

Nepřerušovaná antikoagulační léčba u katetrizační ablace fibrilace síní

R. Lábrová, K. Lábr

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Katetrizační ablace fibrilace síní je indikovaná u symptomatických pacientů, u kterých většinou selže antiarytmická terapie. Podle CHA₂DS₂-VASc skóre je u pacientů s fibrilací síní stratifikováno riziko tromboembolie a nasazena antikoagulační terapie, buď antagonisty vitamínu K – warfarin nebo přímá antikoagulační léčba – dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban. Pacienti podstupující ablací mají zvýšené riziko krvácení, ale současně také vyšší riziko tromboembolických příhod. Studie COMPARE ukázala, že nepřerušovaná léčba warfarinem snížila krvácivé i tromboembolické komplikace u ablace fibrilace síní. Následně randomizované studie s přímými antikoagulanty – studie VENTURE AF s rivaroxabanem, RE-CIRCUIT s dabigatranem, AXAFA-AFNET 5 s apixabanem a poslední publikovaná studie ELIMINATE AF s edoxabanem dospěly ke stejným výsledkům. U katetrizační ablace FS tedy není indikováno přemostění nízkomolekulárním heparinem, protože s sebou nese více krvácivých i tromboembolických komplikací. To platí i pro implantace kardiostimulátorů a defibrilátorů.

Klíčová slova

fibrilace síní – katetrizační ablace – nepřerušovaná antikoagulace – krvácení – cévní mozková příhoda

Continuous anticoagulant therapy in catheter ablation of atrial fibrillation

Abstract

Catheter ablation of atrial fibrillation is indicated in symptomatic patients in whom antiarrhythmic therapy usually fails. The risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation is stratified according to the CHA₂DS₂-VASc score and anticoagulant therapy is used, either a vitamin K antagonist – warfarin, or direct anticoagulants – dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Patients undergoing ablation have an increased risk of bleeding, but also a higher risk of thromboembolic events. The COMPARE study showed that continued warfarin treatment reduced bleeding and thromboembolic complications in atrial fibrillation ablation. Subsequent randomised studies with direct anticoagulants – the VENTURE AF study with rivaroxaban, the RE-CIRCUIT study with dabigatran, AXAFA-AFNET 5 with apixaban and the last published ELIMINATE AF study with edoxaban gave the same results. Thus, bridging with low molecular weight heparin is not indicated in catheter ablation of atrial fibrillation, as it involves more bleeding and thromboembolic complications. This also applies to implantations of pacemakers and defibrillators.

Key words

atrial fibrillation – catheter ablation – uninterrupted anticoagulation – bleeding – stroke

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější klinickou supra-ventrikulární arytmií, která zvyšuje nejen morbiditu, ale i mortalitu. U dospělých je její prevalence kolem 2–3 % a výrazně se zvyšuje s věkem. Další nárůst prevalence se očekává nejen z důvodu stárnutí populace, přidružených komorbidit a narůstajících rizikových faktorů, které ke vzniku FS přispívají, ale i díky lepší diagnostice asymptomatické FS.

Katetrizační ablace FS je indikovaná u symptomatických pacientů, u kterých většinou selže antiarytmická terapie. U významně symptomatických pacientů, po dohodě s dotyčným, může být ablace i léčebnou metodou první volby dle doporučení České kardiologické společnosti. FS je většinou spouštěna z fokusu

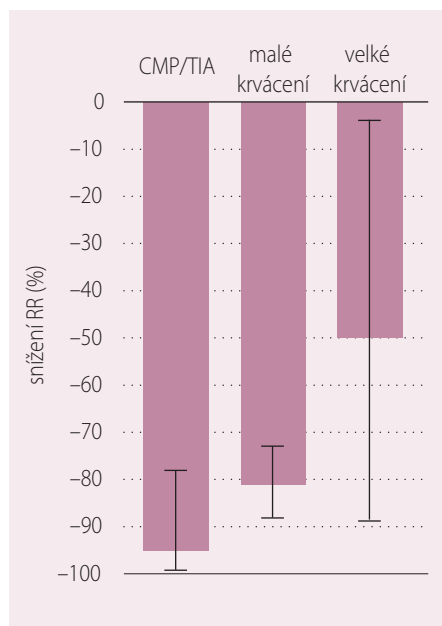
v síňovém myokardu v ústí plicních žil. U paroxysmální formy FS se provádí elektrická izolace plicních žil od síňového myokardu. Úspěšnost ablace je 70–80 %. U perzistentní formy FS, kdy je již významnější strukturální remodelace levé síně, se musí izolace plicních žil doplnit o další linie v levé síni. Tím se modifikuje arytmogenní substrát, který se podílí na vzniku a udržení FS [1–3].

Podle CHA₂DS₂-VASc skóre je u pacientů s FS stratifikováno riziko tromboembolie a nasazena antikoagulační terapie, buď antagonisty vitamínu K (VKA) – warfarin nebo přímá antikoagulační léčba (direct oral anticoagulants – DOAC) – dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Dále se stanovuje riziko krvácení podle např. HAS-BLED skóre, ABC skóre (age,

biomarkers, clinical history). U vyššího rizika krvácení je nutné pečlivé sledování pacienta. Pokud je intolerance antikoagulační terapie nebo je kontraindikovaná, je nutné zvážit katetrizační uzavěr ouška levé síně [4–6].

Pacienti podstupující ablací mají zvýšené riziko krvácení, ale současně také vyšší riziko tromboembolických příhod. Mezi nejvýznamnější periprocedurální komplikace patří cévní mozková příhoda (CMP), tranzitorní ischemická ataka (TIA) a srdeční tamponáda. Pro snížení rizika tromboembolických příhod je nutná účinná systémová antikoagulace před ablací, během ní a po ablací [7].

Antikoagulační léčba se většinou zahajuje 21–28 dní před ablací. Před výkonem se provádí jícnová echokardiografie k vylou-



Obr. 1. Studie COMPARE-VKA – nepřerušované podávání antagonistů vitamínu K v porovnání s přerušeným podáním a přemostěním LMWH u katetrizační ablace fibrilace síní. Incidence periprocedurálních tromboembolických událostí a krvácivých komplikací byly častější v populaci s vysazeným warfarinem než s nepřerušeným warfarinem [8].
CMP/TIA – cévní mozková příhoda/transizitorní ischemická ataka, RR – relativní riziko, LMWH – nízkomolekulární heparin

čení trombů, které jsou převážně v oušku levé síně. Pokud jsou identifikovány tromby, ablace se neprovádí a pacienti dále pokračují v antikoagulační terapii s kontrolou jícnové echokardiografie.

Během ablace se používá nefrakcionovaný heparin (UFH) s aktivovaným koagulačním časem (ACT) 300–400 s. Následně po ablaci se pokračuje s podáváním warfarinu nebo přímého antikoagulancia. Délka podání antikoagulace po ablaci se zvažuje podle úspěšnosti výkonu, rizikovosti pacienta podle CHA_2DS_2-VASc skóre, přítomnosti arytmie při dlouhodobém EKG monitorování.

Studie COMPARE ukázala, že nepřerušovaná léčba warfarinem výrazně snížila krvácivé i tromboembolické komplikace u katetrizační ablaci FS. Díky těmto pozitivním výsledkům potom postupně proběhly randomizované studie s DOAC – studie VENTURE AF s rivaroxabanem, RE-CIRCUIT s dabigatranem, AXAFA-AFNET 5 s apixabanem a poslední publikovaná studie ELIMINATE AF s edoxabanem a dospěly ke stejným pozitivním závěrům.

Výsledkům těchto studií se budeme dále věnovat.

Studie COMPARE s warfarinem

Studie COMPARE byla prezentována v roce 2014 v odborném časopise *Circulation*. Srovnávala přerušovanou léčbu antagonistů vitamínu K a překlenutím nízkomolekulárním heparinem (low molecular weight heparine – LMWH) s nepřerušovanou léčbou warfarinem, kdy INR (International Normalized Ratio) bylo v terapeutickém pásmu, u pacientů s nevalvulární FS, kteří podstupovali katetrizační ablaci FS [8]. Během katetrizační ablaci se standardně podával heparin k dosažení ACT nad 300 s. Bylo zahrnuto 1 584 pacientů se skóre $CHADS_2 \geq 1$. Pacienti byli náhodně přiřazeni v poměru 1 : 1 k rameni s přerušeným podáním warfarinu a přemostěním LMWH a k rameni s nepřerušeným podáním warfarinu. Primárním end pointem studie byl výskyt tromboembolických příhod během 48 hod po ablaci. Nebyl pozorován žádný statistický rozdíl ve výchozích charakteristikách. Ve skupině s přerušeným podáním warfarinu (759 pacientů) bylo 39 tromboembolických příhod (29 CMP – 3,7 % a 10 TIA – 1,3 %). Z toho 2 případy (0,87 %) u pacientů s paroxysmální FS, 4 (2,3 %) u pacientů s perzistentní FS a 33 (8,5 %) u pacientů s dlouhodobě perzistujícím FS. Ve skupině s nepřerušeným podáním warfarinu byly pozorovány pouze 2 CMP (0,25 %) u pacientů s dlouhodobě perzistující FS ($p < 0,001$). Ukončení léčby warfarinem s přemostěním LMWH se ukázalo jako silný prediktor periprocedurálního tromboembolizmu ($p < 0,001$).

Závěr studie COMPARE

Studie COMPARE je první randomizovaná studie, která ukazuje, že provedení katetrizační ablaci FS bez přerušeného podání warfarinu výrazně snižuje výskyt tromboembolických komplikací – periprocedurálních mozkových příhod i krvácivých komplikací ve srovnání s vysazením warfarinu a přemostěním LMWH.

Na podkladě výsledků této studie bylo doporučeno nepřerušované podání warfarinu u pacientů podstupujících katetrizační ablaci FS (obr. 1 a 2).

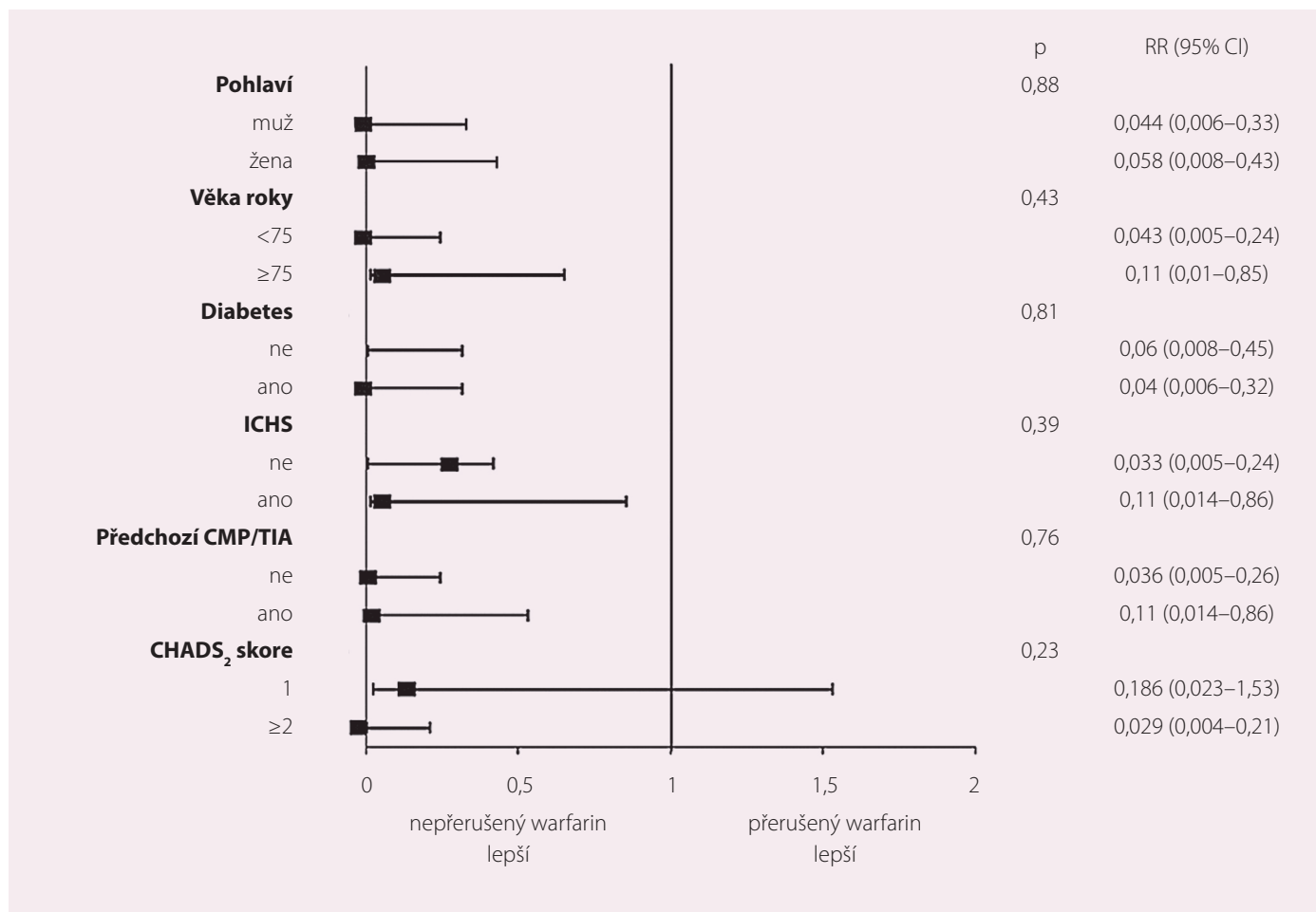
Přímá perorální antikoagulancia mají při dlouhodobé léčbě pacientů s FS vyšší účinnost a bezpečnost ve srovnání s antagonisty vitamínu K, u nás používaným warfarinem. Většinou je velmi složité dosáhnout a dlouhodobě udržet INR v terapeutickém rozmezí. Ve výsledcích velkých studií s přímými antikoagulancii u pacientů s nevalvulární FS, které byly nasa-

zeny v rámci prevence CMP a systémových embolií (studie RE-LY s dabigatranem – přímý inhibitor trombinu, další studie jsou s přímými inhibitory faktoru Xa – studie ROCKET AF s rivaroxabanem, studie ARISTOTLE s apixabanem, ENGAGE AF-TIMI 48 s edoxabanem) byl menší počet pacientů, který podstoupil ablaci FS a dále chyběla data o nepřerušovaném či přerušovaném podání antikoagulační terapie při ablaci. Proto byly provedeny menší srovnávací studie s nepřerušeným podáváním rivaroxabanu, dabigatranu, apixabanu a edoxabanu ve srovnání s nepřerušovaným podáním antagonistů vitamínu K. Jedná se o studie VENTURE AF s rivaroxabanem, RE-CIRCUIT s dabigatranem, AXAFA-AFNET 5 s apixabanem a ELIMINATE AF s edoxabanem. Při plánování těchto studií se předpokládalo, že nepřerušovaná léčba DOAC by mohla podobně jako nepřerušované podání warfarinu u ablaci FS snížit krvácivé i tromboembolické komplikace. Tyto studie s DOAC mají menší počet pacientů, takže nemůžou statisticky hodnotit noninferioritu či superioritu ve srovnání s nepřerušovaným podáním warfarinu, ale i tak jsou výsledky studií pozitivní.

VENTURE AF s rivaroxabanem

VENTURE-AF je první prospektivní randomizovaná studie nepřerušeného podání přímého antikoagulancia rivaroxabanu – přímého inhibitoru faktoru Xa ve srovnání s nepřerušovaným podáním antagonistů vitamínu K u pacientů s nevalvulární FS podstupujících katetrizační ablaci [9].

Bylo zařazeno 248 pacientů s FS, kteří byli randomizováni k nepřerušenému podání rivaroxabanu (20 mg 1× denně) nebo k nepřetržitému VKA před ablaci a 4 týdny po zákroku. Primárním end pointem bylo krvácení po ablaci, sekundárním cílem byly tromboembolické příhody (CMP, systémová embolie, infarkt myokardu a cévní smrt) a další události krvácení nebo procedury spojené s ablaci. Pacienti byli ve věku $59,5 \pm 10$ let, 71 % mužů, 74 % mělo paroxysmální formu FS a CHA_2DS_2-VASc skóre bylo 1,6. Průměrná celková dávka heparinu použitá pro řízení aktivovaného koagulačního času (ACT) během výkonu byla o něco vyšší (13 871 vs. 10 964 jednotek; $p < 0,001$) a průměrná hladina ACT byla o něco nižší (302 vs. 332 s; $p < 0,001$) u rivaroxabanu vs. VKA. Výskyt závažného krvácení byl nízký (0,4 %; 1 velké krvácení). Podobně byly nízké tromboembolické příhody (0,8 %; 1 ischemická CMP a 1 cévní smrt). Všechny události se vyskytly v rameni



Obr. 2. Studie COMPARE-VKA – nepřerušované podávání antagonistů vitamínu K v porovnání s přerušovým podáním a přemostěním LMWH u katetrizační ablace fibrilace síní. Relativní riziko a 95% CI pro CMP u specifických podskupin [8].
CMP/TIA – cévní mozková příhoda/transzitorní ischemická ataka, RR – relativní riziko, ICHS – ischemická choroba srdeční

VKA a všechny po ablaci. Počet jakýchkoli posuzovaných případů u rivaroxabanu vs. VKA: (26 vs. 25), krvácení (21 vs. 18) a dalších událostí souvisejících s procedurou (5 vs. 5) byly podobné.

Závěr VENTURE-AF

U pacientů podstupujících katetrizační ablaci pro FS bylo možné použít nepřerušované perorální podání rivaroxabanu a četnost událostí byla podobná jako u nepřerušované léčby VKA (obr. 3).

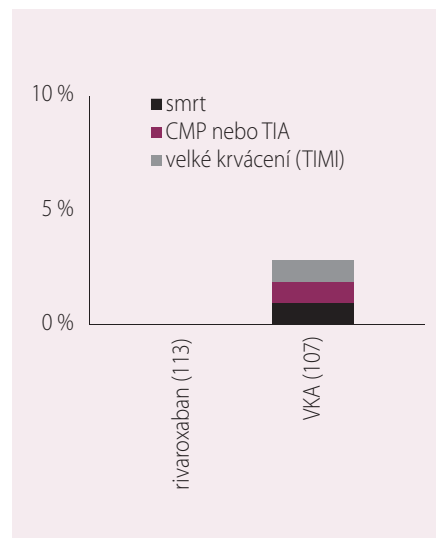
RE-CIRCUIT s dabigatranem etexilatem

Studie RE-CIRCUIT je prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická studie, která srovnává nepřerušovanou léčbu dabigatranu etexilátu ve srovnání s nepřerušovanou léčbou warfarinu u pacientů s FS podstupujících katetrizační ablaci [10,11].

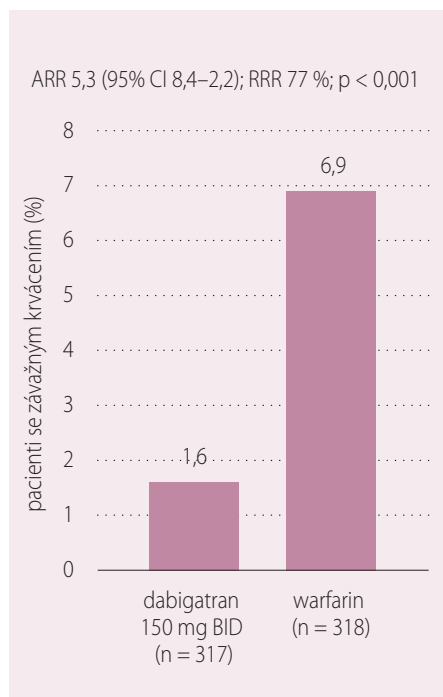
Pacienti s paroxysmální nebo perzistentní FS dostali buď dabigatran etexilat – přímý in-

hibitor trombinu (150 mg 2x denně) nebo warfarin (INR 2,0–3,0). Ablace byla provedena po 4–8 týdnech nepřerušované antikoagulace, která pokračovala v následujících 8 týdnech po ablaci. Primárním end pointem byl výskyt závažných krvácivých příhod během ablace a až do 8 týdnů po ablaci. Sekundární end point zahrnoval tromboembolické příhody a další krvácení. Studie zkoumala bezpečnost nepřerušovaného podání dabigatranu etexilátu ve srovnání s warfarinem u pacientů podstupujících ablaci FS.

Do studie bylo zařazeno 704 pacientů, ablaci podstoupilo 635 pacientů. Základní charakteristiky byly mezi léčenými skupinami vyvážené. Výskyt závažných krvácivých příhod během ablace a se sledováním až 8 týdnů po ablaci byl nižší u dabigatranu než u warfarinu (5/317 pacientů (1,6 %) vs. 22/318 pacientů (6,9 %); $p < 0,001$). Dabigatran byl spojován s menším počtem periprocedurálních srdečních tamponád a hematomů v třísle než warfarin. Obě léčené skupiny měly podobný



Obr. 3. Studie VENTURE – rivaroxaban. Nepřerušované podávání rivaroxabanu v porovnání s nepřerušovaným podáním warfarinu u katetrizační ablace fibrilace síní [12]. CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transzitorní ischemická ataka, VKA – antagonist vitamínu K



Obr. 4. Studie RE-CIRCUIT – dabigatran etexilat. Nepřerušované podávání dabigatranu etexilatu v porovnání s nepřerušovaným podáním warfarinu u katetrizační ablace fibrilace síní – velká krvácení; BID, 2x denně.

výskyt menších krvácivých příhod. Ve skupině podání warfarinu se vyskytla jedna tromboembolická událost.

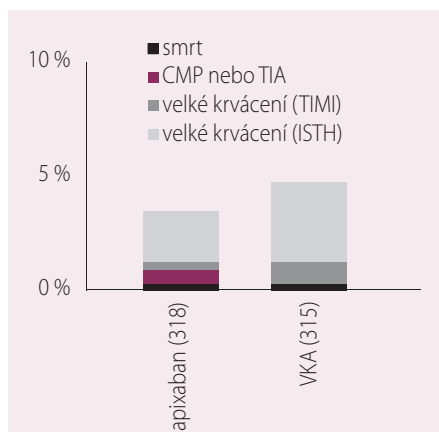
Závěr studie RE-CIRCUIT

U pacientů podstupujících ablacii pro FS byla antikoagulace s nepřerušovaným podáním dabigatranu spojena s méně krvácivými komplikacemi než nepřerušovaný warfarin. U pacientů s nepřerušovaným podáváním dabigatranu nebyla pozorována žádná tromboembolická příhoda a léčba byla spojena s nižším výskytem závažných nežádoucích účinků než u pacientů na warfarinu (obr. 4).

AXAFA-AFNET 5 s apixabanem

Cílem studie bylo porovnat bezpečnost a účinnost nepřerušovaného podání apixabanu, přímého inhibitoru faktoru Xa, ve srovnání s antagonisty vitamínu K u pacientů podstupujících katetrizační ablacii FS. V rámci podstudie se sledovaly změny kognitivních funkcí a mozkových lézí detekovaných magnetickou rezonancí (MRI) [12].

Ve studii se srovnávalo nepřerušované podání apixabanu (5 mg 2x denně) s antagonisty vitamínu K (INR 2–3) u pacientů s FS a přítomným ≥ 1 rizikovým faktorem pro vznik CMP s dobou



Obr. 5. Studie AFAXA – apixaban. Nepřerušované podávání apixabanu v porovnání s nepřerušovaným podáním warfarinu u katetrizační ablace fibrilace síní [12].

CMP – cévní mozková příhoda, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, TIA – tranzitorní ischemická ataka, RR – relativní riziko, VKA – antagonisty vitamínu K

sledování 90 dnů. Primárním end-pointem byla kombinace smrti, vzniku CMP nebo krvácení. V podstudii byla provedena magnetická rezonance mozku s vysokým rozlišením (MRI), která kvantifikovala akutní mozkové léze. Kognitivní funkce byly stanoveny Montrealským kognitivním hodnocením (MoCA) na začátku a na konci sledování. Celkově bylo randomizováno 674 pacientů (průměrný věk 64 let, 33 % žen, 42 % mělo neparoxysmální FS); 633 pacientů obdrželo sledovanou terapii a podstoupilo ablacii (radiofrekvenční ablace 63,5 %, kryoablace 29,3 %). U 335 pacientů byla provedena MRI. Primární end-point byl pozorován u 22/318 pacientů randomizovaných na apixaban a u 23/315 randomizovaných na VKA, tzn. 6,9 vs 7,3 %, vč. úmrtí 0,3 vs. 0,3 %, CMP/TIA 0,6 vs. 0 % velké krvácení 6,2 vs. 7,9 %. Akutní malé mozkové léze byly nalezeny u podobného počtu pacientů v každém rameni, u apixabanu 44/162 (27,2 %), u VKA 40/161 (24,8 %). Nové léze byly zaznamenány téměř u čtvrtiny pacientů bez rozdílu mezi oběma skupinami. Kognitivní funkce se zvýšila na konci sledování bez rozdílu mezi studovanými skupinami.

Závěr AXAFA-AFNET 5 studie

Nepřetržitě podávání apixabanu je bezpečné a účinné u pacientů podstupujících ablacii FS s ohledem na krvácení, CMP a kognitivní funkce. K omezení asymptomatických akutních mozkových lézí souvisejících s ablací je nutný další výzkum (obr. 5).

Studie ELIMINATE AF s edoxabanem

Recentně publikovaná studie ELIMINATE-AF je prospektivní, mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, otevřená studie. Byla provedena za účelem posouzení bezpečnosti a účinnosti nepřerušovaného 1x denně večer podávaného 60 mg edoxabanu – přímého inhibitoru faktoru Xa, (30 mg u pacientů indikovaných ke snížení dávky) vs. nepřerušovaného podání VKA u pacientů s FS, kteří podstupují katetrizační ablacii [13,14]. Pacienti byli randomizováni do větve edoxabanu vs. VKA v poměru 2 : 1. Primárním cílovým ukazatelem byl čas do prvního výskytu úmrtí způsobeného všemi příčinami, CMP (ischemická, hemoragická nebo neurčitá) nebo závažného krvácení v období od konce ablačního výkonu do konce léčby (90 dní). Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly řadu dalších složených a individuálních tromboembolických příhod a sekundární bezpečnostní cílové ukazatele zahrnovaly další krvácivé příhody. Celkově bylo zařazeno 632 pacientů, 614 randomizováno a 553 dostalo sledovanou antikoagulační terapii a podstoupilo ablacii. Součástí byla substudie, která zařadila 177 pacientů, kteří podstoupili magnetickou rezonancí mozku za účelem posouzení asymptomatických mozkových příhod.

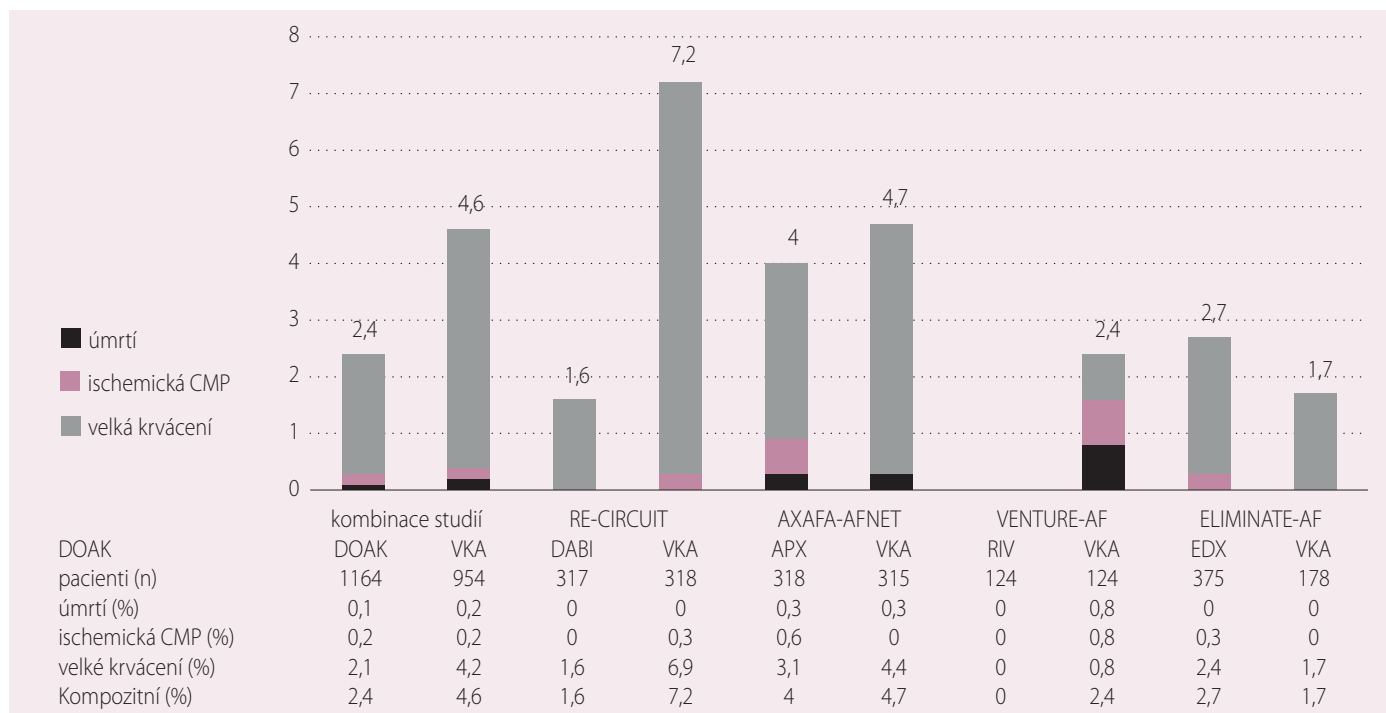
Z primárního cílového ukazatele, který byl kombinovaný, se vyskytla pouze velká krvácení. Byl pozorován u 0,3 % (1 pacient) na edoxabanu a u 2,0 % (2 pacienti) na VKA. U pacientů, kteří podstoupili ablacii, byl primární cílový ukazatel mezi začátkem ablace a koncem léčby pozorován u 2,7 % pacientů na nepřerušované terapii edoxabanem (n = 10) a u 1,7 % pacientů na VKA (n = 3). U pacientů na edoxabanu došlo k jedné ischemické a jedné hemoragické mozkové příhodě. MRI sloužila k rozlišení akutních od chronických ischemických mozkových lézí. Mozkové mikroemboly byly detekovány u 13,8 % (16) pacientů, kteří dostávali edoxaban a u 9,6 % (5) pacientů ve skupině VKA.

Závěr studie ELIMINATE AF

Nepřerušovaná terapie edoxabanem je možnou alternativou k nepřetržitě léčbě VKA u pacientů podstupujících ablacii FS.

Závěr

Studie COMPARE, která srovnávala přerušovanou léčbou VKA s překlenujícím nízkomolekulárním heparinem a nepřerušovanou léčbou warfarinem u pacientů s nevalvulární



Obr. 6. Incidence end-pointů ve studiích s DOAK. Nepřerušované podávání dabigatranu etexilatu, apixabanu, rivaroxabanu, edoxabanu v porovnání s nepřerušovaným podáním warfarinu u katetrizační ablace fibrilace síní. Pro všechny studie byla použita definice velkého krvácení podle ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [13].

AF – fibrilace síní, APX – apixaban, CMP – cévní mozková příhoda, DABI – dabigatran DOAC – přímá antikoagulancia, EDX – edoxaban, RIV – rivaroxaban, VKA – antagonisty vitamínu K

Tab. 1. Prospektivní, multicentrické, randomizované, nezaslepené studie s nepřerušovaným podáváním DOAK (rivaroxaban, dabigatran etexilat, apixaban, edoxaban) v porovnání s nepřerušovaným podáním warfarinu s cílovým INR 2-3 u katetrizační ablace fibrilace síní.

	VENTURE AF	RE-CIRCUIT	AXAFA-AFNET 5	ELIMINATE-AF
DOAC	rivaroxaban	dabigatran etexilat	apixaban	edoxaban
pacienti (n)	248	704	674	553
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,6	2,31	2,4	1,8
dávka DOAC	1 × 20 mg	2 × 150 mg	2 × 5 mg	1 × 60 mg
randomizace	1 : 1	1 : 1	1 : 1	2 : 1
primární end-point	velká krvácení	velká krvácení	úmrť, CMP, velká krvácení	úmrť, CMP, velká krvácení

DOAC – přímá koagulancia

FS, kteří podstoupili katetrizační ablaci FS, přinesla převratné výsledky. Tato studie ukázala, že nepřerušovaná léčba warfarinem výrazně snížila krvácivé i tromboembolické komplikace, byla tedy bezpečnější a účinnější. Na základě těchto pozitivních výsledků studie bylo doporučeno nepřerušované podání warfarinu u pacientů podstupujících katetrizační ablaci FS s udržení INR v terapeutickém rozmezí – INR 2–3.

Ačkoli DOAC mají při dlouhodobé léčbě pacientů s FS ve srovnání s VKA vyšší účinnost a podobné nebo nižší riziko krvácení, chyběla data, která by podporovala jejich nepřerušovanou léčbu.

tržité periprocedurální použití během ablace FS. Proto po studii COMPARE byly postupně rozplánované další studie u pacientů s nevalvulární FS, kteří podstoupili katetrizační ablaci FS, a to s nepřerušovaným podáním DOAC – s přímým inhibitorem trombinu – dabigatranem etexilatem a přímými inhibitory faktoru Xa – rivaroxabanem, apixabanem a edoxabanem. Výsledky nepřerušovaného podání přímých antikoagulancií se srovnávaly s nepřerušovaným podáváním VKA, většinou warfarinem.

U těchto studií se předpokládalo, že při nepřerušovaném podání DOAC u pacientů podstu-

pujících ablaci pro FS bude podobně nízké krvácení i tromboembolické příhody, podobně jako při nepřerušovaném podávání warfarinu.

Randomizované studie s přímými antikoagulancií – studie VENTURE AF s rivaroxabanem, RE-CIRCUIT s dabigatranem, AXAFA-AFNET s apixabanem a poslední publikovaná studie ELIMINATE AF s edoxabanem – potvrdily předpoklady a ukázaly, že podobně jako nepřerušované podání VKA je stejně bezpečné a účinné nepřerušované podání přímých antikoagulancií – jak přímého inhibitoru trombinu, tak inhibitorů faktoru Xa u katetrizační ablaci FS (obr. 6, tab. 1). Co se týká porovnání

účinnosti a bezpečnosti jednotlivých preparátů přímých antikoagulancií, které byly použity ve výše uvedených studiích, není možné. Každá studie má do určité míry jiný protokol, jsou odlišně určena vstupní a vylučovací kritéria, dále jsou jinak definované primární a sekundární cíle studie. U těchto studií s DOAC nemohla být statisticky prokázána noninferiorita nebo superiorita ve srovnání s warfarinem, protože byl ve studiích menší počet pacientů (248–704 pacientů v jednotlivých studiích).

Studie srovnávající inhibitory faktoru Xa a přímého inhibitoru trombinu s VKA uváděly použití vyšších dávek heparinu u DOAC ve srovnání s pacienty s VKA. Lze předpokládat, že vyšší dávka heparinu by mohla přispět ke zvýšené pravděpodobnosti krvácení v místě vpichu v třísele. Toto pozorování má důležité klinické důsledky, pokud jde o sledování pacientů v období po ablací. Ale některá pracoviště používají při extrakci sheatu z třísla tzv. Z steh, který by měl lokální krvácení z místa vpichu vyloučit či minimalizovat.

Ve dvou studiích AXAFA-AFNET 5 s apixabanem a v ELIMINATE AF s edoxabanem byla v rámci substudie prováděna magnetická rezonance k diagnostice asymptomatické mozkové příhody. Ve studii AXAFA byly akutní malé mozkové léze nalezeny u podobného počtu pacientů v každém rameni, u apixabanu 44/162 (27,2 %), u VKA 40/161 (24,8 %). Nové léze byly zaznamenány téměř u čtvrtiny pacientů bez rozdílu mezi oběma skupinami. Ve studii ELIMINATE AF odhalila MRI po ablací akutní asymptomatické mozkové mikroembolie u 13,8 % v edoxabanové větvi vs. 9,6 % u VKA. Vyšší výskyt mikroembolií popsán ve studii AXAFA je pravděpodobně způsoben různým načasováním provedení MRI. Na rozdíl od studie AXAFA, ve které byla mozková MRI provedena do 48 hod po ablační proceduře, ve studii ELIMINATE za 4 ± 2 dny po ablací [12,13].

Tyto výsledky by se určitě ještě měly podrobit dalšímu výzkumu, vč. dlouhodobějšího sledování kognitivních funkcí.

Randomizované studie s DOAC ukázaly, že jejich nepřerušované podání v průběhu katetrizační ablace nevalvulární FS je stejně bezpečné a účinné v prevenci tromboembolických komplikací jako nepřerušované podání warfarinu.

Podobná doporučení jako u katetrizační ablace FS jsou i pro implantace kardiostimulátorů a defibrilátorů. I v těchto případech by měla být nepřerušovaná antikoagulační léčba warfarinem nebo přímými antikoagulancií, protože při vysazení a přemostění LMWH došlo ke zvýšení nejen krvácivých, ale i tromboembolických komplikací (studie BRUISE CONTROL-2 [15], registr ORBIT AF [16]).

Literatura

1. Čihák R, Haman L, Táborský M. Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016; 58(6): 728–771. doi: 10.1016/j.crvasa.2015.09.005.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical. Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
4. Čihák R. Prevence tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní. In: Varvařovský I, Branny M, Čihák R et al. *Antitrombotika v kardiologii*. Praha: Mladá fronta 2020.
5. Lábrová R, Špinar J. Antikoagulační terapie a fibrilace síní. *Kardiolog Rev* 2012; 14(2): 79–86.
6. Špinar J, Lábrová R. Antikoagulační terapie u fibrilace síní. *Remedia* 2011; 21(2): 168–170.
7. Lábrová R, Špinar J. Katetrizační ablace fibrilace síní. *Kardiolog Rev* 2008; 10(3): 103–110.
8. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P et al. Peri-procedural stroke and bleeding complications in

patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014; 129(25): 2638–2644. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426.

9. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36(28): 1805–1811. doi: 10.1093/eurheartj/ehv177.

10. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 376(17): 1627–1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005.

11. Špinar J, Lábrová R. Katetrizační ablace fibrilace síní a přímá antikoagulancia. *Kardiolog Rev Int Med* 2017; 19(3): 183–186.

12. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018; 39(32): 2942–2955. doi: 10.1093/eurheartj/ehy176.

13. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* 2019; 40(36): 3013–3021. doi: 10.1093/eurheartj/ehz190.

14. Lábrová R, Lábr K. Edoxaban – farmakologický profil. *Kardiolog Rev Int Med* 2017; 19(1): 45–50.

15. Birnie DH, Healey JS, Wells GA et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J* 2018; 39(44): 3973–3979. doi: 10.1093/eurheartj/ehy413.

16. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131(5): 488–494. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011777.

Doručeno do redakce: 19. 5. 2020

Přijato po recenzi: 26. 5. 2020

doc. MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D.

www.fnusa.cz

ruzena.labrova@fnusa.cz

Věnování

Milý Jindřišku,

přejeme Ti k životnímu jubileu jen to nejlepší, pevné zdraví, štěstí, pohody, hodně optimismu a životní energie, úspěchů jak v osobním, tak pracovním životě. Jsme moc rádi, že jsme mohli s Tebou spolupracovat a věříme, že ještě dlouho budeme.

Růža a Karel