



Praktični vodič Evropskog udruženja za srčani ritam 2018 za upotrebu novih oralnih antikoagulantnih lekova kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom

Jan Steffel¹ *, Peter Verhamme², Tatjana S. Potpara³, Pierre Albaladejo⁴, Matthias Antz⁵, Lien Desteghe⁶, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸, Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve², Ronan Collins¹², A. John Camm¹³, and Hein Heidbuechel^{6,14}

Advisors: Martin van Eickels, M.D. (Bayer Healthcare), Jutta Heinrich-Nols, M.D. (Boehringer Ingelheim), Markus Müller, M.D., Ph.D. (Pfizer), Wolfgang Zierhut M.D. (Daiichi-Sankyo) and Poushali Mukherjee, Ph.D. (Bristol-Myers Squibb)

Document reviewers (ESC scientific document group): Gregory YH Lip (EHRA Review Coordinator; UK, Denmark), Jeffrey Weitz (Canada), Laurent Fauchier (France), Deirdre Lane (UK), Giuseppe Boriani (Italy), Andreas Goette (Germany), Roberto Keegan (Argentina), Robert MacFadyen (Australia), Chern-En Chiang (Taiwan), Boyoung Joung (Korea), and Wataru Shimizu (Japan)

¹Department of Cardiology, University Heart Center Zurich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zurich, Switzerland; ²Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgium; ³School of Medicine, Belgrade University, Belgrade, Serbia; ⁴Grenoble-Alps University Hospital, Grenoble, France; ⁵City Hospital Braunschweig, Braunschweig, Germany; ⁶Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgium; ⁷Center for Stroke Research Berlin and Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁸Uppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ⁹Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Münster, Münster, Germany; ¹⁰University of Murcia, Murcia, Spain; ¹¹Middlesbrough, UK; ¹²Age-Related Health Care & Stroke Service, Tallaght Hospital, Dublin Ireland; ¹³Cardiology Clinical Academic Group, Molecular & Clinical Sciences Institute, St George's University, London, UK, and Imperial College; and ¹⁴Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgium

Ovaj tekst je druga ažurirana verzija originalnog praktičnog vodiča iz 2013 godine [Heidbuechel et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–651; Heidbuechel et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507]. Novi oralni antikoagulasi (NOAK) su alternativa za antagoniste vitamina K (VKA), u prevenciji ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i dokazali su se kao poželjan izbor, posebno kod pacijenata koji tek započinju sa antikoagulantnom terapijom. Upotreba ovih lekova u kliničkoj praksi postaje sve šire prihvaćena kako od strane lekara tako i od strane pacijenata. Ipak, ostaje mnogo nerešenih pitanja u vezi optimalne primene ovih lekova u specifičnim kliničkim situacijama. Evropsko udruženje za srčani ritam (EHRA) je preuzelo kordinisan i jedinstven način informisanja lekara u vezi sa korišćenjem različitih NOAK-a. Autori su, na osnovu dostupnih dokaza, identifikovali 20 tema u vezi sa konkretnim kliničkim scenarijima na osnovu kojih su formulisane i praktične smernice. Te teme su sledeće: (1) Indikacije za upotrebu NOAK-a; (2) Praktične start-up i follow-up šeme za pacijente na NOAK terapiji (3) Obezbeđivanje adherence propisanog unosa oralne antikoagulantne terapije; (4) Prelazi sa jednog režima oralne antikoagulantne terapije na drugi; (5) Farmakokinetika i interakcija između lekova kod različitih NOAK-a; (6) NOAK terapija kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolesti i uznapredovalom bolesti jetre; (7) Kako meriti efekat antikoagulantne terapije kod NOAK-a; (8) Merenje koncentracije NOAK-a u plazmi : retke indikacije, mere predostrožnosti i potencijalne zamke; (9) Kako se rešavati greške u doziranju; (10) Šta raditi kod suspektne predoziranosti bez vidljivih komplikacija u vidu krvarenja, ili kod slučaja da koagulacioni testovi ukazuju na potencijalni rizik od krvarenja; (11) Zbrinjavanje krvarenja pod terapijom NOAK lekovima ; (12) Pacijenti kod kojih se planira elektivna invazivna procedura, hirurgija ili ablacija; (13) Pacijenti koji zahtevaju hitno hiruško zbrinjavanje; (14) Pacijenti sa AF i koronarnom bolesti; (15) Izbegavanje nedoumice doziranja NOAK-a kod različitih indikacija; (16) Kardioverzija kod pacijenta lečenim NOAK lekovima; (17) Pacijenti sa AF na NOAK terapiji koji se prezentuju sa akutnim moždanim udarom; (18) NOAK terapija u posebnim situacijama; (19) Antikoagulantna terapija kod pacijenata sa AF i malignitetom; (20) Optimiziranje i prilagođavanje doza VKA terapije. (Dodatne informacije možete naći na EHRA web stranici www.NOACforAF.eu).

Prevod EHRA Praktičnog vodiča za NOAK-e iz 2018

Institucija: Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd

Urednik prevoda: Dr Dejan Kojić

Prevod: Dr Ivana Šuluburić, Dr Jovana Lakčević, Dr Andrija Đuranović, Dr Marko Milanović

Abbreviations

ACS	Acute Coronary Syndrome,	ICB	Intracranial bleeding,
ACT	Activated Clotting Time,	INR	International Normalized Ratio,
AF	Atrial Fibrillation,	ISTH	International Society of Thrombosis and Hemostasis,
AMPLIFY	Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy,	LMWH	Low molecular weight heparin,
	Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors study,	MI	Myocardial infarction,
ANNEXA		NOAC	Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant,
aPCC	Activated Prothrombin Complex Concentrates,	Non-STEMI	Non- ST-elevation myocardial infarction,
aPTT	Activated Prothrombin Time,	NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug,
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation,	PAUSE	Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation,
ATLAS ACS-TIMI	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis in Myocardial Infarction,	PCC	Prothrombin Complex Concentrates,
	Apixaban Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention	PCI	Percutaneous Coronary Intervention,
AUGUSTUS		P-gP	P-glycoprotein,
	Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy - Atrial Fibrillation Network,	PIONEER AF-PCI	Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention,
BMI	Body Mass Index,	PPI	Proton pump inhibitor,
BMS	Bare metal stent,	RCT	Randomized clinical trial,
BRIDGE	Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery,	RE-CIRCUIT	Randomized Evaluation of Dabigatran Etxilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted Periprocedural Anticoagulation Strategy,
CAD	Coronary artery disease,	RE-DUAL PCI	Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention,
CKD	Chronic kidney disease,	RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy,
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies,	RE-VERSE AD	Reversal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran,
CrCl	Creatinine clearance,	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,
DAPT	Dual antiplatelet therapy,		Summary of product characteristics,
DES	Drug-eluting stent,	SmPC	T-elevation myocardial infarction,
dTT	Diluted thrombin time,	STEMI	Transient ischaemic attack,
ECA	Ecarin chromogenic assay,	TIA	Thrombin time,
EHRA	European Heart Rhythm Association,	TT	Time in therapeutic range,
ELDERCARE-AF	Edoxaban low-dose for elder care AF patients,	TTR	Unfractionated heparin,
ELIMINATE-AF	Evaluation of Edoxaban compared with VKA in subjects undergoing catheter ablation of non-valvular atrial fibrillation,	UFH	Active-controlled multi-center study with blind-adjudication designed to evaluate the safety of uninterrupted Rivaroxaban and uninterrupted vitamin K antagonists in subjects undergoing catheter ablation for non-valvular Atrial Fibrillation,
EMANATE	Etiquis evaluated in acute cardioversion compared to usual treatments for anticoagulation in subjects with NVAf, Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation - Thrombolysis in Myocardial Infarction 48,	VENTURE-AF	Valvular heart disease,
ENGAGE AF-TIMI 48	Edoxaban versus warfarin in subjects undergoing cardioversion of Atrial Fibrillation,	VHD	Vitamin K Antagonist,
ENSURE-AF	Evaluation of the Safety and Efficacy of an Edoxaban-Based Compared to a Vitamin K Antagonist-Based Antithrombotic Regimen in Subjects With Atrial Fibrillation Following Successful Percutaneous Coronary Intervention With Stent Placement,	VKA	Venous thromboembolic event,
ENTRUST AF-PCI		VTE	What is the Optimal antiplatelet and anti-coagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary stenting,
ESC	European Society of Cardiology,	WOEST	Explore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion.
GFR	Glomerular filtration rate,	X-VerT	

Uvod

Novi oralni antikoagulantni lekovi (NOAK) su alternativa vitamin K antagonistima (VKA) u sprečavanju moždanog udara kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom (AF) i potvrdili su se kao prvi terapijski izbor, naročito kod pacijenata koji tek počinju sa antikoagulantnom terapijom.¹⁻³ Termin NOAK je u upotrebi više godina, koristi se i u aktuelnim Smernicama Evropskog Udruženja Kardiologa (ESC) za AF³ i danas je široko prihvaćen. Stoga, iako neki autori nazivaju ove lekove 'direktnim oralnim antikoagulantima',⁴ mi smo zadržali termin NOAK. Naposljetku, oba pojma su odgovarajuća kada se govori o direktnim inhibitorima faktora Xa, apiksabanu, edoksabanu i rivaroksabanu, kao i direktnom inhibitoru trombina dabigatranu. Novi oralni antikoagulantni lekovi imaju poboljšani odnos efikasnosti prema sigurnosti, predvidivo antikoagulantno dejstvo bez potrebe za rutinskim praćenjem koagulacije, te manje interakcija sa hranom i drugim lekovima u poređenju sa VKA. Međutim, pravilna upotreba NOAK-a zahteva pažljivo razmotren pristup mnogim praktičnim aspektima. Dok smernice ESC³ uglavnom razmatraju indikacije za uvođenje antikoagulantne terapije uopšteno i NOAK-a specifično, one daju manje uputstva o tome kako upotrebljavati NOAK-e u određenim kliničkim situacijama. Štaviše, još uvek postoje manje istraženi aspekti upotrebe NOAK-a, koji su ipak bitni kada se ovi lekovi upotrebljavaju od strane kardiologa, neurologa, gerijatrasta, lekara opšte prakse, te ostalih lekara u svakodnevnoj praksi. Svaki od NOAK-a dostupnih na tržištu dolazi sa uputstvima za pravilno korišćenje u različitim kliničkim situacijama (Rezime karakteristika proizvoda (SmPC); karton pacijenta; brošure sa informacijama za pacijente i lekare), ali mnogobrojni, često malo drugačiji lekarski obrazovni pristupi ponekad stvaraju konfuziju umesto jasnoće. Na osnovu toga, Evropsko udruženje za srčani ritam (EHRA) je preuzelo koordinaciju jedinstvenog načina informisanja lekara o upotrebi NOAK-a. Prvo izdanje Praktičnog vodiča je objav-

ljeno 2013 godine kao dodatak AF smernicama u vidu uputstva za bezbednu i efikasnu upotrebu propisanih NOAK-a; ovaj vodič je 2015 godine je prvi put ažuriran^{1,2}. Ovaj tekst je ažurirana verzija originalnog Vodiča za 2018 godinu. Na osnovu dostupnih saznanja, grupa autora je formulisala praktične odgovore na 20 različitih kliničkih scenarija. Autorima su asistirali medicinski stručnjaci proizvođača NOAK-a, koji su obezbedili poslednje informacije o različitim NOAK lekovima, kao i podudaranje teksta sa Rezimeom karakteristika proizvoda (SmPC). Ipak, ukupna odgovornost za ovaj dokument je ipak u potpunosti pripala EHRA radnoj grupi. U nekim slučajevima, autori su odlučili da daju preporuke koje se ne podudaraju u potpunosti sa svim SmPC, sa ciljem da obezbede uniformniji i jednostavniji praktični savet (npr o početku NOAK-a posle prekida VKA, savet nakon propuštene ili zaboravljene doze, o perioperativnoj upotrebi, i drugi). EHRA veb stranica www.NOACforAF.eu prati Praktični vodič. Praktični vodič je sažet u brošuru Ključne Poruke, koja je dostupna putem EHRA i ESC-a; veb stranica takođe pruža članovima EHRA-e mogućnost za preuzimanjem onlajn slajd kompleta Praktičnog vodiča.

Nadamo se da se trenutnom revizijom ovaj praktični vodič dodatno poboljšao. Autori su svesni da će postojati praznine, neodgovorena pitanja, područja nejasnoća i rasprave. Stoga, na veb stranici čitaoci mogu da se obrate svojim predlozima za poboljšanje ili promenu. Ovaj ceo poduhvat bi trebao biti za i od strane medicinske zajednice sa krajnjim ciljem poboljšanja lečenja pacijenata i njihovog krajnjeg ishoda¹. Podobnost za upotrebu novih oralnih antikoagulantnih lekova Nadamo se da se trenutnom revizijom ovaj praktični vodič dodatno poboljšao. Autori su svesni da će postojati praznine, neodgovorena pitanja, područja nejasnoća i rasprave. Stoga, na veb stranici čitaoci mogu da se obrate svojim predlozima za poboljšanje ili promenu. Ovaj ceo poduhvat bi trebao biti za i od strane medicinske zajednice sa krajnjim ciljem poboljšanja lečenja pacijenata i njihovog krajnjeg ishoda.

Tabela 1. Odabrane indikacije i kontraindikacije za NOAK terapiju kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom

Stanje	Podobnost za NOAK terapiju
Mehanička prostetska valvula	Kontraindikovano
Umerena do teška mitralna stenoz (obično reumatskog porekla)	Kontraindikovano
Blaga do umerena nativna valvularna bolest drugog porekla (npr. blaga-umerena aortna stenoz ili regurgitacija, degenerativna mitralna regurgitacija itd.)	Uključeni u NOAK studijama
Teška aortna stenoz	Ograničeni podaci (isključeni u RE-LY) Većina zahteva intervenciju
Biološka valvula (nakon > 3 meseca postoperativno)	Ne savetuje se kod reumatske mitralne stenoz Prihvatljivo za degenerativnu mitralnu regurgitaciju ili u aortnoj poziciji
Reparacija mitralne valvule (nakon > 3 meseca postoperativno)	Neki pacijenti su uključeni u NOAK studijama
PTAV ili TAVI	Još ne postoje prospektivne studije Mogu zahtevati kombinaciju sa mono ili dualnom antiagregacionom terapijom
Hipertorfična kardiomiopatija	Oskudni podaci, ali pacijenti mogu biti podobni za NOAK

PTAV- prekutana transluminalna aortna valvuloplastika; TAVI- transkateterska implantacija aortne valvule

1. Podobnost za upotrebu novih oralnih antikoagulantnih lekova

NOAK lekovi su odobreni u prevenciji moždanog udara u nevalvularnoj atrijalnoj fibrilaciji. Pojam 'nevalvularna atrijalna fibrilacija' striktno gledano, odnosi se na AF u odsustvu mehaničkog veštačkog zaliska ili umerene do teške mitralne stenoze (najčešće reumatskog porekla) (Tabela 1)^{3,5,6}, što su bili kriterijumi za isključenje u svim ispitivanjima III faze gde su poređeni NOAK lekovi i varfarin u AF. Da bi se izbegla konfuzija, pojam 'nevalvularna' je eliminisan u ESC smernicama za lečenje pacijenata sa AF iz 2016. godine, te je data preporuka za specifične osnovnu valvularnu bolest srca (VHD)^{3,6}. Međutim, pojam se još uvek može naći u individualnim SmPC pojedinačnih NOAK-a, usled originalnog teksta korištenog u kriterijumima za isključenje iz kliničkih ispitivanja, na kojima se zasniva njihovo regulatorno odobrenje.

Na osnovu novih dostignuća, nedavno je sugerisana nova klasifikacija, gde je predložena funkcionalna EHRA kategorizacija (Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial), u zavisnosti od vrste OAK kod pacijenata sa AF⁶. U ovoj shemi, EHRA tip 1 se odnosi na AF pacijente sa VHD, kojima je potrebna terapija sa antagonistom vitamina K (VKA), uključujući naročito umerenu-tešku mitralnu stenozu reumatskog porekla i mehaničku zamenu zaliska. Nasuprot toga, EHRA tip 2 valvularne bolesti srca se odnose na VHD pacijente koji zahtevaju prevenciju tromboembolijskih komplikacija bilo VKA ili NOAK terapijom, uključujući u suštini sve ostale nativne valvularne stenoze i insuficijencije kao i reparacije mitralne valvule, bioprotetske zamene vulvule i transaortne valvularne intervencije (TAVI)⁶. Pacijenti sa EHRA tip 2 valvularnom bolesti srca su bili različito uključeni u ovim studijama, a NOAK lekovi su se pokazali relativno efikasnijim i sigurnijim u odnosu na varfarin kod pacijenata sa ili bez valvularnih mana, osim u slučaju kod post hoc analize ROCKET-AF studije gdje je pokazan veći rizik od krvarenja kod pacijenata sa VHD koji su koristili rivoroxaban u odnosu na varfarin⁶⁻¹². NOAK lekovi se dakle mogu koristiti kod ovakvih pacijenata (Tabela 1).^{3,6,13}

Atrijalna fibrilacija kod pacijenata sa biološkom valvulom ili rekonstrukcijom zaliska predstavlja sivu zonu, iako su ovi pacijenti bili uključeni u nekim od bazičnih (landmark) studija.^{6,7,9,10} S obzirom da većina ovih pacijenata ne zahteva dugoročnu oralnu antikoagulaciju nakon procedure, upotreba NOAK-a u slučaju udružene AF se smatra validnom opcijom. Jedini izuzetak predstavlja AF kod protetske biološke mitralne valvule implantirane zbog reumatske mitralne stenoze. Iako je kod ovih pacijenata protok kroz mitralnu valvulu postoperativno normalizovan, njihova pretkomora obično ostaje dilatirana i teško remodelovana. U tom smislu VKA terapija je verovatno pogodnija u odnosu na NOAK-e, ali potrebni su dodatni dokazi.

Ne postoje još uvek dostupni prospektivne studije u vezi sa pacijentima posle perkutane intervencije na aortnoj valvuli (perkutan transluminalna aortna valvuloplastika ili transtketerska zamena aortne valvule -TAVI) u prisustvu AF. Perkutan transluminalna aortna valvuloplastika ili TAVI obično zahteva pojedinačnu ili čak privremenu dvojni antiagregacionu terapiju (DAPT)⁵. Dodatak antikoagulantne

terapije povećava rizik od krvarenja, i optimalna kombinacija i dužina primene je još uvek predmet tekućih studija, analogno kao i kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) (videti poglavlje 14).

Kod pacijenata sa hipertrofičnom (opstruktivnom) kardiomiopatijom (HCM), AF je povezana sa većim rizikom od tromboembolijskih komplikacija. Postoje ograničena iskustva u vezi upotrebe NOAK-a u ovom slučaju^{14,15}. Ipak, ne postoji racionalno objašnjenje zbog kojeg bi NOAK lekovi bili inferorni u odnosu na varfarin u HCM, kao što je to slučaj kod pacijenata sa AF i mehaničkom valvulom ili reumatskom mitralnom stenozom. Naprotiv, AF u HCM dijeli mnoge sličnosti sa AF kod HFpEF, za koju takođe ne postoje indicije da je NOAK terapija inferiorija u odnosu na VKA⁶⁻¹⁸. Čak štaviše, u ostalim visokorizičnim podgrupama (npr. pacijenti sa visokim CHA₂DS₂-VASC skorom) NOAK lekovi su pokazali značajniju efikasnost u odnosu na VKA. Prema tome, pacijenti sa HCM mogu biti pogodni za NOAK terapiju.

2. Praktične start-up i follow-up šeme za pacijente na NOAK lekovima

Izbor i početak antikoagulantne terapije

Indikacije za antikoagulaciju i izbor između VKA i NOAK oralnih antikoagulanata

Prije propisivanja NOAK-a kod pacijenta sa AF, potrebno je proceniti da li je antikoagulantna terapija indikovana na osnovu analize rizika/koristi (risk/benefit) **3**. Izbor antikoagulantne terapije (VKA ili NOAK; izbor NOAK-a) trebalo bi napraviti na osnovu indikacija odobrenih od strane regulatornih vlasti, specifičnih u smernicama profesionalnih udruženja. Potrebna je procena bubrežne funkcije, jer svi NOAK lekovi baziraju mere opreza i kontraindikacije u odnosu na klirens kreatinina (CrCl) (videti poglavlje 6). Takođe treba uzeti u obzir i karakteristike leka (objašnjene u SmPCs), prioritete i kliničke osobine samog pacijenta^{3,19,20}.

Evropske preporuke su dale prednost NOAK lekovima u odnosu na VKA u prevenciji moždanog udara kod pacijenata AF, naročito ako se terapija uvodi prvi put. Ova preporuka (Klasa I, nivo dokaza A) je zasnovana na ukupnoj kliničkoj koristi NOAK-a.

U nekim zemljama, NOAK terapija se može propisati (i/ili refundirati) samo u slučaju ako se kontrola međunarodnog normalizovanog odnosa-international normalized ratio (INR) kod VKA pokazala kao suboptimalna. Postoje dokazi da klinički skorovi kao što je SAME-TT₂R₂ mogu predvidjeti lošu kontrolu INR-a²¹⁻²⁷. Međutim, dalje prospektivne studije su neophodne za validaciju i primenu ovakve strategije (što generalno nije potrebno gledano sa medicinske tačke, ali može biti razumno gledajući ekonomski aspekt). Za većinu pacijenata, prema trenutnim ESC smernicama, na osnovu pozitivnih rezultata velikih randomizovanih studija NOAK-e treba razmotriti kao prvi izbor antikoagulacije^{3,28-31}.

Biranje tipa i doze NOAK-a

Sa četiri dostupna NOAK-a, u različitim dozama za različite indikacije i sa različitim kriterijima za redukciju doze,

određivanje korektne doze je postalo komplikovanije i jedan je od ključnih izazova u svakodnevnoj upotrebi i individualizaciji lečenja (videti poglavlje 15). NOAK lekovi nemaju potpuno ista pravila propisivanja i dostupnost u svakoj pojedinačnoj zemlji. Lokalni faktori, kao što su pravne regulative, formalni odbori i cena terapije, mogu imati uticaja na dostupnost NOAK-a.

Svi NOAK lekovi su bili testirani u velikim randomizovanim prospektivnim studijama čime je dokumentovana efikasnost i bezbednost odgovarajuće supstance.

Međutim, testiranje različitih doza se različito sprovodilo u različitim studijama. U ARISTOTLE studiji (sa apixabanom) i ROCKET-AF (sa rivaroxabanom), pacijenti su dobijali jednu dozu koja je redukovana u slučaju predefinisanih karakteristika pacijenata^{29,30}. Nasuprot, u RELY studiji (sa dabigatranom) i ENGAGE-AF studiji (sa edoxabanom), statistički su testirane obe doze, i viša i niža doza, u odgovarajućim kohortama pacijenata, (kod izvesnog broja pacijenata se nastavilo sa dodatnom redukcijom doze za edoksaban, videti poglavlje 15)^{28,31}. Redukcija doze NOAK-a, se primarno preporučuje samo na

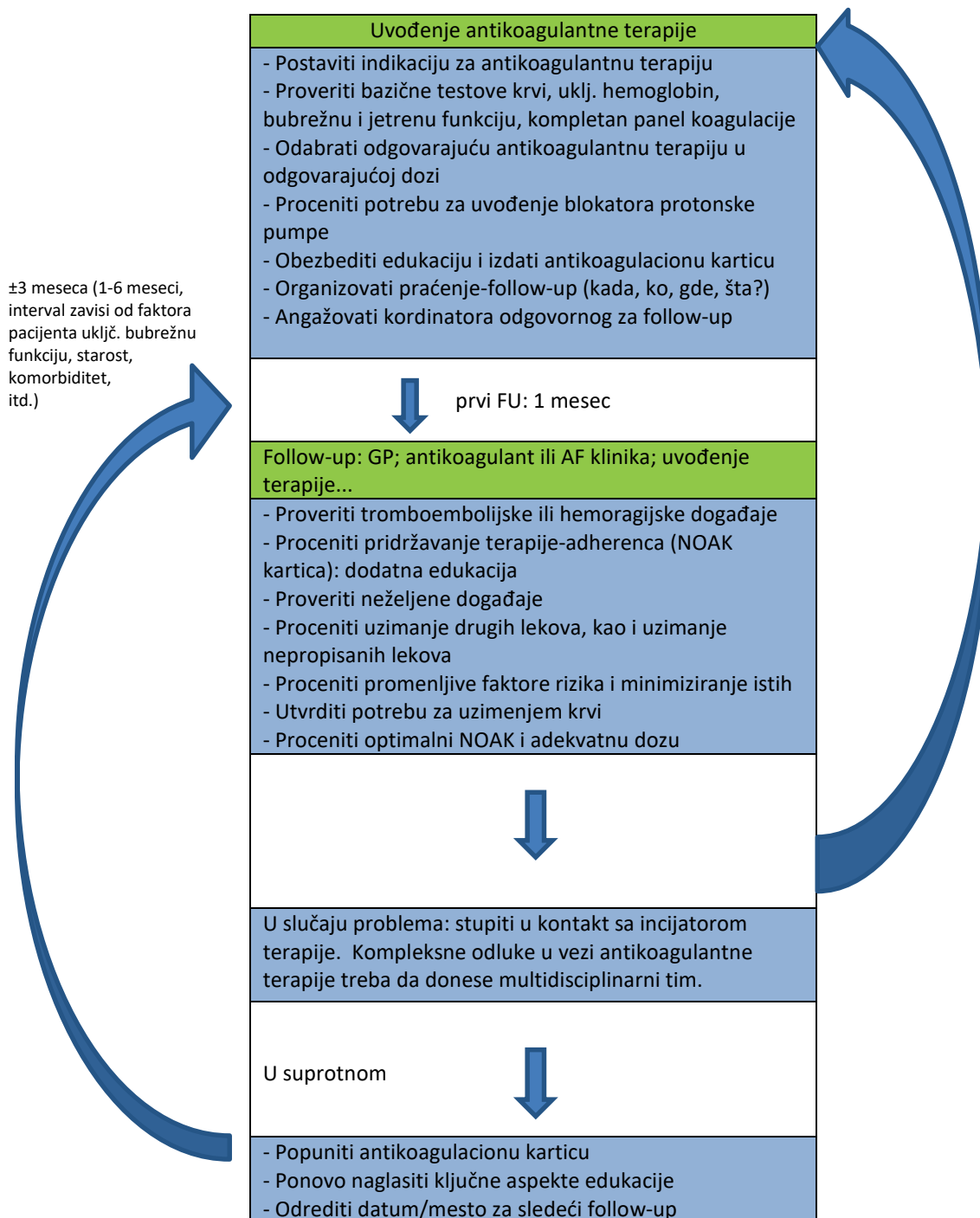
osnovu kriterija za smanjenje doze ispitivanih u fazi III velikih studija (videti poglavlje 15). Kadgod je moguće, treba koristiti standardne testirane doze NOAK-a. Osim toga, takođe je važno razmotriti interakcije sa drugim lekovima, od kojih neki mogu biti kontraindikovani ili mogu rezultirati nepoželjnim interakcijama (videti poglavlje 5). Takođe, pacijentova dob, telesna masa, funkcija bubrega (videti poglavlja 6 i 18), i ostali komorbiditeti utiču na izbor. Kod nekih pacijenata, inhibitori protonске pumpe (PPIs) se mogu razmotriti radi smanjenja rizika za gastrointestinalno (GI) krvarenje, naročito kod onih koji su već imali krvarenje ili ulkusnu bolest i kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu (dvojne) antiagregacione terapije^{32,33}. Ovaj gastroptotektivni efekat je naročito pokazan kod pacijenata na antiagregacionoj ili VKA terapiji^{34–36}, dok su podaci preventivnog efekta kod NOAK-a ograničeni³⁷. Pomoć u donošenju odluka je dostupna u vođenju kliničara u vezi toga koji NOAK bi bio najpogodniji za određenu ciljnu grupu^{38–41}.

Tabela 2. Ček lista tokom follow-up posete pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom na antikoagulantnoj terapiji

	Interval	Komentari
1. Pridržavanje propisane terapije-Adherenca	Pri svakoj kontroli	* podučiti pacijenta da nosi sa sobom NOAK karticu i kompletan spisak lekova: pribeležiti i procenti prosečnu adherencu * ponoviti važnost striktnog poštovanja rasporeda uzimanja terapije * informisati pacijente o pomoćnim sredstvima za pridržavanje (posebne kutijice; aplikacije na pametnim telefonima, itd...) Razmotriti specifične intervencije za merenje pridržavanja (osvrst na podatke iz apoteka; elektronski monitoring ⁵¹ , specijalne edukativne sesije..)
2. Tromboembolijske komplikacije	Pri svakoj poseti	* sistemska cirkulacija (TIA, moždani udar, periferna tromboembolija) * plućna cirkulacija
3. Krvarenje	Pri svakoj poseti	* minimalna krvarenja: moguće mere prevencije? Motivisati pacijenta da redovno nastavi sa antikoagucijom. * Krvarenje koje utiče na kvalitet života sa rizikom: moguća prevencija? Potreba za revizijom indikacije za antikoagulantnu terapiju, doze i vremena uzimanja?
4. Drugi neželjeni efekti	Pri svakoj poseti	Pažljivo proceniti vezu sa NOAK terapijom: odlučiti da se terapija nastavi, privremeno obustavi, ili promeni antikoagulantni lek
5. Istovremena upotreba drugih lekova	Pri svakoj poseti	* propisani lekovi: lekovi bez recepta (farmakokinetika i interakcija sa NOAK lekovima) * pažljiva istorija intervala: povremeno uzimanje može biti rizično
6. Uzimanje krvi za analize (uključ. hemoglobin, bubrežna i jetrena funkcija)	Godišnje	Svi pacijenti osim onih navedenih ispod
	Na 6 meseci	≥75 godina (naročito oni na terapiji debigatranom) ili fragilni (videti poglavlje 2)
	x-mesečno	Ukoliko je bubrežna funkcija CrCl≤60mL/min: sledeća kontrola ±CrCL/10
	Po potrebi	Različita stanja koja utiču na bubrežnu ili jetrenu funkciju
7. Procena i smanjenje promenljivih faktora rizika za krvarenje	Pri svakoj posjeti	* po preporukama važećih vodiča * posebno: nekontrolisana hipertenzija (sistolni p>160mmHg), lekovi koji povećavaju rizik za krvarenje (npr. Aspirin, NSAIL), labilne vrednosti INR-a (ukoliko je na VKA), ekscesivni alkoholni unos.
8. Procena optimalnog NOAK-a i adekvatne doze	Pri svakoj poseti	Naročito bazirano na predhodnoj reevaluaciji, proceniti da li je: a. Izabrani NOAK je najbolji za pacijenta b. Odbrana doza je odgovarajuća

Za učestalost poseta pogledati Sliku 1.

CrCl, klirens kreatinina (najbolje meren Cockcroft-Gault metodom); NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi; PPI- inhibitori protonске pumpe; TIA- tranzitornih ishemijski atak



Slika 1. Strukturisani follow-up (praćenje). Incijacija i strukturisani follow up pacijenata na NOAK terapiji. Obavezno je osigurati bezbedan i efektivan unos lekova. Antikoagulaciona kartica je predviđena da zabeleži svaku planiranu posetu, opservaciju ili pregled, kao i bilo koju medicinsku promenu, tako da svaka osoba koja radi follow-up bude dobro informisana u vezi pacijenta. Štaviše, pismena komunikacija među različitim pružiocima zdravstvenih usluga je potrebna da bi bili informisani u vezi follow-up plana i vršenja istog. FU-Follow up .

Antikoagulaciona karta NOAK-e i važnost edukacije

Pacijenti na VKA se redovno savetuju da daju informaciju u vezi njihove antikoagulantne terapije kako bi upozorili bilo kojeg pružaoca zdravstvene zaštite u vezi njihovog lečenja. Podjednako je važno da oni koji su tretirani NOAK lekovima daju informacije u vezi ove terapije. Svaki proizvođač obezbeđuje odgovarajuće karte koje popunjavaju lekari, a pacijenti nose sa sobom; međutim mi preporučujemo da se koriste jedinstvene karte

za sve pacijente. Preložena NOAK karta prezentovana u ovoj verziji Praktičnog vodiča je unapređena i biće dostupna na različitim jezicima na www.NOACforAF.eu. Veoma je važno edukovati pacijente pri svakoj poseti u vezi sa načinom uzimanja lekova (jedanput dnevno (OD) ili dvaput dnevno (BID); uzimanje sa hranom u slučaju kod 15mg/20mg rivoraxabana), važnosti striktnog pridržavanja propisanog doznog režima, kako se nositi sa greškama u doziranju, i biti oprezan da se pri putovanjima lekovi ne zaboravljaju. Ključni aspekti edukacije su takođe navedeni na NOAK antikoagulacionoj karti.

Edukacione sesije se mogu dalje olakšati korišćenjem specifičnih ček-lista.^{3,20,42,43}

Kako organizovati praćenje pacijenata?

Praćenje pacijenata sa AF koji su na antikoagulantnoj terapiji mora biti pažljivo vođeno i u saradnji lekara i sestara koji su uključeni u lečenje ovih pacijenata. Korišćenje bilo kod antikoagulantnog leka je povezana sa interakcijama između lekova koji mogu povećati rizik od ozbiljnog krvarenje ili smanjiti zaštitu od šloga. Tretman zahteva nadzor zbog potencijalno ozbiljnih komplikacija, posebno jer su ovi pacijenti često starije životne dobi i fragilni. Terapiju treba regularno evaluirati (poželjno bi bilo nakon prvih mesec dana, a zatim najmanje na svaka 3 meseca). Kako su klinička iskustva sa NOAK lekovima sve veća^{44,45}, intervali praćenja mogu biti i duži, i to zbog individualnih (specifičnih za svakog pacijenta) ili lokalnih (specifičnih za svaku ustanovu) faktora. Praćenje pacijenata može biti vođeno od strane lekara opšte prakse koji ima iskustva u ovoj oblasti i/ili od strane lekara iz sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite (Slika 1)

Sve više dokaza ukazuje na činjenicu da klinike za atrijsku fibrilaciju koordinisane od strane medicinskih sestara-tehničara mogu biti od velike pomoći po ovom pitanju^{46–50}. Svaki lekar, kao i edukovana medicinska sestra-tehničar ili farmaceut treba da zabeleži u NOAK kartici ukoliko postoji bilo kakav relevantan nalaz, kao i vreme i mesto sledeće kontrole.

Tabela 2 i Slika 1 prikazuju odgovarajuća vremena u kojima treba uraditi sve relevantne preglede i analize, a koji treba da budu sistematski procenjeni tokom kontrolnog pregleda. Neophodno je i važno da profil svakog pacijenta pojedinačno treba da bude uzet u obzir, npr. kontrole bubrežne funkcije treba da budu češće (tabela 2) kod kompromitovanih pacijenata kao što su stariji pacijenti (≥75 godina), fragilni pacijenti.^{52,53} ili kod onih koji imaju interkurentna udružena stanja (kao što su infekcije ili maligne bolesti), koji mogu uticati na funkciju bubrega ili jetre. Takođe, faktori rizika za nastanak moždanog udara se menjaju tokom vremena te je potrebna njihova reevaluacija pri svakoj poseti.⁵⁴ Rizik od nastanka krvarenja treba sistematski procenjivati, npr. HAS-BLED skorom, koji je validiran kod pacijenata koji su na terapiji nekim od NOAK-a⁵⁵ i koji je pokazao bolju predikciju nego pristup zasnovan na promenljivim faktorima rizika od nastanka krvarenja.^{56–60} Takođe, predloženi su i drugi skorovi koji procenjuju rizik od nastanka krvarenja.^{59,60} Međutim važno je imati na umu da visok rizik od nastanka krvarenja ne treba automatski da znači da se ne uvodi antikoagulantna terapija s obzirom da je rizik od krvarenja udružen sa tromboemboliskim rizikom.^{3,61} Sa praktičnog aspekta, korigovanje i smanjenje promenljivih faktora rizika je od velike važnosti u cilju smanjivanja rizika od nastanka krvarenja kod pacijenata koji su na terapiji nekim od NOAK-a. Ovaj pristup se predlaže i u aktuelnim smernicama za atrijsku fibrilaciju³. Slično, fragilnost i rizik od pada generalno ne treba da budu razlog za ukidanje/neuvođenje antikoagulantne terapije, već treba da osiguraju pažljivu edukaciju o najboljem izboru (N)OAK-a i doze, kao i praćenja pacijenata (videti poglavlje 18).

3. Osiguravnje uzimanja (adherence) propisanog antikoagulantnog leka

Striktano poštovanje propisanog uzimanja NOAK-a (adherence) je ključalno s obzirom na to da njegov antikoagulantni efekat prestaje za 12-24h nakon poslednjeg unosa.⁶² Plazma nivo novih oralnih antikoagulantnih lekova kao i opšti koagulacioni testovi ne mogu se koristiti za praćenje adherence s obzirom na to da oni reflektuju samo unos u prethodna 24 (-48)h i izmeren nivo prvenstveno zavisi od vremena nakon poslednjeg unosa leka i uzimanja uzorka (videti poglavlje 7). Odsustvo potrebe za rutinskom kontrolom plazma nivoa znači da pacijenti koji su na terapiji nekim od NOAK-a imaju ređe kontrole nego pacijenti koji su na terapiji VKA. Međutim, postoje argumenti koji govore u prilog redovnih kontrola na kojima se vrši procena za pacijente na terapiji NOAK-om, naročito u slučaju postojanja značajnih komorbiditeta kao što su bubrežna slabost, starija životna dob, multipli komorbiditeti ili fragilnost.

Dostupni podaci iz 'stvarnog sveta' (real world data), ukazuju na promenljivu adherencu NOAK-a od 38-99% u zavisnosti od postavke i definicije^{63–78}. Iako je neophodan oprez prilikom interpretacije ovih rezultata, nizak procenat uzimanja lekova značajno umanjuje benefit lečenja. Neke od ovih sumnji su otklonjene skorašnjim podacima iz 'stvarnog sveta' o implementaciji lekova koji su uglavnom potvrdili bolji rizik/korist profil NOAK-a u odnosu na VKA kao i u randomizovanim kontrolisanim studijama, sugerisujući da je adherence zadovoljavajuća i u svakodnevnoj kliničkoj praksi.^{66,72,79–98}

Iako postoje dokazi o značajno manjoj učestalosti prekidanja uzimanja NOAK-a u odnosu na VKA, prekid uzimanja i dalje je značajan problem.^{67,76,77,84,95,99–107} Uprkos ograničenim podacima o najboljem načinu za optimizaciju adherence NOAK-a, potrebno je razmotriti sve moguće mere.

Praktična razmatranja (Slika 1)

(1) Edukacija pacijenata o potrebi za oralnom antikoagulantnom terapijom i važnosti striktnog uzimanja leka je od velikog značaja.^{19,20,42,63,108–111} Više različitih pristupa mogu biti iskorišćeni u cilju edukacije, kao što su npr. brošure i instrukcije pri započinjanju terapije, kartica za pacijente o antikoagulantnoj terapiji, grupne sesije, kao i reedukacija pri svakoj obnovi propisivanja leka. Nekoliko organizacija nude online podršku pacijentima, uključujući EHRA (<http://www.afibmatters.org/>), AF udruženje Ujedinjenog kraljevstva (<http://www.atrialfibrillation.org.uk/>), Antikoagulacija UK (www anticoagulationuk.org) i AFNET (<http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/de/vorhofflimmern/patienteninformation-vorhofflimmern>). Edukacija može biti efikasnija ukoliko se bavi specifičnim nedostacima (gaps) u znanju pacijenta, a koje se procenjuju odobrenim upitnicima koji mogu biti popunjavani pri poseti lekaru ili putem online platformi.^{64,109,112}

(2) Članovi porodice trebalo bi da budu uključeni u brigu o pacijentu kako bi shvatili važnost adherence i pomogli pacijentu po tom pitanju.

(3) Za pacijente na NOAK-u trebalo bi da se uspostavi unapred određeni sistem praćenja (kako je navedeno na

Slici 1) sa kojima su upoznati lekari opšte prakse, kardiolozi, farmaceuti, antikoagulantne klinike i drugi profesionalci zaduženi za lečenje. Svi uključeni imaju obavezu da stimulišu adherence kod pacijenta. Svoja saznanja moraju da razmenjuju sa svima koji su uključeni u proces, na primer popunjavanjem podataka u antikoagulantnoj kartici (pogledati Poglavlje 2). Centri za aatrijalnu fibrilaciju kojima koordinišu medicinske sestre mogu biti od pomoći u koordinaciji praćenja pacijenta i u kontroli njegovog pridržavanja uzimanja propisane terapije.

(4) Neke zemlje imaju veliku umrežanu farmaceutsku bazu podataka koja može da bude od pomoći u praćenju broja NOAK recepata svakog pojedinačnog pacijenta. U takvim, zemljama farmaceuti mogu da budu uključeni u proces praćenja adherence i te informacije trebalo bi da se koriste kod izdavanje recepata i doziranja. Dokazano je da povećano praćenje i monitoring od strane farmaceuta može da poboljša adherence NOAK-a¹¹³.

(5) U cilju poboljšanja adherence istražuju se i razne tehnološke inovacije: blister ambalaža sa oznakama po danima; kutije lekova (konvencionalne ili sa elektronskom verifikacijom unosa), aplikacija na smartfonu¹¹⁴ sa podsetnicima i/ili mogućnošću slanja SMS poruka kako bi se pacijent podsetio na sledeće uzimanje doze a neke čak zahtevaju i potvrdu da je lek uzet. Popularne aplikacije za Android i iOS operativne sisteme su Medisafe Pill Reminder (takođe dostupne na watchOS), Dosecast, MyMeds, CareZone i mnoge druge¹¹⁵. Dugotrajni efekti ovih pomoćnih sredstava su nepoznati i možda nisu pogodni za sve pacijente.

(6) Kardiovaskularni pacijenti generalno redovnije uzimaju lek ukoliko se lek uzima jedanput dnevno u odnosu na režim dva puta dnevno (BID)¹¹⁶⁻¹¹⁸. Većina, mada ne sve studije koje su se bavile adherencom NOAK-a, pokazuju da je režim uzimanja tableta jednom dnevno superiorniji u pogledu redovnosti uzimanja leka.^{66,67,70-74,95,112,119,120} Ipak, još nije utvrđeno da li neki režim garantuje veći klinički preventivni tromboembolijski efekat i bezbednosni profil kao što se pokazalo u kliničkim ispitivanjima^{73,83-86,90-95,121,122}. Iako postoje podaci izvedeni iz modela koji sugerišu da postoji potencijalno veća fluktuacija antikoagulantne aktivnosti kada se propusti jedna doza kod uzimanja terapije jedanput dnevno u poređenju sa jednom ili čak dve propuštene doze kod BID režima¹²³, klinička relevantnost ovih fluktuacija je nepoznata¹²⁴. Zbog toga je neophodno osigurati da se terapija uzima onako kako je propisano.

(7) U slučajevima kada se sumnja na suboptimalno pridržavanje, elektronski monitoring može da pomogne u edukaciji pacijenta prikazom eventualne pravilnosti propuštanja doza. Elektronski monitoring uzimanja lekova može čak da bude uspostavljen kao telemonitoring, sa mogućnošću bržeg slanja povratnih informacija pacijentu⁵¹. Zdravstveno-ekonomska vrednost takvog pristupa zahteva potvrđivanje u budućim ispitivanjima.

(8) Neki pacijenti mogu izričito da preferiraju INR monitoring u odnosu na scenario bez monitoringa ili VKA u odnosu na NOAK terapiju. Tokom edukacije pacijenta treba razmotriti ove preferencije u kontekstu dostupnih podataka iz kliničkih istraživanja (uključujući redukciju u ICH sa NOAK terapijom čak i u slučaju visokog TTR)^{19,42}.

(9) Kod pacijenata na NOAK-u kod kojih se sumnja na slabu adherencu uprkos edukaciji i dodatnim sredstvima, trebalo bi razmotriti prevođenje na VKA. Treba, međutim, imati u vidu da je loša adherence kod pacijenata na VKA takođe povezana sa fluktuacijama INR-a i lošijim ishodima.

4. Prevođenje između različitih antikoagulantnih režima

Prilikom prevođenja sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju, važno je da se obezbedi kontinuitet antikoagulantne terapije i da se minimizira rizik od krvarenja. To zahteva uvid u farmakokinetiku i farmakodinamiku različitih režima antikoagulanata, koji se tumače u kontekstu svakog pojedinačnog pacijenta.

Sa VKA na NOAK

Sa primenom NOAK-a može se početi odmah kada je INR ≤ 2.0 . Ukoliko je INR 2.0-2.5, NOAK se može započeti odmah ili (bolje) sledećeg dana. Za INR > 2.5 , trenutna vrednost INR i poluživot VKA mora se uzeti u obzir kako bi se procenilo vreme kada će INR vrednost verovatno da padne ispod ovog praga (poluživot za acenocoumarol 8-24h, varfarin 36-48h, phenprocoumon 120-200 sati (6 dana)). Predložena šema (prikazana na Slici 2) pokušava da objedini različite specifikacije iz SmPcs, koji navode da se sa primenom NOAK-a može početi kada je INR ≤ 3 za rivaroxaban, ≤ 2.5 za edoxaban i ≤ 2 za apixaban i dabigatran.

Sa NOAK-a na VKA

Zbog sporog početka delovanja VKA, može da prođe 5-10 dana do postizanja terapijskog INR-a sa velikim individualnim varijacijama (videti Poglavlje 20).

Zbog toga bi se NOAK i VKA trebali primenjivati zajedno dok INR ne bude u granicama koje se smatraju odgovarajućim (Slika 2) – slično situaciji u kojoj se primenjuju heparini male molekularne težine (LMWH) tokom započinjanja VKA. Početna veća (loading) doza se ne preporučuje za acenocoumarol i varfarin, ali se može koristiti sa phenprocoumon (videti Poglavlje 20).

Kako NOAK može da ima uticaj na merenja INR vazno je da se (i) INR meri neposredno pre uzimanja sledeće doze NOAK-a tokom zajedničkog uzimanja i (ii) da se ponovo meri odmah nakon prestanka NOAK-a (reflektujući tako samo aktivnost VKA), kako bi se obezbedila adekvatna antikoagulacija. Takodje se preporučuje da se češće prati INR tokom prvog meseca dok se ne postignu stabilne vrednosti (tri uzastopna merenja sa vrednostima između 2.0 i 3.0). Na kraju ENGAGE-AF ispitivanja, pacijenti na edoksabanu koji se prevode na VKA dobijali su u vremenskom periodu do 14 dana pola doze NOAK-a dok INR nije bio u terapijskim granicama, u kombinaciji sa gore navedenim intezivnim strategijom kontrole INR-a¹²⁵. Pokazalo se da se prevođenje u skladu sa ovom šemom smanjuje rizik od moždanog udara i krvarenja¹²⁵ dok je neadekvatno prevođenje povezano sa povećanim stopama moždanog udara^{126,127}. Da li režim premošćivanja uzimanjem pola doze može da se primenjuje kod drugih NOAK-a osim edoksabana još nije poznato.

Tabela 3. Efekat interakcije lekova i kliničkih faktora na NOAK plazma nivoe (površina ispod krivulje)

	Put	Dabigatran etexilat	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrat		Da	Da	Da	Da
CYP3A4 substrat		Ne	Da (≈25%)	Ne (<4%)	Da (≈18%)
Antiaritmijski lekovi					
Amjodaron	Umerena P-gp kompeticija	+12 do 60% SmPC	Nema PK podataka	+40%	Neznatan efekat
Digoksin	P-gp kompeticija	Bez efekta	Bez efekta	Bez efekta	Bez efekta
Diltiazem	P-gp kompeticija i slaba CYP3A4 inhibicija	Bez efekta	+ 40%	Nema podataka	Bez efekta
Dronedaron	P-gp kompeticija i CYP3A4 inhibicija	+70 do 100% (US: 2x75mg ako CrCl 30-50 mL/min)	Bez PK ili PD podataka: oprez	+85%	Umereni efekat, treba se izbegavati
Kinidin	P-gp kompeticija	+53%	Nema podataka	+77% (nije neophodno smanjenje doze)	Stepen povećanja nepoznat
Verapamil	P-gp kompeticija (i slaba CYP3A4 inhibicija)	+12% do 180% (ako se uzima istovremeno)	Nema PK podataka	+53% (SR) (nije neophodno smanjenje doze)	Bez efekta
Drugi kardiovaskularni lekovi					
Atorvastatin	P-gp kompeticija i CYP3A4 inhibicija	Bez relevantne interakcije	Nema podataka	Bez efekta	Bez efekta
Ticagrelor	P-gp kompeticija	+25% (započeti udarnu dozu 2h nakon dabigatrana)	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka
Antibiotici					
Klaritromicin i Eritromicin	Umerena P-gp kompeticija i snazna CYP3A4 inhibicija	+15 do 20%	+60% AUC +30% Cmax	+90%	+34% (Eritromicin)/ +54% (Klaritromicin)
Rifampicin	P-gp/BCRP i CYP3A4/CYP2J2 indukcija	Minus 66%	Minus 54%	Minus 35%, ali sa kompenzacijskim povećanjem aktivnih metabolita	Do minus 50%
Antiviralni lijekovi					
HIV protease inhibitor (ritonavir)	P-gp i BCRP kompeticija ili indukcija; CYP3A4 inhibicija	Nema podataka	Veliko povećanje	Nema podataka	Do +153%

Fungostatici					
Flukonazol	Umerena CY-P3A4 inhibicija	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka	+42% (ako se sistemski primenjuje)
Itrakonazol; Ketokonazol; Vorikonazol	P-gp i BCRP kompeticija; CYP3A4 inhibicija	+140 do 150% (US: 2x75mg ako je CrCl 30-50 mL/min)	+100%	+87 do 95% (smanjiti dozu NOAK-a za 50%)	Do +160%
Pozakonazol	Blaga do umerena P-gp inhibicija	SmPC	SmPC		SmPC
Drugi lekovi					
Naproxen	P-gp kompeticija; farmakodinamski povećano vreme krvarenja	Nema podataka	+55%	Bez efekta	Nema podataka
H2B; PPI; Al-Mg-hidroksid	GI absorpcija	Minus 12-30%	Bez efekta	Bez efekta	Bez efekta
“St. John’s wort”	P-gp/BCRP i CYP3A4/CYP2J2 induktori				
Drugi faktori					
Starosna dob ≥80	Potencijal za povećanje nivoa u plazmi		b	c	
Starosna dob ≥75	Potencijal za povećanje nivoa u plazmi			c	
Težina ≤60 kg	Potencijal za povećanje nivoa u plazme		b	b	
Bubrežna funkcija	povećanje nivoa u plazmi	Videti Sliku 4			
Drugi povećani rizici od krvarenja		* Istovremena primena antitrombocitnih lekova , NSAID, sistemska steroidna terapija, drugi antikoagulansi * Ranije GI krvarenje * Nedavna hirurška intervencija na kritičnom organu (mozak, oči) * Fragilnost/rizik od pada * Stanja posle krvarenja ili predispozicija za krvarenje (anemija, trombocitopenija)			

Kodiranje pomoću boja ne ukazuje na kliničke ili PK dostupne podatke, i preporuke su zasnovane na respektivnim NAOK SmPC (koji su dostupni) ili ekspertskom mišljenju.

Belo: Ne očekuju se relevantne interakcije

Žuto: Razmotriti prilagođavanje doze ili drugi NOAK lek ukoliko su prisutni 2 ili više žutih faktora (videti Sliku 3)

Narandžasta: Razmotriti prilagođavanje doze ili drugi NOAK lek (videti Figuru 3)

Crvena: Kontraindikovano / ne preporučuje se

Smeđa: Kontraindikovano usled niskog NOAK plazma nivoa

Plava: Upustvo za edoxaban navodi da je moguće istovremeno davanje u ovim slučajevima, uprkos smanjenoj koncentraciji u plazmi, koja se ne smatra klinički relevantnom. Sa obzirom da ovo nije prospektivno testirano, ovakvo istovremeno davanje lekova treba raditi sa oprezom, i izbegavati ukoliko je moguće.

BCRP- breast cancer resistance protein; NSAID- nesteroidni antiniflamatorni lekovi, H2B- H2 blokera, Pgp, P- glikoprotein, GI- gastrointestinalno.

Mnogi lekovi koji se koriste kod AF pacijenata su P-gp inhibitori (npr. verapamil, dronedarone, amiodarone i kinidine).

CYP3A4-tip citohrom P450-zavisna eliminacija je uključena u hepatički klirens rivaroksabana i apiksabana¹²⁹. Snažna CYP3A4 inhibicija ili indukcija može uticati na koncentraciju u plazmi i treba se procenjivati u odgovarajućem kontekstu (videti Tabele 3-5 i kodiranje po bojama). Nemetabolički klirens apiksabana je različito (uključujući izbacivanje nepromenjenog leka za > 50%) što smanjuje potencijalne interakcije sa drugim lekovima. Generalno, upotreba NOAK-a se ne preporučuje u kombinaciji sa lekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp. Nasuprot tome, snažni induktori P-gp i/ili CYP3A4 (kao što je rifampicin, karbamzepine, itd.) će značajno smanjiti nivoe NOAK-a u plazmi. Takva kombinacija bi trebalo da se izbegava ili koristi sa velikom pažnjom uz nadzor. Specifični algoritmi doziranja za različite NOAK-e ispitivani su u Fazi III kliničkih istraživanja i rezultovali su u dokumentovanoj efikasnosti i bezbednosti određenog agensa. Samo jedna studija Faze III koristila je prospektivno zajedničku terapiju sa određenim lekovima, kao kriterijum za smanjenje doze (redukcija doze edoksabana u ENGAGE-AF studiji kod pacijenata tretiranih sa snažnim P-gp inhibitorima verapamilom, kinidinom ili dronedaronom).

Redukcija doze svih NOAK-a preporučuje se u skladu sa objavljenim kriterijumima za smanjenje doze (videti poglavlje 15). Kadgod je moguće, treba koristiti testirane, standardne doze NOAK-a.

Ipak, treba da postoji racionalan pristup kod smanjenja doze NOAK-a kod pacijenata sa visokim rizikom krvarenja i/ili kada se povišen plazma nivo leka može predvideti na osnovu kombinacije faktora^{3,151-154}.

Postoje podaci iz prospektivnih kliničkih ispitivanja samo za manje doze dabigatrana (110 mg, dva puta dnevno) i edoksabana (30/15 mg jedanput dnevno, ali nije odobreno).

Za dabigatran 110 mg BID, postoji sličan rizik za moždani udar, ali smanjen rizik velikog krvarenja u odnosu na varfarin²⁸; međutim, to je utvrđeno kod neselektovane AF populacije, a ne kod odabranih visikorižičnih pacijenata kod kojih nivoi leka u plazmi mogu biti povećani, a korist od redukcije velikog krvarenju može biti izgubljena^{152,155}.

Za edoksaban 30/15 mg, jedanput dnevno, utvrđen je za 41% veći rizik od ishemijskog moždanog udara u poređenju sa dobro kontrolisanim varfarinom (median TTR >68%) tako da ovaj režim doziranja nije odobren; istovremeno, utvrđeno je smanjenje velikog krvarenja, kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta u poređenju sa varfarinom^{31,153}. Ovi podaci predstavljaju jedini dostupan dokaz iz randomizovanih kliničkih studija za niže doze NOAK-a u prevenciji moždanog udara kod AF sa najjačim kliničkim ishodima^{28,31}. Nasuprot tome, nije postojala grupa sa nižim dozama u ROCKET-AF studiji (za rivaroksaban) ili u ARISTOTLE studiji (za apiksaban) tako da ne postoje dokazi o upotrebi ovih doza osim u slučaju algoritama za smanjenje doze koji su testirani. (Manja studija kod japanskih pacijenata istraživala je upotrebu rivaroksobana od 15 mg kao standardne doze za prevenciju moždanog udara sa naizgled očuvanom efikasnošću, ali

su implikacije ovih rezultata izvan ovog okruženja nejasna).¹⁵⁶

Primena merenja nivoa leka u plazmi za podešavanje doze NOAK-a ili za propisivanje niže doze (videti poglavlje 7 i 8) se ne preporučuje kod velike većine pacijenata zbog nedostataka dokaza koji bi podržali takav pristup. Zaista, povećan rizik od krvarenja često ide zajedno sa povećanim rizikom od moždanog udara zbog preklapanja faktora rizika (uključujući stariju dob pacijenata, fragilnosti itd.) i neodgovarajuća upotreba redukovane doze može rezultirati u nedovoljnoj prevenciji od moždanog udara¹⁵⁷. Ipak, u retkim slučajevima potencijalno značajne interakcije sa drugim lekovima ili u posebnim situacijama u kojima se preferira određena vrsta NOAK-a iz određenih razloga (npr. kod pacijenata poslije transplatacije ili kod pacijenata koji su na lekovima za HIV infekciju) to se može razmotriti (Slika 3). Ono što je veoma važno, ovaj pristup trebalo bi da bude ograničen na centre sa velikim iskustvom u izvođenju i interpretaciji takvih testova, kao i u lečenju pacijenata na NOAK terapiji. U celini gledano, moguće interakcije sa drugim lekovima, posebno u kombinaciji sa drugim faktorima rizika koji mogu uticati na nivoe NOAK-a u plazmi, važni su aspekti u odabiru specifičnog NOAK-a za specifičnog pacijenta.

Tabela 3 daje pregled uticaja različitih često korišćenih agenasa na nivoe NOAK-a u plazmi; Tabela 4 je usmerena na najčešće antikancerske lekove (videti poglavlje 19), Tabela 5 na antiepileptičke lekove (videti poglavlje 18.4). Uzimanje u obzir ovih faktora, kao i rezultata velikih randomizovanih ispitivanja u algoritmu prikazanom na Slici 3 mogu pomoći u racionalnoj selekciji određenog NOAK-a i/ili redukciji doze zasnovanom na interakciji lekova i drugim faktorima rizika. Nažalost, za brojne potencijalne interakcije sa lekovima koji se koriste često kod AF pacijenata još nisu dostupne detaljne informacije.

Uzimanje hrane, antacidi i nazogastrična primena lekova

Rivaroksaban 15 mg/20mg za prevenciju moždanog udara kod AF mora se uzimati sa hranom (područje ispod krivulje (AUC) koncentracije u plazmi se povećava 39% do veoma visoke bioraspoloživosti od skoro 100 %), dok ne postoji interakcija sa hranom kod drugih NOAK-a. Istovremena upotreba PPI i H2 blokatora dovode do male redukcije u bioraspoloživosti dabigatrana ali bez uticaja na kliničku efikasnost.^{158,159}

Ne postoji relevantna interakcija sa antacidima za druge NOAK-e^{140,160,161}. Ne postoje farmakokinetički podaci u vezi suplemenata od ribljeg ulja za bilo koji NOAK, ali je interakcija malo verovatna. Primena isitnjenog leka preko nazogastrične cevi ne menja bioraspoloživost za apiksaban, rivaroksaban i edoksaban.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Moguće je dati oralni rastvor apiksabana od 5 mg (12,5 ml od 0,4 ml oralni rastvor dat oralno pomoću šprica zajedno sa 240 ml vode) koji takođe daje slične efekte kao i tableta¹⁶⁵. Za razliku od toga, kapsule dabigatrana ne smiju se otvarati, jer to može dovesti do značajnog povećanja u bioraspoloživosti leka (+ 75% po SmPC).

Tabela 4. Očekivani efekat čestih onkoloških lekova na plazma nivo novih oralnih antikoagulatnih lekova

	Mehanizam	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp supstrat		Da	Da	Da	Da
CYP3A4 supstrat		Ne	Da (≈25%)	Ne (<4%)	Da (≈18%)
Antimitotički agensi					
Paclitaxel	Umerena indukcija CYP3A4; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Vinblastine	Snažna P-gp indukcija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Docetaxel, Vincristine	Blaga CYP3A4 indukcija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Vinorelbine	Blaga CYP3A4 indukcija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Antimetabolički lekovi					
Metotrexate	P-gp kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				
Pemetrexed, Purinski analozi, Pirimidinski analozi	Nije očekivana značajna interreakcija				
Inhibitori topoizomeraze					
Topotecan	Nije očekivana značajna interreakcija				
Irinotecan	CYP3A4/P-gp kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				
Etoposide	Blaga CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Anthracyclin-i/Anthracenoid-i					
Doxorubicin	Snažna indukcija P-gp; blaga CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Idarubicin	Blaga CYP3A4 inhibicija; P-gp kompeticija				
Daunorubicin	P-gp kompeticija; Nije očekivana značajna interreakcija				
Mitoxantrone	Nije očekivana značajna interreakcija				
Alkilirajući agensi					
Ifosfamide	Blaga CYP3A4 inhibicija; CYP3A4 kompeticija				
Ciclophosphamide	Blaga CYP3A4 inhibicija; CYP3A4 kompeticija				
Lomustine	Blaga CYP3A4 inhibicija				
Busulfan	CYP3A4 kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				
Bendamustine	P-gp kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				
Chlorambucil, Melphalan, Carmustine, Procarbazine, Dacarbazine, Temozolomide	Nije očekivana značajna interreakcija				
Agensi čiji je osnovni sastojak platina					
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	Nije očekivana značajna interreakcija				
Interkalirajući agensi					
Bleomycin, Dactinomycin	Nije očekivana značajna interreakcija				
Mitomycin C	Nije očekivana značajna interreakcija				
Inhibitori tirozin-kinaze					
Imatinib, Crizotinib	Snažna P-gp inhibicija; umerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Nilotinib, Lapatinib	Umerena do snažna P-gp inhibicija; blaga CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				

Vemurafenib	Umerena CYP3A4 indukcija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Dasatinib	Blaga CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Vendetanib, Sunitinib	Snažna indukcija P-gp; CYP3A4 kompeticija				
Erltinib, Gefitinib	CYP3A4 kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				
Monoklonska antitela					
Brentuximab	CYP3A4 kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				
Rituximab, Alemtuzumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab	Nije očekivana značajna interreakcija				
Hormonski agensi					
Abiraterone	Umerena CYP3A4 inhibicija; snažna P-gp inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Enzalutamide	Snažna CYP3A4 indukcija; snažna P-gp inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Bicalutamide	Umerena CYP3A4 inhibicija				
Tamoxifen	Snažna P-gp inhibicija; umerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Anastrozole	Blaga CYP3A4 inhibicija				
Flutamide	CYP3A4 kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				
Letrozole, Fulvestrant	CYP3A4 kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				
Raloxifene, Leuprolide, Mitotane	Nije očekivana značajna interreakcija				
Imunomodulatorni agensi					
Cyclosporine	Snažna do umerena P-gp inhibicija; umerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	SmPc	SmPc	+73% ¹⁴³	
Dexamethasone	Snažna CYP3A4/P-gp indukcija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Tacrolimus	Snažna do umerena P-gp inhibicija; blaga CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	SmPc			
Prednisione	Umerena CYP3A4 indukcija; CYP3A4 kompeticija				
Temsirolimus, Sirolimus	Blaga CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija				
Everolimus	CYP3A4 kompeticija; nije očekivana značajna interreakcija				

Purinski analozi: Mercaptourine, Thiguanine, Pentostatin, Cladribine, Clofarabine, Fludarabine. Pirimidinski analozi: Fluorouracil, Capatibine, Cytarabine, Gemcitabine, Azacitidine, Decitabine. Očekivani efekat česti onkoloških lekova na nivo NOAK-a u plazmi¹⁴⁴

Polja sa dijagonalnim linijama ukazuju da ne postoje dostupni ni klinički ni PK podaci, dok su sadašnji podaci su zasnovani na NOAK SmPC (ukoliko postoje) ili ekspertskom mišljenju. Neki od kodova će najverovatnije zahtavati zamenu tokom vremena.

Belo: ne postoje očekivani značajni podaci o interreakciji između lekova.

Svetlo žuta: potreban je oprez u slučaju upotrebe više medikamenata ili u prisustvu ≥ 2 faktora rizika za nastanak krvarenja.

Žuta: Razmotriti prilagođavanje doze ili drugi NOAK ukoliko su prisutna 2 ili više "žuta" polja (videti figuru 3.).

Narandžasta: Razmotriti prilagođavanje doze ili upotrebu drugog leka (videte figure 3.)

Crvena: kontraindikovano/nije preporučljivo.

Braon (tamna): kontraindikovano zbog smanjenih plazma nivoa NOAK-a.

Braon (svetla): Koristiti uz posebnu pažnju ili izbegavati. Neophodno je ili ekspertsko mišljenje ili pominjanje u uputstvu o upotrebi NOAK-a da je moguće zajedno korišćenje lekova uprkos smanjenim nivoima u plazmi, a koje nije klinički značajno (s obzirom da nisu urađene prospektivne studije, paralelna upotreba ove kombinacije lekova treba da bude korišćena uz posebnu opreznosti i treba je izbegavati kad god je to moguće). Kada ne postoje podaci ili SmPC uputstva, donošenje ekspertskog mišljenja se zasnivalo na sledećem:

- Snažan induktor CYP3A4 ili P-gp – ne treba upotrebljavati (tamno braon).
- Umeren induktor CYP3A4 ili P-gp – koristiti uz posebnu pažnju ili izbegavati (svetlo braon).
- Snažan inhibitor CYP3A4 i/ili P-gp – ne treba koristiti (crveno).
- Umeren inhibitor CYP3A4 ili P-gp – koristiti uz pažnju, razmotriti smanjenje doze ili drugi NOAK (narandžasto).
- Blag induktor ili inhibitor CYP3A4 i/ili P-gp – neophodna je opreznost kada se upotrebljava više medikamenata ili kada su prisutna ≥ 2 faktora rizika za krvarenje.

Tabela 5. Očekivani efekat čestih antiepileptičkih lekova na plazma koncentraciju novih oralnih antikoagulan-tnih lekova

	Mehanizam dejstva ^{142,145, 146}	Dabigatran	Apixaban ¹³⁰	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp supstrat		Da	Da	Da	Da
CYP3A4 supstrat		Ne	Da (≈25%)	Ne (<4%)	Da (≈18%)
Lek					
Carbamazepine	Snažna indukcija CYP3A4/P-gp; CYP3A4 kompeticija	SmPC	-50% ^{SmPc}	-35% ^{SmPc}	SmPc, Ref. ¹⁴⁷
Ethosuximide	CYP3A4 kompeticija; nije očekivana/poznata značajna interreakcija				
Gabapentin	Nije očekivana/poznata značajna interreakcija				
Lamotrigine	P-gp kompeticija; nije očekivana/poznata značajna interreakcija				
Levetiracetam	P-gp indukcija; P-gp kompeticija				
Oxcarbazepine	CYP3A4 indukcija; P-gp kompeticija				
Phenobarbital	Snažna CYP3A4/P-gp indukcija; P-gp kompeticija		SmPc	SmPc	SmPc
Phenytoin	Snažna CYP3A4/P-gp indukcija; P-gp kompeticija	SmPc, Ref. ¹⁴⁸	SmPc	SmPc	SmPc
Pregabalin	Nije očekivana/poznata značajna interreakcija				
Topiramate	CYP3A4 indukcija; CYP3A4 kompeticija				
Valproinska kiselina	CYP3A4/P-gp indukcija				Ref. ¹⁴⁹
Zonosamide	CYP3A4 kompeticija; nije očekivana/poznata značajna interreakcija				

Očekivani efekat česti antiepileptičkih lekova na koncentraciju NOAK-a u plazmi ^{147,150}

Polja sa dijagonalnim linijama ukazuju da ne postoje dostupni ni klinički ni PK podaci, dok su sadašnji podaci su zasnovani na NOAK SmPC (ukoliko postoje) ili ekspertskom mišljenju.

Neki od kodova će najverovatnije zahtevati zamenu tokom vremena.

Belo: ne postoje očekivani značajni podaci o interreakciji između lekova.

Svetlo žuta: potreban je oprez u slučaju upotrebe više medikamenata ili u prisustvu ≥2 faktora rizika za krvarenje.

Žuta: Razmotriti prilagođavanje doze ili drugi NOAK ukoliko su prisutna 2 ili više "žuta" polja (videti figuru 3.).

Naranžasta: Razmotriti prilagođavanje doze ili drugi lek (videte figure 3.).

Crvena: kontraindikovano/nije preporučljivo.

Braon (tamna): kontraindikovano zbog smanjenih plazma nivoa NOAK-a.

Braon (svetla): Koristiti uz posebnu pažnju ili izbegavati. Neophodno je ili ekspertsko mišljenje ili pominjanje u uputstvu o upotrebi NOAK-a da je moguće zajedno korišćenje lekova uprkos smanjenim nivoima u plazmi, a koje nije klinički značajno (s obzirom da nisu urađene prospektivne studije, paralela upotreba ove kombinacije lekova treba da bude korišćena uz posebnu opreznost i treba je izbegavati kad god je to moguće).

Kada ne postoje podaci ili SmPC uputstva, ekspertsko mišljenje se zasnivalo na sledećem:

- Snažan induktor CYP3A4 ili P-gp – ne treba upotrebljavati (tamno braon).
- Umeren induktor CYP3A4 ili P-gp – koristiti uz posebnu pažnju ili izbegavati (svetlo braon).
- Snažan inhibitor CYP3A4 i/ili P-gp – ne treba koristiti (crveno).
- Umeren inhibitor CYP3A4 ili P-gp – koristiti uz pažnju, razmotriti smanjenje doze ili drugi NOAK (naranđasto).
- Blag induktor ili inhibitor CYP3A4 i/ili P-gp – neophodna je opreznost kada se upotrebljava više medikamenata ili kada su prisutna ≥2 faktora rizika za krvarenje.

Lekovi za kontrolu frekvence i ritma

Moguće interakcije su navedene u tabeli 3. P-gp inhibični efekti verapamila na nivo dabigatrana su zavisni od formulacije verapamila: ukoliko se lek brzog dejstva primeni unutar 1h pre primene dabigatrana, plazma nivo dabigatrana može da dostigne i 180%. Razdvajanje unosa lekova za ≥2h uklanja interakciju (ali je to teško pouzdano tvrditi u kliničkoj praksi). Kod formulacija verapamila sporog dejstva može postojati porast od 60% u koncentraciji dabigatrana. Podaci o farmakokinetici dobijeni tokom RE-LY studije pokazuju da je porast koncentracije dabigatrana u plazmi prosečno 23% ukoliko se primenjuje zajedno sa verapamilom. ¹⁶⁶ Save-

tuje se da se primenjuje niža doza dabigatrana (110mg BID) ukoliko se daje u kombinaciji sa verapamilom ("naranđasto", tabela 3).

Slična interakcija je inicijalno uočena i pri primeni edoxabana. ¹⁶⁷ Međutim, nakon analize podataka iz faze III ova interakcija se smatra klinički neznačajnom, te nije potrebna redukcija doze prema evropskim preporukama. Međutim, potreban je oprez u kombinaciji sa drugim faktorima ("žuto", tabela 3). Na opštem nivou, ovi nalazi ukazuju na razlike u plazma nivoima lekova i utiču na najjače kliničke ishode (*endpoints*). Ne postoje specifični podaci o farmakokinetici i interakciji za apixaban ili rivaroxaban pri zajedničkoj primeni sa verapamilom. Diltiazem ima niži inhibični potencijal

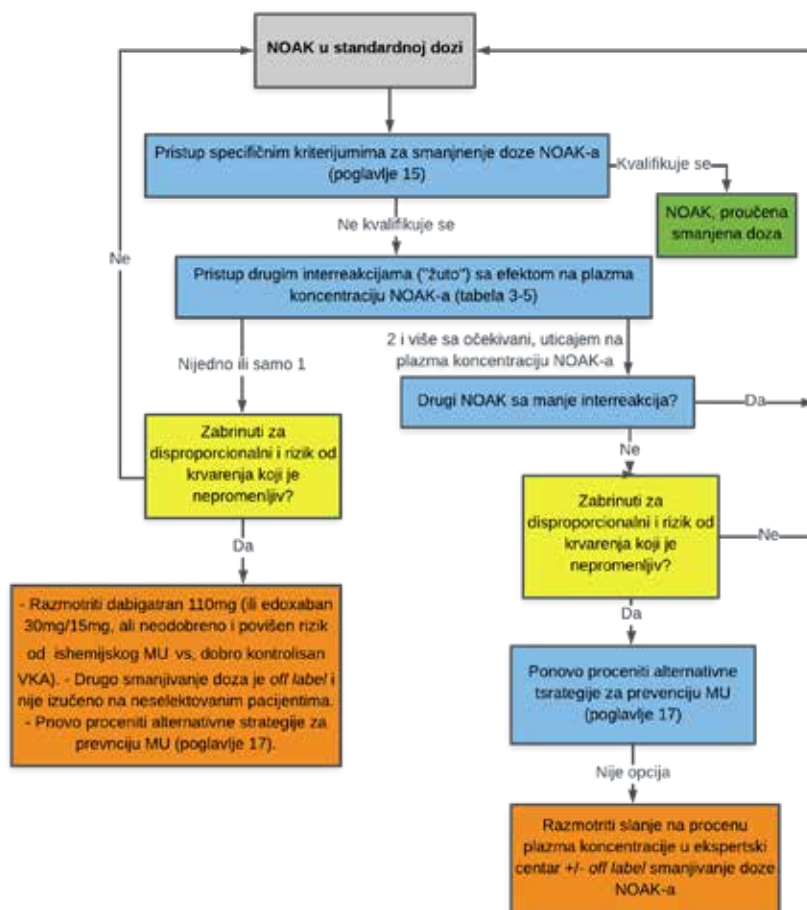


Figura 3. Odabir adekvatnog NOAK-a zasnovan na interakcijama između lekova i/ili riziku od krvarenja. Upotreba testova za merenje koncentracije NOAK-a u plazmi se generalno ne preporučuje i treba ih koristiti samo u retkim slučajevima potencijalno značajnih interakcija ili specijalnih situacija i samo u centrima sa velikim iskustvom u izradi i interpretaciji takvih testova, kao i u lečenju pacijenata koji su na terapiji nekim od NOAK-a.

na P-gp što rezultira neznačajnim interakcijama,¹⁶⁶ mada postoji porast od 40% u koncentraciji apixabana u plazmi ("žuto", tabela 3).

Za edoxaban je uočen porast od 40% u plazma koncentraciji kod pacijenata koji koriste amiodaron, a koji imaju normalnu bubrežnu funkciju.¹³² Treba napomenuti da je postojala značajna interakcija koja se ogledala u smanjenoj efikasnosti niskih doza edoxabana u fazi III studije, što može da ukazuje na potencijalni uticaj na promenu plazma nivoa.¹³³ Ipak nije preporučeno smanjivanje doze u slučaju konkomitantne primene lekova. Postoji snažan efekat dronedarone na koncentraciju dabigatrana u plazmi, te je konkomitantna primena ova dva leka kontraindikovana. Interakcija se potencijalno smatra umerenom za edoxaban ("narandžasto") i primena dronedarone je bila jedan od kriterijuma za smanjivanje doze po ENGAGE-AF protokolu.³¹ Ne postoje podaci o farmakokinetičkoj interakciji sa rivaroxabanom i apixabanom, ali se efekat na njih može pretpostaviti u odnosu na efekat na P-gp i CYP3A4, te je neophodna posebna pažnja ("žuto") ili izbegavanje upotrebe leka (za rivaroxaban). Interesantno, skorašnja analiza plazma koncentracija NOAK-a pre hirurške intervencije pokazala je da konkomitantna primena verapamila, dronedarona ili amiodarona je bila povezana sa značajno višim preoperativnim koncentracijama u plazmi.¹⁶⁸

Drugi lekovi

U tabeli 3. prikazani su i potencijalni mehanizmi interakcije sa drugim lekovima i njihova moguća klinička značajnost. S obzirom na to da su neki lekovi inhibitori i CYP3A4 i P-gp, oni mogu imati efekat na koncentraciju NOAK-a u plazmi iako je efekat na P-gp i/ili CYP3A4 pojedinačno manje izražen. Uopšteno govoreći, iako su NOAK supstrati CYP enzima i P-gp/ proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP), oni ne inhibiraju ni indukuju bilo kog od njih.

Paralelna upotreba NOAK-a sa drugim supstratima CYP3A4 (npr. midazolam), P-gp (npr. digoxin) ili oba (npr. atorvastatin) ne utiče značajno na koncentraciju u plazmi ovih lekova.

Inhibitor trombocita, tikagrelor, je inhibitor P-gp. Konkomitantna upotreba tikagrelora u *loading* dozi od 180mg uz dabigatran od 110mg povećava dabigatran C_{max} za 65% (AUC +49%), u poređenju sa primenom samo dabigatrana. Kada se *loading* doza tikagrelora od 180mg administrira 2h nakon dabigatrana od 110mg porast dabigatrana C_{max} i AUC je smanjen na +23% i +27%, u poređenju sa primenom samo dabigatrana. Po SmPC za dabigatran potrebna je adekvatno vremenski raspoređena primena dabigatrana i započinjanje *loading* doze tikagrelora. Konkomitantna primena tikagrelora od 90mg dva puta dnevno (doza održavanja) sa dabigatran-om od

110mg povećava dozu dabigatrana AUC i C_{max} za 26% i 29%, u poređenju sa primenom samo dabigatrana. Ovi podaci se zasnivaju na fazi I studije; upotreba tikagrelora i dabigatrana nakon perkutane koronarne intervencije (PCI) koje je ispitivana u RE-DUAL PCI studiji, opisana je detaljno kasnije (pogledati poglavlje 14).¹⁴¹

„Biljni” lekovi su često potcenjeni kada se govori o njihovoj potencijalnoj interakciji, uključujući kantarion kao potentni induktor CYP3A4 i P-gp, iako su značajne interakcije objavljene (takođe, van polja antikoagulantnih lekova).¹⁶⁹ Zbog značajnog smanjenja koncentracije NOAK-a, konkomitantna upotreba kantariona se ne preporučuje.

Farmakodinamske interakcije

Izuzimajući farmakokinetičke interakcije, zajednička upotreba NOAK-a i drugih antikoagulanata, inhibitora trombocita (npr. aspirin, klopogrel, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor i dr.) i nesteroidnih antiinflamatornih lekova povećava rizik od nastanka krvarenja.¹⁷⁰⁻¹⁷² Uzimajući to u obzir, takve kombinacije lekova treba pažljivo balansirati u smislu procene benefita u svakoj kliničkoj situaciji posebno. Konkomitantna upotreba NOAK-a sa dvostrukom antiagregacionom terapijom zahteva primenu aktivnih mera za smanjenje vremena na trostrukoj terapiji (videte poglavlje 14).

Polifarmacija

Polifarmacija je dobro utvrđen faktor rizika za nastanak neželjenih događaja koji su posledica interakcije između lekova.¹⁷³⁻¹⁷⁵ U ROCKET-AF i ARISTOTLE studijama, pacijenti koji su istovremeno koristili nekoliko (≥ 5 ili ≥ 9) lekova imali su slične ishode i kontinuiran terapijski efekat bilo NOAK-a ili varfarina.^{174, 175} Iako je ohrabrujuće, ovi nalazi su izvedeni iz naknadne analize uz mnoga ograničenja. Dodatno,

istovremena upotreba snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazol, ritonavir) ili induktora (npr. fenitoin, rifampicin) nije bila dozvoljena. Obratno, učestalost događaja kod primene varfarina je takođe u porastu kod pacijenata sa polifarmacijom, najverovatnije ne samo zbog interakcija, već i zbog bazičnog povišenog rizika koji postoji kod ovih pacijenata. Dok polifarmacija sama po sebi nije kontraindikovana za primenu NOAK-a, neophodan je poseban oprez kod ove osetljive grupe pacijenata (tabela 3-5; slika 3).

6. Novi oralni antikoagulantni lekovi kod hronične bubrežne bolesti ili uznapredovale bolesti jetre

Funkcija bubrega i jetre igra važnu ulogu u metabolizmu i eliminaciji NOAK-a.

Oralni antikoagulantni lekovi u hroničnoj bubrežnoj bolesti

Postoji bidirekciona interakcija između AF i hronične bubrežne bolesti (CKD): AF olakšava razvoj i progresiju CKD, a prevalenca i incidenca AF rastu sa smanjenjem bubrežne funkcije.¹⁷⁶⁻¹⁷⁹ Pacijenti sa AF i CKD imaju povećan morbiditet i mortalitet zbog njihovog povećanog rizika i od tromboembolijskih i teških hemoragijskih događaja, što otežava stratifikaciju prema riziku i lečenje ovih pacijenata.^{180, 181} Dodatno, sva četiri NOAK-a se barem delimično eliminišu putem bubrega. Dabigatran se u najvećoj meri eliminiše putem bubrega (80%), a potom redom edoxaban (50%), rivaroxaban (35%) i apixaban (27%) kao nepormenjeni lekovi (Tabela 6). Kliničke odluke o načinu lečenja pacijenata sa CKD kod kojih je potrebna primena OAKT zahteva procenu bubrežne funkcije. Bazične informacije za postavljanje dijagnoze i/ili

Tabela 6. Apsorpcija i metabolizam različitih NOAK-a

	Dabigatran ^{158, 182}	Apixaban ¹⁸³	Edoxaban ¹⁸⁴	Rivaroxaban ^{185, 186}
Bioraspoloživost	3-7%	50%	62%	15mg/20mg: 66% bez hrane 80-100% sa hranom
Prolek	Da	Ne	Ne	Ne
Klirens ne-bubrežni/ bubrežni apsorbirane doze	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Vezivanje za proteine plazme	35%	87%	55%	95%
Dijaliznost	50-60%	14%	n.a.	n.a.
Hepatični metabolizam: preko CYP3A4	Ne	Da (eliminacija, umeren doprinos ($\approx 25\%$))*	Minimalno (<4% eliminacije)	Da (hepatična eliminacija $\approx 18\%$)
Apsorpcija sa hranom	Bez efekta	Bez efekta	6-22% više; minimalni efekat na izloženost	+39% više (videte gore)
Apsorpcija sa H2B/PPI	-12% do 30% (bez kliničke značajnosti)	Bez efekta	Bez efekta	Bez efekta
Pripadnost azijskoj nacionalnosti	+25% ¹⁶⁶	Bez efekta	Bez efekta	Bez efekta
Poluvreme eliminacije	12-17h	12h	10-14h	5-9h (mladi) 11-13h (stariji)
Drugo	Dispepsija (5-10%)			Unos 15mg/20mg obavezan sa hranom

* Hepatični metabolizam ukupno oko 25%, najviše putem CYP3A4, sa manjim doprinosom CYP1A2, 2J2, 2C8, 2C9 i 2C19.

utvrđivanje stepena CKD su prikazane u tabeli 7. Postoji nekoliko formula koje omogućavaju merenje bubrežne funkcije pacijenta, sve sa određenim prednostima i nedostacima. CKD-EPI formula za procenu glomerularne filtracije je preporučena od strane *National Kidney Foundation* jer je pokazano da je pouzdana za sve stepene CKD.¹⁸⁷ Međutim, u kontekstu primene NOAK-a, bubrežnu funkciju treba procenjivati izračunavanjem CrCl pomoću *Cockcroft-Gault* metode, koja je upotrebljavana za većinu studija koje su obuhvatale NOAK-e, samim tim i u ovom vodiču. Važno je CKD dijagnostikovati i procenjivati samo u stabilnom stanju i ne sme se mešati sa akutnom bubrežnom insuficijencijom. U takvom slučaju može se desiti da se dobije blago snižena vrednost CrCl (ili čak normalna vrednost) dok je u realnosti bubrežna funkcija značajno oslabljena. U situaciji kada postoji akutna bubrežna insuficijencija, treba prekinuti svaku NOAK terapiju i primeniti parenteralnu antikoagulatnu terapiju (nakon pažljive procene rizika i benefita).

Kod pacijenata koji koriste neki od NOAK-a, bubrežnu funkciju treba pratiti pažljivo, makar jedanput godišnje, kako bi se na vreme primetile promene u bubrežnoj funkciji i prilagodila doza ukoliko je neophodno. Ukoliko je bubrežna funkcija smanjena (npr. CrCl ≤ 60 ml/min), preporučena je češća kontrola (deljenjem dobijene vrednosti CrCl sa 10 dobija se minimalna potrebna učestalost kontrole bubrežne funkcije u mesecima; Tabela 2). Kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika (npr. starija životna dob, multipli komorbiditeti, itd) bubrežna funkcija se može proveravati češće, naročito ukoliko se koristi dabigatran u terapiji. Akutna bolest koja komplikuje tok već postojeće bolesti (kao što su infekcije, akutna srčana insuficijencija, itd) može tranzitorno uticati na bubrežnu funkciju, te treba da bude razlog za prevremenu kontrolu bubrežne funkcije. Takođe značajno je objasniti pacijentima da u takvim stanjima treba da potraže pomoć nadležnog lekara. Ovo uputstvo je prisutno i u ažuriranim NOAK karticama.

S druge strane spektra, primećeno je moguće smanjenje efikasnosti edoxabana u jednoj dnevnoj dozi od 60mg u poređenju sa varfarinom kod pacijenata sa CrCl >95 ml/min.³¹ Zanimljivo je da je zbog ovih nalaza u naknadnoj analizi otkriven sličan efekat pri primeni rivaroxabana¹⁸⁸ i apixabana.¹⁸⁹ FDA je 2015. godine izdala upozorenje o upotrebi edoxabana kod pacijenata sa visokimnormalnim vrednostima CrCl i preporučila upotrebu nekog drugog oralnog antikoagulatnog leka kod tih pacijenata. EMA je takođe savetovala da je upotreba edoxabana kod ovih pacijenata dozvoljena samo nakon pažljive evaluacije individualnog rizika od krvarenja i tromboembolijskih događaja. Naknadna analiza podataka dobijenih iz ENGAGE AF studije pokazala je da uprkos smanjenju relativne efikasnosti edoxabana od 60mg primenjenog u jednoj dozi kod viših vrednosti CrCl u istraživačkoj (ne pre-definisanoj) podgrupnoj analizi, bezbednost i neto klinički benefit edoxabana u poređenju sa varfarinom bio je konzistentan bez obzira na vrednost CrCl.¹⁹⁰

Oralni antikoagulantni lekovi kod pacijenata sa blagom ili umerenom CKD (CrCL ≥ 30 ml/min)

Benefit pri upotrebi antagonista vitamina K (VKA) u vidu smanjenja učestalosti cerebrovaskularnih insulta i mortaliteta je dobro poznat kod pacijenata sa blagom do

umerenom CKD.¹⁹¹⁻¹⁹⁴ U poređenju sa varfarinom, sva četiri NOAK-a su pokazala konzistentnu efikasnost i sigurnost kod pacijenta sa blagom do umerenom CKD u poređenju sa pacijentima bez CKD u analizama podgrupa kod ključnih NOAK studija.^{190, 195-199} Osim toga, analizom podataka iz ARISTOTLE studije dobijeno je da benefit u vidu ređeg nastanka krvarenja pri primeni apixabana u poređenju sa varfarinom postaje izraženiji pri nižim vrednostima CrCl, dok se prevencija nastanka cerebrovaskularnog insulta održava.^{181, 187} Nasuprot, prednost u vidu ređeg nastanka krvarenja pri primeni dabigatrana od 110mg u poređenju sa varfarinom, se gubi kod pacijenta sa CrCl <50 ml/min, dok se održava prevencija nastanka moždanog udara.¹⁹⁵

Naknadnom analizom podataka iz RE-LY studije pokazano je značajno brže pogoršanje bubrežne funkcije tokom studije kod pacijenata kod kojih je primenjivan varfarin (naročito u slučaju nižeg TTR) u poređenju sa onima koji su bili na terapiji dabigatranom²⁰⁰, što ukazuje na to da bi primena dabigatrana mogla da uspori pogoršanje bubrežne funkcije u poređenju sa varfarinom. Dodatno, ukazano je na to da bi upotreba varfarina mogla biti u korelaciji sa povišenim intravaskularnim kalcifikacijama i/ili razvojem akutne nefropatije povezane sa varfarinom sa ili bez klinički manifestne hematurije.²⁰¹

Adekvatno doziranje je osnovni problem pri primeni NOAK-a kod pacijenata sa CKD (Figura 4). Dok su doze rivaroxabana, apixabana i edoxabana smanjivane na osnovu bubrežne funkcije u njihovim randomizovanim studijama (RCTs), pacijenti u RE-LY studiji su randomizovani na dabigatran od 150mg dva puta dnevno ili 110mg dva puta dnevno, bez smanjenja doze kod postojanja bubrežne insuficijencije. Prema SmPc, preporučuje se upotreba dabigatrana 110mg BID kod pacijenata sa CrCl <50 ml/min uz visok rizik od nastanka krvarenja. Zbog postojanja tri inhibitora fXa koji imaju manje izražen bubrežni klirens, upotreba nekog od njih može biti poželjnija kod pacijenata sa sniženom bubrežnom funkcijom. Upotreba NOAK-a u dozama koje nisu navedene u preporukama je povezana sa lošijim ishodom, npr. subdoziranje apixabana kod pacijenata sa normalnom ili blago sniženom bubrežnom funkcijom povezana je sa manjom efikasnošću (više stope nastanka moždanog udara) i nije pokazana dodatna sigurnost u velikoj AF kohorti „stvarnog sveta”.²⁰²

Oralni antikoagulantni lekovi kod pacijenata sa CrCl 15-29 ml/min

Ne postoje RCTs podaci o upotrebi NOAK-a u cilju prevencije moždanog udara kod pacijenata sa AF i teškom CKD ili kod pacijenata kod kojih se primenjuje bilo koji od vidova zamene bubrežne funkcije (RRT) jer sve bazične NOAK studije su isključivale pacijente sa CrCl <30 ml/min (osim nekoliko pacijenata kod kojih je primenjivan apixaban, a koji su imali CrCl 25-30 ml/min). Međutim, ni VKA nikada nisu preospektivno procenjivani u RCT kod ove populaciji pacijenata.

Rivaroxaban, apixaban i edoxaban (ne i dabigatran) odobreni su u Evropi za primenu kod pacijenata sa značajnom CKD (stadijum 4, npr CrCl 15-29 ml/min), sa smanjenim doznim režimom (videte poglavlje 15 i sliku 4).

U pregledu individualne farmakokinetike NOAK-a, kriterijuma za smanjenje doze i dostupnih podataka iz RCT, upotreba bilo apixabana ili edoxabana može biti preporučljiva kod ovih pacijenata. Apixaban se najmanje eliminiše putem bubrega (27%) i doza se redukuje za 50% u strogim uslovima prema algoritmu za smanjenje doze; dodatno relativna bezbednost apixabana u poređenju sa varfarinom je još veća pri smanjenju bubrežne funkcije.¹⁹⁷ Edoxaban se 50% eliminiše putem bubrega, ali njegovo smanjenje doze za 50% se brže i češće primenjuje i tesitrano je na velikim podgrupama. Rivaroxaban ima intermedijerni renalni klirens (33%) i njegova doza se smanjuje manje (25%) pod sličnim okolnostima kao i edoxaban. U SAD (ne i u Evropi), niska doza dabigatrana od 75mg dva puta dnevno odobrena je za primenu kod pacijenata sa teškom CKD (CrCl 15-29ml/min), zasnovano na farmakokinetičkim simulacijama. Dalje randomizovane studije su što pre neophodne za ove teške pacijente.

Oralni antikoagulantni lekovi kod pacijenata sa CrCl ≤15ml/min i koji su na dijalizi

Brojne opservacione studije doprinele su oprečnim rezultatima u kontekstu efikasnosti VKA bez jasno konzistentnog benefita od primene VKA kod pacijenata sa teškim poremećajem bubrežne funkcije.^{192-294, 203} Većina studija potvrđuje značajno nižu incidencu cerebrovaskularnih inzulta i embolizacija kod terapije varfarinom, ali i značajno povišen rizik od krvarenja.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Jedinu registar koji je procenjivao neto benefit nije pokazao postojanje promena u ukupnom mortalitetu pri korišćenju varfarina u grupi pacijenata koji su bili zavisni od dijalize.¹⁹³ Dodatno, upotreba varfarina kod pacijenata sa teškim

poremećajem bubrežne funkcije može u nekim slučajevima rezultirati nastankom kalcifikacije, bolnog i često letalnog stanja koje je uzrokovano kalcifikatima i okluzijom kutanih arterija i arteriola.²⁰⁴⁻²⁰⁸

Efikasnost i bezbednost NOAK-a kod pacijenata sa terminalnim oštećenjem bubrežne funkcije i koji su na dijalizi je nepoznata i predmet je mnogih aktuelnih studija. Podaci iz registara ukazuju na postojanje povišene incidence hospitalizacija ili letalnih ishoda usled krvarenja kod pacijenata koji su zavisni od dijalize, a kod kojih je započeta *off-label* primena dabigatrana ili rivaroxabana u poređenju sa VKA.²⁰⁹ U SAD (ne i u Evropi) apixaban u dozi od 5mg dva puta dnevno je trenutno odobren kod hroničnih, stabilnih pacijenata zavisnih od dijalize. Međutim, koncentracija u plazmi tako primenjenog apixabana, nedavno je pokazano, je supra-terapeutska.²¹⁰ Koncentracija u plazmi slična kao kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom pokazana je pri dozama: apixaban 2,5mg dva puta dnevno kod malog broja pacijenata na dijalizi,²¹⁰ edoxaban 15mg jednom dnevno (kad pacijenata iz Japana sa teškom bubrežnom insuficijencijom)²¹¹ i rivaroxaban 10mg jednom dnevno (u krajnjem stadijumu bubrežne insuficijencije).²¹² Treba imati na umu, međutim, da je koncentracija leka u plazmi zamenski *endpoint*. U odsustvu studija sa jakim *endpoint*-om (koje su trenutno u toku, npr. NCT029424047, NCT02933697), rutinsku primenu NOAK-a kod pacijenata sa teškom bubrežnom disfunkcijom (CrCl <15ml/min) kao i kod pacijenata koji su na dijalizi je najbolje izbegavati. Zapravo, s obzirom na manjak jakih dokaza o upotrebi VKA u ovoj populaciji pacijenata, odluka o antikoagulaciji ostaje veoma individualizovana i zahteva multidisciplinarni pristup lečenju i poštovanje pacijentovih preferenci.^{180, 2018, 213}

Tabela 7. Kriterijumi za dijagnostikovanje hronične bubrežne bolesti; procena bubrežne funkcije i kategorije bubrežne disfunkcije

Smanjen GFR ^a	GFR <60mL/min/1,73m ²		
Markeri bubrežnog oštećenja (≥1)	• Ekscesivna albuminurija (AER ≥30mg/24h; ACR ≥ 30mg/g ili ≥ 3mg/mmol) • Abnormalnosti sedimenta urina • Elektrolitne ili druge abnormalnosti uzrokovane tubularnim poremećajem • Abnormalna histologija • Strukturne abnormalnosti otkrivene tokom imidžing dijagnostike • Podatak o transplantaciji bubrega		
GFR kategorija	CKD stepen	GFR ^a	Opis
G1	1	≥90	Normalna ili visoka
G2	2	60-89	Blago snižena
G3a	3	45-59	Blago do umereno snižena
G3b		30-44	Umereno do teško snižena
G4	4	15-29	Teško snižena
G5	5	<15	Bubrežna disfunkcija (zahteva neki od načina zamene bubrežne funkcije – dijalizu ili transplantaciju)

Procena bubrežne funkcije kod pacijenata na terapiji NOAK najbolje preko klirensa kreatinina (Cockcroft-Gault):

$$\text{CrCl [mg/dl]} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (in kg)} \times [0.85 \text{ if female}]}{72 \times \text{serum creatinine (in mg/dL)}}$$

Postoje *online* kalkulatori na (npr.): www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator; www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi; www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation; <https://reference.medscape.com/calculator/creatinine-clearance-cockcroft-gault>. Popularne aplikacije su *NephroCalc*, *MedMath*, *Calculate by QxMD* i *Archimedes*.

CKD – hronična bubrežna bolest; GFR – brzina glomerularne filtracije; AER, brzina ekskrecije albumina; ACR – odnos albumina i kreatinina; CrCl – klirens kreatinina (mL/min/1,73m²)

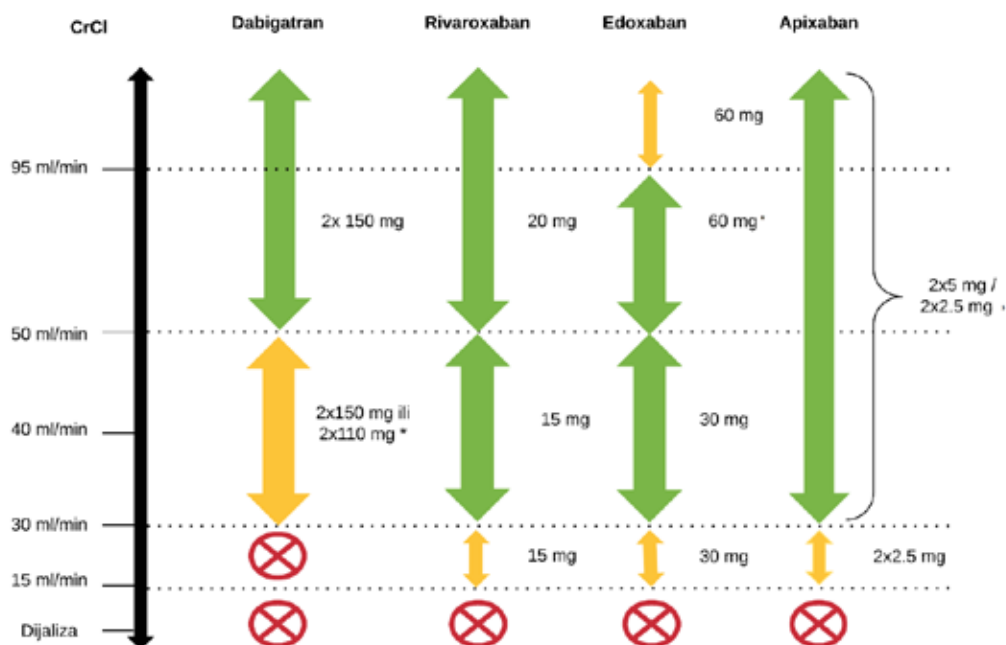


Figura 4. Upotreba novih oralnih antikoagulantnih lekova u odnosu na bubrežnu funkciju. *2x110mg kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja (po SmPc). # Mogu važiti drugi kriterijumi za smanjivanje doze (telesna težina ≤60kg, konkomitantna upotreba leka koji je potentni P-gp inhibitor). \$ 2x2,5mg samo ukoliko su dva od navedena tri uslova ispunjena: starosna dob od ≥80 godina, telesna težina ≤60kg, kreatinin ≥1,5 mg/dL (133 umol/L). Naranđasto-žute strelice indikuju potrebu za oprežnošću pri propisivanju leka (npr. dabigatran kod umerene bubrežne insuficijencije, fXa inhibitori kod teške bubrežne insuficijencije, edoxaban kod visoko-normalne bubrežne funkcije); videte tekst za detalje.

Ne postoje podaci o upotrebi NOAK-a kod pacijenata sa AF nakon transplantacije bubrega. Ukoliko se NOAK koriste kod takvih pacijenata, doziranje leka treba izabrati prema procenjenoj bubrežnoj funkciji i potrebno je posebnu pažnju obratiti na moguću interakciju između NOAK-a i imunosupresivne terapije. (videte poglavlje 5).

Novi oralni antikoagulatni lekovi kod bolesti jetre

Uznepredovala bolest jetre povezana je sa povišenim rizikom od nastanka krvarenja, ali je i protrombotski poremećaj.²¹⁴ Osim toga, značajna bolest jetre može značajno uticati na hepatični klirens i metabolizam leka i izmenjeno funkcionisanje jetrih enzima i transportera može izmeniti odgovor na lek i dovesti do nastanka povrede jetre uzrokovane lekom.²¹⁵

Upotreba VKA kod pacijenata sa uznepredovalom bolesti jetre i koagulopatijom (Tabela 8) je izazovna zbog intrinzički povišene vrednosti INR-a i teškoća u adekvatnom doziranju VKA.²¹⁶ Pacijenti sa značajnom, aktivnom, bolesti jetre kao što je ciroza ili oni sa perzistentnom (koja se potvrđuje ponovljenim analizama u razmaku od više od 1 nedelje) elevacijom jetrih enzima ili bilirubina (npr. ALT ili AST ≥2(-3) puta više od gornje referentne vrednosti ili totalni bilirubin ≥1,5 puta viši od gornje referentne vrednosti) su isključivani iz reper NOAK studija u AF.²⁸⁻³¹ Posledično, sva četiri NOAK-a su kontraindikovana kod bolesti jetre koji su povezane sa koagulopatijama i klinički značajnim rizikom od krvarenja koji obuhvata *Child-Turcotte-Pugh C* cirozu (tabela 8).

Rivaroxaban ne treba upotrebljavati kod pacijenata sa AF i *Child B* cirozom jetre zbog dvostrukog povećavanja izlaganju leka kod ovih pacijenata.²¹⁷ Dabigatran, apixaban i edoxaban mogu biti primenjivani kod pacijenata sa *Child B* cirozom jetre uz opreznost (tabela 8).^{218,219} Preporučuje se započinjanje terapije i kontrole u specijalizovanom centru od strane multidisciplinarnog tima (koji obuhvata hepatologa i hematologa).

Zbog povlačenja/neodobravanja direktnog inhibitora trombina, ximelgatrana, sa tržišta 2006. godine a usled njegovog hepatotoksičnog efekta²³⁰, postoji zabrinutost o potencijalnoj povredi jetre uzrokovanoj NOAK lekovima. Međutim, nisu primećeni znaci povišene hepatotoksičnosti u bilo kojoj NOAK studiji.²²¹ Zapravo, rizik od nastanka povrede jetre lekom može čak biti manji nego kod upotrebe VKA.²²²⁻²²⁴

7. Kako izmeriti antikoagulatni efekat novih oralnih antikoagulantnih lekova?

Rutinski koagulaconi testovi (protrombinsko vreme (PT) i aktivirano parcijalno protrombinsko vreme (aPTT)) generalno ne daju tačne procene antikoagularnog efekta NOAK-a. Efekat se može proceniti pomoću specifičnih koagulacionih testova koji su razvijeni za kvantifikaciju koncentracije NOAK-a u plazmi.²²⁵⁻²²⁷ Najupotrebljiviji koagulometri su sposobni da izmere nivo u plazmi za ≤30min. Predloženo je zdravstvenim ustanovama da imaju stalno dostupne te testove za hitne situacije. Još uvek ne postoje testovi za rutinska testiranja pacijenata na NOAK lekovima.²²⁸

Tabela 8. Izračunavanje Child-Turcotte-Pugh skora i upotreba NOAK-a u hepatičnoj insuficijenciji

Parametri	1 poen	2 poena	3 poena
Encefalopatija	Ne	I - II stepen (suprimovan lekovima)	III-IV stepen (refraktorni/hronični)
Ascites	Ne	Blag (reaguje na diuretike)	Umeren do težak (refraktoran na diuretike)
Bilirubin	<2mg/dL <34umol/L	2-3mg/dL 34-50 umol/L	> 3mg/dL >50umol/L
Albumini	> 3,5 g/dl >35g/dL	2,8-3,5 g/dL 28-35 g/L	<2,8d/dL <28g/L
INR	< 1,7	1,71-2,30	>2,30

Child-Pugh kategorija	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
A (5-6 poena)	Nije potrebno smanjivanje doze	Nije potrebno smanjivanje doze	Nije potrebno smanjivanje doze	Nije potrebno smanjivanje doze
B (7-9 poena)	Upotrebti uz pažnju	Upotrebti uz pažnju	Upotrebti uz pažnju	Ne upotrebljavati
C (10-15 poena)	Ne upotrebljavati	Ne upotrebljavati	Ne upotrebljavati	Ne upotrebljavati

Anti-Xa hromogeni testovi su prisutni za merenje koncentracije u plazmi FXa inhibitora koristeći potvrđene kalibracije. Niski i visoki plazma nivoi mogu biti mereni sa prihvatljivom inter-laboratorijskom preciznošću. Odsustvo anti-Xa aktivnosti sa ovim testovima isključuje klinički značajne nivoe leka. Suprotno, test dilutiranog trombinskog vremena (dTT) kao i ecarin hromogeni test (ECA) prikazuju direktnu linearnu povezanost sa koncentracijom dabigatrana i pogodni su za kvantitativnu procenu koncentracije dabigatrana.

Upotreba odgovarajućih kalibracija omogućava određivanje plazma koncentracije svih NOAK-a. Iako su nivoi u kliničkim studijama mereni pomoću HPLC/MS, merenje i praćenje se mogu tačno proceniti upotrebom kalibriranih dTT/ECA testova za dabigatran ili hromogenih anti-Xa testova za procenu FXa inhibitora. Preporučeno je primarno koristiti plazma koncentracije, pre nego anti-Xa aktivnost ili dTT za kvantitativnu procenu koncentracije NOAK-a. Pregled očekivanog *peak*-a i kroz nivoe kod pacijenata na terapiji NOAK se može naći u tabeli 9.

Tokom interpretacije koagulacionih testova kod pacijenata na NOAK terapiji, bitno je znati kada je NOAK primenjen u odnosu na vreme uzimanja uzorka. Maksimalni efekat NOAK-a na zgrušavanje krvi se događa u vreme maksimalne koncentracije u plazmi, što je približno 1(-) 2-3 sata nakon unosa ovih lekova (tabela 9).

Dodatno, NOAK utiču na rutinska koagulaciona testiranja (PT i aPTT), dok i drugi specijalizovani testovi mogu biti izmenjeni (kao što su lupus antikoagulatni test i faktori koagulacije).

Posebna razmatranja

Dabigatran

Kod primene dabigatrana, aPTT može pružiti kvalitativnu procenu nivoa dabigatrana i antikoagulantnog efekta. Povezanost između dabigatrana i aPTT-a je krivoljasta.²²⁹ aPTT u normalnom opsegu ne isključuje nivoe dabigatrana u terapijskom opsegu, ali isključuje nivoe leka iznad terapijskog opsega kada je upotrebljen senzitivni test.

Tabela 9. Plazma koncentracija i koagulacioni testovi kod pacijenata koji su na terapiji nekim od novih oralnih antikoagulantnih lekova

	Dabigatran ^{229,230}	Apixaban ²³¹ , SmPc	Edoxaban ^{184,232}	Rivaroxaban ^{131,186}
Očekivane plazma koncentracije NOAK-a kod pacijenata sa AF (bazirano na dTT/ECA za dabigatran i anti-FXa aktivnosti za FXa inhibitore)				
Očekivani opseg plazma koncentracija u <i>peak</i> -u za standardnu dozu (ng/mL) ^a	64-443	69-321	91-321	184-343
Očekivani opseg plazma koncentracija tokom primene standardnu dozu (ng/mL) ^a	31-225	34-230	31-230	12-137
Očekivani uticaj NOAK-a na rutinske koagulacione testove				
PT	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
aPTT	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
ACT	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	--	--	--

Opseg obuhvata P5/95 percentila za dabigatran, rivaroxaban i apixaban i interkvartilni opseg za edoxaban. Reagensi utiču na senzitivnost PT za FXa inhibitore i na aPTT za dabigatran. Kada se koristi senzitivni test, normalne vrednosti aPTT isključuju nivoe iznad terapijskih kod pacijenata na dabigatranu, a normalan PT isključuje nivoe iznad terapijskih rivaroxavana i edoxabana, ali ne i edoxabana. Uređaji za merenje INR-a za antagoniste vitamina K ne reflektuju tačan antikoagulantni status kod pacijenata na terapijama nekim od NOAK-a.

ACT, aktivirano vreme zgrušavanja; aPTT, aktivirano parcijalno trombotičko vreme; dTT, dilutiranog trombinskog vremena; ECA, ecarin hromogeni test; INR, internacionalni normalizovani odnos; PT, protrombinsko vreme.

Dabigatran ima malog efekta na PT i INR u klinički značajnim koncentracijama u plazmi, te su oni neadekvatni za procenu antikoagulantnog efekta dabigatrana.²²⁸

Trombinsko vreme (TT) je veoma senzitivno u prisustvu dabigatrana i normalna vrednost TT isključuje čak i veoma niske vrednosti dabigatrana. TT nije pogodan za kvantitativnu procenu plazma koncentracije dabigatrana u očekivanom okviru pri kliničkoj upotrebi. Nasuprot tome, dTT i ECA testovi omogućavaju merenje nivoa dabigatrana u opsegu koji je klinički relevantan.

Inhibitori faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

Različiti inhibitori FXa utiču na PT i aPTT u različitoj meri. aPTT ne može biti upotrebljavan za bilo koju značajnu evaluaciju inhibitornog efekta zbog ograničene prolongacije, varijabilnosti testa i paradoksnih odgovora pri niskim koncentracijama.²³³ Iako inhibitori FXa pokazuju prolongaciju PT zavisnu od koncentracije, efekat zavisi i od samog testa i od inhibitora FXa. Dodatno, PT nije specifičan i može biti pod uticajem mnogih drugih faktora (npr. poremećaj funkcije jetre, deficit vitamina K).²³³ Za apixaban, PT se ne može koristiti za procenu antikoagulantnog efekta. Za rivaroxaban i u manjoj meri edoxaban PT može pružiti neke kvantitativne informacije, iako je senzitivnost različitih PT reagenasa promenljiva i može biti neosetljiva za anti-Xa efekat.²²⁶ Procena senzitivnosti korišćenje PT reagensa za inhibitore FXa je preporučljiva.

Neophodno je zapamtiti da konverzija PT u INR ne ispravlja varijaciju i može čak povećati varijabilnost. Vrednost INR-a (naročito 'point of care' vrednost INR-a) je nepouzdan za evaluaciju aktivnosti inhibitora FXa. Osim toga, prolongacija PT/INR upotrebom NOAK-a može biti zavaravajuća tokom prelaska sa NOAK na VKA, te prevođenje treba voditi polako, kako je diskutovano u poglavlju 4.

Uticaj novih oralnih antikoagulantnih lekova na druge koagulacione testove

NOAK utiču na testove za trombofiliju i merenja faktora koagulacije. Zbog toga je neophodan vremenski prozor od minimum 24h od poslednjeg unosa NOAK-a i uzimanja krvi za gore navedene testove, a kako bi oni bili adekvatni. Ovaj vremenski prozor može biti i duži za merenje lupus antikoagulansa (≥ 48 h).

Aktivirano vreme zgrušavanja (ACT) se koristi kao 'point of care' test za procenu antikoagulantnog efekta heparina kada se primenjuju visoke doze i gde je aPTT previše senzitivna (npr. hirurška revaskularizacija miokarda, koronarne intervencije, ablacije, itd). To je test iz cele krvi, zasnovan na kontaktnoj aktivaciji. Dabigatran dovodi do krivoljastog porasta ACT, što je konzistentno efektu na aPTT.²²⁹ ACT nije ispitivan u svojstvu regularnog merenja antikoagulantne aktivnosti dabigatrana u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Postoji mali dozno zavisni efekat apixabana, edoxabana i rivaroxabana na ACT.²³⁴

²³⁵ Deluje prihvatljivo da se koriste isti nivoi ACT-a za titraciju heparina kod pacijenata na terapiji NOAK-om koji će biti podvrgnuti nekoj intervenciji. Međutim, pošto ACT nije standardizovan test, ciljni nivoi ACT-a zahtevaju centralnu validaciju. ACT ne može biti merilo FXa antikoagulantne aktivnosti.

8. Merenja koncentracije u plazmi novih oralnih antikoagulantnih lekova: retke indikacije, predostrožnosti i potencijalne zamke

Novi oralni antikoagulatni lekovi ne zahtevaju monitoring koagulacije: ni doze ni dozni intervali ne treba da budu menjani u odnosu na promene koagulacionih parametara za aktuelne registrovane indikacije. Međutim, laboratorijska procena izloženosti leku i antikoagulantnog efekta mogu pomoći kliničarima u hitnim stanjima kao i specijalnim situacijama. Laboratorijski monitoring u cilju dugoročnog praćenja može biti razmotren kod određenih pacijenata sa posebnim karakteristikama. Ovo, međutim treba raditi samo pod vođstvom eksperta za koagulaciju i uz znanje da podaci sa jakim kliničkim ishodom ne postoje za takvu strategiju.

Merenja u hitnim situacijama

U hitnim situacijama kao što su krvarenja (poglavlje 11), hitne procedure (poglavlje 13) ili akutni moždani udar (poglavlje 17), rutinski koagulacioni testovi su brzo dostupni i mogu brzo pružiti informacije kliničarima o skorom izlaganju; specifični testovi mogu pružiti preciznu procenu koncentracije u plazmi (poglavlje 7).

U slučaju ozbiljnog krvarenja, koagulacioni testovi mogu pomoći kliničarima kao podloga za odluku o hemostazi (poglavlje 11). Koagulacioni testovi mogu otkriti pridruženi hemoragijski poremećaj. U slučaju hitne operacije kao i nekim slučajevima kod planiranih operacija sa visokim rizikom od krvarenja, koagulacioni testovi mogu pomoći kliničarima da definišu tajming operacije (poglavlja 12 i 13).

Informacija o izloženosti leku, takođe može voditi tretman kod pacijenata koji imaju akutni trombotični događaj, naročito kod pacijenata sa akutnim ishemijskim šlogom, a kod kojih se razmatra fibrinoliza (poglavlje 17). Druge hitne situacije u kojima procena antikoagulanata aktivnosti može biti korisna obuhvata suspekta predoziranja i intoksikacije.

Merenja pre elektivnih procedura

Generalno, rutinska merenja antikoagulantne aktivnosti nije preporučena pre elektivnih procedura (poglavlje 12). Kada je vreme koje je proteklo od poslednjeg uzimanja leka nepoznato ili nesigurno, ili kada postoji sumnja na poremećaj klirensa leka zbog posebnih karakteristika pacijenta (potencijalne interakcije sa drugim lekovima, promene u funkciji bubrega ili jetre) razumno je proveriti odsustvo klinički značajnih koncentracija u plazmi kada su prisutni specifični testovi.¹⁶⁸ Važno je naglasiti da trenutno ne postoje prospektivno validirani podaci sa jakim kliničkim ishodom (endpoint) za graničnu (cut-off) vrednost bilo kog koagulacionog testa u cilju vođenja tajminga elektivne ili hitne operacije.²³⁶

Praćenje tokom dugoročne upotrebe

Očekivana koncentracija lekova u plazmi dok su na terapiji, kao što je uočeno tokom kliničkih studija, prikazana

je u tabeli 9. Važno je znati da nijedna studija nije ispitala da li merenja koncentracije leka i prilagođavanje doza pomoću laboratorijskih koagulacionih parametara utiče na smanjivanje rizika od krvarenja ili tromboembolijskih komplikacija, npr. smanjivanje doze u slučaju povišenih koncentracija ili povećavanje doze u slučaju nižih koncentracija nego očekivanih, tokom hronične terapije. Zbog toga, rutinsko praćenje plazma koncentracije leka i posledično prilagođavanje doza se generalno ne podržava. Za (retke) pacijente sa multiplim faktorima koji utiču na farmakokinetiku korišćenog NOAK-a (npr. veoma gojazni, pacijenti na terapiji za malignitet koja ima nepoznatu/nejasnu farmakokinetiku, itd.), prihvatljiva strategija bila bi da se potvrdi plazma koncentracija leka 'u terapijskom' nivou, uzimajući u obzir različite opsege 'terapijskog' nivoa u zavisnosti od vremena uzorkovanja (tabela 9). Međutim, ovo bi trebalo raditi samo u prisustvu stručnjaka za koagulaciju koji ima dovoljno iskustva u izvođenju i interpretaciji ovih testova, kao i u lečenju ovih pacijenata. Alternativno, prevođenja na terapiju VKA može biti opcija u nekim slučajevima.

Gojazni i neuhranjeni pacijenti

Pacijenti koji obuhvataju ekstremla težinskog spektra (npr. >120kg i <50kg) su bili slabo zastupljeni u kliničkim studijama i upotreba NOAK-a može biti izazovna kod ovih pacijenata (poglavlje 18). Ukoliko se odluči za primenu NOAK-a kod ovih pacijenata, treba razmotriti proveru plazma koncentracije leka.

9. Kako korigovati greške u doziranju?

Pitanja u vezi grešaka u doziranju su česta u svakodnevnoj praksi i pacijente treba informisati o tome kako da postupe u takvim situacijama. Kako bi se izbegle greške u doziranju, kako je navedeno u daljem tekstu, pacijentima koji uzimaju NOAK-e treba savetovati da koriste dobro obeležene kuthuce sa sa odvojenim pregradama po danima vremenima za svaku dozu. Takođe je važno da se dabigatran ne vadi iz originalnog pakovanja do samog trenutka uzimanja. Dalje navedeni praktični i pojednostavljeni saveti saveti nisu često usaglašeni sa Sažetkom karakteristika leka (SmPC). Naročito je važno uzeti u obzir idividualni rizik od krvarenja i tromboembolijski rizik svakog pacijenta.

Propuštena doza

Propuštena doza se može uzeti dok nije prošlo više od 50% dosing interval. Dakle, za NOAK-e koji se uzimaju dva puta dnevno (na 12 sati), propuštena doza se može uzeti najkasnije 6h od predviđenog vremena. Za pacijente koji imaju visok tromboembolijski rizik i nizak rizik od krvarenja, doza se može nadoknaditi do naredne predviđene doze.

Za NOAK-e koji se uzimaju jedanput dnevno, propuštena doza se može nadoknaditi najkasnije 12h nakon predviđenog vremena uzimanja doze. Nakon 12h, propuštena doza se preskače i naredna doza se može uzeti. Interval od 12h je produžen kod pacijenata sa visokim tromboembolijskim rizikom.

Dupla doza

Za NOAK-e koji se uzimaju dva puta dnevno, naredna doza (nakon 12h) se može preskočiti u slučaju da se uzme dupla doza leka, uz to da se naredna doza uzima za 24h nakon uzimanja duple doze. Nakon toga, nastaviti uzimanje leka na 12h.

Za NOAK-e koji se uzimaju jedanput dnevno, u slučaju uzimanja duple doze, nastaviti sa narednom dozom 24h nakon toga (tj. bez preskakanja naredne doze).

Nesigurnost oko uzete doze

Za NOAK-e koji se uzimaju dva puta dnevno, ne savetuje se uzimanje još jedne tablete/kapsule. Nastaviti sa narednom dozom nakon 12h i nastaviti uzimanje jedne doze na 12h.

Za NOAK-e koji se uzimaju jedanput dnevno, u slučaju visokog tromboembolijskog rizika ($CHA_2DS_2-VAS_c \geq 3$), savetuje se uzimanje još jedne tablete/kapsule, nakon čega nastaviti sa dosadašnjim vremenskim razmakom između doza. Ako je tromboembolijski rizik nizak ($CHA_2DS_2-VAS_c \leq 2$), ne uzimati lek do naredne doze.

10. Šta raditi u slučaju predoziranja (ili sumnje na predoziranje) bez krvarenja ili kada test zgrušavanja krvi ukazuje na potencijalni rizik od krvarenja?

Visoke koncentracije NOAK-a u plazmi potencijalno povećavaju rizik od krvarenja. To se može desiti u slučaju kada pacijent (slučajno ili namerno) uzme veću dozu, ili u slučaju prolaznih stanja poput akutnog bubrežnog popuštanja (naročito uz dabigatran), ili uz istovremeno korišćenje lekova sa poznatom interakcijom (videti **poglavlje 5**). U terapijskom pristupu, važno je razlikovanje predoziranja sa krvarenjem (**poglavlje 11**) ili bez krvarenja.

U slučaju sumnje na predoziranje, testovi zgrušavanja krvi mogu pomoći u evaluaciji potencijalnog rizika od krvarenja (videti **poglavlje 7**). Normalne vrednosti aPTT isključuju visok nivo dabigatrana. Isto tako, normalne vrednosti PT isključuju izrazito povišene vrednosti rivaroksabana i edoksabana. Treba napomenuti da testovi koagulacije krvi koji se svakodnevno koriste se ne mogu koristiti u kvantifikovanju visokih doza NOAK-a.

Imajući u vidu kratko vreme poluživota u plazmi NOAK-a, samo opservacija (wait and see strategija) pacijenta je uglavnom dovoljna u većini slučajeva bez aktivnog krvarenja. Vreme polueliminacije se može proceniti uzimajući u obzir godine pacijenta i njihovu bubrežnu funkciju. Obzirom na ograničenu apsorpciju, efekat platoa (sa minimalnim ili bez povećanja koncentracije leka u plazmi) se registruje kod supratrapeutskih doza ≥ 50 mg rivaroksabana.²³⁷ Nema podataka o ovom efektu kod drugih FXa inhibitora ili kod dabigatrana.

U slučaju skorašnjeg akutnog unosa visoke doze (naročito ≤ 2 h), može se razmotriti uzimanje aktivnog uglja kako bi se smanjila apsorpcija leka za sve NOAK-e (sa standardnim doziranjem za odrasle osobe od 30-50 g), mada nema kliničkih dokaza koja bi dokazala efikasnost aktivnog uglja.²³⁸⁻²⁴⁰

U slučaju da postoji potreba za agresivnijim smanjivanjem koncentracije u plazmi ili kada se ne očekuje brzo smanjivanje koncentracije (npr. teška hronična bubrežna insuficijencija), neophodno je postupiti po dalje-navedenim koracima (poglavlje 11), uključujući korišćenje antidota.²⁴¹ Jedino u određenim slučajevima se preporučuju strategije za nespecifičnu podršku hemostaze dok se čeka klirens leka, mada u ovim situacijama se pažljivo mora proceniti korist od normalizacije koagulacije kod pacijenta koji ne krvari u odnosu na potencijalni jak protrombotički efekat.

11. Zbrinjavanje krvarenja kod pacijenata na NOAK terapiji

Faze III NOAK studija su pokazale da, u poređenju sa varfarinom, NOAK terapija ređe uzrokuje intrakranijalno krvarenje i životno ugrožavajuća krvarenja, uprkos nemogućnosti reverzije efekta NOAK-a u ovim studijama. Osim toga što je incidencija krvarenja slična (ili čak niža), pacijenti kod kojih se pojavilo veliko (major) krvarenje (naročito ekstrakranijalno) na NOAK lekovima su imali povoljniji ishod u poređenju na onim kod VKA terapije. Generalno gledano, pokazano je smanjenje ukupnog mortaliteta kod pacijenata na NOAK lekovima u odnosu na varfarin u prevenciji moždanog udara kod AF.²⁴⁶

Treba imati na umu da, s obzirom na sve veći broj pacijenata lečenih NOAK lekovima, može se očekivati porast apsolutnog broja krvarenja povezanih sa njima. Važno je da svako krvarenje bude praćeno i predstavlja priliku da se razmotri izbor i doza NOAK-a (**videti poglavlja 2, 5, 6, 15 i druga**), kao i da se ispita rizik od krvarenja na koji se može uticati (uključujući sub-optimalno lečenu hipertenziju, velike varijacije INR-a (ako su na VKA) ili variranje u doziranju, povećan unos alkohola i istovremena antiagregaciona terapija, NSAIL, glukokortikoidi itd. (**videti poglavlje 14**)).³

Preporučujemo sledeći protokol zbrinjavanja krvarenja kod pacijenata na NOAK terapiji, razvijenu u saranji kardiologa, hematologa, intenzivista i lekara drugih specijalnosti. Ovaj protokol opisuje dostupnost i indikacije specifičnih koagulacionih testova, kao i specifične i nespecifične antidote. Protokol mora biti jasan i dostupan (npr. intranet sajt, lekarska soba, male brošure itd.). Strategije o zbrinjavanju komplikacije u vidu krvarenja kod pacijenata na NOAK lekovima se zasnivaju na preciznoj analizi kliničke situacije:

1. Tip krvarenja: beznačajna/mala (minor), velika (major) krvarenja koja nisu ili jesu životno ugrožavajuća
2. Pacijent i dosadašnja terapija: tačno vreme od poslednje uzete doze NOAK-a, propisano doziranje, bubrežna funkcija, drugi faktori koji utiču na koncentraciju NOAK-a u krvi (uključujući i druge lekove koje pacijent uzima, **videti Tabelu 3**), kao i faktori koji utiču na hemostazu (istovremeno uzimanje antitrombotične terapije). Testovi koagulacije koji se rutinski koriste, kao i oni koji specifično mere koncentraciju NOAK-a u plazmi su veoma važni u proceni krvarenja povezanog sa upotrebom NOAK-a. Normalne vrednosti dTT/ecarin vremena zgrušavanja (za dabigatran), i anti-Xa aktivnost (za anti-FXa

NOAK-e) najverovatnije isključuju relevantan nivo NOAK-a. Specifičnim testovima se može kvantifikovati nivo leka u plazmi (**poglavlje 7**)²⁴⁷. Ipak, važno je imati na umu da reverzija efekta ne znači uvek bolji ishod. Isto tako, rezultati klasičnih koagulacionih testova mogu biti van opsega, ne samo zbog efekta NOAK-a, već i drugih razloga (naročito u toku značajnog/ozbiljnog krvarenja).

U zavisnosti od kliničke situacije, zbrinjavanje krvarenja kod pacijenata lečenih NOAC-ima se može obaviti na neki od sledećih načina:

1. *Opservacija (strategija čekanja)* dok ne prestane antikoagulantni efekat NOAK-a kako se lek spontano eliminiše iz plazme (Tabela 6), ubrzano održavanjem (i stimulacijom) diureze

2. *Specifični reverzni lek* : trenutno je dostupan antidot za dabigatran (idarucizumab, humanizovan deo At koji se specifično vezuje za dabigatran). Specifični antidot za FXa inhibitore su još u fazi kliničkog testiranja, uključujući andexanet alfa (rekombinovan analog ljudskog FXa koji je u kompeticiji sa FXa za vezno mesto na FXa inhibitorima)²⁴⁹ i ciraparantag (PER 977), mali sintetski molekul koji verovatno ima šire antagonističko dejstvo.²⁵⁰

3. Nespecifična potpora hemostaze upotrebom koncentrovanih faktora koagulacije. Postoji sve više dokaza o efektu koncentrata (aktiviranih) protrombinskih kompleksa u kohortama pacijenata na terapiji NOAK-om sa krvarenjem.²⁵¹ Nasuprot, sveža smrznuta plazma se ne smatra korisnom u zbrinjavanju krvarenja, najviše zbog visoke koncentracije NOAK-a u plazmi koji će inhibirati nove faktore koagulacije čim se aktiviraju u velikog volumena plazme koji bi se morao primeniti.²⁴⁷ Vitamin K i primena protamina nemaju ulogu u zbrinjavanju krvarenja kod pacijenata na NOAK lekovima, ali su korisni kod istovremene sumnje na deficijenciju vitamina K ili kod istovremene primene heparina.

Beznačajna i mala (minor) krvarenja

Klinički značaj minor krvarenja pod NOAK terapijom se ne sme podceniti uzimajući u obzir da su baš ona čest uzrok prekidanja terapije. Pacijentima treba objasniti simptome i znake ovih krvarenja i savetovati im da se jave svom lekaru ako primeće iste (**videti Poglavlje 2**). Prekid ili propuštanje doza povećava tromboembolijski rizik, te pacijentima treba objasniti da ne propuštaju doze bez konsultacije sa lekarom.

Minimalna neprijatna krvarenja se mogu zbrinuti odlaganjem ili preskakanjem najviše jedne doze. Mala (minor) krvarenja mogu zahtevati agresivniju terapiju, s ciljem zbrinjavanja uzroka krvarenja (npr. inhibitori protonske pumpe/IPP/PPI za ulkus želuca, antibiotici za infekciju urinarnog trakta, itd.). Epistaksa i krvarenje iz desni se mogu lečiti lokalnim antifibrinolitikima.

U slučaju ponavljanih minor krvarenja koja se ne mogu zbrinuti uobičajenim metodama, treba razmotriti drugi NOAK (sa drugačijim profilom krvarenja, uz istu antikoagulantnu profilaksu) (**videti poglavlje 5**).

Dokazano ili suspektno okultno krvarenje zahteva dalje ispitivanje radi otkrivanja uzroka krvarenja kako bi se adekvatno lečilo.

Velika (major) krvarenja koja nisu životno ugrožavajuća

Uobičajena terapija krvarenja uz klasične dodatne metode (kompresija, endoskopska/hirurška hemostaza, nadoknada tečnosti, transfuzija i dr.) su osnova zbrinjavanja velikih krvarenja koja nisu životno ugrožavajuća. S obzirom na relativno kratko poluvreme eliminacije svih NOAK-a može se očekivati smanjenje antikoagulantnog efekta od momenta poslednjeg unosa nadalje (videti Tabele 6, 10, sliku 5).²⁵²

Preporučuje se održavanje adekvatne diureze sa sve NOAK-e, naročito za dabigatran (najveći procenat leka se eliminiše preko bubrega). Kod ovakvih krvarenja treba razmotriti dijalizu kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom kada idarucizumab nije dostupan.^{253, 254} Dijaliza nema značajan efekat kod pacijenata na inhibitorima FXa obzirom na visok procenat vezivanja za proteine u plazmi.

Treba razmotriti korišćenje antifibrinolitika (npr. traneksamična kiselina 1 g. i.v. ponavljati na 6h po potrebi) ili dezmpresin 0,3 µg/kg u obliku i.v. infuzije (maksimalna doza 20 µg), naročito kod postojanja koagulopatije ili trombotatije. Dokazana je efikasnost i bezbednost korišćenja traneksamične kiseline kao dotatak hemostazi, naročito kod krvarenja nastalih kao posledica traume.^{257, 258} Iako za sada nisu sprovedene kliničke studije, treba razmotriti korišćenje traneksamične kiseline kod krvarenja povezanih sa upotrebom NOAK-a, naročito kada postoji veće krvarenje kada su često deficitarni mnogi faktori koagulacije.

Velika (major) životno ugrožavajuća krvarenja

Pacijenti koji su na terapiji NOAK lekovima i sa krvarenjem koje je životno ugrožavajuće, uz standardne mere hemostaze, imaju korist od reverzije efekta leka.

Važno je imati na umu da i nakon primene antidota i dalje visoka koncentracija NOAK-a može ostati u plazmi kod nekih pacijenata i doprineti ponavljanom krvarenju (naročito nakon primene andeksanet alfa, manje nakon primene idarucizumab-a).^{249, 259} S obzirom na to, nepohodan je produžen klinički i laboratorijski monitoring pacijenta.

Idarucizumab

U *REVERSE-AD* studiji, idarucizumab se pokazao kao efikasan kod pacijenata na dabigatranu sa velikim ili životno ugrožavajućim krvarenjem (sa ili bez potrebe za hitnim hirurškim lečenjem). Idarucizumab potpuno poništava efekat dabigatrana u roku od nekoliko minuta, te se preporučuje kao prva terapijska opcija kod ovakvih pacijenata.²⁴⁸ Doza od 5g se daje i.v. u 2 bolusa od po 2,5g u maksimalnom razmaku od 15 minuta. (Slika 6) Nepohodan je produžen monitoring pacijenta, uz praćenje kliničke slike i laboratorijskih parametara, obzirom da doza od 5mg idarucizumab-a neće neutralisati izuzetno visoke doze dabigatrana (npr. kod predoziranja ili bubrežne insuficijencije). Male doze dabigatrana se mogu pojaviti u plazmi nakon 12-24h.

Nakon 24h dabigatran se može vratiti u terapiju (ako postoji jasna indikacija, uz normalnu farmakokinetiku).

Direktni antagonizam apiksabana, endokasabana i rivaroksabana (inhibitora Faktora Xa)

Po tekućoj *ANNEXA-4* studiji (koja, u poređenju sa *REVERSE-AD* studijom, uključuje samo pacijente sa većim/životno ugrožavajućim krvarenjem),²⁴⁹ andeksanet-alfa može postati prva terapijska opcija kod pacijenata sa krvarenjem na terapiji inhibitorima FXa (po zavšetku studije i odobrenju korišćenja leka). U *ANNEXA-4* studiji lek se primenjuje u bolusu tokom 15-30 minuta, nakon čega u formi infuzije u narednih 2h. Doziranje zavisi od NOAK-a i vremena poslednje uzete doze: za rivaroksaban (poslednja doza do 7h od primene antagonist ili bez podatka o vremenu uzimanja poslednje doze), endoksaban ili enoksaparin, doziranje iznosi 800mg u bolusu, nakon čega se nastavlja sa infuzijom u dozi 960mg (8mg/min) (Slika 6). Važno je spomenuti da se antiokagulantni efekat može ponovo javiti nakon isteka infuzije, te trenutno nije najjasnije kada i kojim Fxa inhibitorom ili heparinom se može nastaviti nakon primene adekanet-alfa.

Tabela 10. Koje mere preduzeti

	Direktni inhibitori trombina (Dabigatran)	Inhibitori FXa (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban)
Krvarenje koje nije opsano po život	- Pitati pacijenta o poslednjoj uzetoj dozi i načinu doziranja - Lokalne mere hemostaze - Nadoknada tečnosti - Nadoknada eritrocita, po potrebi - Nadoknada trombocita (u slučaju trombocitopenije $\leq 60 \times 10^9$ ili trombotatije) - Ne koristiti SSP kao antidot (može kao plazma ekspander) - Traneksamična kiselina kao adjuvant (1g i.v., ponavljati svakih 6h po potrebi) - Dezmpresin u posebnim slučajevima poput koagulopatije ili trombotatije; 0,3µg/kg u i.v. infuziji (maksimalna doza 20µg)	
	- Procentiti nivo leka u plazmi - Normalna bubrežna funkcija: 12-24h - ClCr 50-80 mL/min: 24-36h - ClCr 30-50 mL/min: 36h-48h - ClCr <30mL/min: >48h - Održavati diurezu - Razmotriti idarucizumab (videti ispod)	Normalizacija nivoa leka u plazmi: 12-24h
Krvarenje opsano po život	- Sve navedeno - Direktni antagonisti: idarucizumab 5g i.v. u dve doze od po 2,5g i.v. u razmaku od 15minuta	- Sve navedeno - Direktni antagonisti: Adekanet alfa (ako je odobren ili dostupan) - Bolus tokom 15-30min, nakon čega infuzija u trajanju od 2h - Rivaroksaban (poslednja doza pre više od 7h) ili apiksaban; 400mg u bolusu, infuzija 800mg (8 mg/min) - Rivaroksaban (vreme od poslednje doze manje od 7h) ili enoksaparin ili edoksaban; 800mg u bolusu, 960mg infuzija (8 mg/min)
	- PKK 50-50 U/kg (sa dodatnih 25 U/kg po potrebi) - A-PKK 50 U/kg, maksimalni 200 U/kg/dan; nema dovoljno jakih dokaza o koristi u poređenju sa PKK. Može se koristiti umesto PKK, u slučaju da je dostupan	

ClCr: klirens kreatinina, PKK: protrombin kompleks koncentrata

^aAdekanet alfa trenutno nije dostupan, niti odobren do rezultata *ANNEXA-4* studije koja je u toku

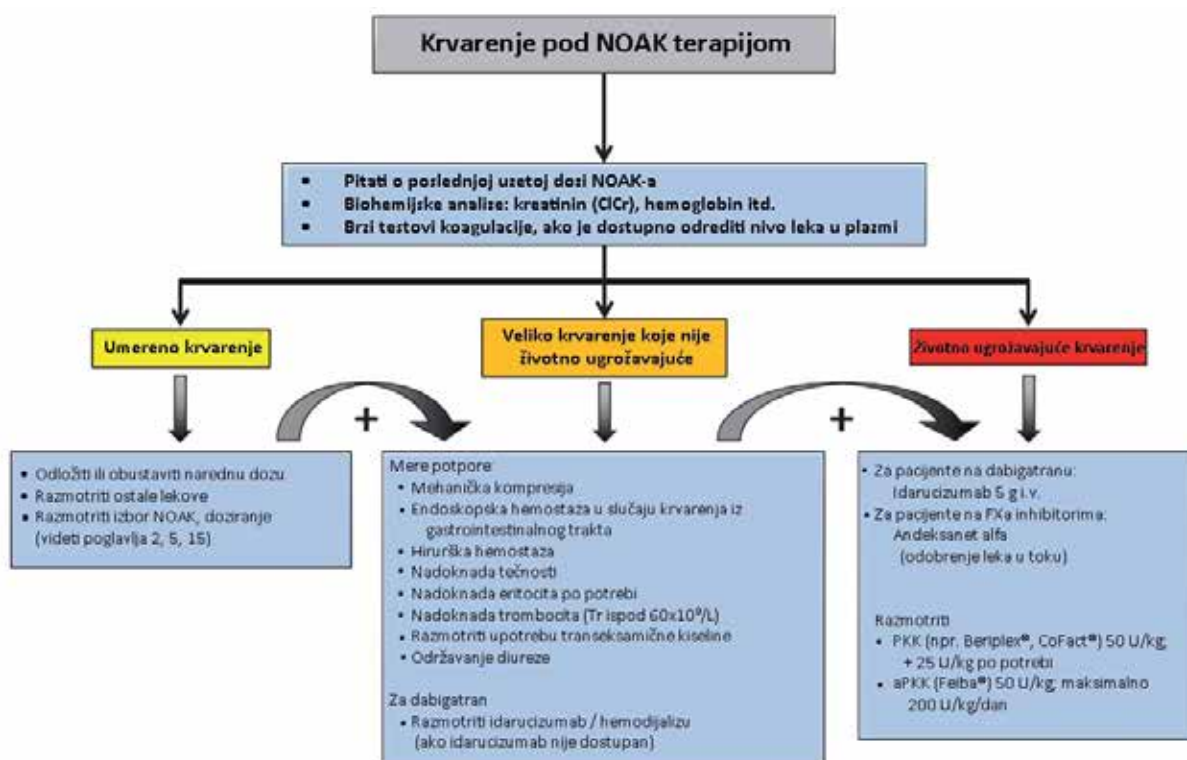


Tabela 5. Zbrinjavanje krvarenja kod pacijenata na non-vitamin K antagonist oralnim antikoagulantima

Faktori koagulacije

Klinička istraživanja i podaci iz registara o NOAK su pokazali da je primena faktora koagulacije retko potrebna.^{251,260} Treba uvek misliti o ravnoteži između antagonizma NOAK-a i potencijalnog protrombotičkog efekta. Istraživanja na životinjama, kao i studije sa zdravim dobrovoljcima ukazuju na potencijalnu porist primene koncentrata protrombinskog kompleksa (*prothrombin complex concentrates, PCCs*) i aktiviranog PCC (*aPCC*) kako bi se koagulacioni parametri vratili na normalu kod pacijenata na NOAK terapiji.²⁶¹⁻²⁶⁷ Kao što je navedeno, podaci iz velikih studija u 3. fazi su pokazala da ishod krvarenja pacijenata na NOAK su slična (možda i bolja) nego kod pacijenata na VKA koji su podjednako lečeni (uključujući PCC/aPCC).^{240,242-243} Efikasnost PCC ili aPCC na klinički ishod pacijenata koji krvare pod NOAK terapijom nije jasno utvrđena randomizovanim studijama. Ipak, u nekoliko objavljenih opservacionih studija kod pacijenata sa velikim krvarenjem (ograničenja studija: nedostatak retrospektivnih podataka, nepotpuno kontrolisani uslovi, nedostatak kontrolne grupe) je pokazana moguća efikasnost (a) PCC uz ostale mere hemostaze.^{268,269}

Primena PCC ili aPCC se može razmotriti kod pacijenata sa životno ugrožavajućim krvarenjem kada je nophodno hitno primeniti mere hemostaze, naročito kada antidoti nisu dostupni (Tabela 10). Izbor između PCC i aPCC zavisi od dostupnosti i iskustva njihovoj u primeni. aPCC pokazuje naročito jak trombogeni efekat i treba se koristiti samo od strane lekara koji imaju iskustva sa njegovom primenom. PCC i aPCC treba izabrati pre nego faktor rekombinovani akitivirani faktor VIIa (*NovoSeven*, 90µg/kg) za kog još ne postoje podaci o efektu primene, kao i jakog prokoagulacionog efekta.^{247,270}

Primena antikoagulantne terapije nakon ekstrakranijalnog krvarenja

U većini slučajeva, nakon beznačajnih i manjih krvarenja, antiokagulaciona terapija se može nastaviti (nekad sa preskakanjem ili odlaganjem jedne doze). Ostala, naročito životno ugrožavajuća krvarenja, zahtevaju pažljivu reevaluaciju koristi i rizika vraćanja antikoagulantne terapije. U većini slučajeva, nakon krvarenja sekundarnog (npr. nakon povrede) ili reverzibilnog uzroka (npr. urogenitalno krvarenje kao posledica neoplazme), antikoagulantna terapija se može nastaviti po zbrinjavanju uzroka krvarenja. Kao primer, kod krvarenja iz gastrointestinalnog trakta (jednog od najčešćih krvarenja u svakodnevnoj praksi), treba razmotriti druge uzroke krvarenja (Slika 7). Naročito kod ozbiljnih i životno ugrožavajućih krvarenja bez jasnog sekundarnog ili reverzibilnog uzroka, rizik vraćanja antiokagulantne terapije može biti veći nego korist. U tom slučajevima, ugradnja okludera u aurikulu leve pretkomore (*left atrial appendage, LAA*) ili hirurška okluzija LAA se treba razmotriti kao zamena za dugotranjnu antiokagulacionu terapiju.³ Ipak, nedostaju podaci randomizovanih studija kod okluzije LAA nakon krvarenja kod primene OAK terapije (idealno je da ove pacijente i podatke uključiti u veliku randomizovano studij kako bi se doneli jasni zaključci o lečenju ovakvih pacijenata).

Pristup pacijentima nakon intracerebralnog, intrakranijalnog, subduralnog i epiduralnog krvarenja je naveden u daljem testu (poglavlje 17).

od krvarenja često ne zahtevaju prekid terapije (Tabela 12; Slika 8). Svi pacijenti planirani za intervenciju kao i pružaoci zdravstvene usluge (lekari opšte prakse itd.) bi trebalo da dobiju podatke napisмено o datumu, vremenu planirane intervencije, kao i tačno vreme poslednje uzete doze NOAK-a (i drugih lekova).

Mali rizik od krvarenja

Ne preporučuje se obustavljanje oralne antikoagulantne terapije za većinu manjih intervencija i onih procedura kod kojih se hemostaza lako kontroliše (Slika 8). Uopšteno, takve procedure se mogu obaviti 12-24h nakon poslednje doze NOAK-a. Može biti korisno zakazati intervenciju 18-24h nakon poslednje doze NOAK-a, a sa terapijom nastaviti nakon 6h (preskakanje jedne doze dabigatrana i apiksabana, bez preskakanja doze rivaroksabana i endoksabana). Pacijent ne sme napustiti ambulantu/kliniku/bolnicu dok se ne uspostavi kompletna hemostaza, uz jasno informisanje pacijenta o postproceduralnom toku i merama o zbrinjavanju potencijalnog krvarenja. U tom slučaju, lekar/zubar (ili zdravstveni saradnik) mora biti dostupan.

Umeren rizik od krvarenja

Za invazivne procedure sa umerenim rizikom od krvarenja (tj. niskom učešćalošću krvarenja i/ili malim posledicama krvarenja; Tabela 11), preporučuje se uzeti poslednju dozu NOAK-a 24h pre elektivne procedure kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom (Tabela 12, Grafikon 8). Pacijentima koji uzimaju dabigatran sa $ClCr < 80$ mL/min se savetuje postepeno ukidanje. Pacijenti na FXa inhibitorima sa $ClCr$ 15-29 mL/min poslednji NOAK uzimaju 36h ili više pre intervencije (Tabela 12). Za pacijente koji istovremeno uzimaju dronedaron, amiodaron ili vrapamil se savetuje dodatnih 24h obustavljanja, naročito ako tromboembolijski rizik nije visok ($CHA_2DS_2-VAS_c \leq 3$).¹⁶⁸ Isto tako, za neke procedure (npr. ugradnja pejsmejke ili defibrilatora, videti dalje), savetuje se kraći interval obustavljanja leka, a za neke poslednja doza se može uzeti na dan procedure, ujutru. Tekuća PAUSE studija će doneti nove informacije vezane za poslednju unetu dozu, periproceduralni nivo NOAK-a u krvi i, najvažnije, kliničkog ishoda.²⁷¹

Visok rizik od krvarenja

U slučaju da invazivna procedura nosi rizik od velikog krvarenja krvarenja (tj. visoka učestalost krvarenja i/ili značajan uticaj na dalji klinički tok), preporučuje se uzeti poslednju dozu NOAK-a minimum 48h pred intervenciju. Naravno, treba imati na umu da pri donošenju odluke o obustavljanju poslednje doze NOAK-a treba uzeti u obzir tromboembolijski rizik pacijenta, rizik od krvarenja, kao i ranije navedenu istovremenu antiaritmiju terapiju. Pacijenti sa sniženom bubrežnom funkcijom zahtevaju raniji prekid poslednje doze, naročito za dabigatran (Tabela 11, Grafikon 8). Kod pacijenata sa fakto-

rima kod kojih je nejasan klirens NOAK-a treba razmotriti merenja nivoa leka u plazmi, a proceduru obaviti kada je nivo leka dovoljno nizak (poglavlje 7, tabela 9). Treba napomenuti da ovaj pristup nema naučnu potporu, uključujući „bezbedan“ nivo NOAK-a, kao i čekanje pada nivoa u određeni opseg, imajući u vidu posledični tromboembolijski rizik u tom periodu.

Preklapanje

Preoperativno preklapanje sa LMWH ili heparinom *nije* preporučeno kod pacijenata na NOAK, obzirom da pretpostavljen pad antikoagulantnog efekta dozvoljava pravilno tempiranje obustavljanja leka pred intervenciju. Sa druge strane, istovremena primena dva antikoagulantna (sa sličnom farmakokinetikom i farmakodinamikom) je povezano sa povećanim rizikom od krvarenja.²⁷² Kao što je pokazano u BRIDGE studiji sa vitamin K antagonistima, preklapanje sa heparinom/LMWH je povezano sa značajno većim rizikom od značajnog krvarenja tokom obustave antiokagulansa, a sa druge strane nije smanjilo neželjene kardiovaskularne događaje.²⁷³

Dentalna hirurgija

Dentalna hirurgija se uopšteno smatra procedurom sa malim rizikom od krvarenja, uz mogućnost adekvatne lokalne hemostaze. Većina profesionalnih vodiča dentalne hirurgije ne savetuje prekid NOAK-a, uz izbegavanje NSAID.²⁷⁴ Ipak, preoprake su često zasnovane na niskom nivou dokaza i često se oslanjaju samo na dostupne farmakološke informacije.²⁷⁵ Ekstrakcija zuba se može bezbedno sprovести ambulatno, uz adekvatnu lokalnu hemostazu, bez prekida NOAK-a ili sa preskakanjem jutarnje doze NOAK-a.²⁷⁶⁻²⁷⁹ Periproceduralno zbrinjavanje krvarenja uključuje posebne tehnike hemostaze uključujući oksidovanu celulozu ili apsorptivni želatinozni sunđer, šavove, traneksamsku kiselinu (ispiranje usta ili natopljenje gaze).

Ugradnja pejsmejke i kardioverter-defibrilatora

Ugradnja pejsmejke i kardioverter-defibrilatora spada u procedure sa srednjim rizikom od krvarenja. Za pacijente koji podležu ugradnji, prospektivni, randomizovani podaci kod pacijenata na VKA su pokazali nizak tromboembolijski rizik i rizik od krvarenja sa neprekinutom VKA terapijom.²⁸⁰ Za pacijente na NOAK terapiji, skorašnja publikovana BRUISE-CONTROL 2 studija je pokazala slične podatke vezano za tromboembolijski rizik i rizik od krvarenja kod pacijenata koji su uzeli poslednji NOAK 48h pre ugradnje za rivaroksaban, apiksaban (u odnosu na $ClCr$ za dabigatran) u odnosu na neprekinutu NOAK terapiju do jutro pred proceduru (Birnie i sar. Prezentovano na AHA 2017). S toga, standardna strategija preskakanja poslednje doze jutro pred intervenciju se generalno može preporučiti za procedure sa umerenim rizikom od krvarenja, sa nasatavljanjem terapije narednog dana (Tabela 12 i Grafikon 8). Prikaz ovih podataka i preporuka se može pronaći u skorašnjem konsenzusu EHRA/HRS/APHS.²⁸¹

Tabela 12 Klasifikacija elektivne hirurške intervencije prema riziku od krvarenja

Intervencije sa niskim rizikom od krvarenja
Stomatološke intervencije
Ekstrakcija 1-3 zuba
Paradontalna hirurgija
Incizija abscesa
Plasiranje implanta
Intervencije u vezi sa kataraktom i glaukomom
Endoskopija bez biopsije i resekcije
Površinska hirurgija (npr. incizija abscesa, manje dermatološke ekscizije...)
Intervencije sa umerenim rizikom od krvarenja (tj. retka krvarenja i/ili krvarenja bez velikog kliničkog značaja)
Endoskopija sa biopsijom
Biopsija prostate ili mokraćne bežike
Elektrofiziološka studija ili kateterska ablacija (osim kompleksnih procedura, videti ispod)
Ne-koronarna angiografija (za koronarografiju i AKS videti deo o pacijentima koji su podvrgnuti elektivnoj invazivnoj proceduri, hirurgiji ili ablaciji)
Ugradnja pejsmejke i kardioverter-defibrilatora (osim kod kompleksne anatomije - npr. urođene srčane mane)
Intervencije sa visokim rizikom od krvarenja (tj. česta i/ili značajna krvarenja)
Kompleksna endoskopija (npr. polipektomija ili ERCP sa sfinkterotomijom itd.)
Spinalna ili epiduralna anestezija; dijagnostička lumbarna punkcija
Grudna hirurgija
Abdominalna hirurgija
Veća procedura u ortopediji
Biopsija jetre
Transuretralna resekcija prostate
Biopsija bubrega
Ekstrakorporalna litotripsija ultrazvučnim talasima
Intervencije sa visokim rizikom od krvarenja i povećanim tromboembolijskim
Kompleksne levostrane ablacije (izolacija plućnih vena, neke ablacije VT)

Za svakog pacijenta je neophodno proceniti hemoragijski i tromboembolijski rizik, kao i konsultovati se sa operaterom

Regionalna anestezija i terapija bola

Invazivne procedure poput spinalne, epiduralne anestezije, lumbarne punkcije, zahtevaju potpuno urednu hemostatsku funkciju te spadaju u kategoriju procedura sa visokim rizikom od krvarenja. Ni evropske ni američke preporuke ne preporučuju neprekinutu terapiju NOAK kod neuroaksijalne i anestezije i dubokih blokada, već obustavljanje NOAK-a do 5 vremena polueliminacija (za FXa inhibitore 3 dana i 4-5 dana za dabigatran).^{282,283} NOAK terapija se može nastaviti najčešće 24h nakon intervencije. S druge strane procedure sa umerenim rizikom od krvarenja (poput blokada perifernih nerava ili injekcije u periferne zglobove i intramuskularne injekcije) najčešće ne zahtevaju prekidanje NOAK terapije, a ukoliko je potrebno, dovoljno je neposredno pred intervenciju (2 vremena polueliminacije).²⁸⁴

Laboratorijska testiranja pre hirurgije ili invazivne procedure

Posebni koagulacioni parametri (videti **poglavlje 7**) pred hirurgiju ili invazivnu proceduru pruža direktan uvid u (preostalu) koncentraciju leka²⁸⁵ i može biti korisno kod intervencija sa visokim rizikom od krvarenja i/ili kod pacijenata sa sporijom eliminacijom leka (stariji pacijenti, bubrežna slabost, ostala terapija – videti **poglavlje 5**).¹⁶⁸ Ipak, kao što je navedeno, ovaj pristup nije potkrepljen studijama, nisu definisani parametri poput „bezbednog“ nivoa NOAK-a. Za najveći broj pacijenata i procedura, strategija „vremenski-određeno ukidanje leka“, kao što je napomenuto, je za sada najbezbednija.

Kada vratiti NOAK u terapiju nakon invazivne procedure?

Nakon procedure sa brzim i kompletnom hemostazom, naredna doza NOAK-a se može uzeti 6-8h po završetku procedure. Ipak, za neke procedure, vaćanje pune doze u terapiju nakon 48-72h nosi veći rizik od krvarenja nego što je korist profilakse embolizacije kod atrijale fibrilacije. U tim slučajevima, započinjanje postoperativne tromboprofilakse 6-8h nakon operacije i vraćanje NOAK-a u terapiju 48-72h postoperativno (najranije moguće) se može razmotriti. Ipak, ne postoje jasni dokazi o bezbednosti i efikasnosti korišćenja postoperativne smanjene doze NOAK-a (kao što se koristi kod prevencije venske tromboembolizacije nakon zamene kuka/kolena). Jako se preporučuje razvoj i sprovođenja vodiča na nivou ustanove, kao i jasnih i dostupnih protokola o perioperativnoj antikoagulaciji kod različitih invazivnih procedura.

Posebne mere kod ablacije atrijalne fibrilacije

Levostrana ablacija atrijalne fibrilacije spavada u intervenciju sa rizikom od značajnog krvarenja zbog transseptalne punkcije i ekstenzivne manipulacije i ablacije u levoj pretkomori (doduše sa smanjenom incidencijom).²⁸⁶ Nisu retka ni velika krvarenja u preponi. S druge strane, kateterska ablacija u levoj pretkomori, obzirom na trombogeno područje tkiva nakon ablacije, nosi povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija.^{286,287} Skorašnji međunarodni konsenzusi i vodiči preporučuju sprovođenje katetske ablacije u levoj pretkomori pod

		Dan -4	Dan -3	Dan -2	Dan -1	Dan operacije	Dan +1	Dan +2	
Nizak hemoragijski rizik	Dabi					Bez preklapanja Nastaviti ≥ 6h nakon op.			
	Apix								
	Edo / Riva Prepodne								
	Edo / Riva Popodne								
Umeren hemoragijski rizik	Dabi					Bez preklapanja			
	Apix								
	Edo / Riva Prepodne								
	Edo / Riva Popodne								
Visok hemoragijski rizik	Dabi			Bez preklapanja (heparin / niskomolekularni heparin)	Razmotriti merenje nivoa leka u plazmi (kod posebnih situacija*)	Bez preklapanja	Razmotriti postoperativnu tromboprofilaksu prema protokolu ustanove		
	Apix								
	Edo / Riva Prepodne								
	Edo / Riva Popodne								
								Nastaviti ≥ 48h (72h) nakon op.	

Šema 8 Obustava i nastavak NOAK terapije kod elektivnih hirurških intervencija. Žuta zvezdica, vreme operacije. Razmotriti obustavu preko 24h u situacijama kada se može očekivati povišen nivo u plazmi (npr. pacijenti na verapamilu, TT < 50kg, značajne interakcije (videti poglavlje 5)). *Razmotriti merenje nivoa leka u plazmi (videti poglavlje 7) kod posebnih situacija npr. kod najrizičnijih pacijenata (neurohirurgija, kardiohirurgija, bubrežna insuficijencija visokog stepena i stanja koja povećavaju nivoe NOAK u plazmi videti poglavlje 5). Rivaroksaban se uzima uz hranu kod prevencije moždanog udara kod atrijalne fibrilacije, što se mora ispratiti u postoperativnom toku.

Apix - apiksaban; ClCr - klirens kreatinina; Dabi - dabigatran; Edo - edoksaban; Riva - rivaroksaban.

neprekinutom antikoagulantnom terapijom (ciljni INR 2-2,5),^{3,286} obzirom da je ovaj pristup bio povezan sa najmanje tromboembolijskih događaja i najmanje krvarenja.²⁸⁸ Randomizovana *RE-CIRCUIT* studija (koja poredi dabigatran i warfarin uz periproceduralni heparin)²⁸⁹ kao i *VENTURE-AF* studija (poredi rivaroksaban i warfarin uz periproceduralni heparin)²⁹⁰ pokazuju sličan rizik tromboembolijskih komplikacija kod neprekinute NOAK u odnosu na VKA grupu (treba napomenuti da obe studije nisu pokazale statistički značajne razlike u krajnjem cilju studije). Dok u *VENTURE-AF* studiji su pacijenti dobijali poslednju dozu rivaroksabana veće pred intervenciju, dabigatran se rutinski davao čak i jutro pred ablaciju u *RE-CIRCUIT* studiji. Dakle, oko 80% pacijenata je dobilo poslednju dozu manje od 8h pred intervenciju i 41% pacijenata je uzelo poslednju dozu dabigatrana u roku od 4h pred proceduru. Iako je rizik od velikog krvarenja bio sličan kod pacijenata na rivaroksabanu i warfarinu u *VENTURE-AF*, u *RE-CIRCUIT* studiji je pokazano značajno manje velikih krvarenja kod pacijenata na dabigatranu u poređenju sa warfarinom. Slične studije se upravo sprovode za apiksaban (*AXAFA-AFNET 5*)²⁹¹ i endoksaban (*ELIMINATE-AF*). Podaci iz registra kao i subanalize *ENGAGE-AF* studije (sa različitim protokolima i

vremenima uzimanja obustavljanja NOAK-a) nisu pokazali povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija i krvarenja za apiksaban i endoksaban pri ablaciji atrijalne fibrilacije.²⁹²⁻²⁹⁴

Neophodno je razviti protokol na nivou ustanove za pacijente na NOAK terapiji koji podležu ablaciji atrijalne fibrilacije kako bi se obezbedio jedinstven pristup. Pristup davanja poslednje doze NOAK-a neposredno pred proceduru (tj. „stvarno neprekinuta terapija“) ili pristup kratkotrajnog obustavljanja terapije (poslednja doza NOAK-a dan pred proceduru) zavisi od više činioca poput bubrežne funkcije, $CHA_2DS_2-VAS_c$ skora, iskustva operatera i prakse davanja heparina pred (prvu) transeptalnu punkciju.^{2,281,286} Ima smisla dati poslednju dozu NOAK-a 12h pred intervenciju, naročito ako se transeptalna punkcija obavlja bez periproceduralnog imidžinga (u većini evropskih centara). Naročito kada se redovno uzimanje NOAK-a dovodi u pitanje nekoliko nedelja pred ablaciju, postojanje tromba u levoj pretkomori se treba isključiti pre intervenciju. Sličan pristup se savetuje ako je poslednja doza NOAK-a uzeta 36h ili više pre intervencije obzirom da je u tom slučaju pacijent bez adekvatne antiokagulacione zaštite duži period, kao i kod pacijenata sa visokim tromboembolijskim rizikom. Tokom abla-

cije se primenjuje i.v. heparin sa ciljnim ACT 300-350s.²⁵⁹ Treba koristiti isti ciljni ACT za titraciju heparina kod pacijenata na NOAK terapiji i pacijenata koji su na (neprekidnoj) VKA terapiji. Pokazano je da ukupno vreme primene heparina i vreme dostizanja ciljnog ACT-a je više kod nekih pacijenata na NOAK terapiji^{290,296,297} što je najverovatnije rezultat razlike u koaguabilnosti krvi kada je NOAK obustavljen pred proceduru, a manje interakcije NOAK-a i ACT testa. Naredna doza NOAK-a nakon ablacije se može uzeti 3-5h nakon vađenja uvođenika ukoliko je sprovedena adekvatna hemostaza i isključen perikardni izliv.²⁸¹

13. Pacijenti kojima je neophodna hitna hirurška intervencija

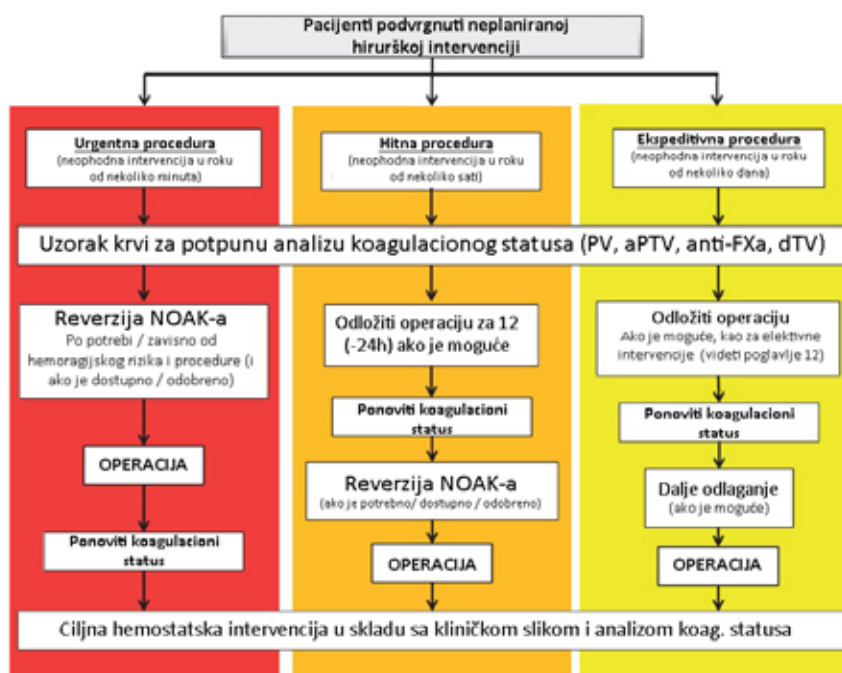
Ukoliko je neophodna hitna hirurška intervencija, NOAK se odmah obustavlja. Posebne mere zavise od nivoa hitnosti (urgentno, hitno, ekspeditivno – *Grafikon 9*).²⁹⁸

1. Urgentne procedure (urgentne životno spasavajuće, spasavanje organa, udova, najčešće kardiovaskularne i neurološke procedure) koje se moraju sprovesti u roku od nekoliko minuta od donošenja odluke o operaciji i ne mogu se odlagati. U ovim slučajevima, treba razmotriti antagonista dabigatrana, idarucizumab,²⁴⁸ naročito kod procedura sa umerenim i visokim rizikom od krvarenja.²⁹⁹ Dok je *REVERSE-AD* studija sa idarucizumab-om uključivala pacijente sa aktivnim krvarenjem i pacijente kojima je neophodna hitna hirurgija, prospektivna studija otvorenog tipa u III fazi sa andekanetom alfa, antagonistom FXa inhibitora, uključuje samo pacijente sa aktivnim velikim krvarenjem koji su pod terapijom, ali ne i pacijente kojima je neophodna hitna hirurška inter-

vencija (Clinicaltrials.gov NCT02329327).²⁴⁹ Nakon publikacije potpune baze podataka i odobravanja leka (očekivano do kraja 2018.), neophodna je reevaluacija koristi leka u ovim situacijama. Ukoliko specifični antagonisti nisu dostupni, PCC ili aPCC se moraju razmotriti uprkos nedostatku dokaza o efikasnosti i bezbednosti njihove primene. (videti **poglavlje 11**)^{269,272,283} Ukoliko nisu dostupni nikakvi antidoti, savetuje se sprovesti urgentne i hitne procedure pod opštom, pre nego spinalnom anestezijom, kako bi se smanjio rizik nastajanja epiduralnog hematoma.

2. Hitne procedure (npr. intervencije za lečenje naglog pogoršanja potencijalno životno ugrožavajućih stanja, stanja koje prete odstranjenju uda ili organa, fiksacije frakturam lečenje bola...) koje se moraju sprovesti u roku od nekoliko sati od donošenja odluke o operaciji. U ovim situacijama se savetuje odlaganje intervencije ili hirurgije, ako je moguće, barem 12h, idealno 24h od poslednje uzete doze NOAK-a. Za ovo vreme se savetuje korišćenje koagulacionih testova (videti u daljem tekstu) kako bi se procenila potreba korišćenja (a)PCC.

3. Ekspeditivne procedure (pacijenti koji zahtevaju rani tretman stanja koja nisu neposredno životno ugrožavajuća, ne ugrožavaju organe, udove) i mogu se sprovesti u roku od nekoliko dana od donošenja odluke o operaciji. U ovim situacijama, dovoljno je obustavljanje NOAK-a prema vodiču za elektivne procedure (videti **poglavlje 12**). U svim ovim situacijama, naročito pre primene bilo kakvih činioca hemostaze, treba obaviti potpune analize koagulacije (PT, aPTT, anti-FXa ili dTT/ECA itd.) kako bi se ispitao status koagulacionog sistema pacijenta. Iako se u urgentnoj se ne odlaže primena pro-hemostatskih age-



Šema 9 Postupanje kod pacijenata na NOAK terapiji kod neplaniranih hirurških intervencija.

nasa, rezultati ovih testova utiču na dalji tok lečenja. Normalne vrednosti aPTT za dabigatran i normalan PT u slučaju rivaroksabana (i, do nekle, endoksabana) mogu isključiti visoke nivoe ovih lekova u krvi. Ipak, uobičajeni koagulacioni testovi ne isključuju terapijske nivoe ovih lekova (videti **poglavlje 7**). Specifični koagulacioni testovi (dTT ili ECA za dabigatran; anti-FXa za inhibitore FXa) i procena nivoa leka u krvi mogu doprineti preciznijoj evaluaciji trenutnog antikoagulacionog statusa, kao i smanjenju efekta antikoagulant, naročito u situacijama sa potencijalno višim nivoom NOAK-a (npr. stariji pacijenti – videti poglavlje **18.1**; bubrežna insuficijencija – videti poglavlje **6**; i/ili drugi lekovi – poglavlje **5**).

14. Pacijenti sa aatrijalnom fibrilacijom i koronarnom bolešću

Problematika ovih pacijenata i dokazi randomizovanih kliničkih studija

Kombinacija AF i koronarne bolesti (*coronary artery disease*, CAD) je ne samo čest i kompleksan klinički scenario vezan za antikoagulantnu i antitrombocitnu terapiju, već je povezan sa značajno većim morbiditetom i mortalitetom.^{300,301} Praksa dodavanja aspirina ili P2Y₁₂ inhibitora (N)OAK terapiji se naziva „dvojnomo terapijom“, dok je dodavanje i aspirina i P2Y₁₂ inhibitora (dvojna antitrombocitna terapija, *dual antiplatelet therapy* DAPT) (N)OAK terapiji „trojna terapija.“ Dodavanje antitrombocitnih lekova tj dodavanje jednog ili dva takva leka na NOAK terapiju nedvosmisleno značajno povećava rizik od krvarenja^{170,171,302,303} što dovodi do zaključka da treba izbegavati dugotrajnu primenu trojne terapije u svakodnevnoj praksi.³⁰⁴⁻³⁰⁶

Trenutni stav je da je DAPT neophodan u prevenciji tromboze stenta, ali nije dovoljan u prevenciji tromboembolijskih komplikacija³⁰⁷ i obrnuto, (N)OAK terapija smanjuje tromboembolijske komplikacije, ali samostalno nije podobna za sprečavanje novih koronarnih događaja, pogotovu u akutnoj/subakutnoj fazi.³ Po poslednjim ECS vodičima za AF³, infarkt miokarda sa ST-elevacijom (*ST-elevation myocardial infarction* – STEMI)³³ i korišćenju antitrombocitnih lekova³², kombinacija bar jednog antitrombocitnog leka sa (N)OAK-om se savetuje do 12 meseci nakon akutnog koronarnog događaja i/ili stavljanja stenta. Do danas ima svega nekoliko prospektivnih studija koje se bave antikoagulantnom terapijom nakon PCI, uključujući dve randomizovane studije koje porede NOAK i VKA u raznim kombinacijama sa antitrombocitnim lekovima.^{14,308} U suštini, ove studije se fokusiraju na krvarenje, kao primarni krajnji cilj i nisu pogodne da evaluiraju relativno retke tromboembolijske komplikacije poput moždanog udara, reinfarkta i tromboze stenta. Metaanaliza koja kombinuje WOEST, PIONEER AF-PCI i RE-DUAL PCI ukazuje da je mala verovatnoća povećanih tromboembolijskih komplikacija na dvojnomo terapiji u poređenju sa trojnom.³⁰⁹ Dve tekuće studije koje se bave NOAK u Afm AUGUSTUS (NCT02415400) i ENTRUST-AF PCI (NCT02866175)³¹⁰ će doneti nove informacije kako i koliko dugo sprovesti trojnu terapiju (ako je uopšte potrebna).

Podaci randomizovanih kliničkih studija primene NOAK-a nakon perkutane koronarne intervencije

PIONEER AF-PCI studija je poredila 2 različita oblika primene rivaroksabana sa „standardnom“ trojnom terapijom sa VKA i DAPT kod 2124 pacijenata sa AF podvrgnutih PCI: snižena doza rivaroksabana od 15mg (10mg kod pacijenata sa ClCr 30-50 mL/min) sa P2Y₁₂ inhibitorom i vrlo niskom dozom rivaroksabana od 2,5mg dva puta dnevno uz aspirin i P2Y₁₂ inhibitor.³¹¹ Dizajn studije je bio kompleksan: jednogodišnja fiksna terapija: 15mg rivaroksabana uz P2Y₁₂ inhibitor se poredi sa trojnom terapijom sa vrlo niskom dozom rivaroksabana (2x2,5mg) ili VKA. Kod većine pacijenata, klopidoogrel je bio P2Y₁₂ inhibitor i dužina DAPT od 1, 6 i 12 meseci su predodređene za drugu grupu. PIONEER AF-PCI studija je pokazala da kod obe grupe pacijenata na rivaroksabanu postoji značajno smanjenje rizika hemoragijskih komplikacija za godinu dana kada se porede sa standardnom trojnom terapijom sa VKA uz ciljni INR 2-3 i uz različito trajanje DAPT.³⁰⁸ Bilo je statistički sličan broj smrti kardiovaskularnog porekla, infarkta miokarda ili moždanog udara kod sve 3 grupe, mada je studija proglašena neefikasnom. Ipak, nijedna doza rivaroksabana u PIONEER AF-PCI (15mg/10mg jednom dnevno ili 2,5mg dva puta dnevno) nije bila ispitana kod prevencije moždanog udara kod AF (osim doze od 15mg koja je ispitana u neubedljivoj studiji sprovedenoj samo nad populacijom Japana sa normalnom bubrežnom funkcijom – J-ROCKET)¹⁵⁶.

U studiji RE-DUAL PCI, efikasnost dve doze dabigatrana (110mg ili 150mg dva puta dnevno) sa kombinacijom uz klopidoogrel ili tikagrelor (tj. dvojna terapija, bez aspirina) se ispitivala standardna trojna terapija (trajanja 1 ili 3 meseca, zavisno od tipa stenta) sa VKA, aspirinom i klopidoogrelom ili tikagrelorom kod 2725 pacijenata sa AF podvrgnutih PCI.¹⁴¹ Ukupan broj većih ili klinički značajnih krvarenja je bio značajno smanjen kod grupe na 110 i 150mg dabigatran dvojnomo terapiji u poređenju sa grupom na standardnoj VKA trojnom terapiji. I ova studija je imala slabe tačke obzirom na nedostatak pojedinih krajnjih tačaka ispitivanja efikasnosti. Ipak, pokazala je da kombinovana dvojna terapija nije inferiorna u odnosu na trojnom terapijom kada se uzme u obzir krajnji ishod: smrt, tromboembolijski događaji i neplanirana revaskularizacija. Tromboza stenta se pojavila kod 15 (1,5%) pacijenata u grupi na dvojnomo terapiji sa 110mg dabigatrana u poređenju sa 8 (0,8%) pacijenata na trojnom terapiji (P=0,15) i kod 7 (0,9%) pacijenata dvojnomo terapiji sa 150mg dabigatrana.¹⁴¹ Obe doze dabigatrana u RE-DUAL PCI su pokazane neinferiorne (110mg) ili superiorne (150mg) u odnosu na VKA u prevenciji moždanog udara kod pacijenata sa AF.²⁸

Ključne „dokazane“ činjenice o korišćenju non-vitamin K antagonist oralnog antikoagulansa kod pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindromom, perkutanom koronarnom intervencijom ili sa stabilnom koronarnom bolešću

Poznate činjenice

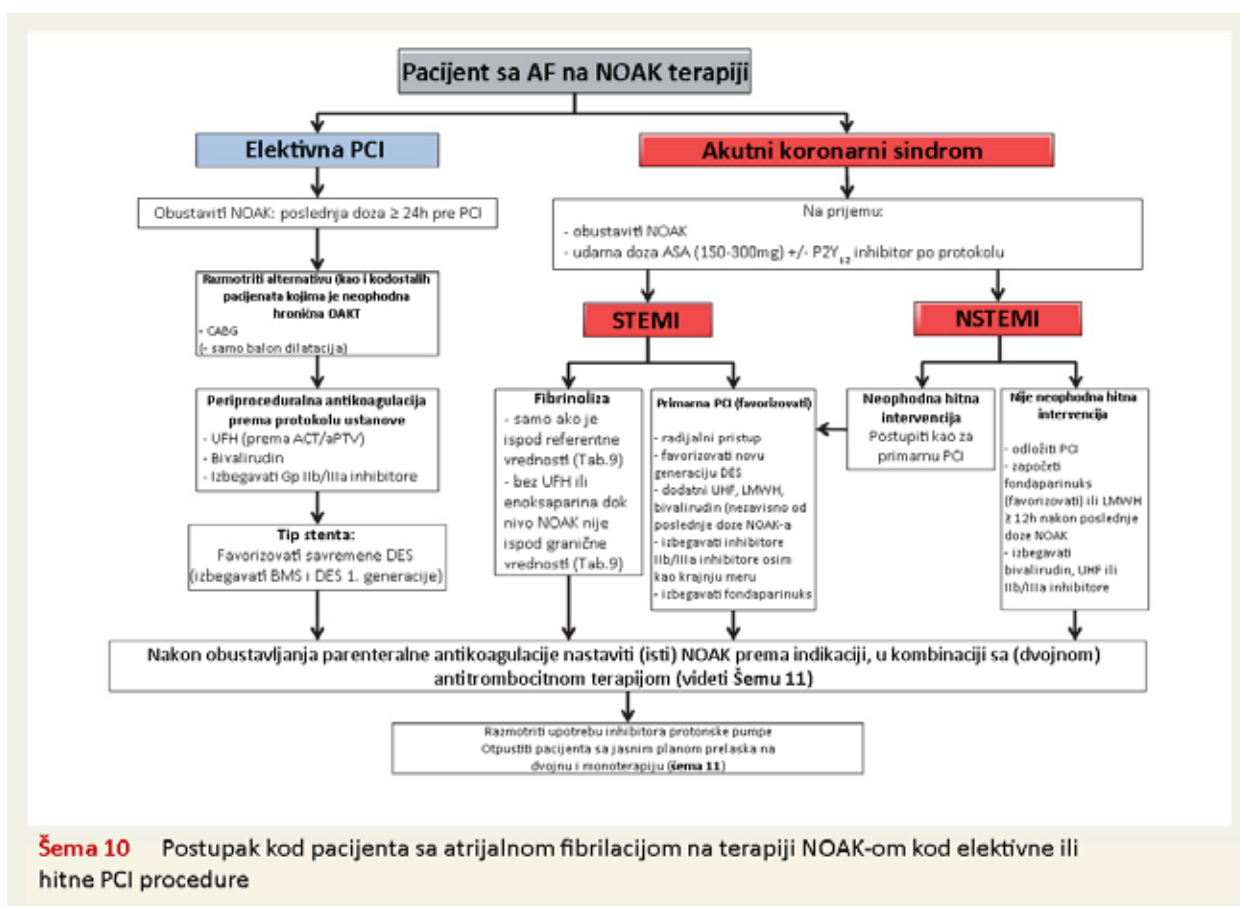
1. Dodavanje aspirina i/ili P2Y₁₂ antagoniste oralnoj antikoagulantnoj terapiji značajno povećava rizik od krvarenja u većini kliničkih scenarija i treba se izbjegavati kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, osim ako nemaju jasnu indikaciju za antitrombotičnu terapiju, uključujući pacijente sa koronarnom bolešću nakon 12 meseci od AKS.^{170,300,312} Ipak, rizik od krvarenja deluje niži kod pacijenata na NOAK plus antitrombotičnoj terapiji nego kod VKA plus antitrombotičnoj terapiji.^{170,302,313}
2. Vodiči ESC su jasni u tome da dužina trajanja DAPT terapije (više) ne zavisi od tipa stenta (DES, BMS) već od kliničke slike pacijenta.^{3,21} Iako su savremeni DES efikasniji i podjednako bezbedni (ako ne i bezbedniji) od BMS posmatrajući rizik od tromboze stenta, nema rezona birati BMS pre DES kako bi se skratilo trajanje terapije P2Y₁₂ inhibitorima kod pacijenata na NOAK terapiji. Korišćenje savremenih DES takođe smanjuje rizik od ponovljenih intervencija zbog restenoza, te se samim tim smanjuje potreba za novim periodima dvojne ili trojne terapije.
3. Kliničke studije sprovedene o savremenim DES nam govore u prilog da (veoma) kratka dvojna antitrombotična terapija (npr. 1 mesec nakon stentiranja ili 6 meseci u slučaju AKS) je bezbedna i efikasna kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja i/ili kod starijih pacijenata.^{314,315} Pacijenti na (N)OAK terapiji u kombinaciji sa dvojnog antitrombotičnim lekovima spadaju u pacijente sa visokim rizikom od krvarenja.
4. Rivaroksaban 15mg ili dabigatran 110/150mg dva puta dnevno u dvojnoj terapiji sa P2Y₁₂ inhibitorom, najčešće klopidogetrelom (ali bez aspirina) je bezbedniji (manji rizik od krvarenja) nego trojna terapija sa VKA, klopidogetrelom i aspirinom u manjoj dozi (PIONEER AF-PCI / RE-DUAL PCI).^{141,308}
5. Rivaroksaban 2,5mg dva puta dnevno sa aspirinom i klopidogetrelom je bezbedniji (manji rizik od krvarenja) nego trojna terapija sa modifikovanom dozom VKA, klopidogetrelom i aspirinom u manjoj dozi.
6. Mere za smanjivanje rizika od krvarenja kod pacijenata sa AKS bi se trebalo usvojiti: niske doze aspirina (75-100mg), naročito u kombinaciji sa P2Y₁₂ inhibitorom; nova generacija stentova sa oslobađanjem leka kako bi se skratila dvojna/trojna terapija; pristup iz radijalne arterije pri intervenciji (barem smanjuje rizik od krvarenja na mestu punkcije).^{33, 316}
7. Po velikim randomizovanim studijama, produžena antitrombotična terapija (duže od godinu dana nakon AKS ili ugradnje DES) se savetovala kod pacijenata koji nisu na (N)OAK terapiji.³¹⁷⁻³¹⁹ U DAPT studiji, pacijenti su randomizovani 12 meseci nakon PCI sa ugrađenim DES na aspirin plus klopidogetrel ili samo aspirin, praćeni najduže 30 meseci nakon ugradnje stenta. U PEGASUS TIMI 54 studiji, pacijenti su randomizovani 1-3 godine nakon infarkta miokarda na aspirin plus tikagrelor i samo aspirin, praćeni u proseku 33 meseca. Obzirom da su iz ovh studija isključeni pacijenti koji zahtevaju dugotrajnu OAK, rezultati nemaju veliki značaj za lečenje pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom.

Šta je i dalje nepoznato

1. Nije poznato da li su doze rivaroksabana koje su se koristile u PIONEER AF-PCI (2,5mg dva puta dnevno ili 15mg jednom dnevno) dovoljne za prevenciju moždanog udara, barem poredeći standardnu terapiju VKA sa prilagođavanjem doza ili sa 20mg rivaroksabana jednom dnevno kod pacijenata sa normalnim klirensom kreatinina.²⁹
2. I dalje je nepoznato da li dvojna terapija u kombinaciji NOAK i klopidogetrel je bezbednija (manji rizik od krvarenja) od dvojne terapije u kombinaciji VKA i klopidogetrel. Ova tema se trenutno ispituje u tekućoj AUGUSTUS studiji sa apiksabanom.
3. I dalje nije poznato da li dvojna terapija (rivaroksaban 15mg jednom dnevno ili dabigatran 110/150mg dva puta dnevno u kombinaciji sa P2Y₁₂ inhibitorom) pruža dovoljnu zaštitu od tromboze stenta ili infarkta miokarda. Nisu još sprovedene adekvatne kliničke studije.^{141,308}
4. I dalje je nepoznato da li dvojna terapija u kombinaciji NOAK plus aspirin može biti alternativa NOAK plus P2Y₁₂ inhibitor kombinaciji obzirom da nisu sprovedene randomizovane studije koje pored aspirin i P2Y₁₂ inhibitor u kombinaciji dvojne ili trojne terapije sa NOAK ili VKA.
5. Nije bilo dovoljno pacijenata na tikagreloru ili prasugrelu u PIONEER AF-PCI i RE-DUAL PCI studijama da se izvede jasan zaključak o bezbednosti kombinovanja jačih P2Y₁₂ inhibitora u dvojnoj ili trojnoj terapiji.
6. Kod pacijenata na VKA, PCI je bezbedniji bez preklapanja i bez dodatnog periproceduralnog heparina.³²⁰ Takođe je nepoznato da li se ovo odnosi i na NOAK-e obzirom da se u do sada sprovedenim kliničkim studijama NOAK obustavljao pred PCI. Mala pilot studija koja je uključila 50 stabilnih pacijenata na DAPT, podvrgnutih elektivnoj PCI sugerise da predproceduralni dabigatran pruža dovoljan antikoagulacioni efekat tokom PCI.³²¹ Manja studija sprovedena sa rivaroksabanom je pokazala da dolazi do supresije aktivacije koagulacije nakon elektivne PCI, bez povećanog krvarenja.³²² Bezbednost sprovođenja PCI kod pacijenata na NOAK terapiji sa ili bez dodatne periproceduralne intravenske antikoagulacije se mora dodatno prospektivno ispitati u većim kliničkim studijama.

Scenario 1: intervencija na koronarnim krvnim sudovima kod pacijenata sa poznatom atrijalnom fibrilacijom koji su već na non-vitamin K antagonist oralnim antikoagulantom

Iako vodiči preporučuju neprekinutu VKA terapiju tokom elektivne i hitne PCI, NOAK terapija bi se trebalo privremeno obustaviti za elektivne intervencije i od dijagnostike non-ST elevacije AKS, gde je očekivan koronarni program u bliskom vremenskom periodu (kao što je bilo sprovedeno u prvim studijama koje su poredile NOAK i VKA kod AF). NOAK terapija se može nastaviti kod pacijenata koji nisu pod invazivnim monitoringom nakon AKS. Sprovođenje PCI (elektivne ili hitne) pod NOAK terapijom je različito nego pod VKA iz više razloga: poslednja uzeta doza i pridržavanje od strane pacijenata se mora detaljno ispitati; nesigurnosti o efektu antikoagulacije bez odgovarajućih ispitivanja (samim tim nesigurnost o dodavanju dodatne periproceduralne antikoagulacije; varijabilnost bubrežne funkcije (naročito kada je nepoznata u hitnim slučajevima); efekat izolovane blokade faktora II ili faktora Xa u poređenju sa efektom VKA na više koagulacionih faktora itd. Privremeno obustavljanje kratkododeljujuće NOAK terapije dozvoljava



bezbedno započinjanje antitrombotične terapije i bezbednu periproceduralnu antikoagulaciju.

U voidču ESC iz 2016. i dopuni iz 2017. koja se fokusirala na DAPT, korišćenje tikagrelora ili prasugrela u trojnoj terapiji nije poželjno (Klasa III, nivo dokaza C), ali se nije spominjala dvojna terapija u kombinaciji tikagrelor ili prasugrel sa NOAK-om kao alternativa trojnoj terapiji (aspirin, klopidogetrel, NOAK).^{3,32} Dakle, postoji mogućnost ispitivanja novih P2Y₁₂ inhibitora sa (N)OAK-om kod nekih pacijenata (visok tromboembolijski rizik, AKS, ranija tromboza stenta). Nakon RE-DUAL PCI studije, korišćenje tikagrelora deluje bezbedno u kombinaciji dvojne terapije (Oldgren i sar. prezentovano na AHA 2017). Trojna terapija sa novim P2Y₁₂ inhibitorima se treba izbegavati, osim jedan/nekoliko dana nakon PCI. „Rezistencija na klopidogetrel“ nije dovoljno istaknuta u velikim studijama, ali iskustvo ranijih DAPT studija pokazuje da ima smisla ispitati nove P2Y₁₂ inhibitore u dvojnjoj terapiji.

Terapija tokom hospitalizacije

Na dijagramu 10 je prikazan tok pojedinih kliničkih scenarija

Elektivna koronarna intervencija (stabilna koronarna bolest)

Treba izabrati savremene DES kako bi se skratilo trajanje dvojne ili trojne terapije nakon procedure (videti u daljem tekstu), ali i kako bi se smanjila potreba za ponovnim intervencijama. Nema razloga birati BMS kako bi se skratilo trajanje DAPT.^{32,314} Sama balon dilatacija ili aortokoronarni bajpas se mogu razmotriti kao alterna-

tiva kod pacijenata kojima je neophodna dugotrajna antikoagulacija, obzirom na kraće trajanje dvojne ili trojne terapije.

Ne treba menjati NOAK terapiju VKA nakon (ili neposredno pred) elektivne PCI, obzirom da je pokazano da povećava rizik od krvarenja i tromboembolijskih komplikacija kada se poredi sa vraćanjem NOAK-a nakon obustave. NOAK terapija bi se trebala obustaviti pre nego što se pacijent odvede u kateterizacionu salu i parocedura se obavlja barem (12-)24h nakon poslednje unete doze (videti poglavlje 12). Korišćenje periproceduralne antikoagulacije se koristi zavisno od prakse ustanove. Save tuje se korišćenje nefrakcionisanog heparina (70 IU/kg) ili bivalirudina pre enoksaparina.³²³ Nefrakcionisani heparin se primenjuje uz monitoring ACT ili aPTT vrednosti po standardnoj kliničkoj praksi. Bivalirudin se može koristiti kao alternativa obzirom na veoma kratko vreme polueliminacije.

Akutni koronarni sindrom

Osim kod postojanja kontraindikacija, svi pacijenti na NOAK terapiji sa razvojem AKS bi trebalo dobiti niske doze aspirina odmah po prijemu (150-300mg) uz P2Y₁₂ inhibitor. Kako je i klopidogetrel i novijim P2Y₁₂ inhibitorima potrebno keno vreme da dostignu maksimalan antitrombotični efekat kod nestabilnih pacijenata, P2Y₁₂ inhibicija bez aspirina nije preporučena u AKS. Kod starih i pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja, monoterapija aspirinom može biti bezbednija kao prva terapijska opcija do invazivne procedure, kada je indikovana.

Infarkt miokarda sa ST elevacijom

Kod STEMI, primarna PCI sa pristupom iz radijalne arterije, a ne fibrinoliza je jasno preporučena.³²⁴ Preporučuje se korišćenje dodatne parenteralne antikoagulacije (ultrafrakcionisani heparin, enoksaparin, bivalirudin, ali ne fondaparinuks), bez obzira na vreme poslednje uzete doze NOAK-a. Rutinska primena glikoprotein lib/IIIa inhibitora se ne preporučuje, već samo u neophodnim situacijama. U slučaju da je fibrinoliza jedina dostupna reperfuziona terapija, može se razmotriti ukoliko je pacijent na NOAK terapiji sa normalnim dTT, ECT, aPTT (za dabigatran), PT (ta FXa inhibitore) i, još važnije, nivoi leka u plazmi ispod gornje granice (Tabela 9). Treba izbegavati dodatni nefrakcionisani heparin ili enoksaparin uz fibrinolizu dok se efekat NOAK-a ne smanji (12h ili duže od poslednje uzete doze).

Infarkt miokarda bez ST elevacije

Nakon obustavljanja NOAK-a i smanjenja antikoagulantnog efekta (12h ili duže od poslednjeg unosa; **poglavlje 12**), može se dati fondaparinuks ili enoksaparin. U ovom slučaju treba izbegavati korišćenje Gp IIb/IIIa inhibitora. Samo u posebnim situacijama se preporučuje korišćenje nefrakcionisanog heparina ili bivalirudina pre intervencije (Klasa lib, C).³²⁵ Kako bi se smanjio rizik od krvarenja na mestu punkcije, favorizuje se radijalni pristup.³²⁴ U hitnijim situacijama se treba postupiti kao kod primarne PCI kod pacijenata sa STEMI (gore navedeno).

Postproceduralno nastavljajanje antikoagulacije

Kod stabilnih pacijenata (bez ponovne ishemije ili potrebe za daljim invazivnim procedurama), može se nastaviti sa antikoagulantnom terapijom po prestanku parenteralne antikoagulacije. Nema podataka koji favorizuju prelazak na VKA (čak može povećati rizik od krvarenja i tromboembolijskih komplikacija, naročito kod pacijenata koji nemaju jasnu šemu VKA terapije). Isto se preporučuje kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom nakon aortokoronarnog bajpasa.

Inicijalna kombinacija antitrombocitnog agensa i NOAK-a, kao i posledično trajanje primene aspirina ili P2Y₁₂ inhibitora, mora biti individualizovana, a zasnovana na pažljivoj proceni od ishemijskog nasuprot riziku od nastanka krvarenja (grafikon 11). Prema PIONEER AF-PCI i RE-DUAL PCI studijama, trostruka terapija treba da bude što kraća (videti hroničnu fazu dalje u tekstu). Alternativno je odlučiti se za dvostruku terapiju samo sa NOAK-om i P2Y₁₂ inhibitorom unutar 1-7 dana nakon akutne faze. Čekajući rezultate studija o apixabanu i edoxabanu, terapija izbora je dualna terapija sa dabigatranom u dozi od 150mg umesto trostruke terapije kod većine pacijenata, a zasnovano na rezultatima RE-LY i RE-DUAL PCI studija; dvostruka terapija sa dabigatranom od 110mg ili rivaroxabanom od 15mg (10mg kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom) se pokazala kao moguća alternativa kod pacijenata sa procenjenim visokim rizikom od krvarenja – podrazumevajući da su dabigatran ili rivaroxaban, per se, dobar izbor za tog pacijenta u odnosu na njegovu životnu dob (videti poglavlje 18.1), komorbiditete (npr. bubrežna insuficijencija; videti poglavlje 6), interreakcije (videti poglavlje 5) i drugo.

Tretman pacijenata od otpusta do jedne godine nakon akutnog koronarnog sindroma/perkutane koronarne intervencije

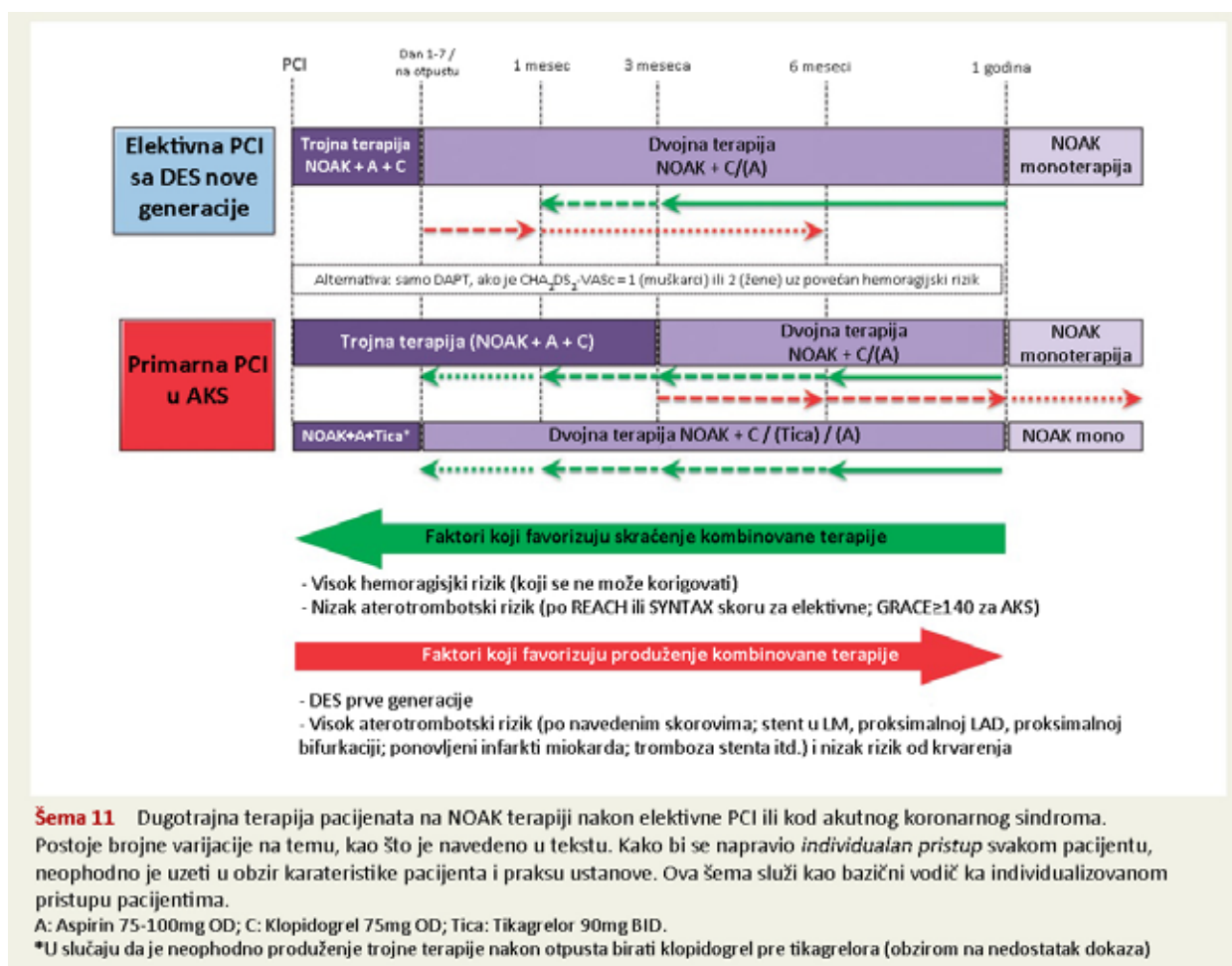
Kombinovanje jednog ili dva antitrombocitna agensa sa hroničnom antikoagulantnom terapijom (NOAK ili VKA) značajno povećava rizik od nastanka krvarenja, nezavisno od velikog broja mogućih kombinacija.^{141,170,300,302,308,326}

Uprkos rezultatima dve skore studije koje su se bavile ispitivanjem dvostruke ili trostruke terapije sa NOAK-om (i druge dve koje su u toku), nijedna kombinacija nije univerzalna za sve pacijente. Vrsta antikoagulacije kao i odluka o primeni jednog ili dva antitrombocitna agensa i trajanju terapije mora biti visoko individualizovana i zasnovana na proceni rizika od aterotromboze, kardioembolizacije i krvarenja.^{3,32,33} Preporučeno je da se rizik od nastanka MU i ishemijskog događaja procenjuje pomoću potvrđenih alata, kao što su CHA₂DS₂-VASC i GRACE skоровi.³² Procena rizika od krvarenja treba da vodi ka naporima da se koriguju ili smanje reverzibilni faktori rizika za nastanak krvarenja.³ Smanjivanje vremena tokom kog je pacijent izložen trostrukoj ili čak i dvostrukoj terapiji treba da vodi odluku lekara između mnoštva mogućih kombinacija lekova za dugoročnu terapiju. Inhibitore protonske pumpe treba propisivati kod svih pacijenata koji su na kombinovanoj antitrombocitnoj i antikoagulantnoj terapiji, naročito ukoliko se radi o trostrukoj antikoagulaciji. Kod pacijenata sa visokim rizikom od nastanka ishemije (npr. nakon AKS), predlaže se vreme trajanja trostruke antikoagulantne terapije je 1-6 meseci, a nakon tog perioda dvostruka terapija (NOAK uz aspirin ili klopidoogrel) do jedne godine.³² Trostruka terapija nakon 6 meseci od PCI nije preporučena, a čak su i znatno kraći režimi verovatno dovoljni za većinu pacijenata. Faktori koji utiču na skraćivanje predviđenog trajanja trostruke terapije i prelazak na dvostruku su preocenjen nizak aterotrombotski rizik ili visok (nepromenljiv) rizik od krvarenja. S druge strane, proceduralni i/ili anatomske faktori mogu da utiču na produživanje trajanja trostruke terapije. Osim za pacijente sa veoma visokim rizikom od nastanka ishemije, rana dvostruka terapija može postati uobičajena za većinu pacijenata, zasnovano na PIONEER AF-PCI i RE-DUAL PCI (dok se čekaju rezultati AUGUSTUS i ENTRUST-AF PCI).^{32,310}

Kod male grupe pacijenata sa niskim rizikom od nastanka MU (CHA₂DS₂-VASC 0-1 kod muškaraca ili 1-2 kod žena, npr. samo AKS) i povišenim rizikom od krvarenja, može se odlučiti samo za terapiju DAPT, bez antikoagulantnih lekova.³⁰⁷

Hronična koronarna arterijska bolest (≥1 godine nakon akutnog koronarnog sindroma/perkutane koronarne intervencije)

Preporuke ESC 2017 za DAPT i AF 2016 preporučuju preki korišćenja antitrombocitnog agensa 12 meseci nakon PCI ili epizode AKS (videti dalje paragrafe) i da se razmotri nastavak terapije samo jednim antitrombocitnim agensom uz (N)OAK nakon 12 meseci, samo kod pacijenata sa velikim rizikom od nastanka koronarnog događaja.^{3,32} Prelazak na NOAK monoterapiju u ranom stadijumu (npr. nakon 6 meseci) može predstavljati alterna-



tivu za pacijente sa niskim rizikom od nastanka ishemije i visokim rizikom od nastanka krvarenja, a nako PCI zbog stabilne angine.

Nezavisno od odabrane antikoagulantne terapije i vremena, pacijent treba biti otpušten iz bolnice sa unapred planiranim vremenima smanjivanja antitrombotičnih/antikoagulantnih agenasa u cilju redukcije dugoročnog rizika od krvarenja uz protekciju od nastanka koronarnih događaja. Takva shema treba da bude jasno i detaljno napisana u otpusnom pismu i reevaluirana na kontrolnim posetama.

Scenario 2: lečenje pacijenata sa skorim akutnim koronarnim sindromom (<1 godine) kod kojih je došlo do pojave novonastale atrijske fibrilacije

Aktuelne preporuke vezane sa AKS preporučuju upotrebu DAPT do godinu dana nakon akutnog događaja kod pacijenata kod kojih ne postoji indikacija za upotrebu OAK, dok visokorizični pacijenti mogu zahtevati produženu upotrebu DAPT.^{318,319} Preporuke dozvoljavaju i kraće trajanje DAPT (3-6 meseci) kod pacijenata sa visokim rizikom od nastanka krvarenja kod pacijenata sa AKS.^{32,33,327} Ukoliko se AF pojavila tokom prve godine od nastanka AKS i ukoliko postoji indikacija za prevenciju tromboembolizacije upotrebom antikoagulantne terapije, (N) OAK treba započeti i proceniti potrebu za DAPT u odnosu na rizik od krvarenja. Deluje prihvatljivo pratiti shemu koja je navedena iznad (lečenje pacijenata od otpusta do 1 godine nakon AKS/PCI).

Scenario 3: pacijent sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću (AKS pre ≥1 godine) kod kog je došlo do razvoja atrijske fibrilacije

Pacijenti sa stabilnom CAD kod kojih je došlo do razvoja AF treba da započnu sa antikoagulantnom terapijom u zavisnosti od CHA_2DS_2-VASc skora. Zasnivano na studijama koje pokazuju da je primena samo VKA superiornija nego primena aspirina nakon AKS, a da kombinacija VKA sa aspirinom možda nema veći protektivni efekat, ali da je u korelaciji sa povišenim rizikom od krvarenja, razmatra se primena samo antikoagulantnog agensa bez dodatnog antitrombotičnog agensa kod pacijenata sa AF i stabilnom CD.^{32,316,328}

U četiri faze III NOAK AF studija, oko 1/3 pacijenata je imala CAD i 15-20% pacijenata je prebolela IM. 28-31 Nisu uočene interakcije u pogledu efikasnosti ili bezbednosti između pacijenata koji su preboleli IM i onih koji nisu, iako postoji nesigurnost u pogledu broja pacijenata sa antitrombotičnom terapijom i njenom dužinom trajanja. Verovatna je prednost NOAK-a (u monoterapiji) u odnosu na VKA kod pacijenata sa CAD i AF. Takođe, za dabigatran održan je klinički benefit i totalni broj miokardnih ishemijskih događaja nije bio povećan, što je dalje bilo podržano velikim registrom i praćenjem 134000 starijih pacijenata koji su lečeni dabigatranom ili VKA, koji nisu pokazali povećan rizik od IM. 79,329 S obzirom na to da nedostaju podaci o direktnoj komparaciji, ne postoje jasni argumenti koji bi govorili u prilog nekog od NOAK-a nasuprot drugom u slučaju koji se zasniva samo na postojanju stabilne koronarne arterijske bolesti.

15. Kako izbeći zabunu sa doziranjem non-vitamin K antagonist oralne antikoagulatne terapije kod različitih indikacija

Kako bi efekat NOAK-a u praksi bio podjednako uspešan kao u randomizovanim studijama, najvažnije je pravilno doziranje, imajući u vidu ostale indikacije za primenu NOAK-a. Pravilno doziranje nije toliko jednostavno i predstavlja izazov u svakodnevnoj praksi, imajući u obzir 4 dostupna NOAK-a u nekoliko doza za različite indikacije uz različite kriterijume za smanjivanje doze.

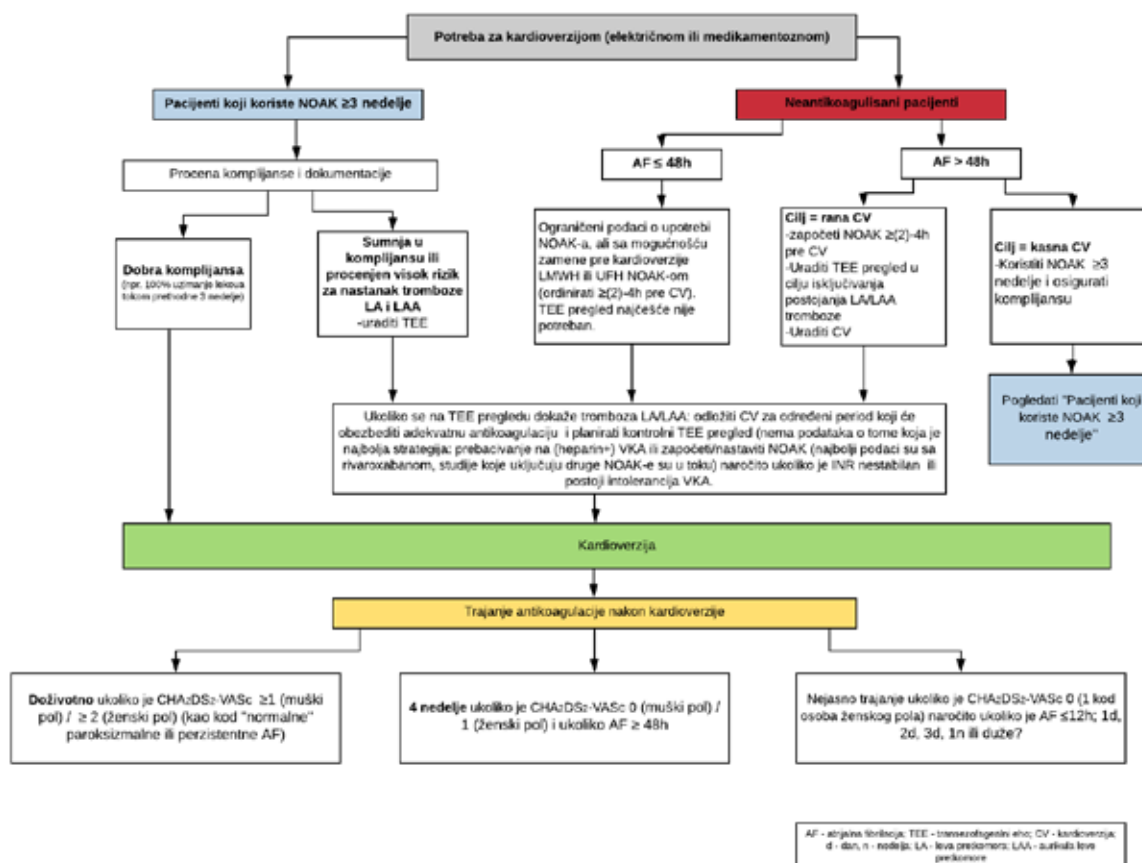
U tabeli 13 je prikazan presek trenutno dostupnih NOAK-a uz doziranje kod različitih indikacija i populacija sa kriterijumima i indikacijama za smanjenje doze za svaki NOAK.

16. Kardioverzija kod pacijenta lečenim ne-vitamin K oralnim antikoagulantnim lekom

Prema važećim ESC preporukama, kod pacijenata sa AF u trajanju od više od 48h (ili nepoznatog trajanja), koji se podvrgavaju električnoj ili farmakološkoj kardioverziji, neophodno je uspostavljanje efektivne oralne antikoagulantne terapije najmanje tri nedelje pre kardioverzije, odnosno izvođenje transezofagealne ehokardiografije (TEE) kako bi se isključilo prisustvo tromba u levoj pretkomori. Nakon kardioverzije, obavezna je kontinuirana oralna antikoagulantna terapija u trajanju od najmanje 4 nedelje, bez obzira na CHA2DS2-VASc skor. Potrebno je napraviti razliku između dva različita scenarija: električna kardioverzija kod pacijenta koji je na hroničnoj terapiji sa NOAK-om, te sada zahteva kardioverziju za novu epizodu AF, i kardioverzija za pacijenta sa novodijagnostikovanom AF, koji nije bio na antikoagulantnoj terapiji (Šema 12).

Tabela 13. NOAK lekovi odobrene/ispitivane doze prema indikacijama

Prevenција moždanog udara usled atriјalne fibrilacije (SPAF)		
	Standardna doza	Komentari/redukcija doze
Apixaban ³⁰	2 × 5 mg	2 × 2.5 mg ako su ispunjena dva od tri kriterijuma: težina ≤ 60 kg, starost ≥ 80 godina, nivo kreatinina u serumu ≥ 133 mmol/(1.5 mg/dL) [ili CrCl 15–29 mL/min]
Dabigatran ²⁸	2 × 150 mg / 2 × 110 mg	Nema unapred definisanih kriterijuma za redukciju doze ^a
Edoxaban ³¹	1 × 60 mg	1 × 30 mg ako je: težina ≤ 60 kg, CrCl ≤ 50 mL/min, istovremena terapija sa potentnim P-Gp inhibitor (videti poglavlje 5)
Rivaroxaban ²⁹	1 × 20 mg	1 × 15 mg ako je CrCl ≤ 50 mL/min
Terapija DVT/PE		
	Inicijalna terapija	Doza održavanja
Apixaban ³³⁰	2 × 10 mg, 7 dana	2 × 5 mg, bez redukcije doze
Dabigatran ³³¹	Heparin/LMWH	Nema unapred definisanih kriterijuma za redukciju doze ^b
Edoxaban ³³²	Heparin/LMWH	1 × 60 mg, isti kriterijumi za redukciju doze kao za SPAF (videti iznad)
Rivaroxaban ^{333,334}	2 × 15 mg, 21 days	1 × 20 mg, bez redukcije doze
Dugoročna prevencija ponovnog javljanja DVT/PE (odnosno nakon 6 meseci)		
	Standardna doza	Komentari/redukcija doze
Apixaban ³³⁵	2 × 2.5 mg	
Dabigatran ³³⁶	2 × 150 mg	Nema unapred definisanih kriterijuma za redukciju doze ^d
Edoxaban	nije posebno proučavano	
Rivaroxaban ³³⁷	1 × 10 mg	e
VTE prevencija nakon velike ortopedске hirurgije		
	Standardna doza	Komentari/redukcija doze
Apixaban ³³⁸	2 × 2.5 mg	
Dabigatran ^{339,340}	1 × 220 mg	f
Edoxaban ^{341,342}	1 × 30 mg	Nije odobreno u Evropi (jedina ispitivanja u Aziji)
Rivaroxaban ^{343–346}	1 × 10 mg	
Prevenција moždanog udara nakon-PCI (sa istovremenom atriјalnom fibrilacijom) ^g		
	Standardna doza	Komentari/redukcija doze
Apixaban	Potrebno je da se utvrdi (čekaju se rezultati AUGUSTUS studije)	
Dabigatran ¹⁴¹	150 mg 2xdnevno or 110 mg 2xdnevno	b Clopidogrel ili Ticagrelor; bez redukcije doze
Edoxaban	Potrebno je da se utvrdi (čekaju se rezultati ENTRUST-AF PCI studije) ³¹⁰	
Rivaroxaban ³⁰⁸	15 mg jednom dnevno (bClopidogrel)	Redukcija doze to 10 mg jednom dnevno ako je CrCl 30–49 mL/min



Slika 12. Algoritam za kardioverziju kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom na terapiji NOAK-om u zavisnosti od dužine trajanja aritmije i prethodne antikoagulantne terapije. TOE, transezofagealna ehokardiografija

Kardioverzija pacijenta sa atrijalnom fibrilacijom koji je lečen ≥ 3 nedelje ne-vitamin K oralnim antikoagulantnim lekom

Analize iz RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroksaban) i ARISTOTLE (apiksaban) studija pokazuju da električna kardioverzija kod pacijenata lečenih NOAK-om ima tromboembolijski rizik sličan (i to jako nizak) onim pod terapijom varfarinom. Kasnije prospektivne studije sa rivaroksabanom (X-VerT), edoksabanom (ENSURE-AF) i apiksabanom (EMANATE, Ezekowitz et al., predstavljena na ESC 2017) potvrđuju nizak periproceduralni rizik od moždanog udara kod pacijenata lečenih NOAK-om u trajanju od ≥ 3 nedelje u poređenju sa varfarinom. Ove studije nisu uključile dovoljno visoke brojeve ispitanih pacijenata, kako bi se statistički dokazala pouzdana ne-inferiornost. Skupa gledano, međutim, ovi podaci ukazuju da kardioverzija bez TEE izgleda kao dovoljno bezbedna pri redovnoj i kontinuiranoj primeni NOAK-a, uz uslov da je adekvatna antikoagulantna terapija uvedena tri nedelje pre kardioverzije. S obzirom na to da za NOAK-e nije raspoloživ ni jedan koagulacioni test koji bi dao potvrdu o efikasnoj antikoagulaciji u prethodne tri nedelje, nepohodno je ispitati pacijenta o komplijansi u toku prethodnih nedelja i njegov/njen odgovor zabeležiti u dokumentaciji. U slučaju sumnje u terapijsku komplijansu, preporučuje se izvođenje TEE pregleda pre kardioverzije pod NOAK terapijom. Važno je imati na umu da je formiranje tromba u levoj pretkomori moguće uprkos adekvatnoj, dugotrajnoj oralnoj antikoagulantnoj

terapiji, bilo sa VKA ili NOAK-om. Stoga, odluka o izvođenju kardioverzije sa ili bez prethodne TEE ostaje individualna. Za ovu odluku se može uzeti u obzir individualni tromboembolijski rizik datog pacijenta, prema CHADS2 ili CHA2DS2-VASc skor: kod 1,6-2,1% terapijski antikoaguliranih pacijenata, TEE pre ablacije AF je pokazao prisustvo tromba ili trombnih masa u levom atrijumu, pri čemu rizik od postojanja tromba korelira sa CHADS2 skorom (incidenca tromba od < 0,3% kod CHADS2 0-1 pacijenata, incidenca tromba od 0,5% kod CHADS2 ≥ 2 pacijenata).

Kardioverzija atrijalne fibrilacije koja traje >48h kod pacijenta koji nije na terapiji ne-vitamin K oralnim antikoagulantnim lekom

Za slučaj kardioverzije kod pacijenta sa AF koji nije na NOAK-u, X-VerT, ENSURE-AD i EMANATE (predstavljena na ESC 2017) studije sa rivaroksabanom, edoksabanom i apiksabanom respektivno, nude bitne podatke, s obzirom da su uključile 57%, 27% i 100% pacijenata koji ranije nisu bili na oralnoj antikoagulantnoj terapiji. Strategija kardioverzije je bila ili rana (uz TEE) ili bez TEE (odložena strategija, odnosno sa tri do osam nedelja antikoagulantne terapije pre kardioverzije). Pacijenti koji ranije nisu bili na OAK terapiji su imali tendenciju ka nešto višim stopama tromboembolijskih događaja (koji nisu bili statistički značajni). Sveukupno, nije postojala značajna razlika u ishemijskim ili hemoragijskim događajima između NOAK i VKA grupa (osim niže stope ishemijskih

događaja sa apiksabanom u EMANATE studiji), niti između ranih i odloženih grupa, iako nijedna od studija nije imala dizajn studije neinferiornosti. U EMANATE studiji, oko polovine pacijenata je primilo inicijalnu "loading" dozu od 10mg (praćeno dozom od 5 mg dva puta dnevno); takođe, ovi pacijenti nisu pokazali veću sklonost ka krvarenju. Ova "loading" doza od 10 mg nije deo zvaničnog "on-label" dozvoljenog doziranja (što se može promeniti u skoroj budućnosti). Stoga, strategija pri kojoj se koristi bar jedna NOAK doza > 4h pre kardioverzije (odnosno > 2h po "loading" dozi apiksabana) je verovatno bezbedna i efikasna kod pacijenata sa AF u trajanju od > 48h, uz uslov o načinjenom TEE pregledu pre kardioverzije. Alternativno se može započeti sa antikoagulacijom NOAK-om u trajanju od najmanje tri nedelje, nakon čega se pristupa kardioverziji (bez TEE, osim ukoliko se ne radi o visokorizičnom pacijentu ili pacijentu koji je procenjen kao nekomplijantan).

Kardioverzija atrijalne fibrilacije koja traje < 48h kod pacijenta koji nije bio na antikoagulantnoj terapiji (OAC-naive patient)

Čak i kod pacijenata sa skorašnjom AF (< 48h), različite opservacione studije pokazale su niže stope incidence tromboembolijskih događaja kod primene antikoagulantne terapije u poređenju sa izbegavanjem iste, posebno kod onih pacijenata sa CHA2DS2-VASc skorom > 2 i trajanjem AF > 12h. Ni X-VerT, niti ENSURE-AF studije nisu pružile podatke o tome da li je primena bar jedne doze NOAK-a podesna strategija kod pacijenata sa trajanjem AF od < 48 h, koji se za sada podvrgavaju kardioverziji posle jedne doze LMWH (sa nastavljanjem antikoagulacije tokom > 4 nedelje). Neki od tih pacijenata bili su uključeni u EMANATE studiju, ali se još uvek čeka na objavljivanje konačnih rezultata, a rezultati pojedinačnih podgrupa još uvek nisu poznati. U odsustvu podataka, preporučuje se postupanje po važećim institucionalnim praksama o primeni heparina/LMWH, sa ili bez TEE pregleda. Imajući u vidu konzistentnu efikasnost i bezbednost primene NOAK-a kod pacijenata sa trajanjem AF > 48h, udruženih sa sličnim farmakodinamskim i farmakokinetičkim svojstvima NOAK i LMWH, korišćenje jedne doze NOAK-a (2)-4 h pre kardioverzije (kao zamenu za LMWH) može biti opravdano kod pacijenata sa AF u trajanju od < 48h, bez TEE pregleda. Ipak, kod visokorizičnih pacijenata (dakle, kod onih sa CHA2DS2-VASc > 4) ili kod onih kod kojih postoji bilo kakva sumnja o trenutku javljanja AF, preporučuje se ili TEE strategija, ili strategija sa dužim trajanjem antikoagulacije (najmanje 3 nedelje pre kardioverzije). Bitno je napomenuti da granična vrednost od 48h nije **binarna**, **te** da je kardioverzija u slučajevima trajanja AF čak i kraćim od tog perioda nosi povećan rizik od moždanog udara (npr. kardioverzija posle 12-48 h nasuprot < 12h).

Trajanje antikoagulantne terapije posle kardioverzije

Dugotrajno zbrinjavanje pacijenata posle kardioverzije zavisi od pacijentovog individualnog CHA2DS2-VASc

skora. Prema važećim preporukama, muškarci sa CHA2DS2-VASc skorom > 2 i žene sa skorom > 3 zahtevaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju, nezavisno od "uspešnosti" kardioverzije. Ovo se takođe odnosi i na AF sa jasnim "okidačem", uključujući tu i plućnu emboliju, sepsu ili veliku hirurgiju, mada okidajući faktor ne negira već postojeće strukturne ili vaskularne faktore koji su povezani sa većim tromboembolijskim rizikom. Za AF u trajanju od > 48 h i niskim CHA2DS2-VASc skorom (0 za muškarce, 1 za žene), neophodno je nastavljavanje antikoagulantne terapije u trajanju od 4 nedelje po kardioverziji. Nasuprot tome, u ovom trenutku nije definisano koliko dugo - i da li je uopšte - neophodno da pacijenti budu antikoagulirani, ukoliko je trajanje AF kratko (posebno kada je to < 12 h), s obzirom na to da AF i/ili kardioverzija mogu doprineti disfunkciji atrijalne mehanike i/ili endotela u sledećim satima ili danima.

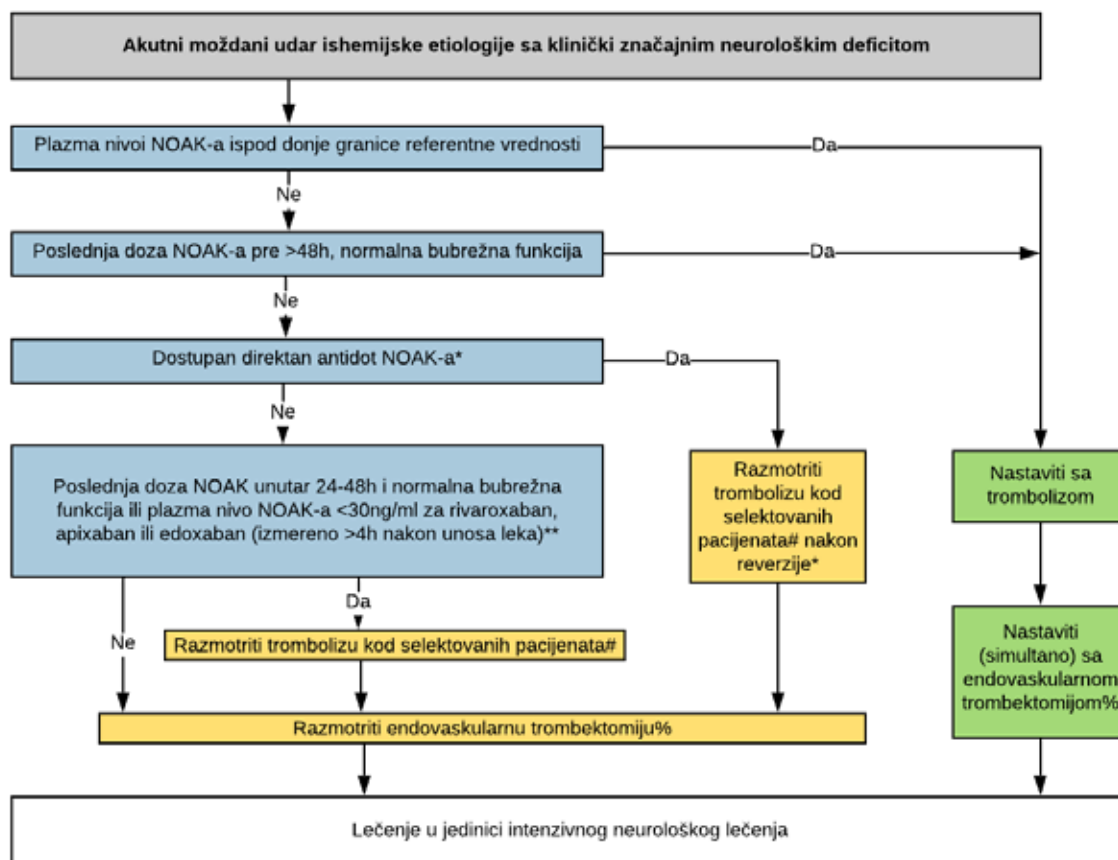
Zbrinjavanje pacijenta sa dokazanim trombom u aurikuli levog atrijuma

Pacijente kod kojih se TEE pregledom dokaže postojanje tromba u levom atrijumu ne bi trebalo podvrgavati kardioverziji. Podaci iz opservacionih i prospektivnih studija nisu pokazali razlike u incidencama postojanja tromba kod pacijenata lečenih NOAK-om ili VKA. Ne postoje sveobuhvatni konkretni podaci o parametrima praćenja u pogledu najpogodnije strategije za lečenje tromba u levoj pretkomori, korišćenjem bilo koje forme antikoagulanasa. Ranije se standardna terapija bazirala na terapiji VKA sa temeljnim praćenjem pacijenta i monitoringom vrednosti INR-a do rezolucije tromba (sa "bridging" heparinskom terapijom ukoliko je to neophodno).

Skorašnja prospektivna X-TRA studija pokazala je stepen rezolucije tromba od 41,5% (22/53 pacijenta) sa standardnom dozom rivaroksabana (20mg/dan) - što se poredi sa podacima iz CLOT-AF retrospektivnog registra podataka, gde je rezolucija tromba u levoj pretkomori viđena kod 60/96 pacijenata (62,5%) lečenih heparin/varfarin terapijom. Slično, u EMANATE studiji je stopa rezolucije tromba slična kod pacijenata lečenih apiksabanom (52%, 12/23) i onih lečenih konvencionalnom terapijom (56%, 10/18, Ezekowitz et al., predstavljeno na ESC 2017). Pojedinačni prikazi slučajeva su takođe raspoloživi za ostale NOAK; RELATED AF studija (sa dabigatranom; NCT02256683) je još uvek u toku. Skupa, ovi podaci govore u prilog tome da korišćenje NOAK-a u cilju rezolucije tromba u levoj pretkomori može biti terapijska opcija (najznačajniji dostupni podaci su za rivaroksaban i apiksaban), posebno kod pacijenata koji ne tolerišu dobro VKA ili kod kojih nije moguće postići adekvatnu kontrolu INR-a.

17. Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom koji se prezentuju akutnim moždanim udarom dok su na terapiji ne-vitamin K oralnim antikoagulantnim lekom

Prema kontrolisanim kliničkim studijama, incidenca ishemijskog moždanog udara kod pacijenata sa AF, uprkos antikoagulantnoj terapiji, održava se na 1-2% godišnje.



Slika 13. Akutno lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara kod pacijenata na NOAK terapiji.

*Trenutno dostupan samo za dabigatran (idarucizumab). #Primeniti sistemsku trombolizu samo u slučaju ako nema (drugih) kontraindikacija za intravensku primenu rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena. %Primeniti endovaskularnu trombektomiju samo u slučaju kada postoji okluzija ciljnog krvnog suda, a procedura je indikovana i pogodna na osnovu postojećih dokaza. **Na osnovu konsenzusa eksperata.³⁷⁰

U slučaju moždanog udara kod pacijenata sa AF lečenih NOAK, potrebno je proceniti terapijsku komplijansu. Merenje nivoa antikoagulanasa u krvi u trenutku prijema u bolnicu može imati značaja u optimizaciji sekundarne prevencije moždanog udara. Pored toga, potrebno je proceniti alternativne uzroke moždanog udara kod svakog pacijenta sa AF.

Zbrinjavanje akutne faze moždanog udara kod pacijenata sa AF lečenih NOAK

Pacijenti sa akutnim ishemijskim moždanim udarom

Prema važećim preporukama i smernicama o zvaničnom obeležavanju lekova, trombolitička terapija sa rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena (rt-PA) odobrena je za upotrebu unutar 4,5 h od početka simptoma moždanog udara, ali je ne bi trebalo primenjivati kod pacijenata koji su pod punom antikoagulacijom (dakle, INR > 1.7 kod pacijenata lečenih VKA) (Šema 13). Trombolitička terapija ne može biti ordinirana unutar 24 h od uzimanja poslednje doze NOAK, s obzirom na njihova poluvremena eliminacije u plazmi, koja mogu biti produžena u slučaju bubrežne insuficijencije (videti poglavlje 6), kod starijih pacijenata (videti poglavlje 18) i u drugim stanjima. To se ne odnosi na dabigatran, s obzirom na to da je za njega na raspolaganju brzodelujući specifični antidot - idarucizumab (videti poglavlje 11). Po

reverziji i proceni koagulacionog statusa, intravenska tromboliza unutar 4.5 h od početka simptoma umerenih do težih slučajeva moždanog udara izgleda kao podesna i bezbedna intervencija, sudeći po seriji slučajeva. U odsustvu randomizovanih studija koje pokazuju sveukupnu efikasnost i bezbednost ovog pristupa, nalaženje ravnoteže između očekivane koristi nasuprot rizicima tog pristupa je od neprocenjivog značaja. Još uvek je neophodno utvrditi da li će isti pristup biti bezbedan i efikasan i za Xa-inhibitore, u trenutku kada andeksanet alfa bude dostupan. Objavljene serije slučajeva ukazuju na to da primena rt-PA može takođe biti bezbedna kod pacijenata sa niskim koncentracijama NOAK-a u plazmi. Uprkos skorašnjem napretku, pouzdani i senzitivni, brzi ("point-of-care") testovi za pojedinačne NOAK još uvek nisu univerzalno dostupni. Međutim, korišćenje rt-PA može biti razmotreno kod izabranih pacijenata na terapiji NOAK, u slučajevima gde je brza i NOAK-specifična procena koagulacije (videti poglavlje 7) dostupna bez značajnog odlaganja, te ukazuje na koncentraciju <30 ng/mL rivaroksabana, apiksabana ili edoksabana (ukoliko se merenje vrši više od 4 h po davanju leka), što je referentni opseg baziran samo na ekspertskom konsenzusu. Kako se još uvek čeka na kliničke studije za procenu efikasnosti i bezbednosti ove strategije, ukazujemo na neophodnost implementacije jednostavnih "point-of-care" testova u hitnim slučajevima. Sa druge strane, korišćenje

trombolitičke terapije u slučajevima gde postoji sumnja u antikoagulacioni status (npr. kod pacijenata sa AF sa afazijom, nepoznato vreme uzimanja poslednje NOAK doze, nemogućnost brze procene nivoa leka u plazmi) ne može biti preporučena. Dokazana je korist endovaskularne trombektomije do 7,3 h od početka simptoma moždanog udara kod odabranih pacijenata koji nisu antikoagulirani, a koji se prezentuju distalnom okluzijom unutrašnje karotidne arterije ili proksimalne srednje cerebralne arterije. Uzgred, endovaskularna trombektomija takođe može biti od koristi kod malog broja odabranih pacijenata sa distalnom okluzijom unutrašnje karotidne arterije ili proksimalne srednje cerebralne arterije i povoljnim stepenom poremećaja perfuzionog odnosa (prema DEFUSE ili DOWN studiji) unutar 6, do čak 24 h od poslednjeg viđenog normalnog nalaza. Evropska organizacija za moždani udar trenutno navodi korišćenje endovaskularne trombektomije kao "opciju prve linije terapije" za pacijente kod kojih postoji kontraindikacija za intravensku trombolizu, dok vodiči AHA u ovom pogledu ne pružaju posebne preporuke. Iako su studije iz kojih se ove preporuke izdvajaju isključile ili bitno ograničile broj pacijenata na terapiji VKA ili NOAK, ipak se izdvaja mala količina podataka koja ukazuje na to da endovaskularna trombektomija može takođe biti bezbedna i kod takvih pacijenata. Značajno je napomenuti važnost uzimanja u obzir potencijalnog uticaja trenutne antikoagulantne terapije na rizik od krvarenja povezanog sa reperfuzijom, kao i upoređan visok stepen asimptomatske hemoragijske transformacije koja je uočena u prospektivnom registru u kojem je uključeno 28 pacijenata na terapiji NOAK, a koji su bili podvrgnuti mehaničkoj rekanalizaciji. Neophodni su dalji prospektivni podaci.

Pacijenti sa akutnim intrakranijalnim krvarenjem

Oko dve trećine svih intrakranijalnih krvarenja (IKK) povezanih sa NOAK su intracerebralna, a oko trećina svih IKK su subduralna krvarenja. Prema meta-analizi kako retrospektivnih, tako i prospektivnih studija, pacijenti sa intracerebralnim krvarenjima na terapiji NOAK (bez korišćenja idarucizumaba kao specifičnog antidota za dabigatran) imali su istu nepovoljnu prognozu kao i pacijenti na VKA, dok je skorija i mnogo obimnija analiza "Get With the Guidelines-Stroke" programa ukazala na povoljnije ishode kod primene NOAK-a u odnosu na VKA. Potreban je pregled od strane neurologa/specijaliste za moždani udar za sve pacijente koji se prezentuju intrakranijalnim krvarenjem tokom terapije NOAK-om, uz zahtev za neurohiruršku konsultaciju. Preporuke za lečenje IKK pod oralnim antikoagulantima su objavljene, ali je nivo dokaza za IKK povezane sa NOAK nizak. Po analogiji sa pacijentima sa akutnim IKK lečenih varfarinom, obustavljanje leka, urgentna kontrola krvnog pritiska i brza korekcija koagulacionog statusa (videti i poglavlje 11) je neophodna, kako bi se ograničilo uvećanje hematoma kod pacijenata na terapiji NOAK. Još uvek ne postoji jasan stav o značaju koncentrata protrombinskog kompleksa kod IKK povezanog sa upotrebom NOAK, s obzirom na to da retrospektivne multicentrične studije

nisu pokazale povoljan efekat na uvećanje hematoma. Za IKK povezano sa dabigatranom, moguća je reverzija intravenskom infuzijom idarucizumaba (videti poglavlje 11). Prema prijavljenoj seriji slučajeva, uvećanje hematoma je primećeno kod dva od dvanaest pacijenata koji su primili idarucizumab na prijemu u bolnicu. Uprkos važećim preporukama, efikasnost ovakve strategije reverzije je nejasna i potrebna je njena dalja procena u kliničkim studijama.

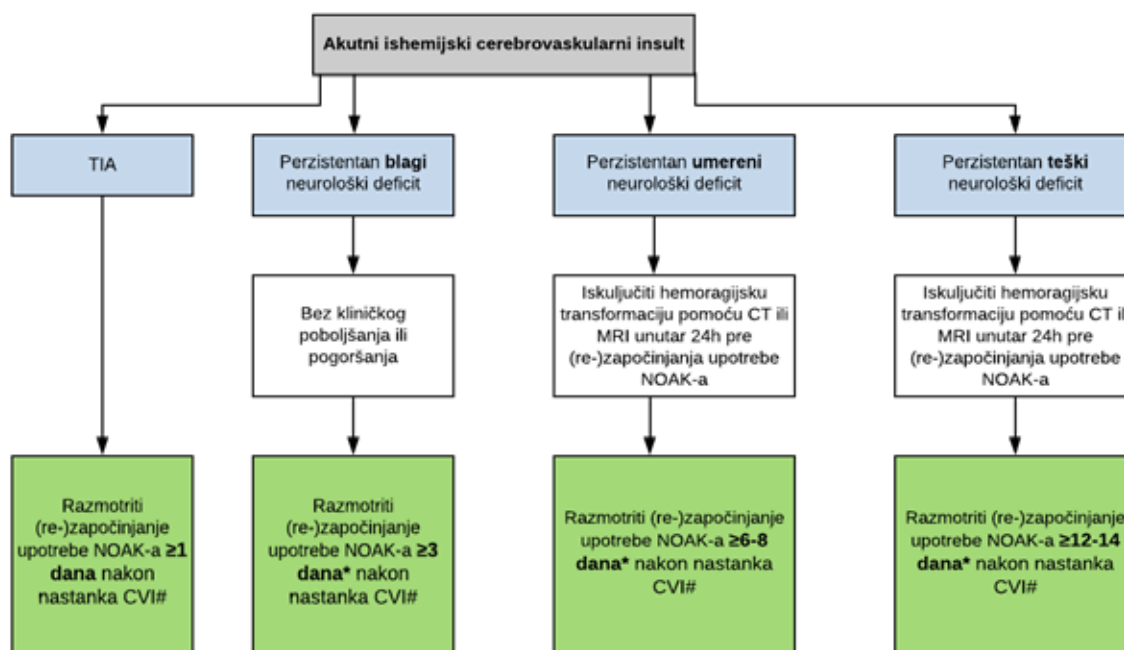
Zbrinjavanje u postakutnoj fazi

Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom po ishemijskom moždanom udaru

Nedostaju dokazi iz randomizovanih kontrolisanih studija koji bi davali prednost jednom NOAK-u u odnosu na drugi, ili sugerisali prelazak sa jednog NOAK-a na drugi kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom pod terapijom NOAK u ličnoj anamnezi (Šema 14). Adekvatno doziranje, kao i osobenosti pacijentovog stanja predstavljaju aktuelne nedoumice. Nedostaje značajna količina podataka iz studija o vremenu ponovnog uspostavljanja oralne antikoagulantne terapije korišćenjem NOAK posle tranzitornog ishemijskog udara (TIA) ili moždanog udara kod pacijenata sa AF, s obzirom na činjenicu da su iz studija u III fazi isključeni pacijenti unutar 7-30 dana od moždanog udara. Stoga se važeće preporuke baziraju na ekspertskom konsenzusu, te da NOAK treba (ponovo) uvesti u terapiju po analogiji sa VKA. Preporuke o (ponovnom) započinjanju oralne antikoagulacije po ishemijskom moždanom udaru moraju da ukažu na to da rizik od (rekurentnog) moždanog udara nadmašuje onaj od sekundarne hemoragijske transformacije (Šema 14). Kako se navodi u važećim ESC preporukama, oralna antikoagulacija NOAK-om može biti nastavljena (u skladu sa proskripcijom i obeležavanjem leka) ili započeta jedan dan po tranzitornom ishemijskom udaru (TIA) i isključivanjem mogućnosti IKK imidžingom. Ukoliko se očekuje da veličina moždanog udara doprinese značajnom uvećanju rizika od sekundarne hemoragijske transformacije kod pacijenata sa blagim moždanim udarom, oralnu antikoagulaciju je moguće započeti > 3 dana od ishemijskog moždanog udara. Kod pacijenata sa umerenim moždanim udarom, antikoagulaciju je moguće započeti > 6-8 dana, a kod pacijenata sa teškim moždanim udarom > 12-14 dana, po isključivanju sekundarne hemoragijske transformacije korišćenjem ponovljenog moždanog imidžinga [kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili magnetnorezonantnim imidžingom (MRI)]. Kako NOAK imaju brz početak dejstva, a time povezan i rizik od krvarenja, "bridging" terapija heparinom (LMWH ili UFH) nije preporučljiva. Štaviše, meta-analiza pokazuje da je korišćenje parenteralnih antikoagulanasa unutar 7-14 dana posle ishemijskog moždanog udara povezano sa značajnim povećanjem broja simptomatskih IKK.

Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom sa ishemijskim moždanim i konkomitantnom aterosklerozom

Pored (dobro tolerisane) terapije statinom, vremenski ograničeno dodavanje aspirina NOAK-u može biti razmotreno kod odabranih pacijenata, ukoliko postoji sumnja na postojeće oboljenje velikih krvnih sudova, a rizik od



Slika 14. (Re-) inicijacija antikoagulantne terapije nakon tranzitnog ishemijskog ataka/moždanog udara. (Re-) startovati samo u slučaju odsustva kontraindikacija i ako veličina udara ne povećava značajno rizik sekundarne hemoragijske transformacije. *Razmotriti kraći period pauze do započinjanja NOAK-a ukoliko postoji visok rizik ponovnog moždanog udara (npr tromb u aurikuli leve pretkomore) i ukoliko nema hemoragijske transformacije na kontrastnim snimcima mozga (kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca). Razmotriti duže odlaganje započinjanja NOAK-a na osnovu preporuka zvaničnih Smernica za atrijalnu fibrilaciju Evropskog Udruženja Kardiologa (ESC) 2016. #Bez sigurnih dokaza: Razmotriti inkluziju pacijenta u nekoj od tekućih studija.

krvarenja označen kao komparativno nizak. Ipak, nedostaju dokazi za oba pristupa, te su potrebna dalja istraživanja. Pacijenti sa AF i postojećom aterosklerozom karotidne arterije uz asimptomatsku stenozu unutrašnje karotidne arterije bi trebalo zbrinuti statinom i oralnim antikoagulantom, bez potrebe za dodatnom antiagregacionom terapijom, slično pristupu kod stabilne koronarne bolesti (videti poglavlje 14). Pacijenti sa akutnim moždanim udarom sa AF i "simptomatskom" karotidnom stenozom visokog stepena bi trebalo uputiti na karotidnu endarterektomiju, imajući u vidu da bi stentiranje karotidne arterije zahtevalo dvojni antiagregacionu terapiju uz antikoagulantnu terapiju, sa sledstvenim višim rizikom od značajnog krvarenja. Kod pacijenata koji se podvrgavaju endarterektomiji, aspirin se preporučuje pre i nekoliko dana nakon hirurgije. Aspirin bi trebalo obustaviti po (ponovnom) uspostavljanju oralne antikoagulacije.

Pacijenti posle intrakranijalnog krvarenja

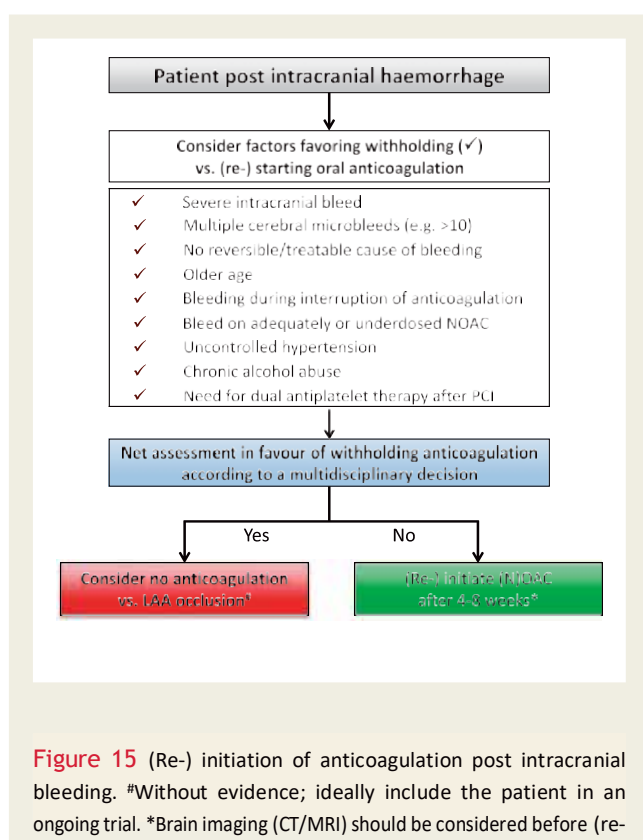
Pored svoje osnovne prognoze, IKK je u prisustvu AF takođe povezano za kasnijim ishemijskim moždanim udarom i mortalitetom, delom zbog ukidanja antikoagulacije po IKK (Šema 15). Vodiči zasnovani na dokazima u pogledu korišćenja NOAK kod pacijenata sa AF nakon IKK nisu dostupni. Podatak o spontanom IKK u ličnoj anamnezi predstavlja kontraindikaciju za antikoagulaciju po važećem obeležavanju VKA i NOAK lekova, uz izuzetak u slučajevima gde se uzrok krvarenja (kao što je nekontrolisana hipertenzija, aneurizma ili arteriovenska malformacija, ili medikalna "trostruka" terapija) uspešno reguliše.

Skorašnja meta-analiza opservacionih studija pokazuje da ponovno započinjanje VKA (ali ne i antiagregacione terapije) donosi značajno nižu stopu rizika od rekurentnog IKK. Ipak, mora se uzeti u obzir pristrasnost pri objavljivanju, kao i pristrasnost izbora. U nedostatku randomizovanih kontrolisanih studija, razmatranje "od slučaja do slučaja" je neophodno za donošenje odluke o ponovnom uvođenju antikoagulacije kod bilo kog pacijenta koji je već podlegao IKK povezanom sa antikoagulacijom (Šema 15). Adekvatna kontrola vrednosti krvnog pritiska je on neprocenljivog značaja kod svih pacijenata posle IKK. Plasiranje okludera u aurikulu levog atrijuma može biti razmotreno kao potencijalna zamena za dugotrajnu antikoagulaciju kod pacijenata sa AF posle IKK. Međutim, ova strategija ipak zahteva period antiagregacione terapije posle plasiranja okludera, što takođe nosi rizik od IKK. Bezbednost i efikasnost kratkotrajne antiagregacione terapije (ili potpunog izostavljanja antiagregacione terapije) nije poznata. Uopšte gledano, dokazi iz randomizovanih kontrolisanih studija za okluziju aurikule leve pretkomore posle IKK povezanog za oralnom antikoagulantnom terapijom nedostaju, zbog čega bi, u najboljem slučaju, lečenje ovakvih pacijenata trebalo sprovoditi unutar sprovođenja randomizovane studije, čime bi se doprinelo dokazima.

Pacijenti posle intracerebralnog krvarenja

Po analogiji sa zbrinjavanjem intracerebralnog krvarenja povezanog sa VKA, NOAK mogu biti ponovo uvedeni u terapiju 4-8 nedelja posle intracerebralnog krvarenja, ukoliko se proceni da je rizik od kardioembolijskog

moždanog udara viši, a rizik od rekurentnog IKK niži. U praksi su, ipak, isti faktori rizika (uključujući starost, hipertenziju i raniji moždani udar) prediktivni za ishemijski moždani udar, kao i za rekurentno intracerebralno krvarenje. Argumente za nenastavljanje ili započinjanje antikoagulacije kod pacijenata sa intracerebralnim krvarenjem sa AF bi trebalo individualno proceniti (Šema 15). Pacijenti sa (verovatnom) cerebralnom amiloidnom angiopatijom imaju veoma visok rizik rekurentnog IKK, te stoga ne bi trebalo da budu antikoagulirani. Da li je neophodno izbegavanje dugotrajne antikoagulacije posle lobarnog krvarenja, što je važeći stav AHA vodiča, trenutno je predmet rasprave, s obzirom na to da skorajša meta-analiza tri retrospektivne studije ukazuje na smanjen mortalitet i povoljni funkcionalni ishod posle uspostavljanja oralne antikoagulacije po intracerebralnom krvarenju, bez obzira na lokalizaciju hematoma.



Pacijenti posle subarahnoidnog krvarenja

Malo je dokaza koji bi navodili ponovno uspostavljanje oralne antikoagulantne terapije kod pacijenata sa AF posle subarahnoidnog krvarenja. Neophodna je temeljna angiografska procena i lečenje postojeće aneurizme ili arteriovenske malformacije. Štaviše, neurološka/neurohirurška procena u pogledu budućeg rizika od ponovnog krvarenja je ključna za poređenje rizika i koristi od ponovnog uspostavljanja OAK terapije u ovakvim slučajevima. U slučajevima subarahnoidne hemoragije kod pacijenata sa AF koji uzimaju NOAK, a u odsustvu rešive etiologije, smatra se da je smislenije ne uvesti ponovnu OAK terapiju. Uprkos nedostatku podataka, treba razmotriti zatvaranje aurikule leve pretkomore, najbolje u sklopu randomizovane studije.

Pacijenti posle epiduralnog ili subduralnog krvarenja
Iako precizni podaci ne postoje, izgleda da je bezbedno započeti ili ponovo uvesti antikoagulaciju oko 4 nedelje posle (hirurške evakuacije) traumatskog epiduralnog ili subduralnog hematoma, ukoliko ne postoji podatak o trenutnoj (hroničnoj) zloupotrebi alkohola, odnosno ukoliko ne postoji značajan rizik od pada pacijenta (videti poglavlje 18). Adekvatno doziran NOAK ili nepostojanje antikoagulacije u slučaju netraumatskog epiduralnog ili subduralnog hematoma ne ide u prilog (ponovnom) uvođenju oralne antikoagulantne terapije. U zavisnosti od kliničke prezentacije i ekstenzije hematoma, moždani imidžing (korišćenjem CT ili MRI) je preporučeno pre (ponovnog) započinjanja OAK terapije.

18. NOAK u posebnim slučajevima

18.1. Ne-vitamin K oralni antikoagulantni lekovi kod krhkih i starijih pacijenata

Pacijent star >_75 godina

Incidenca AF raste postepeno svakom dekadom života. Prevencija moždanog udara kod starijih pacijenata sa AF je važna, jer se rizik od moždanog značajno povećava srazmerno godinama. Ipak, OAK ostaju nedovoljno korišćeni kod viših starosnih grupa. Stariji ljudi sa AF imaju bolje izgleda na OAK terapiji nego bez nje, kao i sa NOAK nego sa VKA. Sve studije NOAK terapije u AF uključuju i značajnu populaciju starijih ljudi (koji se definišu kao oni >_75 godina), i predstavljaju od 31% do 43% ispitanih u pojedinačnim studijama, što obuhvata preko 27.000 starijih pacijenata kod kojih su NOAK ispitivani. Meta-analize podataka iz studija NOAK ne ukazuju na uticaj godina života na bezbednost i efikasnost. Od značaja je i da je viši apsolutni rizik rezultovao većem smanjenju apsolutnog rizika korišćenjem NOAK-a umesto VKA kod ovih starijih pacijenata, što vodi manjem broju pacijenata koje je potrebno lečiti (NNT) u poređenju sa mlađim pacijentima.

Kod starijih pacijenata se primećuje veća stopa krvarenja, mada se uviđen obrazac krvarenja (manje intrakranijalnih i više GI krvarenja) ne razlikuje među NOAK i VKA. Mada se IKK održava na niskim stopama sa svim NOAK agensima u poređenju sa VKA, rezultati pojedinačnih studija ukazuju na heterogenost interakcije između godina i ishoda krvarenja. Postoji značajna interakcija između godina i većeg broja značajnog ekstrakranijalnog krvarenja pri primeni obe doze dabigatrana. Sa druge strane, nije uviđena značajna interakcija godina sa stopama značajnog ekstrakranijalnog krvarenja sa apiksabanom, edoksabanom ili rivaroksabanom, u poređenju sa sveukupnim rezultatima studija. Od značaja je i da se određeni komorbiditeti (posebno bubrežna insuficijencija, videti poglavlje 6) češće javljaju kod starijih pacijenata, te da je tu činjenicu potrebno uzeti u obzir pri izboru NOAK-a u pojedinačnom slučaju. Od interesa je i studija koja je trenutno u toku, a istražuje niskodozni edoksaban u zbrinjavanju starijih japanskih pacijenata sa atrijskom fibrilacijom koji nisu pogodni za standardnu oralnu antikoagulantnu terapiju (ELDERCARE-AF).

Krhkost i padovi

Krhkost (engl. frailty) i pred-krhka stanja su sve češća starenjem i zahtevaju poseban obzir prema odnosu rizika naprema koristi pri korišćenju OAK. Krhkost se definiše kao normiran jedinstven fenotip, odnosno kliničkim sudom o deficitima u funkciji na skali krhkosti (Tabela 14). Između ostalog, krhkost predstavlja rizik za rapidno propadanje bubrežne funkcije (videti poglavlje 6) i rizik od padova. Osobe starije od 65 godina, koje žive u opštoj zajednici, imaju rizik od padova 1-2% godišnje; samo 5% padova, međutim, dovodi do fraktura i hospitalizacije. Padovi, a pre svega rizik za subduralno krvarenje se obično smatraju od strane lekara kontraindikacijom za OAK. Iako u slučajevima teške krhkosti sa nezadovoljavajućim fizičkim funkcionisanjem i ograničenim očekivanjem trajanja života može postojati ograničena korist od OAK, Markovljev analitički model odluke je ukazao na to da bi pacijent na VKA morao da padne 295 puta kako bi rizik od subduralnog hematoma nadmašio korist antikoagulacije. Imajući u vidu pak niži rizik za subduralno krvarenje u poređenju sa korišćenjem VKA, ovaj "broj pacijenata koji je potrebno da padne" bio bi još viši pri korišćenju NOAK. Rizik od padova se može proceniti korišćenjem ili jednostavnih ili sofisticiranijih metoda (Tabela 15). Poređenje efekta NOAK u odnosu na VKA kod pacijenata koji su pod rizikom od padova je posebno analiziran u dve NOAC studije (prospektivno definisane u ENGAGE-AG TIMI 48, retrospektivno u ARISTOTLE). Terapijski efekat odgovarajućeg NOAK-a je bio konzistentan kod svih pacijenata, kako onih sa povećanim rizikom od padova, tako i kod onih bez njega. Međutim, veći apsolutni rizik događaja kod pacijenata sa povećanim rizikom od padova rezultovao je većem apsolutnom smanjenju rizika u poređenju sa VKA, sa posledično manjim brojem pacijenata koje je potrebno lečiti (NNT) u poređenju sa onima koji nisu pod povećanim rizikom od padova. Sumirano, krhkost sama po sebi ne bi trebalo da predstavlja isključujući kriterijum za antikoagulaciju, s obzirom na to da su krhki i stariji pacijenti pod povišenim rizikom od moždanog udara, te je kod njih dokazana korist OAK terapije. Viša korist NOAK u odnosu na VKA je u ovoj populaciji pokazana za edoksaban i apiksaban. U cilju poboljšanja pristupa, svim pacijentima sa padovima na OAK treba obezbediti konsultaciju relevantne službe za padove u cilju multidisciplinarnе procene dijagnoze i rizika, zbrinjavanja izlečive patologije i/ili propisivanje intervencija (npr. programa vežbi, procene kućnog okruženja i sl.) u cilju smanjenja rizika od novih padova.

Demencija i antikoagulacija

Demencija je česta kod starijih starosnih grupa. Moždani udar je kod pacijenata sa demencijom vrlo značajan događaj, sa višim rizikom od kognitivnog i funkcionalnog pogoršanja, gubitka samostalnosti, odnosno potrebe za institucionalizacijom u odnosu na pacijente koji ne boluju od demencije. Zapravo, atriјalna fibrilacija je sama po sebi faktor rizika za demenciju i postoje ohrabrujući dokazi da upotreba OAK može smanjiti rizik od demencije kod pacijenata sa AF. Ipak, demencija zahteva posebno razmatranje kada se razmatra antikoagulacija, posebno u pogledu sposobnosti pacijenta za donošenje

odluka, izboru leka i osiguravanju bezbedne terapijske komplijanse. Bitno je ne posmatrati demenciju kao opštu kontraindikaciju za antikoagulaciju, posebno ukoliko je sa stanovišta logistike ona dobro vođena. Svim pacijentima sa demencijom je potrebno pažljivo proceniti sposobnost za razumevanje i donošenje odluke o korišćenju OAK u AF, uz pružanje indikativnog rizika od mogućeg udara i krvarenja. U slučajevima kada pacijent za to ne poseduje dovoljan kapacitet, može biti svrsishodno da lekar preporuči terapiju baziranu na principu "najboljeg medicinskog interesa", uz saglasnost najbližeg srodnika pacijenta.

Komplijansa uzimanju OAK je od velikog značaja u demenciji. Lekovi koji se uzimaju jednom dnevno, kutije sa nedeljnom količinom tableta ili podsetnici na blister pakovanjima mogu biti od pomoći. Paradoksalno, činjenica da druge osobe preuzimaju brigu o davanju lekova pacijentima sa demencijom može biti garancija bolje komplijanse. Potrebno je istražiti moguće prednosti elektronskog monitoringa, čak i telemonitoringa u ovoj populaciji.

18.2. Gojaznost i niska telesna masa

Gojaznost

SZO definiše prekomernu telesnu masu i gojaznost kao indeks telesne mase (engl. body mass index, BMI) veći od 25, odnosno 30 kg/m². Incidenca gojaznosti se utrostručila od 1975. godine. 650 miliona odraslih (13,1% svetske populacije) je u 2016. označeno kao gojazno. Između ostalog, gojaznost takođe povećava rizik od atriјalne fibrilacije i rekurencije atriјalne fibrilacije posle uspešne ablacije. Kao takav, gubitak telesne težine je integralni deo multidisciplinarnog pristupa lečenju pacijenata sa AF i gojaznošću. Gojaznost utiče na farmakokinetiku lekova, uključujući i volumen distribucije (pre svega lipofilnih lekova), kao i na klirens lekova. Zaista, pokazano je da su bubrežni protok krvi i klirens kreatinina povećani u gojaznosti, što može povećati eliminaciju OAK. Određeni broj studija VKA je pokazao da su gojaznim pacijentima potrebne više doze i duži periodi uvođenja za dostizanje terapijskih vrednosti INR-a. Studije dabigatrana nisu uključivale veoma gojazne pacijente. Farmakokinetički podaci za rivaroksaban i apiksaban su inicijalno pokazali promene zavisne od telesne mase, i to na volumen distribucije i poluživote u različitim težinskim opsezima; ipak, čini se da je mala verovatnoća da su ovi podaci od kliničkog značaja. Podaci iz studija sa edoksabanom ukazuju na to da niska telesna masa može biti faktor u smanjenju klirensa leka, te da bi obrnuta situacija takođe izgledala verovatno. Ispoljena je zabrinutost za pouzdanost antikoagulantnog efekta NOAK kod gojaznih pacijenata. Telesna masa nije bila kriterijum ekskluzije ni u jednoj studiji NOAK kod pacijenata sa AF ili VTE. Međutim, prikazi slučajeva ukazuju na slučajeve terapijskog neuspeha sa niskim serumskim nivoima dabigatrana u slučajevima teške gojaznosti (BMI > 40 kg/m²). Apiksaban nije pokazao razliku u efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata sa <60kg nasuprot onih sa >60kg, ali su pacijenti sa BMI > 30m² pokazivali trend ka boljim ishodima u poređenju sa ostatkom ispitivanih

ostatkom kohorte u studiji. Kao takvima, ovim lekovima se može dati prednost za pacijente sa <60 kg. Dabigatran je proučavan *post hoc* kod pacijenata sa niskim indeksom telesne mase (<50 kg) sa konzistentnom efikasnošću i bezbednošću u poređenju sa ostatkom kohorte u studiji. Ipak, opservacione studije su pokazale da nizak BMI ($<23,9$ kg/m²) može kod dabigatrana biti nezavisan prediktor hemoragijskih događaja. Osim toga, često pridružena bubrežna insuficijencija može činiti dabigatran manje poželjnom opcijom kod pothranjenih pacijenata. Takođe, rivaroksaban je pokazao sličnu efikasnost i bezbednost u eksplorativnoj analizi niže telesne mase, iako su poređeni samo pacijenti sa <70 kg sa onima sa >70 kg. Ne postoje podaci o ishodu za pacijente sa <60 kg ili <50 kg za pacijente na punoj dozi rivaroksabana za AF. Teško pothranjeni pacijenti (<50 kg) su bili vidno slabije zastupljeni u velikim studijama ishoda. Iz tog razloga su podaci za ove pacijente ograničeni, čak i za NOAK kojima je doza smanjivana u odnosu na telesnu masu (apiksaban i edoksaban). Treba napomenuti da kod pothranjenih pacijenata postoji više krvarenja pri terapiji VKA. Ukoliko je kod ovih pacijenata potrebna terapija NOAK-om, treba razmotriti pristup sa merenjem nivoa leka, kako bi se uvidela akumulacija leka. Ipak, nije moguće dati preporuke zasnovane na dokazima u pogledu (daljih) smanjivanja doza u tim slučajevima.

18.3. Žene u reproduktivnom dobu

Svaku upotrebu OAK kod žena u reproduktivnom dobu treba pažljivo razmotriti i obezbediti odgovarajući test za isključivanje mogućnosti trudnoće, odnosno savetovanje o kontracepciji pre započinjanja terapije bilo kojim agensom. Abnormalno uterino krvarenje (AUK; ranije zvano menoragija) dešava se kod 9-14% opšte ženske populacije u reproduktivnom dobu, a ono može biti pogoršano oralnim antikoagulantima. U skorašnjoj seriji slučajeva korišćenja NOAK u lečenju akutne VTE kod žena u reproduktivnom dobu, rivaroksaban je bio povezan sa produženim (>8 dana) menstrualnim krvarenjem (27% naprema 8,3%, $P=0,017$), povećanom potrebom za medikalnom ili hirurškom intervencijom povezanom sa menoragijom (25% naprema 7,7%, $P=0,032$) i značajnijim prilagođavanjima antikoagulantne terapije (15% naprema 1,9%, $P=0,031$) u poređenju sa VKA. Sličan trend ka povećanom AUK prijavljen je i za rivaroksaban u poređenju sa enoksaparinom. Podaci iz registra ukazuju na 32% incidencu AUK kod žena na terapiji Xa inhibitorom u reproduktivnom dobu ($n=178$). Većina slučajeva je uspešno zbrinuta promenom hormonske ili antikoagulantne terapije, uključujući i privremeno ili potpuno obustavljanje leka inhibitora faktora Xa. Neki autori su izrazili bojazan zbog nedostatka čvrstih podataka o korišćenju NOAK u ovoj populaciji sa AF. Svakako, žene je potrebno savetovati o riziku od povećanog menstrualnog krvarenja tokom terapije NOAK-om, te pomno pratiti tokom prvih nekoliko ciklusa nakon započinjanja terapije NOAK-om. Za sve slučajeve AUB na OAK terapiji potrebna je ginekološka procena u cilju otkrivanja postojećih strukturnih problema i nalaženja mogućnosti za lokalnu hormonsku terapiju i/ili hiruršku proceduru, kako bi se smanjio rizik od rekurentnog AUK. Važno je

napomenuti da su NOAK kontraindikovani u trudnoći, kao i tokom dojenja.

18.4. Ne-vitamin K oralni antikoagulantni lekovi kod sportista

AF je najčešća aritmija kod sportista, a poznato je da su atletičari skloniji AF. Dodatni faktori rizika za moždani udar su verovatno retki u ovoj populaciji; ipak, stariji pojedinci su sve više uključeni u takmičarske i/ili napore sportske aktivnosti.

Ukoliko je CHA₂DS₂-VASc skor $>_1$ kod muškaraca i $>_2$ kod žena, u takvim slučajevima je verovatno potrebna antikoagulacija po sadašnjim preporukama. Uobičajena preporuka sportistima na OAK zbog VTE je da izbegavaju kontaktne sportove dok su na terapiji, a postoji malo objavljenih dokaza o korišćenju NOAK za AF u takvim populacijama. Korišćenje agensa koji se dozira jednom dnevno može biti poželjnije, sa uzimanjem leka u večernjim časovima, kako bi se izbegli visoki nivoi leka tokom samog vežbanja, ali ne postoje podaci o ishodima da podrže ovaj stav. Sve sportiste koji se prezentuju lekaru zbog AF je potrebno kompletno kardiološki ispitati.

18.5. Epilepsija

Prijavljeni rizik od epileptičnog napada za sve pacijente posle moždanog udara iznosi $>5\%$. Rizik od novog neprovociranog epileptičnog napada posle prvog neprovociranog napada nakon moždanog udara iznosi oko 65% unutar 10 godina. OAK predstavlja poseban rizik za pacijente sa epilepsijom zbog rizika od povrede tokom napada (sa ili bez pada). Većina napada kod starijih ljudi ili pacijenata posle moždanog udara je fokalna po nastanku. Ipak, pacijenti kod kojih se jave retki generalizovani atonični napadi su posebno podložni povredama glave i zagrizanju jezika u toničnoj komponenti generalizovanog napada. Antiepileptički lekovi imaju uticaj na antikoagulaciju putem različitih potencijalnih interakcija (Tabela 5). Određeni broj antiepileptičkih lekova takođe može izazivati trombocitopeniju ili disfunkciju trombocita. Značaj ovih lek-lek interakcija je još u velikoj meri nepoznat, sa tek ponekim prikazom slučaja na raspolaganju. U slučajevima teških, značajnih interakcija, NOAK mogu biti manje poželjna opcija.

19. Antikoagulacija za pacijente sa aatrijalnom fibrilacijom koji imaju malignitet

Obim problema

Kanceri nisu retki kod starijih pacijenata, slično aatrijalnoj fibrilaciji. Jedna studija je ukazala na prevalencu od 2,4% već postojeće AF i 1,8% novonastale AF kod pacijenata sa kancerom. Kancer i kancerska terapija mogu zauzvrat precipitirati pojavu AF, dok su godine i malignitet nezavisni faktori rizika za trombozu i krvarenje. Veća incidenca i prevalenca AF kod pacijenata sa malignitetom može biti rezultat prisustva komorbiditeta (npr. hipertenzije, srčane insuficijencije), direktnog tumorskog efekta (uključujući dehidrataciju, izmenjen simpatički tonus zbog

anksioznosti ili bola, sistemsku inflamaciju i sl.) ili nastati kao komplikacija kancerske terapije (npr. posle hirurgije za karcinom pluća ili kao neželjeni efekat specifičnih ciljanih terapija kao što je inhibitor tirozin kinaze ibrutinib). Veće preživljavanje pacijenata sa kancerom može dodatno da poveća incidencu AF kod pacijenata sa aktivnim i ranijim malignitetima. Rizik VTE je povišen u prisustvu kancera putem velikog broja mogućih mehanizama. Maligniteti mozga, pankreasa, jajnika, pluća ili hematološki maligniteti, kao i mnoge kancerske terapije (npr. cisplatin, gemcitabin, 5-fluorouracil, eritropoetin, faktori stimulacije granulocitnih kolonija) povezani su sa posebno povišenim tromboembolijskim rizikom. Obrnuto, kanceri mogu izazvati infiltrativnu insuficijenciju jetre koja dovodi do trombocitopenije ili koagulopatije, te rezultirati povećanim rizikom od krvarenja. Tumori mogu direktno erodirati u krvne sudove, dok su mnogi GI i solidni tumori (kao što su intrakranijalni tumori, karcinom bubrežnih ćelija ili metastatski melanom) izrazito vaskularni i skloni krvarenju. Hematološki maligniteti mogu dovesti do koagulacionih poremećaja, time dalje povećavajući rizik od krvarenja. Pored toga, svaki vid kancerske terapije - bila to hirurgija, radijacija ili hemioterapija - može da indukuje krvarenje putem lokalnih rana (hirurgija), oštećenja tkiva (radijacija) ili sistemskih antiproliferativnih efekata koji smanjuju broj trombocita i njihovu funkciju (npr. hemioterapija, neki vidovi zračenja).

Antikoagulantna terapija za pacijente sa atrijskom fibrilacijom koji imaju malignitet

Dosad, jedina objavljena randomizovana kontrolisana studija koja se specifično bavi kancerskim pacijentima vodi poreklo iz HOKUSAI-VTE Kancerske studije, koja poredi edoksaban sa LMWH kod pacijenata sa VTE (ali ne i AF). Edoksaban je dokazano neinferioran u pogledu primarnog parametra praćenja rekurentne VTE i značajnog krvarenja; iako je rekurentna VTE težila da bude niža sa edoksabanom, značajnog krvarenje je bilo više (vođeno višim rizikom od gornjeg GI krvarenja kod pacijenata sa gastrointestinalnim kancerom). U skladu sa ovim nalazima, nekoliko meta-analiza malih podgrupa kancerskih pacijenata u studijama VTE prijavile su sličnu ili bolju efikasnost NOAK u poređenju sa VKA ili LMWH za prevenciju VTE, iako su stope značajnog krvarenja bile više. Većina ovih pacijenata sa malignitetom je verovatno bila klinički stabilna, u poređenju sa onima kojima je bila potrebna aktivna terapija ili su bili palijativno zbrinjavani. Međutim, potrebi su dodatni podaci da bi se uvideo u kojoj meri su ovi nalazi primenjivi na pacijente sa AF koji boluju od maligniteta. Kod kancerskih pacijenata koji razviju incidentalno AF, VKA ili LMWH se obično preferiraju u odnosu na NOAK, što je zasnovano na većem kliničkom iskustvu sa ovim lekovima, mogućnošću za bližim praćenjem i dostupnosti opcija za reverziju dejstva. Ipak, dokazi za prevenciju moždanog udara kod upotrebe LMWH u AF nedostaju, a LMWH je kontraindikovano za sekundarnu prevenciju u slučaju akutnog moždanog udara. Aktivni malignitet je bio kriterijum za isključivanje u većini NOAK AF studija, pa iako je postojalo nekoliko pacijenata sa kancerom u III fazi studija AF,

odsustvo podataka o tipu i stadijumu maligniteta sprečilo je bilo kakvu relevantnu analizu podgrupe. Eksplozivna analiza pacijenata sa AF sa aktivnim karcinomom (n=157) ili ličnom anamnezom maligniteta (n=1079) u ARISTOTLE studiji pokazala je superiornu efikasnost i bezbednost apiksabana u poređenju sa varfarinom, kod pacijenata sa i bez maligniteta. Veliki registar koji se služio analizom baziranom na propisivanju lekova za pacijente sa AF na terapiji VKA ili NOAK, sa ili bez maligniteta, nedavno je pokazao ekvivalentnost za krvarenje i tromboembolijski rizik i kancerski status, iako su stope za oba bile niže u populaciji na terapiji NOAK. Ipak, još uvek je mnogo nepoznanica u pogledu lek-lek interakcija između NOAK i specifičnih hemioterapijskih agenasa, što iziskuje dalji oprez. Uopšteno, antikoagulantna terapija kod pacijenata sa sa AF koji boluju od maligniteta traži posvećen, interdisciplinarni, timski pristup (Tabela 16). Naročito je potrebno proceniti potrebu za privremenim smanjenjem doze ili obustavom NOAK terapije, kada se planira mijelosupresivna ili radijaciona terapija, uzimajući u obzir kompletnu krvnu sliku, uključujući trombocite, funkciju bubrega/jetre i fizikalne znake krvarenja. Treba razmotriti gastričnu protekciju inhibitorom protonске pumpe ili H2 blokerom kod svih takvih pacijenata.

Tabela 16. Atrijska fibrilacija i malignitet

Interdisciplinarni timski rad
(1) Proceniti individualni rizik • AF-povezani faktori rizika (CHA₂DS₂-VASc, hemoragijski rizik) • Cancer- povezani faktori rizika (vrsta, metastaze, koagulopatija, renalna/hepatična funkcija itd.) • Sa terapijom-povezani faktori rizika (trombocitopenija, hirurgija, zračenje, centralne linije itd.) (2) Odabrati anticoagulans • Trenutni standard of care: VKA/(LMWH)^a • NOAK: Dostupni podaci su oskudni, ali ohrabrujući • Uzeti u obzir preference pacijenta (VKA vs. NOAC) (3) Zaštititi pacijenta • Protekcija želuca (PPI/H2 blokera) • Paziti na interakcije (Tabela 4) • Redukcija doze/prekid terapije (ako su Tr <50k, renalna disfunkcija, krvarenje, ...)
Oprez • Rizik od tromboembolizma je povećan • Rizik od krvarenja je povećan

^aAko oralna terapija nije moguća reverzija na LMWH.

20. Optimizacija podešavanja doze vitamin-K antagonista

Uprkos preferenciji za upotrebu NOAK za prevenciju moždanog udara kod podesnih pacijenata sa AF, određene okolnosti će ipak zahtevati korišćenje VKA, uključujući i pacijente sa mehaničkim srčanim zaliscima, kao i one sa AF u slučaju reumatske mitralne stenozе. Stoga ovladavanje terapijom i doziranjem VKA, kako bi se pacijenti održali u terapijskom opsegu, ostaje važna veština. Pored standardne ciljane vrednosti INR-a između 2.0 i 3.0, veći deo optimalnog vođenja VKA terapije kod AF

ostaje baziran na iskustvu - pre nego na dokazima. Stoga, postoje razni algoritmi za menadžment različitih VKA, a iskustvo u prethodnim dekadama dovelo je do različitih kliničkih rutina (npr. klinike za antikoagulaciju, lična kontrola putem "point-of-care" uređaja, i dr.). Kao ključan za terapijski uspeh kod pacijenata na CKA se, međutim, izdvaja jedan aspekt: održavanje dugog vremena u terapijskom opsegu (engl. time in therapeutic range, TTR), čime se smanjuje rizik od ishemijskih i hemoragijskih događaja, te treba da bude primarni cilj u lečenju ovakvih pacijenata, bez obzira na tip pristupa. I obratno, ukoliko se dosledno uočava kratko TTR, potrebno je promeniti pristupa ovim pacijentima.

Doziranje tokom započinjanja terapija

Dostupni su automatski kalkulatori doziranja, koji pomažu u određivanju "optimalnog" startnog režima (npr. <http://www.warfarindosing.org>). Jedna randomizovana studija koja je poredila 10 mg i 5 mg varfarinske inicijacije nomogramne za vanbolničko lečenje VTE, pokazala je da je šema od 10 mg superiornija, jer pacijenti dostižu terapijsku vrednost INR-a brže. Ipak, meta-analiza nije našla dokaz o superiornosti bilo kog startnog režima. Štaviše, situacija je drugačija kod pacijenata sa AF, s obzirom na to da su oni generalno stariji i krhkiji od pacijenata sa VTE. Pored toga, pacijenti sa AF obično ne započinju terapiju u okolnostima akutnog trombotičnog događaja. I zaista, različiti faktori mogu ići u korist korišćenja niske (ili čak i niže, dakle 2 mg svakog dana) početne doze, uključujući starost, krhkost i bubrežnu insuficijenciju. Stoga, nije moguće dati jaku preporuku za rutinsko korišćenje bilo koje strategije, te se preporučuje individualizacija pristupa bazirana na karakteristikama pacijenta. S obzirom na nedostatak dokaza koji bi podržali doziranje bazirano na genotipu, ono nije uopšteno preporučeno. U mnogim delovima Evrope, antikoagulacija fenprokumonom se često započinje početnom ("loading") dozom kako bi se smanjilo vreme potrebno za postizanje terapijskog INR nivoa, imajući u vidu dugo vreme poluživota ovog leka, dok je slučaj sa varfarinom i acenokumarolom manje jasan. Kako bi se sprečili mogući prolazni protrombotički efekti zbog smanjenja nivoa antikoagulantnih proteina C (i S), koji su podjednako zavisni od vitamina K, prva faza antikoagulacije (posebno sa fenprokumonom) se često odvija uz paralelnu primenu parenteralnog antikoagulansa, iako dokazi za superiornost ovakvog pristupa za rutinsku primenu nedostaju.

Doziranje tokom terapije održavanja

Varijabilnost optimalne doze varfarina među pacijentima je ogromna. Čak i kod (ranije) "stabilnih" pacijenata, interkurentna bolest, promena u navikama u ishrani, promene u drugim lekovima koje pacijent uzima i sl., mogu imati veliki uticaj na vrednosti INR-a. Iako postoje značajne varijacije u načinu doziranja varfarina među različitim ustanovama, pojavili su se podaci koji ukazuju na korisnost korišćenja algoritama za doziranje u svrhu

Tabela 17. Korekcija doze varfarina u slučaju kada je INR van terapijskog opsega

INR	Nedeljna korekcija doze
< 1.5	Povećati dozu za 15%/nedeljno
1.6–1.9	Povećati dozu za 10%/nedeljno
2–2.9	Bez promene
3–3.9	Smanjiti dozu za 10%/nedeljno
4–4.9	Obustaviti 1 dozu, zatim nastaviti sa dozom smanjenom za 10%/nedeljno
> 5	Obustaviti VKA do vrednosti INR-a 2–3, zatim nastaviti sa dozom smanjenom za 15%/nedeljno

Preporučeno podešavanje doze u slučaju kada je INR van terapijskog opsega.⁴⁷² Ovde je važno da se optimizacija postiže ne dnevnim korekcijama već korekcijama nedelnog unosa varfarina.

optimizacije doziranja VKA i, posledično, vremena u terapijskom opsegu (TTR). Jedan takav algoritam predstavljen je u Tabeli 17, a izveden je iz varfarinske grupe pacijenata RE-LY studije. Značajno je da, sa konceptualne tačke gledišta, doziranje ne bi trebalo optimizovati koristeći podešavanja dnevne doze, već na osnovu ukupnog nedelnog unosa varfarina. Važan preduslov je merenje vrednosti INR-a najmanje svake četiri nedelje, a najmanje jednom nedeljno u slučaju uočavanja vrednosti van opsega. Slična šema doziranja može biti korišćena za fenprokumon, s obzirom na njegovo duže vreme poluživota, dok je za acenokumarol izvodljivo prilagođavanje doze u kraćem vremenskom periodu, s obzirom na njegov kraće vreme poluživota. Kod pacijenata sa ponavljanim vrednostima INR-a van opsega, dodatne mere mogu biti neophodne, uključujući i (ponovnu) edukaciju pacijenta o rizicima i koristima uzimanja VKA, važnosti striktnog pridržavanja režimu, kao interakcijama sa hranom ili lek-lek interakcijama, i dr. Pokazano je da ostvarivanje lečenja u posvećenim klinikama za antikoagulaciju, kao i lični monitoring i sopstveni terapijski menadžment vode boljoj kontroli INR-a. Ipak, izbor pacijenata je kritična komponenta, posebno za sopstveni terapijski menadžment, te nije svaki pacijent pogodan za ovakvu opciju.

Ukratko, potrebno je na svaki način težiti optimizaciji TTR-a kod svakog pacijenta lečenog VKA. Istovremeno, potrebno je imati na umu da održavanje u terapijskom opsegu ne štiti od hemoragijskih događaja. Skorašnje studije pokazuju da iako rizik od IKK raste na vrednosti INR-a >3 (a, svakako >4-5), velika većina događaja u apsolutnim brojevima dešava se u terapijskom INR opsegu. Držanje pacijenta u terapijskom opsegu (2.0-3.0), stoga, pre svega pruža relativnu, ali ne i apsolutnu efikasnost i bezbednost.

Reč zahvalnosti

Autori žele da se zahvale EHRA Scienfitic Documents komitetu: Gregory Y.H. Lip, Laurent Fauchier, David Arnar, Carina Blomstrom-Lundqvist, Zbigniew Kalarus, Gulmira Kudaiberdieva, Georges H. Mairesse, Tatjana Potpara, Irina Savelieva, Jesper Hastrup Svendsen, Vassil B. Traykov.

Finansiranje

Ovaj članak i izvedeni edukativni materijali (set slajdova, veb-sajt, brošura i NOAK karta) izrađeni su od strane i pod isključivom odgovornošću Evropskog udruženja za srčani ritam, i podržani od strane kompanija Bayer Pharma AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, i Pfizer Alliance i Daiichi-Sankyo Europe GmbH u formi nesputanog obrazovnog grantu. EHRA komitet zadužen za pisanje sarađivao je sa medicinskim savetnicima iz različitih kompanija, kako bi se osigurala tačnosti i potpunost podataka. Sukob interesa: J.S. je primio naknade za konsultanta i/ili izlagača od kompanija Amgen, AstraZeneca, Atricure, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Cook Medical, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sorin, St. Jude Medical/Abbott, i Zoll. Prijavljuje vlasništvo nad CorXL. J.S. je primio podršku grantom putem svoje institucije od kompanija Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Medtronic, i St. Jude Medical/Abbott. P. V. prijavljuje grantove i lične naknade od kompanija Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Leo Pharma, Daiichi-Sankyo; i lične naknade od kompanija Pfizer, Medtronic, i Portola. T.S. P. je primio naknade za izlagača od kompanija Pfizer and Bayer. P. A. prijavljuje lične naknade od kompanije Boehringer Ingelheim, lične naknade i nefinansijsku podršku od kompanija Bayer i Portola, i grantove, lične naknade, i nefinansijsku podršku od kompanija Pfizer-BMS i Csl-Behring. M. A. prijavljuje lične naknade od kompanija Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, lične naknade od kompanija Pfizer, Sanofi Aventis, Medtronic, Biosense Webster, Novartis, Abbott, i Biotronik. L.D. ne prijavljuje konflikte interesa. K.G. H. prijavljuje lične naknade od kompanija Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Medtronic, Edwards Lifesciences, Sanofi, EIP Pharma, nefinansijsku podršku od kompanije Getemed AG, i grantove od kompanije Bayer. J. O. prijavljuje naknade prema njegovoj instituciji od kompanija Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Pfizer, i Sanofi. H. R. prijavljuje lične naknade od kompanija BMS, MedUpdate, Nephro-Update, Pfizer, i Pluristem; i grantove od Nemačkog federalnog ministarstva obrazovanja i istraživanja (BMBF), kompanija Bard, Bayer, i Biotronik. V. R. je primio konsultantske i/ili izlagačke naknade od kompanija Bayer Healthcare, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Leo Pharma, Pfizer, i Rovi. N. R. prijavljuje lične naknade od kompanija BMS, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Bayer i Boehringer Ingelheim. P. S. prijavljuje grantove od kompanija Daiichi Sankyo i Astra Zeneca, i institucionalne naknade od kompanija BMS, Pfizer, i Boehringer. R. C. prijavljuje lične naknade od kompanija Daiichi Sankyo, Pfizer, Bayer i Boehringer Ingelheim. A. J.C. je primio institucionalne istraživačke grantove i lične naknade za savete i izlaganje od kompanija Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo i Pfizer/BMS. H. H. prijavljuje lične naknade (pre juna 2017. godine) od kompanija Abbott, Pfizer/BMS, Daiichi-Sankyo, Boehringer-Ingelheim, Cardiome; nije primio lične naknade nakon

juna 2017. godine; primio je grantove od kompanija Bayer, Bracco Imaging Europe, Medtronic, i St. Jude Medical putem Univerziteta u Haseltu ili Antverpenu.

Reference

1. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.
2. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidebuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalaki P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
4. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S; Subcommittee on the Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendation on the Nomenclature for Oral Anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:1154-1156.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
6. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B; ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757-1758.
7. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanús F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132:624-632.
8. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, Clemens A, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, Wallentin L. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;134:589-598.
9. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-3385.

10. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, Ruff CT, Antman EM, Braunwald E, Giugliano RP. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1372-1382.
11. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005835.
12. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1363-1371.
13. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Int J Cardiol* 2016;209:181-183.
14. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:3020-3021.
15. Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguichia J, Garca-Pinilla JM, Urbano-Moral JA, Fernandez-Fernandez X, Lopez-Cuenca D, Ajo-Ferrer R, Sanz-Sanchez J, Gomez-Perez Y, Lopez-Garrido MA, Barriales-Villa R, Gimeno JR, Garcia-Pavia P. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;248:232-238.
16. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Nessel CC, Singer DE, Berkowitz SD, Califf RM, Fox KA, Mahaffey KW. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013;6:740-747.
17. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J, Bartunek J, Commerford P, Oh BH, Harjola VP, Al-Khatib SM, Hanna M, Alexander JH, Lopes RD, Wojdyla DM, Wallentin L, Granger CB, ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6: 451-460.
18. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Nordio F, Metra M, Moccetti T, Mitrovic V, Shi M, Mercuri M, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1153-1161.
19. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, Hylek EM, LaHaye SA, Lip GY, Lobban T, Mandrolaj, McCabe PJ, Pedersen SS, Pisters R, Stewart S, Wood K, Potpara TS, Document R, Gorenek B, Conti JB, Keegan R, Power S, Hendriks J, Ritter P, Calkins H, Viola F, Hurwitz J. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2015;17:1747-1769.
20. Heidbuchel H, Berti D, Campos M, Desteghe L, Freixo A, Nunes A, Roldan V, Toschi V, Lassila R. Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients. *Thromb J* 2015;13:22.
21. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555-1563.
22. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier A, Marin F, Anguita M. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2015;114:695-701.
23. Roldan V, Cancio S, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Marin F, Lip GY. The SAME-TTR score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective 'Real-World' inception cohort study. *Am J Med* 2015;128:1237-1243.
24. Esteve-Pastor MA, Roldan V, Valdes M, Lip GYH, Marin F. The SAME-TT2R2 score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:177-187.
25. Lobos-Bejarano JM, Barrios V, Polo-Garcia J, Escobar C, Vargas-Ortega D, Marín-Montañes N, Prieto-Valiente L, Fuentes S, Prieto MA, García-Ortiz L. Evaluation of SAME-TT2R2 score and other clinical factors influencing the quality of anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation: a nationwide study in Spain. *Curr Med Res Opin* 2016;32:1201-1207.
26. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Lopez A, Redondo-Dieguez A, Alvarez-Iglesias D, Rodriguez-Manero M, Pena-Gil C, Gonzalez-Juanatey JR. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace* 2015;17:711-717.
27. Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:150-152.
28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
30. Granger CB, Alexander JH, McMurrayJJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, EzekowitzJA, Flaker G, Garcia D, Gerdaltes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JJ, Spinaz J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, HanyokJJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369: 2093-2104.
32. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Association of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:123-260.
33. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
34. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases—a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14:179.
35. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016;151: 1105-1112.e10.
36. Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E, Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res* 2015;136:1074-1081.

37. Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, Wong IC. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015;149:586-595.e3.
38. Shields AM, Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2015;278:1-18.
39. Okumura K, Hori M, Tanahashi N, John Camm A. Special considerations for therapeutic choice of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2017;40:126-131.
40. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FWA, Veltkamp R, Lip GYH. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2017;38:852-859.
41. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FWA, Veltkamp R, Lip GYH. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017;38:860-868.
42. Lane DA, Barker RV, Lip GY. Best practice for atrial fibrillation patient education. *Curr Pharm Des* 2015;21:533-543.
43. Lane DA, Wood K. Cardiology patient page. Patient guide for taking the nonvitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:e412-e415.
44. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand J-P, Berge E, Cools F, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Mantovani LG, Misselwitz F, Oh S, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:307-314.
45. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener H-C, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Zint K, Elsaesser A, Bartels DB, Lip GYH. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:777-785.
46. Berti D, Hendriks JM, Brandes A, Deaton C, Crijns HJ, Camm AJ, Hindricks G, Moons P, Heidebuchel H. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. *Eur Heart J* 2013;34:2725-2730.
47. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2692-2699.
48. Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P, Hendriks JML. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;103:1947-1953.
49. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An integrated management approach to atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002950.
50. Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. *Lancet* 2017;390:1873-1887.
51. Desteghe L, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Dendale P, Heidebuchel H. Telemonitoring-based feedback improves adherence to nonvitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1394-1403.
52. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, Aylward P, White H, Zamorano JL, Antman EM, Ruff CT. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: EN-GAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1169-1178.
53. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr* 2010;10:57.
54. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:122-132.
55. Lip GYH, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding scores in atrial fibrillation patients using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Am J Med* 2017; [Epub ahead of print].
56. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing bleeding risk assessment focused on modifiable risk factors only versus validated bleeding risk scores in atrial fibrillation. *Am J Med* 2018;131:185-192.
57. Esteve-Pastor M, Rivera-Caravaca J, Shantsila A, Roldan V, Lip G, Marin F. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation patients: comparing a bleeding risk score based only on modifiable bleeding risk factors against the HAS-BLED Score. The AMADEUS Trial. *Thromb Haemost* 2017;117:2261-2266.
58. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;254:157-161.
59. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. *Lancet* 2016;387:2302-2311.
60. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258-3264.
61. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016;14:1711-1714.
62. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2016;117:209-218.
63. Montalescot G. Abstract 18842: adherence and persistence to apixaban treatment in patients with non valvular atrial fibrillation is high and similar with standard of care patient education or with an additional educational program: the randomized AEGEAN Study. *Circulation* 2016;134(Suppl 1): A18842-A18842.
64. Desteghe L, Engelhard L, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Dendale P, Heidebuchel H. Effect of individualised education sessions on the knowledge level of patients with atrial fibrillation. *EP Europace* 2017;19:iii147. P817.
65. Labovitz DL, Shafner L, Reyes Gil M, Virmani D, Hanina A. Using artificial intelligence to reduce the risk of nonadherence in patients on anticoagulation therapy. *Stroke* 2017;48:1416-1419.
66. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Shah ND, Noseworthy PA. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003074.
67. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:1150-1157.
68. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Bradley SM, Maddox TM, Grunwald GK, Baron AE, Rumsfeld JS, Varosy PD, Schneider PM, Marzec LN, Ho PM. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J* 2014;167:810-817.
69. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495-504.
70. McHorney CA, Crivera C, Laliberte F, Nelson WW, Germain G, Bookhart B, Martin S, Schein J, Lefebvre P, Deitelzweig S. Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015;31:2167-2173.
71. Crivera C, Nelson WW, Bookhart B, Martin S, Germain G, Laliberte F, Schein J, Lefebvre P. Pharmacy quality alliance measure:

- adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1889-1895.
72. Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Medication adherence to rivaroxaban and dabigatran for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States. *Int J Cardiol* 2016;212:171-173.
 73. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, Bunz TJ, Nguyen E, Milentijevic D, Schein JR, Coleman CI. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol* 2016;215(Suppl C):11-13.
 74. McHorney CA, Peterson ED, Laliberte F, Germain G, Nelson WW, Crivera C, Schein J, Lefebvre P. Comparison of adherence to rivaroxaban versus apixaban among patients with atrial fibrillation. *Clin Ther* 2016;38:2477-2488.
 75. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:1319-1329.
 76. Zhou M, Chang HY, Segal JB, Alexander GC, Singh S. Adherence to a novel oral anticoagulant among patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:1054-1062.
 77. Manzoor BS, Lee TA, Sharp LK, Walton SM, Galanter WL, Nutescu EA. Real-world adherence and persistence with direct oral anticoagulants in adults with atrial fibrillation. *Pharmacotherapy* 2017;37:1221-1230.
 78. Cutler TW, Chuang A, Huynh TD, Witt RG, Branch J, Pon T, White R. A retrospective descriptive analysis of patient adherence to dabigatran at a large academic medical center. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:1028-1034.
 79. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houston M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-164.
 80. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, Due KM, Callreus 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.
 81. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, Hamilton M. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost* 2016;116:975-986.
 82. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, Crawford G, Redberg R. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:968-978.
 83. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GYH. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:970-976.
 84. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;120:1813-1819.
 85. Bai Y, Shi X-B, Ma C-S, Lip GYH. Meta-analysis of effectiveness and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation with focus on apixaban. *Am J Cardiol* 2017;120:1689-1695.
 86. Staerk L, Fosbol EL, Lip GYH, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, Ozenne B, Gerds TA, Gislason GH, Olesen JB. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Europ Heart J* 2017;38:907-915.
 87. Beyer-Westendorf J, Camm AJ, Coleman CI, Tamayo S. Rivaroxaban real-world evidence: validating safety and effectiveness in clinical practice. *Thromb Haemost* 2016;116:S13-S23.
 88. Potpara TS, Lip GH. Postapproval observational studies of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA* 2017;317:1115-1116.
 89. Friberg L, Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2017;4:e000682.
 90. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:2494-2503.
 91. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189.
 92. Halvorsen S, Ghanima W, Fridtveit I, Hoxmark C, Falck P, Solli O, Jonasson C. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:28-36.
 93. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188243>.
 94. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:618-628.
 95. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbol EL, Hansen ML, Harboe L, Lefevre C, Evans D, Gislason GH. Major bleeding complications and persistence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: contemporary findings in real-life Danish patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004517.
 96. Coleman CI, Antz M. Real-world evidence with apixaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Germany: a retrospective study (REASSESS). *Intern Emerg Med* 2017;12:419-422.
 97. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Lip GYH. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017;117:1072-1082.
 98. Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Li X, Vo L, Mardekian J, Fahrback K, Ashaye A. Comparison of major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants in the real-world setting: a network metaanalysis. *Curr Med Res Opin* 2018;34:487-498.
 99. Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A summary of the literature evaluating adherence and persistence with oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:349-363.
 100. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost* 2016;115:31-39.
 101. Nelson WW, Song X, Coleman CI, Thomson E, Smith DM, Damaraju CV, Schein JR. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2461-2469.
 102. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, Damaraju CV, Schein JR, Lefebvre P. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1317-1325.
 103. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvirtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567-574.
 104. Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Gobelt M, Michalski F, Endig H, Sahin K, Tittl L, Weiss N. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden noninterventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17:530-538.
 105. Tsai K, Erickson SC, Yang J, Harada AS, Solow BK, Lew HC. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate. *Am J Manag Care* 2013;19:e325-e332.

106. Jackevicius CA, Tsadok MA, Essebag V, Atzema C, Eisenberg MJ, Tu JV, Lu L, Rahme E, Ho PM, Turakhia M, Humphries KH, Behloul H, Zhou L, Pilote L. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:1331-1338.
107. Paquette M, Riou Franca L, Teutsch C, Diener HC, Lu S, Dubner SJ, Ma CS, Rothman KJ, Zint K, Halperin JL, Huisman MV, Lip GYH, Nieuwlaet R. Persistence with dabigatran therapy at 2 years in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1573-1583.
108. Lane DA, Wood KA. A patient's guide to taking the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for atrial fibrillation: lane; patient's guide to taking NOACs. *Circulation* 2015;131:e412-e415.
109. Desteghe L, Engelhard L, Raymaekers Z, Kluts K, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Dendale P, Heidbuchel H. Knowledge gaps in patients with atrial fibrillation revealed by a new validated knowledge questionnaire. *Int J Cardiol* 2016;223:906-914.
110. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, He W, Xian Y, Ciobanu AO, Kamath DY, Fox KA, Rao MP, Pokorney SD, Berwanger O, Tajer C, de Barros e Silva PGM, Roettig ML, Huo Y, Granger CB; IMPACT-AF investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017;390:1737-1746.
111. Camm AJ, Luscher TF, Serruys P. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd ed. Oxford, NY: Oxford University Press; 2009.
112. Garmey J, Desteghe L, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Dendale P, Heidbuchel H. The effect of online targeted education on procedure-specific knowledge of atrial fibrillation patients undergoing cardioversion or ablation. *Acta Cardiol* 2017;72:573.
113. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, Glorioso TJ, Carey EP, Cunningham F, Longo L, Jackevicius C, Rose A, Turakhia MP. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* 2015;313:1443-1450.
114. Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile health technology for atrial fibrillation management integrating decision support, education, and patient involvement: MAF App Trial. *Am J Med* 2017;130:1388-1396.e6.
115. Santo K, Richter SS, Chalmers J, Thiagalingam A, Chow CK, Redfern J. Mobile phone apps to improve medication adherence: a systematic stepwise process to identify high-quality apps. *JMIR Mhealth Uhealth* 2016;4:e132.
116. Bae JP, Dobesh PP, Klepser DG, Anderson JD, Zagar AJ, McColam PL, Tomlin ME. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care* 2012;18:139-146.
117. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, Crivera C, Schein JR, Sobieraj DM. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: a meta-regression analysis. *Int J Cardiol* 2016;72:104-109.
118. Laliberte F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012;29:675-690.
119. Sorensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:151-156.
120. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:329-338.
121. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest* 2016;150:1302-1312.
122. Al-Khalili F, Lindstrom C, Benson L. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Curr Med Res Opin* 2016;32:779-785.
123. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015;17:514-523.
124. Kreutz R, Persson PB, Kubitz D, Thelen K, Heitmeier S, Schwes S, Becka M, Hemmrich M. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. *J Thromb Haemost* 2017;15:2017-2028.
125. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Mercuri M, Curt V, Betcher J, Grip L, Cange AL, Crompton AE, Murphy SA, Deenadayalu N, Antman EM. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:576-584.
126. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Becker RC, Nessel CC, Berkowitz SD, Califf RM, Fox KA, Mahaffey KW. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:651-658.
127. Granger CB, Lopes RD, Hanna M, Ansell J, Hylek EM, Alexander JH, Thomas L, Wang J, Bahit MC, Verheugt F, Lawrence J, Xavier D, Wallentin L. Clinical events after transitioning from apixaban versus warfarin to warfarin at the end of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2015;169:25-30.
128. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:372-380.
129. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-466.
130. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CA, Maxwell BD, Chen S-y, He K, Goosen TC, Griffith WH, Grossman SJ. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 pheno-typing, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38:448-458.
131. Mueck W, Stampfussl, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:1-16.
132. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, Patel I, Bocanegra TS, Antman EM, Giugliano RP, Kunitada S, Dornseif B, Shi M, Tachibana M, Zhou S, Rohatagi S. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107:925-936.
133. Steffell J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, Camm AJ, Antman EM, Ruff CT. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2015;36:2239-2245.
134. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, Zhang G, Shi M. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:331-342.
135. Frost C, Song Y, Yu Z, Wang J, Lee LS, Schuster A, Pollack A, LaCreta F. The effect of apixaban on the pharmacokinetics of digoxin and atenolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol* 2017;9:19-28.
136. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA, Zhang D, Yu Z, Dias C, Shenker A, LaCreta F. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:838-846.
137. Mendell J, Noveck R, Zahir H, Lee F, Petrushin V, Rubets I, Zhang G, Shi M, Chen S. The effect of quinidine and verapamil, P glycoprotein/CYP3A4/5 inhibitors, on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;107:2848. (Abstract).

138. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D, Yu Z, Dias C, Shenker A, LaCreta F. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:119-127.
139. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, Pursley J, Barrett YC, Wang J, Zhang D, Byon W, Boyd RA, LaCreta F. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:877-885.
140. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H₂ antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:549-558.
141. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleiner E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH. Dual antithrombotic therapy with dabiga-tran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
142. U.S. Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabelingAjcm093664.htm> (8 February 2018).
143. Parasrampur DA, Mendell J, Shi M, Matsushima N, Zahir H, Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1591-1600.
144. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014;19:82-93.
145. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:930-942.
146. Schelleman H, Pollard JR, Newcomb C, Markowitz CE, Bilker WB, Leonard MB, Hennessy S. Exposure to CYP3A4-inducing and CYP3A4-non-inducing antiepileptic agents and the risk of fractures. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2011;20:619-625.
147. Stollberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2016;126:98-101.
148. Wiggins BS, Northup A, Johnson D, Senfield J. Reduced anticoagulant effect of dabigatran in a patient receiving concomitant phenytoin. *Pharmacotherapy* 2016;36:e5-e7.
149. Stollberger C, Finsterer J. Prolonged anticoagulant activity of rivaroxaban in a polymorbid elderly female with non-convulsive epileptic state. *Heart Lung* 2014;43:262-263.
150. Stollberger C. Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1191-1202.
151. LaHaye SA, Gibbons SL, Ball DG, Day AG, Olesen JB, Skanes AC. A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2163-2171.
152. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators. The effect of dabiga-tran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-328.
153. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, doubleblind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-2295.
154. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014;111:933-942.
155. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
156. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012;76:2104-2111.
157. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, Halvorsen S, Hanna M, Commerford P, Ruzyllo W, Huber K, Al-Khatib SM, Granger CB, Wallentin L; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-681.
158. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-399.
159. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clinical Pharmacokinetics* 2008;47:47-59.
160. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:687-694.
161. Upreti VV, Song Y, Wang J, Byon W, Boyd RA, Pursley JM, LaCreta F, Frost CE. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol* 2013;5:59-66.
162. Song Y, Chang M, Suzuki A, Frost RJ, Kelly A, LaCreta F, Frost C. Evaluation of crushed tablet for oral administration and the effect of food on apixaban pharmacokinetics in healthy adults. *Clin Ther* 2016;38:1674-1685.e1.
163. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ, Kidokoro M, Takatani T, Shipitofsky NL, He L, Zhang G, Kakkar T. An open-label crossover study of the pharmacokinetics of the 60-mg edoxaban tablet crushed and administered either by a nasogastric tube or in apple puree in healthy adults. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:221-228.
164. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC, Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3:321-327.
165. Song Y, Wang X, Perlstein I, Wang J, Badawy S, Frost C, LaCreta F. Relative bioavailability of apixaban solution or crushed tablet formulations administered by mouth or nasogastric tube in healthy subjects. *Clin Ther* 2015;37:1703-1712.
166. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Wallentin L, Haertter S, Staab A. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011;9:2168-2175.
167. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.
168. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, Vasse M, Golmard JL, Mullier F, Gouin-Thibault I. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017;38:2431-2439.
169. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000;355:548-549.
170. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-640.
171. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA,

- Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
172. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877-2885.
 173. Proietti M, Raparelli V, Olshansky B, Lip GY. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. *Clin Res Cardiol* 2016;105:412-420.
 174. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, Halperin JL, Hankey GJ, Hacke W, Mahaffey KW, Nessel CC, Singer DE, Fox KA, Patel MR. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2016;133:352-360.
 175. Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, Lanus F, Xavier D, Husted S, Wallentin L, Alexander JH, Granger CB, Verheugt FW. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *Bmj* 2016;353:i2868.
 176. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Mathew J, Robinson-Cohen C, Sarnak MJ, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Young B, Heckbert SR. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1386-1398.
 177. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363-1369.
 178. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102-1107.
 179. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629-636.
 180. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schabitz WR, Fisher M, Pavenstadt H, Breithardt G. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705-711.
 181. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *Eur Heart J* 2012;33:2766-2768.
 182. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
 183. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74-81.
 184. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-753.
 185. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Mieselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675-686.
 186. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factorXa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:412-421.
 187. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI 3rd, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
 188. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Breithardt G, Mahaffey KW, Singer DE, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Becker RC, Fox KA, Patel MR; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Treatment consistency across levels of baseline renal function with rivaroxaban or warfarin: a 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) Analysis. *Circulation* 2017;135:1001-1003.
 189. Fanikos J, Burnett AE, Mahan CE, Dobesh PP. Renal function considerations for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Med* 2017;130:1015-1023.
 190. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134:24-36.
 191. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2599-2604.
 192. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-635.
 193. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-2482.
 194. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297-306.
 195. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-970.
 196. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-2394.
 197. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerenal, Hanna M, Keltai M, Lanus F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-2830.
 198. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, Lopez-Sendon JL, Lopes RD, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451-460.
 199. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KA, Mahaffey KW, Nessel CC, Singer DE, Patel MR. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37-47.
 200. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481-2493.
 201. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy

- occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181-189.
202. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-2790.
 203. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196-1203.
 204. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, Hiemstra TF. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015;129:197-201.
 205. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y; Japanese Calciphylaxis Study Group. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1580-1584.
 206. Han KH, O'Neill WC. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002665.
 207. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002;15:172-186.
 208. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, Eckardt KU, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80: 572-586.
 209. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972-979.
 210. Mavranakas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2241-2248.
 211. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015;79:1486-1495.
 212. De Vriese AS, Caluwe R, Baillieu E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, Vandecasteele SJ, Emmerechts J. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91-98.
 213. Reinecke H, Engelbertz C, Schabitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke* 2013;44:2935-2941.
 214. Khoury T, Ayman AR, Cohen J, Daher S, Shmuel C, Mizrahi M. The complex role of anticoagulation in cirrhosis: an updated review of where we are and where we are going. *Digestion* 2016;93:149-159.
 215. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity. *Int J Mol Sci* 2016; 17:1714.
 216. Efird LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, Ash AS, Hylek EM, Ozonoff A, Reisman JI, Zhao S, Jasuja GK, Rose AJ. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:461-467.
 217. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89-98.
 218. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1721-1727.
 219. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 2017;98:393-397.
 220. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of xime-lagatran. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:407-418.
 221. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100:550-556.
 222. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, Bengtson LG, Chamberlain AM, Norby FL, Lutsey PL. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:834-839.
 223. Potpara TS, Lip GY. Drug-induced liver injury with oral anticoagulants: a threat or not? *Heart* 2017;103:809-811.
 224. Licata A, Puccia F, Lombardo V, Serruto A, Minissale MG, Morreale I, Giannitrapani L, Soresi M, Montalto G, Almasio PL. Rivaroxaban-induced hepato-toxicity: review of the literature and report of new cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:226-232.
 225. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, Digne JM, Mullier F. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16:209-219.
 226. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012;130:956-966.
 227. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-997.
 228. van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med* 2012;125:417-420.
 229. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-1127.
 230. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419-1426.
 231. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013;110:283-294.
 232. Cuker A, Hussein Zadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:288-294.
 233. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit* 2010;32:673-679.
 234. Mani H, Herth N, Kasper A, Wendt T, Schuettfort G, Weil Y, Pfeilschifter W, Linnemann B, Herrmann E, Lindhoff-Last E. Point-of-care coagulation testing for assessment of the pharmacodynamic anticoagulant effect of direct oral anticoagulant. *Ther Drug Monit* 2014;36:624-631.
 235. Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Bourrier F, Buiatti A, Kolb C, Deisenhofer I, Hessler G. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol* 2015;115:47-51.
 236. Auer J, Huber K, Granger CB. Interruption of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients undergoing planned invasive procedures: how long is long enough? *Eur Heart J* 2017;38:2440-2443.
 237. Kubitz D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2757-2765.
 238. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838-847.
 239. Green R, Grierson R, Sitar DS, Tenenbein M. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective? *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:601-605.

240. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-2147.
241. Peetermans M, Pollack C Jr, Reilly P, Liesenborghs L, Jacquemin M, Levy JH, Weitz JI, Verhamme P. Idarucizumab for dabigatran overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:644-646.
242. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Nessel CC, Mahaffey KW, Singer DE, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Investigators. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:1873-1880.
243. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, Brueckmann M, Fraessdorf M, Yusuf S, Schulman S. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-2332.
244. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, Nordio F, Murphy SA, Kappelhof JA, Shi M, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E. Mortality in patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am J Med* 2016;129:850-857.e2.
245. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, Mabuchi S, Ozaki H, Matsubara K, Houkin K. Characteristics of symptomatic intracerebral hemorrhage in patient receiving direct oral anticoagulants: comparison with warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; [Epub ahead of print].
246. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. 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;383:955-962.
247. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florido R, Hucker W, Mehran R, Messe SR, Pollack CV Jr, Rodriguez F, Sarode R, Siegel D, Wiggins BS. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042-3067.
248. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441.
249. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegel DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141.
250. Ansell JE, Bakhrin SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, Dishy V, Noveck RJ, Costin JC. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371:2141-2142.
251. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittel L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-962.
252. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011;9:1705-1712.
253. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-268.
254. Getta B, Muller N, Motum P, Hsu D, Zebeljan D, Rosenfeld D. Intermittent haemodialysis and continuous veno-venous dialysis are effective in mitigating major bleeding due to dabigatran. *Br J Haematol* 2015;169:603-604.
255. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, Dishy V, Brown KS. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost* 2015;113:719-727.
256. Wang X, Tiruchera G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, Song Y, Pursley J, Boyd RA, Frost C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016;56:628-636.
257. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Oildashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yuthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
258. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Oppner M, Boettner F, Memtsoudis SG. Tranexamic acid use and post-operative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ* 2014;349:g4829.
259. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace* 2016;18:955-964.
260. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Heidbuchle H, Avezum A, Reilly P, Connolly SJ, Yusuf S, Ezekowitz M. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-348.
261. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, Bendszus M, Heiland S, van Ryn J, Veltkamp R. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-3599.
262. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, van Ryn J. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost* 2012;10:1841-1848.
263. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, Marchand-Leroux C, Lecompte T, Samama CM. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102.
264. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015;131:82-90.
265. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.
266. Song Y, Wang Z, Perlstein I, Wang J, LaCreta F, Frost RJA, Frost C. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study. *J Thromb Haemost* 2017;15:2125-2137.
267. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitz D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, Raghoebar M, Patel MR, Weitz JI, Levy JH. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014;12:1428-1436.
268. Albaladejo P, Samama C-M, Sie P, Kauffmann S, Memier V, Suchon P, Viallon A, David JS, Gruel Y, Bellamy L, de Maistre E, Romegoux P, Thoret S, Pernod G, Bosson J-L; GIHP-NACO Study Group. Management of severe bleeding in patients treated

- with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology* 2017;127:111-120.
269. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, Bruzelius M, Chairiti R, Odeberg J, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706-1712.
 270. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012;119:2172-2174.
 271. Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, Arnold DM, Bates SM, Blostein M, Carrier M, Caprini JA, Clark NP, Coppens M, Dentali F, Duncan J, Gross PL, Kassis J, Kowalski S, Lee AY, Le Gal G, Le Templeur G, Li N, MacKay E, Shah V, Shivakumar S, Solymoss S, Spencer FA, Syed S, Tafur AJ, Vanassche T, Thiele T, Wu C, Yeo E, Schulman S. The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) study for patients on a direct oral anticoagulant who need an elective surgery or procedure: design and rationale. *Thromb Haemost* 2017;117:2415-2424.
 272. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-1896.
 273. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833.
 274. Sivoletta S, De Biagi M, Brunello G, Berengo M, Pengo V. Managing dentoalveolar surgical procedures in patients taking new oral anticoagulants. *Odontology* 2015;103:258-263.
 275. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:618-630.
 276. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:e146-e155.
 277. Patel JP, Woolcombe SA, Patel RK, Obisesan O, Roberts LN, Bryant C, Arya R. Managing direct oral anticoagulants in patients undergoing dentoalveolar surgery. *Br Dent J* 2017;222:245-249.
 278. Yagyu T, Kawakami M, Ueyama Y, Imada M, Kurihara M, Matsusue Y, Imai Y, Yamamoto K, Kirita T. Risks of postextraction bleeding after receiving direct oral anticoagulants or warfarin: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e015952.
 279. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, Politis C. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig* 2017;21:2183-2188.
 280. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, Simpson CS, Ayala-Paredes F, Coutu B, Leiria TL, Essebag V; BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084-2093.
 281. Sticherling C, Marin F, Birnie D, Boriani G, Calkins H, Dan GA, Gulizia M, Halvorsen S, Hindricks G, Kuck KH, Moya A, Potpara T, Roldan V, Tilz R, Lip GY. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace* 2015;17:1197-1214.
 282. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, Rauck R, Huntoon MA. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:182-212.
 283. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, Godier A, Llau J, Longrois D, Marret E, Mismetti P, Rosenchner N, Rouillet S, Samama CM, Schved JF, Sie P, Steib A, Susen S; French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP)—September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36:73-76.
 284. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, Rauck R, Huntoon MA. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications (Second Edition): guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2017; [Epub ahead of print].
 285. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: reply. *J Thromb Haemost* 2016;14:2559-2561.
 286. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen P-S, Chen S-A, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Wynn Davies D, Day JD, D'Avila A, de Groot NMS, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao H-M, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;50:1-55.
 287. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265-270.
 288. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Galligors GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Russo AD, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A. Periprocedural 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;129:2638-2644.
 289. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;376:1627-1636.
 290. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugel BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805-1811.
 291. Di Biase L, Callans D, Haeusler KG, Hindricks G, Al-Khalidi H, Mont L, Cosedis Nielsen J, Piccini JP, Schotten U, Kirchhof P. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* 2017;19:132-138.
 292. Ukagwe A, Shrestha P, Karmacharya P, Hussain SK, Samii S, Gonzalez MD, Wolbrette D, Naccarelli GV. Meta-analysis of efficacy and safety of apixaban and uninterrupted apixaban therapy compared to vitamin K antagonists in patients under-

- going catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;48:223-233.
293. Steffel J, Ruff CT, Hamerschock RA, Murphy SA, Senior R, Roy D, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Giugliano RP. First experience with edoxaban and atrial fibrillation ablation - Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2017;244:192-195.
 294. Kottmaier M, Bourrier F, Pausch H, Reents T, Semmler V, Telishevska M, Koch-Buttner K, Lennerz C, Lengauer S, Kornmayer M, Rousseva E, Brooks S, Brkic A, Ammar-Busch S, Kaess B, Dillier R, Grebmer C, Kolb C, Hessling G, Deisenhofer I. Safety of uninterrupted periprocedural edoxaban versus phen-procoun for patients who underwent left atrial catheter ablation procedures. *Am J Cardiol* 2018;121:445-449.
 295. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-682.
 296. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, Shao M, Sey A, Diab M, Martin DO, Hussein A, Khoury M, Abi-Saleh B, Alam S, Sengupta J, Borek PP, Baranowski B, Niebauer M, Callahan T, Varma N, Chung M, Tchou PJ, Kanj M, Dresing T, Lindsay BD, Wazni O. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:460-466.
 297. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, Mohanty P, Prakash S, Bai R, Reddy M, Gianni C, Horton R, Bailey S, Sigmund E, Derndorfer M, Schade A, Mueller P, Szoelloes A, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallinhouse GJ, Hongo RH, Beheiry S, Purerfellner H, Burkhardt JD, Natale A. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2015;12: 1162-1168.
 298. Death NCEiPOa. The NCEPOD Classification of Intervention. <http://www.ncepod.org.uk/classification.html> (8 March 2018).
 299. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JJ; Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:623-627.
 300. Gwyn JCV, Thomas MR, Kirchhof P. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:157-162.
 301. Lopes RD, Li L, Granger CB, Wang TY, Foody JM, Funk M, Peterson ED, Alexander KP. Atrial fibrillation and acute myocardial infarction: antithrombotic therapy and outcomes. *Am J Med* 2012;125:897-905.
 302. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, Goto S, Hanna M, Huber K, Husted S, Lewis BS, McMurrayJJ, Pais P, Pouleur H, Steg PG, Verheugt FW, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:224-232.
 303. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
 304. Rubboli A, Saia F, Sciahbasi A, Leone AM, Palmieri C, Bacchi-Reggiani ML, Calabro P, Bordini B, Piccalo G, Franco N, Nicolino A, Magnavacchi P, Vignali L, Mameli S, Dallago M, Maggolini S, Steffanon L, Piovaccari G, Di Pasquale G. Twelve-month outcome of patients with an established indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting and stratified by the baseline risk of bleeding: insights from the Warfarin and Coronary Stenting (War-Stent) Registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:425-430.
 305. Sra S, Tan MK, Mehta SR, Fisher HN, Dery JP, Welsh RC, Eisenberg MJ, Overgaard CB, Rose BF, Siega AJ, Cheema AN, Wong BY, Henderson MA, Lutchmedial S, Lavi S, Goodman SG, Yan AT. Ischemic and bleeding events in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention who require oral anticoagulation: insights from the Canadian observational AntiPlatelet sTudy. *Am Heart J* 2016;180:82-89.
 306. Lopes RD, Rao M, Simon DN, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey P, Piccini JP, Singer DE, Chang P, Peterson ED, Mahaffey KW. Triple vs dual antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Am J Med* 2016;129:592-599.e1.
 307. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
 308. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375: 2423-2434.
 309. Piccini JP, Jones WS. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med* 2017;377:1580-1582.
 310. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz P-E, Eckardt L, Lanz H-J, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 196:105-112.
 311. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, van Eickels M, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson E, Fox K. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J* 2015;169:472-478.e5.
 312. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, Sundstrom J. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1670-1680.
 313. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, Murphy SA, Nordio F, Patel I, Shi M, Mercuri M, Antman EM, Braunwald E. Concomitant use of single antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis from the ENGAGE AF-TIMI48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002587.
 314. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038-2047.
 315. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR) a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41-50.
 316. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
 317. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pear-

- son TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-1988.
318. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand S-LT, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.
 319. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800.
 320. Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M, Porela P, Ylitalo A, Vaitinen MA, Puurunen M, Airaksinen TJ, Nyman K, Vahlberg T, Airaksinen KE. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J* 2008;29:1001-1010.
 321. Vranckx P, Verheugt FW, de Maat MP, Ulmans VA, Regar E, Smits P, ten Berg JM, Lindeboom W, Jones RL, Friedman J, Reilly P, Leebeek FW. A randomised study of dabigatran in elective percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease patients. *EuroIntervention* 2013;8:1052-1060.
 322. Vranckx P, Leebeek FW, Tijssen JGP, Koolen J, Stammen F, Herman J-PR, de Winter RJ, van T Hof AWJ, Backx B, Lindeboom W, Kim S-Y, Kirsch B, van Eickels M, Misselwitz F, Verheugt FWA. Peri-procedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLOER trial. *Thromb Haemost* 2015;114:258-267.
 323. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
 324. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465-2476.
 325. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haessler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Document R, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-3179.
 326. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM, Steg PG, James S, Plotnikov A, Mundl H, Welsh R, Bode C, Gibson CM. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: the design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J* 2016;174:120-128.
 327. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
 328. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. 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.
 329. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly SJ. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RELY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-676.
 330. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JJ; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
 331. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
 332. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwacho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
 333. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
 334. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
 335. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JJ; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
 336. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.
 337. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222.
 338. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost* 2010;105:245.
 339. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ. Oral dabigatran versus enoxapa-

- rin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721-729.
340. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, VAN Dijk CN, Frostick SP, Kalebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Buller HR. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
 341. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Ibusuki K, Ushida H, Abe K, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res* 2014;134:1198-1204.
 342. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Tachibana S. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J* 2015;13:27.
 343. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
 344. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372: 31-39.
 345. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
 346. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-1680.
 347. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Brunns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
 348. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-e267.
 349. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346-3355.
 350. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3 b trial. *Lancet* 2016;388:1995-2003.
 351. McCready JW, Nunn L, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace* 2010;12:927-932.
 352. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang WH, Gabriel RS, Wazni OM, Bhargava M, Saliba WI, Thomas JD, Lindsay BD, Klein AL. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2032-2039.
 353. Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, Dong J, Spragg D, Henrikson CA, Nazarian S, Cheng A, Berger RD, Abraham TP, Calkins H, Marine JE. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2009;20:379-384.
 354. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, Halperin JL, Spahr J, Cater N, Petkun W, Breazna A, Kirchhof P, Oldgren J. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J* 2016;179:59-68.
 355. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;17:18-23.
 356. Gronberg T, Hartikainen JE, Nuotio I, Biancari F, Ylitalo A, Airaksinen KE. Anticoagulation, CHA2DS2VASc score, and thromboembolic risk of cardioversion of acute atrial fibrillation (from the FinCV Study). *Am J Cardiol* 2016;117:1294-1298.
 357. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647-649.
 358. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
 359. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, Zhu J, Mohan P, Garcia D, Bartunek J, Vinereanu D, Husted S, Harjola VP, Rosenqvist M, Alexander JH, Granger CB; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1082-1087.
 360. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Breithardt G; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1998-2006.
 361. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A, Study XT; X-TRA study and CLOT-AF registry investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J* 2016;178:126-134.
 362. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Poli S, Kraft P, Kleinschnitz C, Dziewas R, Binder A, Palm F, Jander S, Soda H, Heuschmann PU, Veltkamp R; RASUNOA Investigators (Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants). Coagulation Testing in acute ischemic stroke patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke* 2017;48:152-158.
 363. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; [Epub ahead of print].
 364. Tse DM, Young L, Ranta A, Barber PA. Intravenous alteplase and endovascular clot retrieval following reversal of dabigatran with idarucizumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; [Epub ahead of print].
 365. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Althaus K, Berrouschot J, Cangur H, Daffertshofer M, Edelbusch S,

- Groschel K, Haase CG, Harloff A, Held V, Kauert A, Kraft P, Lenz A, Mullges W, Obermann M, Partowi S, Purruker J, Ringleb PA, Rother J, Rossi R, Schafer N, Schneider A, Schuppner R, Seitz RJ, Szabo K, Wruck R. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—a national case collection. *Int J Stroke* 2017;12:383-391.
366. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris AA, Thilemann S, Wagner B, Hert L, Muller MD, Gensicke H, Peters N, Nickel CH, Stippich C, Sutter R, Marsch S, Fisch U, Guzman R, De Marchis GM, Lyrer PA, Bonati LH, Tsakiris DA, Engelter ST. Intravenous thrombolysis in patients with stroke taking rivaroxaban using drug specific plasma levels: experience with a standard operation procedure in clinical practice. *J Stroke* 2017;19:347-355.
 367. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Fonarow GC, Peterson ED. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take nonvitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation* 2017;135:1024-1035.
 368. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Hartig F, Spencer C, Kuhn J, Blumenstock G, Zuern CS, Ziemann U, Poli S. Emergency coagulation assessment during treatment with direct oral anticoagulants: limitations and solutions. *Stroke* 2017;48:2457-2463.
 369. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Spencer C, Hartig F, Kuhn J, Blumenstock G, Zuern CS, Ziemann U, Poli S. Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care* 2017;21:32.
 370. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purruker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: when is it appropriate and which methods should be used? *Int J Stroke* 2016;11:748-758.
 371. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, Du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castano C, Sapkota BL, Fransen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro A, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-1288.
 372. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
 373. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG, Investigators D. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; [Epub ahead of print].
 374. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattle HP, van Zwam W, Holmin S, Tatlisumak T, Petersson J, Caso V, Hacke W, Mazighi M, Arnold M, Fischer U, Szikora I, Pierot L, Fiehler J, Gralla J, Fazekas F, Lees KR; ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016;11:134-147.
 375. Purruker JC, Wolf M, Haas K, Rizo T, Khan S, Dziewas R, Kleinschnitz C, Binder A, Groschel K, Hennerici MG, Lobotesis K, Poli S, Seidel G, Neumann-Haefelin T, Ringleb PA, Heuschmann PU, Veltkamp R. Safety of endovascular thrombectomy in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke* 2016;47:1127-1130.
 376. Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep* 2014;16:480.
 377. Lopes RD, Guimaraes PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, Easton JD, Thomas L, Wallentin L, Al-Khatib SM, Held C, Gabriel Melo de Barros ESP, Alexander JH, Granger CB, Diener HC. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood* 2017;129:2980-2987.
 378. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, Basir G, Purruker JC, Rizo T, Sobowale OA, Sallinen H, Yeh SJ, Wu TY, Ferrigno M, Houben R, Schreuder F, Perry LA, Tanaka J, Boulanger M, Al-Shahi Salman R, Jager HR, Ambler G, Shakeshaft C, Yakushiji Y, Choi PMC, Stalls J, Cordonnier C, Jeng JS, Veltkamp R, Dowlatsahi D, Engelter ST, Parry-Jones AR, Meretoja A, Werring DJ. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology* 2017;88:1693-1700.
 379. Inohara T, Xian Y, Liang L, Matsouka RA, Saver JL, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Hernandez AF, Bhatt DL, Peterson ED, Fonarow GC. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA* 2018;319:463-473.
 380. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-2060.
 381. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Juttler E, Grau A, Palm F, Rother J, Michels P, Hamann GF, Huweli, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostorf F, Bazner H, Roth A, Wohrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Mullges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Gunther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dorfler A, Kohrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824-836.
 382. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprugel MI, Endres M, Haeusler KG, Vajkoczy P, Ringleb PA, Purruker J, Rizo T, Erbguth F, Schellinger PD, Fink GR, Stetefeld H, Schneider H, Neugebauer H, Rother J, Classen J, Michalski D, Dorfler A, Schwab S, Huttner HB, Investigators RI. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018;83:186-196.
 383. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsigoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Chondrogianni M, Bovi P, Carletti M, Cappellari M, Zedde M, Ntaios G, Karagkiozi E, Athanasakis G, Makaritsis K, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Becattini C, Mosconi MG, Cimmini LA, Soloperto R, Masotti L, Vannucchi V, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Sohn SI, Marcheselli S, Mumoli N, De Lodovici ML, Bono G, Furie KL, Tadi P, Yaghi S, Toni D, Letteri F, Tassinari T, Kargiotis O, Lotti EM, Flomin Y, Mancuso M, Maccarrone M, Giannini N, Bandini F, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Scoditti U, Denti L, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Gurbali V, Orlandi G, Giuntini M, Chiti A, Giorli E, Gialdini G, Corea F, Ageno W, Bellesini M, Colombo G, Monaco S, Maimone Baronello M, Karapanayiotides T, Caso V. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007034.
 384. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017;2:95-102.
 385. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, Rueckert C, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Csiba L, Szabo L, Sohn S-I, Tassinari T, Abdul-Rahim AH, Michel P, Cordier M, Vanacker P, Remillard S, Alberti A, Venti M, Scoditti U, Denti

- L, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Bovi P, Carletti M, Rigatelli A, Putaala J, Tatlisumak T, Masotti L, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Martini G, Tsigvoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Corea F, Del Sette M, Ageno W, De Lodovici ML, Bono G, Baldi A, D'Anna S, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Acciarresi M, D'Amore C, Imberti D, Zabzuni D, Doronin B, Volodina V, Consoli D, Galati F, Pieroni A, Toni D, Monaco S, Baronello MM, Barlinn K, Pallesen L-P, Kepplinger J, Bodechtel U, Gerber J, Deleu D, Melikyan G, Ibrahim F, Akhtar N, Mosconi MG, Bubba V, Silvestri I, Lees KR. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke* 2015;46:2175-2182.
386. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
387. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD001081.
388. Bronnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest* 2015;147:1651-1658.
389. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, Del Giudice A, Lip GYH, Kuramatsu JB, Huttner HB, Fang J, Schulman S, Marti-Fabregas J, Gathier CS, Viswanathan A, Biffi A, Poli D, Weimar C, Malzahn U, Heuschmann P, Veltkamp R. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology* 2017;89:687-696.
390. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, Greenberg SM, Schneider JA, Smith EE, Buchem MV, Grond JV, Verbeek MM, Werring DJ. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:982-994.
391. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, Kamel H, Kourkoulis C, Schwab K, Ayres AM, Elm J, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A, Anderson CD, Schwab S, Rosand J, Testai FD, Woo D, Huttner HB, Sheth KN. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2017;82:755-765.
392. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008;156:57-64.
393. Wolff A, Shantsila E, Lip GY, Lane DA. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: insights from a population-based study in general practice. *Age Ageing* 2015;44:874-878.
394. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
395. Fohrman RB, Novak E, Rich MW. Effect of new oral anticoagulants on prescribing practices for atrial fibrillation in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2405-2412.
396. Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma CS, Lip GYH. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018;47:9-17.
397. Fumagalli S, Potpara TS, Bjerregaard Larsen T, Haugaa KH, Dobreaanu D, Proclemer A, Dagnes N. Frailty syndrome: an emerging clinical problem in the everyday management of clinical arrhythmias. The results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2017;19:1896-1902.
398. Wehling M, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, Monteiro P, Quinn TJ, Ropers D, Sergi G, Verheugt FWA. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people: results of an evidence-based review and international consensus validation process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging* 2017;34:499-507.
399. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman EM. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003432.
400. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W, Paolini JF, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA; ROCKEF AF Steering Committee and Investigator. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130:138-146.
401. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:1864-1872.
402. Okumura K, Lip GYH, Akao M, Tanizawa K, Fukuzawa M, Abe K, Akishita M, Yamashita T. Edoxaban for the management of elderly Japanese patients with atrial fibrillation ineligible for standard oral anticoagulant therapies: rationale and design of the ELDERCARE-AF study. *Am Heart J* 2017;194:99-106.
403. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156.
404. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205-206.
405. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-495.
406. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing* 2006;35(Suppl 2):ii37-ii41.
407. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:1075-1080.
408. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677-685.
409. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, Alexander JH, Atar D, Hylek EM, Hanna M, Wallentin L, Lopes RD, Gersh BJ, Granger CB; Apixaban for Reduction in Stroke Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Clinical outcomes and history of fall in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2018;131:269-275.
410. Tiedemann A, Lord SR, Sherrington C. The development and validation of a brief performance-based fall risk assessment tool for use in primary care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:896-903.
411. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, Forette F, Friocourt P, Gentric A, Leclercq C, Komajda M, Le Heuzey JY; French Society of Geriatrics, Gerontology, French Society of Cardiology. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:303-323.
412. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2234-2243.
413. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L, Khan PA, Robson R, Sibley KM, MacDonald H, Riva JJ, Thavorn K, Wilson C, Holroyd-Leduc J, Kerr GD, Feldman F, Majumdar SR, Jaglal SB, Hui W, Straus SE. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017;318:1687-1699.
414. Garcia-Ptacek S, Contreras Escamez B, Zupanic E, Religa D, von Koch L, Johnell K, von Euler M, Kareholt I, Eriksdotter M. Prestroke mobility and dementia as predictors of stroke outcomes in patients over 65 years of age: a cohort study from the

- Swedish Dementia and Stroke Registries. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:154-161.
415. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:453-460.
 416. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace* 2018;20:408.
 417. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (8 March 2018).
 418. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-2477.
 419. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2022-2035.
 420. Sivasambu B, Balouch MA, Zghaib T, Bajwa RJ, Chrispin J, Berger RD, Ashikaga H, Nazarian S, Marine JE, Calkins H, Spragg DD. Increased rates of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in overweight and obese patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:239-245.
 421. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050-2060.
 422. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gaftor U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F817-F822.
 423. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdian NA, Sands CW, Self TH. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:96-101.
 424. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:218-226.
 425. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, LaCreta FP, Frost CE. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:908-916.
 426. Yin OQ, Tetsuya K, Miller R. Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1339-1351.
 427. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1308-1313.
 428. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:206-232.
 429. Breuer L, Ringwald J, Schwab S, Kohrmann M. Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran. *N Engl J Med* 2013;368:2440-2442.
 430. Safouris A, Demulder A, Triantafyllou N, Tsigoulis G. Rivaroxaban presents a better pharmacokinetic profile than dabigatran in an obese non-diabetic stroke patient. *J Neurol Sci* 2014;346:366-367.
 431. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, Hanna M, Hijazi Z, Jansky P, Lopes RD, Walentin L. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869-2878.
 432. Balla SR, Cyr DD, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KAA, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Mahaffey KW, Nessel CC, Piccini JP, Singer DE, Patel MR. Relation of risk of stroke in patients with atrial fibrillation to body mass index (from Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin in the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation Trial). *Am J Cardiol* 2017;119:1989-1996.
 433. Braekkan SK, van der Graaf Y, Visseren FL, Algra A. Obesity and risk of bleeding: the SMART study. *J Thromb Haemost* 2016;14:65-72.
 434. Lee CH, Lin TY, Chang SH, Chen CH, Hsu YJ, Hung KC, Wen MS. Body mass index is an independent predictor of major bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients taking dabigatran. *Int J Cardiol* 2017;228:771-778.
 435. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight-a systematic literature review. *Clin Res Cardiol* 2017;106:565-572.
 436. Van Eijkeren MA, Christiaens GC, SixmaJJ, Haspels AA. Menorrhagia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:421-429.
 437. Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. *Contraception* 2011;84:128-132.
 438. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T, Vanheule K, Debaveye B, Middeldorp S, Verhamme P, Peetermans M. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res* 2015;136:749-753.
 439. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Trajanovic M, Gebel M, Lam P, Wells PS, Prins MH. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2016;127:1417-1425.
 440. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Hauswald-Dorschel S, Marten S. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series. *Lancet Haematol* 2016;3:e480-e488.
 441. Rolden HJA, Maas A, van der Wilt GJ, Grutters JPC. Uncertainty on the effectiveness and safety of rivaroxaban in premenopausal women with atrial fibrillation: empirical evidence needed. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:260.
 442. Tobenkin A, Mohamoud M, Munoz M, Waldron P. Direct oral anticoagulants and menorrhagia in premenopausal women: data from the food and drug administration adverse event reporting system and US drug utilization. *Haemophilia* 2017;23(Suppl 3):43.
 443. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation-a systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation* 2013;5:789.
 444. Zhu WG, Wan R, Din Y, Xu Z, Yang X, Hong K. Sex differences in the association between regular physical activity and incident atrial fibrillation: a metaanalysis of 13 prospective studies. *Clin Cardiol* 2016;39:360-367.
 445. Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177:467-476.
 446. Heidebuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol* 2006;107:67-72.
 447. Caselli S, Vaquer Sequi A, Lemme E, Quattrini F, Milan A, D'Ascenzi F, Spataro A, Pelliccia A. Prevalence and Management of Systemic Hypertension in Athletes. *Am J Cardiol* 2017;119:1616-1622.
 448. Stefanidou M, Das RR, Beiser AS, Sundar B, Kelly-Hayes M, Kase CS, Devinsky O, Seshadri S, Friedman D. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: the Framingham Heart Study. *Seizure* 2017;47:105-110.
 449. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, Gandolfo C, Greco G, La Neve A, Manfredi M, Mattana F, Musolino R, Provinciali L, Santangelo M, Specchio LM, Zaccara G, Epistroke G. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011;77:1785-1793.
 450. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102-1108.
 451. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, Li CH, Chao TF, Chung FP, Liao JN, Chen TJ, Chen SA. Inci-

- dent thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;165:355-357.
452. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg* 2010;90:368-374.
 453. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace* 2009;11:1579-1586.
 454. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945-953.
 455. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9:e1001275.
 456. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002;4:465-473.
 457. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118:1008-1020.
 458. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, D, Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Buller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
 459. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anti-coagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-589.
 460. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, Correale M, Caldarola P, Gaglione A, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis study. *Int J Cardiol* 2017;230:214-221.
 461. Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, Hylek EM, Hanna M, Wallentin L, Gersh BJ, Douglas PS, Alexander JH, Lopes RD. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med* 2017;130:1440-1448.
 462. Ording AG, Horvath-Puho E, Adelborg K, Pedersen L, Prandoni P, Sorensen HT. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med* 2017;6:1165-1172.
 463. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.
 464. Zhang Y, de Boer A, Verhoef TI, van der Meer FJM, Le Cessie S, Maitland-van der Zee AH, Barallon R, de Boer A, Daly A, Maitland-van der Zee A-H, Redekop K, Stingl J, Manolopoulos VG, Rosendaal FR, Wadelius M. Comparison of dosing algorithms for acenocoumarol and phenprocoumon using clinical factors with the standard care in the Netherlands. *Thromb Res* 2015;136:94-100.
 465. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:1330-1338.
 466. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, Kells G, Kovacs J, Boyle E, Wells PS. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:714-719.
 467. Garcia P, Ruiz W, Loza Munarriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD007699.
 468. Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragon F, Eikelboom JW, Anderson JL, Borgman M, Jonas DE, Kimmel SE, Manolopoulos VG, Baranova E, Maitland-van der Zee AH, Pirmohamed M, Whitlock RP. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;114:768-777.
 469. van Schie RM, Wessels JA, Le Cessie S, de Boer A, Schalekamp T, van der Meer FJ, Verhoef TI, van Meegen E, Rosendaal FR, Maitland-van der Zee AH; EU-PACT Study Group. Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient characteristics and pharmacogenetic data. *Eur Heart J* 2011;32:1909-1917.
 470. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Bankhead C, Keeling D, Ward AM, Harrison SE, Roberts NW, Hobbs FD, Perera R. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008685.
 471. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005;91:472-477.
 472. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaet R, Yang S, Kabali C, Reilly PA, Ezekowitz MD, Connolly SJ. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012;126:2309-2316.
 473. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, Investigators R. L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983.
 474. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 2000;160:2343-2348.
 475. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, Anderson DR. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003;169:293-298.
 476. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, Alonso-Coello P, Fitzmaurice D, Mahtani KR, Onakpoya IJ. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD003839.