T	H
OAL na prevenciu tromboembolizmu je odporúčaná všetkým mužom s FP s CHA2DS2-VASc skóre $\geq 2$ .	I	A
OAL na prevenciu tromboembolizmu je odporúčaná všetkým ženám s FP s CHA2DS2-VASc skóre $\geq 3$ .	I	A
OAL na prevenciu tromboembolizmu sa má zvážiť u mužov s FP s CHA2DS2-VASc skóre 1 s ohľadom na individuálne charakteristiky a preferencie pacienta.	IIa	B
OAL na prevenciu tromboembolizmu sa má zvážiť u žien s FP s CHA2DS2-VASc skóre 2 s ohľadom na individuálne charakteristiky a preferencie pacientky.	IIa	B
Liečba AVK (INR 2,0 až 3,0 alebo vyššie) je odporúčaná na prevenciu MP u pacientov s FP so stredne závažnou až závažnou mitrálnou stenózou alebo mechanickou náhradou chlopní.	I	B
Ak je iniciovaná OAL u pacienta s FP, ktorý je vhodný na liečbu NOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban alebo rivaroxaban), odporúča sa preferovať NOAK pred AVK.	I	A
Keď sú pacienti liečení AVK, TTR má byť udržiavaný tak vysoko, ako je to možné, a starostlivo monitorovaný.	I	A
Ak sú pacienti s FP už liečení AVK, má sa zvážiť liečba NOAK, pokiaľ TTR nie je dobre kontrolovaný napriek dobrej adherencii, alebo ak to preferuje pacient pri neprítomnosti kontraindikácie na NOAK (napríklad protetická náhrada chlopne).	IIb	A
Kombinácia s orálnymi antikoagulantami a inhibítormi trombocytov zvyšuje u pacientov s FP riziko krvácania, a ak nie je iná indikácia na inhibíciu trombocytov, je potrebné sa jej vyhnúť.	III P	B
U mužov alebo žien s FP bez ďalších rizikových faktorov pre MP, nie je antikoagulačná alebo protidoštičková liečba na prevenciu MP odporúčaná.	III P	B
Monoterapia protidoštičkovými látkami u pacientov s FP nie je na prevenciu MP odporúčaná bez ohľadu na riziko MP.	III P	A
Liečba NOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban a rivaroxaban) nie je odporúčaná u pacientov s mechanickou náhradou chlopní (hladina významnosti B) alebo so stredne závažnou až závažnou mitrálnou stenózou (hladina významnosti C).	III P	B C

*Legenda: OAL – orálna antikoagulačná liečba, FP – fibrilácia predsiení, AVK – antagonizy vitamínu K, INR – international normalized ratio, NOAK – nové orálne antikoagulanty, TTR – time in therapeutic range (čas v terapeutickom rozmedzí), T – trieda odporúčania, H – hladina významnosti, P – poškodenie*

**Tabuľka 5.** Odporúčania EKS (2016) pre kombinovanú orálnu antikoagulačnú a protidoštičkovú liečbu (1)

Odporúčanie	T	H
Po elektívnom koronárnom stentovaní pre stabilnú koronárnu artériovú chorobu u pacientov s FP s rizikom MP sa má zvážiť na prevenciu rekurentných koronárných a cerebrálnych ischemických MP kombinovaná liečba aspirínom, klopidogrelom a orálnym antikoagulantom na obdobie 1 mesiaca.	IIa	B
Po AKS s implantáciou stentu u pacientov s FP s rizikom MP sa má zvážiť na prevenciu rekurentných koronárných a cerebrálnych ischemických MP kombinovaná tripletná liečba s aspirínom, klopidogrelom a orálnym antikoagulantom na obdobie 1 – 6 mesiacov.	IIa	C
Po AKS bez implantácie stentu u pacientov s FP s rizikom MP sa má zvážiť na prevenciu rekurentných koronárných a cerebrálnych ischemických MP duálna liečba s orálnym antikoagulantom aspirínom alebo klopidogrelom do 12 mesiacov.	IIa	C
Trvanie kombinovanej antitrombotickej liečby, najmä tripletnej, má byť obmedzené na limitovaný čas na základe zhodnotenia rizika rekurentných koronárných príhod a krvácania.	IIa	B
Duálna liečba s orálnym antikoagulantom plus klopidogrelom 75 mg/deň má byť u selektovaných pacientov zvažovaná ako alternatíva k iniciálnej tripletnej liečbe.	IIb	C

*Legenda: FP – fibrilácia predsiení, MP – mozgová príhoda, AKS – akútny koronárny syndróm, T – trieda odporúčania, H – hladina významnosti*

u pacientov s FP podstupujúcich PKI nie je známa, ale pre pretrvávajúce riziko krvácania má byť čo najkratšia. Konsenzus expertov navrhuje nasledujúce zásady: pacienti s FP s rizikom MP, pacienti s mechanickými náhradami chlopní, pacienti so súčasnou alebo recidivujúcou hlbokou žilovou trombózou alebo pľúcnou embóliou by mali pokračovať v OAL počas a po stentovaní. Všeobecne je odporúčané krátke obdobie tripletnej liečby (OAL, aspirín, klopidogrel) nasledované obdobím duálnej liečby (OAL plus aspirín alebo klopidog-

rel). Ak sa užívajú NOAK, konsenzus expertov odporúča užívať najnižšie dávky efektívne v prevencii MP. Užívaniu prasugrelu alebo tikagreloru ako časti tripletnej liečby by sme sa mali vyhnúť s výnimkou jasnej potreby týchto látok (napríklad tromboza stentu pri aspiríne a klopidogrele) vzhľadom na nedostatok dôkazov a väčšie riziko závažných krvácaní v porovnaní s klopidogrelom. Súčasné odporúčania EKS pre kombinovanú orálnu antikoagulačnú a protidoštičkovú liečbu sú uvedené v tabuľke 5 (1).

**Tabuľka 6.** Odporúčania na sekundárnu prevenciu mozgovej príhody (1)

Odporúčania	T	H
U pacientov s FP bezprostredne po ischemickej MP nie je odporúčaná antikoagulačná liečba heparínom alebo LMWH.	III P	A
U pacientov, ktorí prekonali TIA alebo MP na AL, má byť adhérenca k liečbe zhodnotená a optimalizovaná.	IIa	C
U pacientov s prekonanou stredne závažnou až závažnou ischemickou MP na AL prerušiť OAL liečbu na 3 – 12 dní na základe multidisciplinárneho zhodnotenia rizika akútnej MP a rizika krvácania.	IIa	C
U pacientov s prekonanou MP sa má na prevenciu sekundárnej MP do iniciácie alebo znovu začatia OAL zväziť aspirín.	IIa	B
Systémová trombolýza s rtPA nie je odporúčaná, ak je INR > 1,7 (alebo pre dabigatran, ak je aPTT mimo normálny rozsah).	III P	C
U pacientov s FP s predchádzajúcou MP je odporúčané preferovať NOAK pred AVK alebo aspirínom.	I	B
Po TIA alebo MP sa kombinovaná liečba orálnymi antikoagulantami a protidoštičková liečba neodporúča.	III P	B
Po intrakraniálnej hemoragii môže byť OAL u pacientov s FP reiniciovaná po 4 – 8 týždňoch za predpokladu, že príčina krvácania alebo príslušný rizikový faktor boli vyliečené alebo sú kontrolované.	IIb	B
<i>Legenda: LMWH – low-molecular-weight heparin, MP – mozgová príhoda, FP – fibrilácia predsieni, TIA – tranzitórny ischemický atak, AL – antikoagulačná liečba, P – poškodenie, OAL – orálna antikoagulačná liečba, aPTT – activated partial thromboplastin time (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas), NOAK – nové orálne antikoagulanty, AVK – antagonisty vitamínu K, T – trieda odporúčania, H – hladina významnosti</i>		

**Tabuľka 7.** Prevencia mozgovej príhody u pacientov indikovaných na kardioverziu fibrilácie predsieni (1)

Odporúčanie	T	H
Antikoagulačná liečba heparínom alebo NOAK by sa mala pred každou kardioverziou FP alebo FLP začať čo najskôr.	IIa	B
Pred kardioverziou FP/FLP sa odporúča minimálne 3-týždňová účinná antikoagulačná liečba.	I	B
Na vylúčenie kardiálnych trombov sa ako alternatíva preprocedurálnej antikoagulačnej liečby, ak je plánovaná včasná kardioverzia, odporúča TEE.	I	B
Včasná kardioverzia môže byť vykonaná bez TEE u pacientov s jasným obdobím trvania FP < 48 hodín.	IIa	B
U pacientov s rizikom MP by mala antikoagulačná liečba pokračovať dlhodobo po kardioverzii v závislosti od odporúčaní na dlhodobú antikoagulačnú liečbu, bez ohľadu na spôsob kardioverzie alebo zjavné udržanie sínusového rytmu. U pacientov bez rizikových faktorov MP sa odporúča antikoagulačná liečba 4 týždne po kardioverzii.	I	B
U pacientov, u ktorých je TEE identifikovaný trombus, sa odporúča účinná antikoagulačná liečba najmenej 3 týždne.	I	C
Na potvrdenie rezolúcie trombu sa má pred kardioverziou zväziť opakované TEE vyšetrenie.	IIa	C
<i>Legenda: NOAK – nové orálne antikoagulanty, FP – fibrilácia predsieni, FLP – flutter predsieni, TEE – transezofágová echokardiografia, MP – mozgová príhoda</i>		

## Sekundárna prevencia mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsieni

Medzi najvýznamnejšie rizikové faktory MP u pacientov s FP patrí vyšší vek a predchádzajúca kardioembolická MP alebo TIA. Najvyššie riziko recidívy MP je vo včasnej fáze po prvej MP a TIA. Systémová trombolýza aktivátorom rekombinantného tkanivového plazminogénu (rtPA) je účinná a schválená na liečbu akútnej ischemickej cievej mozgovej príhody u pacientov v priebehu 4,5 hodín od začiatku symptómov. Systémová trombolýza je kontraindikovaná u pacientov užívajúcich terapeutické dávky orálnych antikoagulantov. RtPA môže byť podaný pacientom liečeným AVK, ak je INR pod 1,7, alebo pacientom liečeným dabigatranom pri normálnom aPTT a posledné užitie lieku bolo skôr ako pred

24 hodinami (na základe konsenzu expertov). Odporúčania EKS z roku 2016 pre sekundárnu prevenciu MP sú uvedené v tabuľke 6 (1).

## Antikoagulačná liečba u pacientov s fibriláciou predsieni a podstupujúcich kardioverziu a abláciu

Kardioverzia u pacientov s FP, ktorí nie sú antikoagulovaní, nesie so sebou riziko MP, ktoré je znížené podávaním antikoagulantov. U všetkých pacientov plánovaných na kardioverziu je dôležitá okamžitá iniciácia antikoagulačnej liečby. Odporúčaný postup prevencie MP u pacientov s FP podstupujúcich kardioverziu je uvedený v tabuľke 7. Na základe retrospektívnych údajov predchádzajúce odporúčania uvádzajú ako časové bezpečnostné okno, počas ktorého

môže byť kardioverzia vykonaná u pacientov s novovzniknutou FP, ≤ 48 hodín ako „zlatý štandard“ na vykonanie nechránenej kardioverzie. Nové dôkazy poukazujú na potrebu iniciácie antikoagulačnej liečby pred kardioverziou u pacientov s epizódami FP trvajúcimi menej ako 24 hodín alebo dokonca menej ako 12 hodín, čo poskytuje vyššiu bezpečnosť. Na potvrdenie tejto bezpečnostnej rezervy sú však potrebné ďalšie výskumy (1). Ako OAL pred a následne po kardioverzii môžu byť použité AVK (INR 2 – 3) alebo NOAK.

Použitie NOAK je možné na základe observačných štúdií (RELY, ROCKET-AF a ARISTOTLE), ako aj randomizovaných klinických štúdií: X-VERT s rivaroxabanom, do ktorej bolo zaradených 1 504 pacientov s FP a v ktorej sa rameno s rivaroxabanom spájalo s numericky nižším výskytom MP/SE, závažných krvácaní a signifikantne kratším časom do kardioverzie ako AVK (12), a ENSURE-AF s edoxabanom, do ktorej bolo zaradených 2 199 pacientov s FP trvajúcou viac ako 48 hodín, ale menej ako 12 mesiacov plánovaných na elektrickú kardioverziu. Štúdia potvrdila, že edoxaban je efektívna a účinná alternatíva k enoxaparínu/AVK (13).

Antikoagulovaní pacienti užívajúci AVK by mali v tejto liečbe pokračovať aj počas ablácie (pri INR 2 – 3). NOAK sú alternatívou k liečbe warfarínom. Počas ablácie podávaný heparín mal by udržiavať aktivovaný koagulačný čas (ACT – activated clotting time) > 300 sekúnd. Antikoagulačná liečba po ablácii má u všetkých pacientov trvať najmenej 8 týždňov (1).

## Periprocedurálny a perioperačný manažment u antikoagulovaných pacientov s fibriláciou predsieni

Asi štvrtina pacientov, ktorí sú antikoagulovaní, v priebehu 2 rokov vyžaduje dočasné prerušenie antikoagulačnej liečby. Pri prerušení, ako aj pri reiniciácii antikoagulačnej liečby je potrebné zobrať do úvahy charakteristiky pacienta (funkcia obličiek, vek, anamnéza krvácania, komplikácie, súbežná medikácia) a chirurgické faktory. Tabuľka 8 podáva praktický návod manažmentu NOAK pred plánovaným chirurgickým zákrokom (11). Bežné intervencie bez klinicky významného rizika krvácania (napríklad niektoré stomatologické výkony, operácia katarakty alebo glaukómu) môžu byť vykonávané pri minimálnych koncentráciách NOAK (t. j. 12 alebo 24 hodín po poslednom užití v závislosti od dávkovania dvakrát alebo jedenkrát denne), prakticky je vhodné tieto intervencie plánovať 18 – 24 hodín po poslednej užitej dávke a ná-

sledne 6 hodín po výkone reštartovať NOAK. Pre procedúry s malým rizikom krvácania je odporúčané u pacientov s normálnou funkciou obličiek vysadenie NOAK 24 hodín pred elektívnou procedúrou a pre procedúry s rizikom závažného krvácania 48 hodín pred procedúrou. Pri procedúrach s okamžitou a úplnou hemostázou môžu byť NOAK reiniciované 6 – 8 hodín po zákroku. V týchto situáciách nie je potrebné premostenie nízkomolekulárnym heparínom (LMWH – low molecular weight heparin). Pri mnohých chirurgických výkonoch môže obnovenie plnej antikoagulačnej dávky 48 – 72 hodín po zákroku prinášať riziko krvácania, ktoré môže prevýšiť kardioembolické riziko. Pri procedúrach spojených s imobilizáciou sa považuje za vhodné na prevenciu venózneho trombozy, ak je dosiahnutá hemostáza, bezprostredne aplikovať LMWH a odložiť reštart NOAK 48 – 72 hodín po invazívnom výkone (1).

### Manažment krvácania u antikoagulovaných pacientov s fibriláciou predsiení

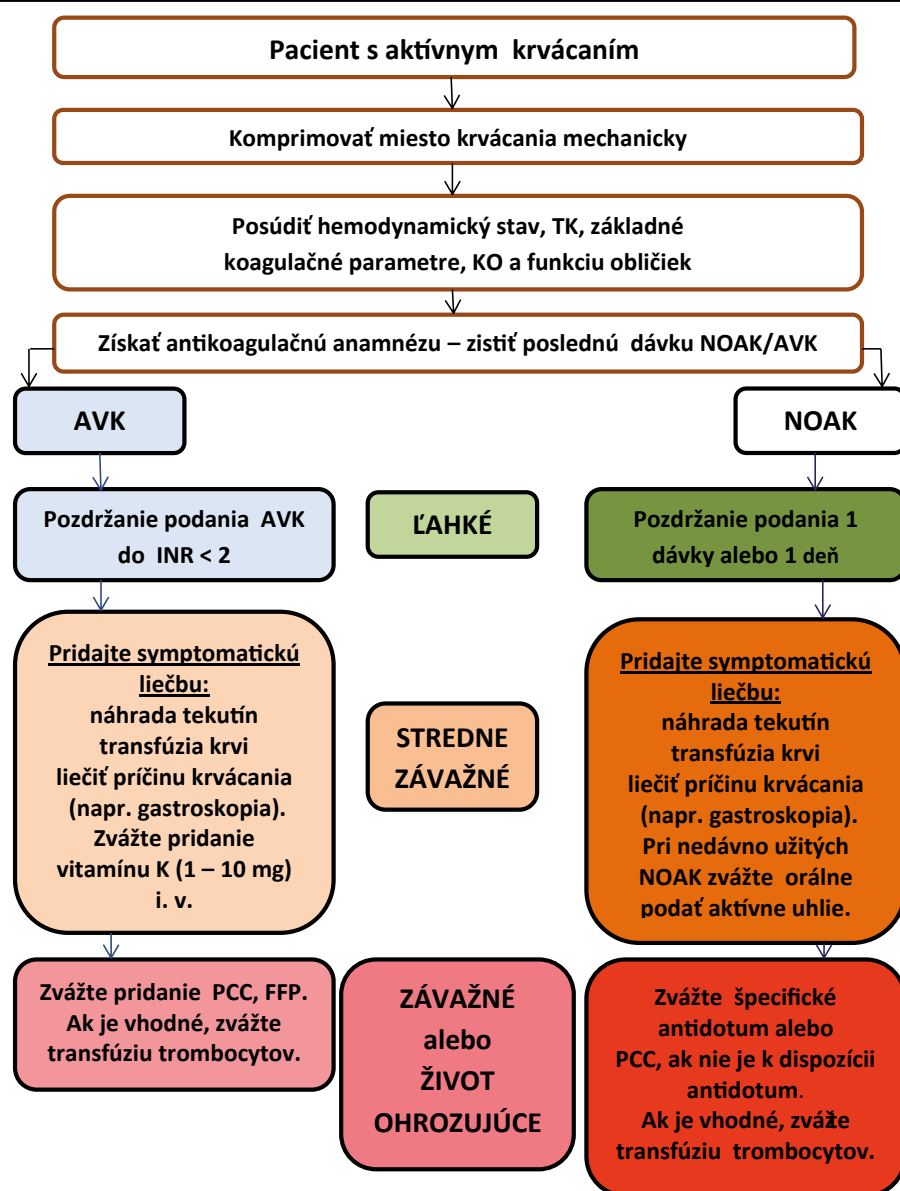
Menšie krvácané príhody by mali byť liečené podpornými opatreniami, ako sú mechanické kompresie alebo menšie chirurgické zákroky na dosiahnutie hemostázy. U pacientov užívajúcich AVK môže byť nasledujúca dávka AVK odložená. Nové orálne antikoagulanty majú krátky plazmatický polčas rozpadu, približne 12 hodín, a zlepšenie hemostázy sa očakáva počas 12 – 24 hodín po oneskorenej alebo vynechanej dávke. Liečba stredne závažných krvácaných príhod môže vyžadovať krvné transfúzie a náhradu tekutín. Okamžite by sa mali vykonať špecifické diagnostické a liečebné zásahy zamerané priamo proti príčine krvácania (napríklad gastroscopia). V prípade, že NOAK bol užitý nedávno (2 – 4 hodín), ďalšej expozícii môže zabrániť požitie aktívneho uhlia alebo výplach žalúdka. Dabigatran je možno odstrániť dialýzou, avšak klinické skúsenosti s použitím dialýzy v tejto indikácii sú obmedzené. Okamžité zvrátenie antitrombotického účinku je indikované pri závažných a život ohrozujúcich krvácaných príhodách. Pri užívaní AVK podávanie čerstvej zmrazenej plazmy obnovuje koaguláciu rýchlejšie ako podanie vitamínu K a koncentrátom protrombínového komplexu dosiahneme koaguláciu ešte rýchlejšie. Údaje z registrov naznačujú, že kombinácia plazmy a koncentráta protrombínového komplexu sa spája s najnižšou mortalitou po intrakraniálnom krvácaní pri liečbe AVK s INR  $\geq$  1,3. U pacientov so závažným krvácaním pri liečbe NOAK, ak nie je k dispozícii

**Tabuľka 8.** Posledné užitie lieku pred plánovaným chirurgickým zákrokom (11)

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	Nízke riziko	Vysoké riziko	Nízke riziko	Vysoké riziko
	<b>Bez významného rizika krvácania, a/alebo ak je možná adekvátna lokálna hemostáza: realizovať pri minimálnej hladine lieku (t. j. <math>\geq</math> 12 alebo 24 hodín po poslednom užití)</b>			
CrCl $\geq$ 80 ml/min	$\geq$ 24 hodín	$\geq$ 48 hodín	$\geq$ 24 hodín	$\geq$ 48 hodín
CrCl 50 – 80 ml/min	$\geq$ 36 hodín	$\geq$ 72 hodín	$\geq$ 24 hodín	$\geq$ 48 hodín
CrCl 30 – 50 ml/min <sup>a</sup>	$\geq$ 48 hodín	$\geq$ 96 hodín	$\geq$ 24 hodín	$\geq$ 48 hodín
CrCl 15 – 30 ml/min <sup>a</sup>	Neindikované		$\geq$ 36 hodín	$\geq$ 48 hodín
CrCl < 15 ml/min	Bez schválenej indikácie		Bez schválenej indikácie	

Legenda: CrCl – creatinine clearance, <sup>a</sup>mnoho z týchto pacientov môže byť na nižších dávkach dabigatranu (t. j. 110 mg 2-krát denne) alebo apixabanu (t. j. 2,5 mg 2-krát denne), alebo musí byť na nižších dávkach rivaroxabanu (t. j. 15 mg 1-krát denne) alebo edoxabanu (t. j. 30 mg 1-krát denne)

**Obrázok 2.** Manažment aktívneho krvácania u antikoagulovaných pacientov (1)



Legenda: TK – tlak krvi, KO – krvný obraz, FFP – fresh frozen plasma (čerstvo zmrazená plazma), INR – international normalized ratio, i. v. – intravenózne, NOAK – nové orálne antikoagulanty, OAL – orálne antikoagulanty, PCC – prothrombin complex concentrates (koncentrát protrombínového komplexu), AVK – antagonisty vitamínu K

špecifické antidotum, má byť zvažované podanie koncentrátu protrombínového komplexu. Vo vývoji je niekoľko antidot. Idarucizumab, ktorý bol v roku 2015 schválený Americkým úradom pre potraviny a liečivá (US Food and Drug Administration) a Európskou liekovou agentúrou (European Medicines Agency), je klinicky dostupná humanizovaná monoklonálna protilátka (humanizovaný Fab fragment), ktorá sa viaže na dabigatran, rýchlo a v závislosti od dávky zvráti jeho účinky. Idarucizumab má približne 350-násobne vyššiu väzobnú afinitu na trombín ako dabigatran, má krátky polčas rozpadu, nemá protrombotický ani antitrombotický účinok, podáva sa intravenózne a má okamžitý nástup účinku. Ďalším antidotom je Andexanet Alfa, modifikovaný rekombinantný humánny faktor Xa, ktorý nemá enzymatickú aktivitu, zvráti antikoagulačnú aktivitu faktora antagonistu Xa u zdravých jedincov v priebehu niekoľkých minút po podaní a počas trvania infúzie sa prechodne zvýšia markery koagulačnej aktivity neistej klinickej významnosti. Ďalším zástupcom je ciraparantag (PER977), antidotum navrhnuté na reverziu účinku priamych inhibítorov trombínu a inhibítorov faktora Xa, ako aj enoxaparínu. Klinická užitočnosť týchto špecifických antidot vyžaduje ďalšie zhodnotenie. Praktický postup pre manažment krvácajúcich príhod u antikoagulovaných pacientov je uvedený na obrázku 2 (1, 14). Pre manažment krvácania u antikoagulovaných pacientov je u pacientov s artériovou hypertenziou potrebná adekvátna kontrola krvného tlaku, u pacientov s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania preferovať NOAK v redukovanej dávke, u všetkých antikoagulovaných pacientov je žiaduce vyhýbať sa nadmernému užívaniu alkoholu. Reiniciácia OAL po krvácajúcej príhode sa má u všetkých vhodných pacientov zväziť multidisciplinárnym tímom pre FP, majú sa zväziť iné antikoagulácie a intervencie na prevenciu MP a má sa zlepšiť manažment faktorov prispievajúcich ku krvácaniu a riziku MP. U pacientov s FP so závažnými aktívnymi krvácajúcimi príhodami je odporúčané prerušiť OAL až do vyriešenia príčiny krvácania (1).

Pri užívaní antikoagulačnej liečby je potrebná pravidelná kontrola klinického stavu pacienta (aktívny follow-up), pri zmene zdravotného stavu pacienta a zmene komorbidnej liečby je potrebné zväziť potenciálne liekové interakcie a úpravu dávkovania antikoagulancií, vhodné je optimalizovať adhérenciu a perzistenciu k predpísanému dávkovaniu a správne manažovať prerušenie a reiniciáciu liečby pri elektívnych zákrokoch (10, 15).

## Záver

- U pacientov s FP je na zhodnotenie rizika MP odporúčané používať CHA2DS2-VASc skóre.
- OAL na prevenciu tromboembolizmu je odporúčaná všetkým mužom s FP s CHA2DS2-VASc skóre  $\geq 2$  a všetkým ženám s FP s CHA2DS2-VASc skóre  $\geq 3$ .
- Ak je iniciovaná OAL u pacienta s FP, ktorý je vhodný na liečbu NOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban alebo rivaroxaban), odporúča sa preferovať NOAK pred AVK.
- Liečba AVK (s cieľovým INR 2,0 – 3,0 alebo vyšším) je odporúčaná na prevenciu MP u pacientov s FP so stredne závažnou až závažnou mitrálnou stenózou alebo mechanickou náhradou chlopni.
- Liečba NOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban a rivaroxaban) nie je odporúčaná u pacientov s mechanickou náhradou chlopni alebo so stredne závažnou až závažnou mitrálnou stenózou.
- Keď sú pacienti liečení AVK, čas v terapeutickom rozmedzí má byť udržiavaný tak vysoký, ako je to možné, a starostlivo monitorovaný.
- Kombinácia orálnych antikoagulancií s inhibítormi trombocytov zvyšuje u pacientov s FP riziko krvácania, a ak nie iná indikácia na inhibíciu trombocytov, je potrebné sa jej vyhnúť.
- U mužov alebo žien s FP bez ďalších rizikových faktorov pre MP sa antikoagulačná alebo protidoštičková liečba na prevenciu MP neodporúča.
- Monoterapia protidoštičkovými látkami u pacientov s FP na prevenciu MP nie je odporúčaná bez ohľadu na riziko MP.
- Po chirurgickej oklúzii alebo exklúzii uška ľavej predsieni sa odporúča u rizikových pacientov s FP na prevenciu MP pokračovať v antikoagulačnej liečbe.
- U pacientov s FP a závažným aktívnym krvácaním sa odporúča prerušiť OAL až do úpravy základnej príčiny krvácania.
- Podávanie NOAK sa je potrebné vyhnúť v tehotenstve a u žien plánujúcich tehotenstvo.
- U pacientov s flutterom predsieni sa odporúča antitrombotická terapia podľa rovnakého rizikového profilu ako u pacientov s FP.
- U pacientov s FP s predchádzajúcou MP sa odporúča preferovať NOAK pred AVK alebo aspirínom.

## Literatúra

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.

2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology*. 2014; 6: 213 – 220.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2010; 31: 2369–2429.
4. Táborický M, Neužil P. Současné alternativy antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní. *Cor Vasa*. 2008; 50: 465–469.
5. Kmec J. Prevencia tromboembólie pri fibrilácii predsieni u pacientov s duálnou antiagregačnou liečbou. *Kardiolog. prax*. 2010; 8 (3): 125–130.
6. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 1413–25.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 857–867.
8. Dentali F, Riva N, Crowther M. *Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature* [online]. Available from: <<http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/10/15/CIRCULATIONAHA.112.115410>>.
9. Lefflerová K. Úskalí antikoagulační léčby warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce. *Interv akut Kardiolog*. 2008; 7: 220–224.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Meta-analysis of large NOAC trials shows favourable risk/benefit ratio over warfarin. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383 (9921): 955–962.
11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2094–2106. doi:10.1093/eurheartj/eh134.
12. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014; 35: 3346–3355. doi:10.1093/eurheartj/ehu367.
13. Goette A, Merino J, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016; 388: 1995–2003.
14. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015; 113(5): 943–51. doi: 10.1160/TH14-12-1080.
15. Deitelzweig SB, Pinsky B, Buysman E, et al. Bleeding as an outcome among patients with nonvalvular atrial fibrillation in a large managed care population. *Clin Ther*. 2013; 35: 1536–45.

**Doc. MUDr. Ján Kmec, PhD., MPH**  
Kardiocentrum FNŠP J. A. Reimana a  
FZO PU v Prešove  
Hollého 14, 081 81 Prešov  
kmcj@fnšppresov.sk

