

Praktyczny przewodnik Europejskiego Stowarzyszenia Zaburzeń Rytmu Serca 2021 dotyczący stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u pacjentów z migotaniem przedsionków

Jan Steffel^{1*}, Ronan Collins², Matthias Antz³, Pieter Cornu⁴, Lien Desteghe^{5,6}, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸, Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve¹², Thomas Vanassche¹², Tatjana Potpara¹³, A. John Camm¹⁴, Hein Heidbuchel^{5,6}

Zewnętrzni recenzenci: Gregory Y.H. Lip (koordynator zespołu recenzentów)^{15,16,17}, Thomas Deneke¹⁸, Nikolaos Dagres¹⁹, Giuseppe Boriani²⁰, Tze-Fan Chao²¹, Eue-Keun Choi²², Mellanie True Hills²³, Itamar de Souza Santos^{24,25}, Deirdre A. Lane^{15,16,17}, Dan Atar^{26,27}, Boyoung Joung²⁸, Oana Maria Cole^{15,16}, Mark Field^{15,16}

¹Department of Cardiology, Division of Electrophysiology, University Heart Center, Zurich, Szwajcaria; ²Age-Related Health Care, Tallaght University Hospital/Department of Gerontology Trinity College, Dublin, Irlandia; ³Department of Electrophysiology, Hospital Braunschweig, Braunschweig, Niemcy; ⁴Faculty of Medicine and Pharmacy, Research Group Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Vrije Universiteit Brussel, Bruksela, Belgia; ⁵Cardiology, Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgia; ⁶Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgia; ⁷Department of Neurology, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Niemcy; ⁸Uppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Szwecja; ⁹Department of Cardiology I — Coronary and Peripheral Vascular Disease, Heart Failure, University Hospital Munster, Munster, Niemcy; ¹⁰University of Murcia, Murcia, Hiszpania; ¹¹Middlesbrough, Wielka Brytania; ¹²Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgia; ¹³School of Medicine, Belgrade University, Belgrad, Serbia; ¹⁴Cardiology Clinical Academic Group, Molecular & Clinical Sciences Institute, St George's University, Londyn, Wielka Brytania; ¹⁵Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool, Liverpool, Wielka Brytania; ¹⁶Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Wielka Brytania; ¹⁷Department of Clinical Medicine, Aalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Aalborg, Dania; ¹⁸Clinic for Interventional Electrophysiology, Heart Center RHÖN-KLINIKUM Campus Bad Neustadt, Bad Neustadt an der Saale, Niemcy; ¹⁹Department of Electrophysiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Lipsk, Niemcy; ²⁰Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Włochy; ²¹Division of Cardiology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan & Institute of Clinical Medicine and Cardiovascular Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan; ²²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seul, Korea Południowa; ²³StopAfib.org, Greenwood, Texas, USA; ²⁴Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica, Hospital Universitario, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazylia; ²⁵Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazylia; ²⁶Department of Cardiology, Oslo University Hospital Ullevål, Oslo, Norwegia; ²⁷Institute of Clinical Sciences, University of Oslo, Oslo, Norwegia; ²⁸Yonsei University College of Medicine, Cardiology Department, Seul, Korea Południowa

Przetłumaczono z artykułu: 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (Europace; 2021 — doi: 10.1093/europace/euab065).

Tłumaczenie: Karolina Kalisz

SPIS TREŚCI

Skróty	108	aPCC	(activated prothrombin complex concentrate), koncentrat aktywnych czynników zespołu protrombiny
Wstęp	111	aPTT	(activated partial thromboplastin time), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC	112	ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, badanie
Praktyczne aspekty rozpoczynania i monitorowania leczenia	115	ATLANTIS	Anti-Thrombotic Strategy to Lower All Cardiovascular and Neurologic Ischemic and Hemorrhagic Events after Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis, badanie
Farmakokinetyka NOAC oraz interakcje z innymi lekami	120	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, badanie
Stosowanie NOAC u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub zaawansowaną chorobą wątroby	125	AUB	(abnormal uterine bleeding), nieprawidłowe krwawienie z macicy
Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia	132	AUC	(area under the curve), pole powierzchni pod krzywą
Postępowanie w przypadku krwawienia u pacjentów leczonych NOAC	134	AUGUSTUS	Apixaban Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention, badanie
Pacjenci wymagający pilnej interwencji chirurgicznej	139	AXADIA	A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation With Apixaban Versus Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD) on Chronic Haemodialysis Treatment, badanie
Pacjenci poddawani planowym zabiegom inwazyjnym, leczeniu operacyjnemu lub ablacji	139	AXAFA-AFNET	Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy — Atrial Fibrillation Network, badanie
Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych	145	BCRP	(breast cancer resistance protein), białko oporności lekowej w raku piersi
Kardiowersja u pacjentów leczonych NOAC	150	BID	(twice daily), dwa razy dziennie
Pacjenci z migotaniem przedsionków z objawami ostrego udaru niedokrwinnego mózgu w trakcie leczenia NOAC	152	BMI	(body mass index), wskaźnik masy ciała
Stosowanie NOAC u pacjentów w podeszłym wieku i z zespołem kruchości	156	BMS	(bare metal stent), stent klasyczny metalowy
Stosowanie NOAC u pacjentów z niedowagą i nadwagą	159	BRIDGE	Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery, badanie
Stosowanie NOAC w innych populacjach szczególnych	162	CABG	(coronary artery bypass grafting), pomostowanie tętnic wieńcowych
Stosowanie NOAC u pacjentów z migotaniem przedsionków i chorobą nowotworową	165	CAD	(coronary artery disease), choroba tętnic wieńcowych
Optymalizacja dawkowania antagonistów witaminy K	166		

SKRÓTY

ACS	(acute coronary syndrome), ostry zespół wieńcowy	AXAFA-AFNET	Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy — Atrial Fibrillation Network, badanie
ACT	(activated clotting time), czas krzepnięcia po aktywacji	BCRP	(breast cancer resistance protein), białko oporności lekowej w raku piersi
AED	(antiepileptic drugs), leki przeciwpadaczkowe	BID	(twice daily), dwa razy dziennie
AF	(atrial fibrillation), migotanie przedsionków	BMI	(body mass index), wskaźnik masy ciała
AFIRE	Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease, badanie	BMS	(bare metal stent), stent klasyczny metalowy
AIS	(acute ischemic stroke), ostry udar niedokrwenny	BRIDGE	Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery, badanie
AMPLIFY	Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy, badanie	CABG	(coronary artery bypass grafting), pomostowanie tętnic wieńcowych
ANNEXA-4	Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors 4, badanie ANNEXA-4	CAD	(coronary artery disease), choroba tętnic wieńcowych

ChPL	charakterystyka produktu leczniczego	ENGAGE AF-TIMI 48	<i>Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48</i> , badanie
CCS	(<i>chronic coronary syndrome</i>), przewlekły zespół wieńcowy		
CEA	(<i>carotid endarterectomy</i>), endarterektomia szyjna	ENSURE-AF	<i>Edoxaban versus warfarin in subjects undergoing cardioversion of Atrial Fibrillation</i> , badanie
CKD	(<i>chronic kidney disease</i>), przewlekła choroba nerek		
CMB	(<i>cerebral microbleeds</i>), mikrokrwawienia mózgowe	ENTRUST AF-PCI	<i>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</i> , badanie
COMPASS	<i>Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies</i> , badanie		
CORIDA	<i>COncentration of Rlvaroxaban, Dabigatran and Apixaban</i> , badanie	ENVISAGE-TAVI	<i>EdoxabaN Versus standard of care and their effectS on clinical outcomes in pA-tients havinG undergone Transcatheter Aortic Valve Implantation–Atrial Fibrillation</i> , badanie
COVID-19	(<i>coronavirus disease of 2019</i>), choroba COVID-19		
CrCl	(<i>creatinine clearance</i>), klirens kreatyniny	ESO	(<i>European Stroke Organization</i>), Europejska Organizacja Udarowa
CRNM	(<i>clinically relevant non-major bleeding</i>), krwawienie ograniczone (niepoważne) istotne klinicznie	ESC	(<i>European Society of Cardiology</i>), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
CYP	(<i>cytochrome P</i>), cytochrom P	FFP	(<i>fresh frozen plasma</i>), osocze świeżo mrożone
DAPT	(<i>dual antiplatelet therapy</i>), dwulekowy schemat leczenia przeciwplateletowego	GFR	(<i>glomerular filtration rate</i>), wskaźnik przesączania kłębuszkowego
DDI	(<i>drug–drug interaction</i>), interakcja między lekami	GI	(<i>gastrointestinal</i>), z przewodu pokarmowego
DES	(<i>drug-eluting stent</i>), stent uwalniający lek	GP	(<i>general practitioner</i>), lekarz POZ
DOAC	(<i>direct oral anticoagulant</i>), bezpośrednie doustne antykoagulanty	HCM	(<i>hypertrophic cardiomyopathy</i>), kardiomiopatia przerostowa
dTT	(<i>diluted thrombin time</i>), czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu	HCP	(<i>healthcare provider</i>), podmiot udzielający świadczeń medycznych/ lekarz
EACTS	(<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>), Europejskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgiczne	HIT/HITT	(<i>heparin-induced thrombocytopenia ± thrombosis</i>), małopłytkowość ± zakrzepica wywołane przez heparynę
ECA	(<i>ecarin chromogenic assay</i>), chromogenne oznaczenie czasu ekarynowego	HMB	(<i>heavy menstrual bleeding</i>), obfite krwawienie miesiączkowe
EHRA	(<i>European Heart Rhythm Association</i>), Europejskie Stowarzyszenie Zaburzeń Rytmu Serca	HPLC/MS	(<i>high performance liquid chromatography/mass spectrometry</i>), wysokosprawna chromatografia cieczowa/spektrometria masowa
ELDERCARE-AF	<i>Edoxaban low-dose for elder care AF patients</i> , badanie	ICB	(<i>intracerebral bleeding</i>), krwotok śródmózgowy
ELIMINATE-AF	<i>Evaluation of Edoxaban compared with VKA in subjects undergoing catheter ablation of non-valvular atrial fibrillation</i> , badanie	ICH	(<i>intracranial haemorrhage</i>), krwawienie wewnątrzczaszkowe
EMA	(<i>European Medicines Agency</i>), Europejska Agencja Leków	INR	(<i>international normalized ratio</i>), międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ENAVLE	<i>Efficacy and Safety of edoxabaN in Patients After Heart Valve Repair or Bioprosthetic valVe</i> , badanie		

ISTH	(<i>International Society of Thrombosis and Hemostasis</i>), Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy	QD	(<i>once daily</i>), raz dziennie
ITP	(<i>immunethrombocytopenia</i>), małopłytkowość immunologiczna	RCT	(<i>randomized controlled trial</i>), badanie kliniczne z randomizacją
J-ROCKET	<i>Japanese ROCKET AF</i> , badanie	RE-CIRCUIT	<i>Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted Periprocedural Anticoagulation Strategy</i> , badanie
LAA	(<i>left atrial appendage</i>), uszko lewego przedsionka	RE-DUAL PCI	<i>Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention</i> , badanie
LMWH	(<i>low molecular weight heparin</i>), heparyna drobnocząsteczkowa	RE-LY	<i>Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy</i> , badanie
LV	(<i>left ventricular</i>), lewa komora serca	RENAL-AF	<i>RENal Hemodialysis Patients ALlocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation</i> , badanie
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> , badanie	RE-VERSE AD	<i>Reversal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran</i> , badanie
MI	(<i>myocardial infarction</i>), zawał serca	RIVER	<i>Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation</i> , badanie
MRI	(<i>magnetic resonance imaging</i>), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego	ROCKET AF	<i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i> , badanie
NOAC	(<i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i>), doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K	ROTEM	(<i>rotational thromboelastometry</i>), tromboelastometria rotacyjna
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne	rt-PA	(<i>recombinant tissue-type plasminogen activator</i>), rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu
NSTE-ACS	(<i>non-ST-elevation acute coronary syndrome</i>), ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST	SAH	(<i>subarachnoid haemorrhage</i>), krwotok podpajęczynówkowy
OAC	(<i>oral anticoagulation</i>), doustna antykoagulacja	SDH	(<i>subdural haematoma</i>), krwiak podtwardówkowy
OTC	(<i>over-the-counter</i>), dostępny bez recepty	SEE	(<i>systemic embolic event</i>), zatorowość systemowa
PAUSE	(<i>Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation</i>), badanie	STEMI	(<i>ST-elevation myocardial infarction</i>), zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
PCC	(<i>prothrombin complex concentrate</i>), koncentrat czynników zespołu protrombiny	TAVI	(<i>transcatheter aortic valve implantation</i>), przeciecznikowe wszczepienie zastawki aortalnej
PCI	(<i>percutaneous coronary intervention</i>), przezskórna interwencja wieńcowa	TEG	(<i>thromboelastography</i>), tromboelastografia
PD	(<i>pharmacodynamic</i>), farmakodynamiczny	TIA	(<i>transient ischemic attack</i>), przejściowy napad niedokrwienny
PK	(<i>pharmacokinetic</i>), farmakokinetyczny	TK	tomografia komputerowa
P-gp	(<i>P-glycoprotein</i>), glikoproteina P	TOE	(<i>transoesophageal echocardiography</i>), echokardiografia przezprzełykowa
PIONEER AF-PCI	<i>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</i> , badanie		
PPI	(<i>proton pump inhibitor</i>), inhibitor pompy protonowej		
PT	(<i>prothrombin time</i>), czas protrombinowy		

TSP	(<i>transseptal puncture</i>), nakłucie prze- grody międzyprzedsionkowej
TT	(<i>thrombin time</i>), czas trombinowy
TTR	(<i>time in therapeutic range</i>), czas w za- kresie terapeutycznym
UFH	(<i>unfractionated heparin</i>), heparyna niefrakcjonowana
ULN	(<i>upper limit of normal</i>), górna granica zakresu referencyjnego
VENTURE-AF	<i>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</i> , badanie
VHD	(<i>valvular heart disease</i>), choroba za- stawkowa serca
VKA	(<i>vitamin K antagonist</i>), antagoniści witaminy K
VTE	(<i>venous thromboembolic event</i>), żylny incydent zakrzepowo-zatorowy
WOEST	<i>What is the Optimal antiplatelet and an- ticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary stenting</i> , badanie
X-VerT	<i>Explore the efficacy and safety of once daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with non- valvular atrial fibrillation schedu- led for cardioversion</i> , badanie

Słowa kluczowe: apiksaban, dabigatran, DOAC, edoksaban, NOAC, rywaroksaban

WSTĘP

Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants*) wymieniane są w wytycznych dotyczących leczenia migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) na całym świecie jako preferowane leki przeciwkrzepliwe w zapobieganiu udarom niedokrwinnym u pacjentów z AF [1–4]. Zwrot NOAC jest w użyciu od wielu lat, posługują się nim bieżące wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące leczenia AF [1] i jest powszechnie uznany. Wobec tego, mimo że niektórzy autorzy posługują się zwrotem „bezpośrednie doustne antykoagulanty” (DOAC, *direct oral anticoagulants*) na określenie tej klasy leków [5], autorzy niniejszego przewodnika preferują używanie nazwy NOAC. Należy jednak zauważyć, że nazwy te można stosować zamiennie w odniesieniu do bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa, tzn. apiksabanu edoksabanu

i rywaroksabanu, oraz bezpośredniego inhibitora trombiny, dabigatranu.

Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K oferują dobry stosunek skuteczności do bezpieczeństwa oraz przewidywalny efekt przeciwkrzepliwy bez konieczności rutynowego monitorowania parametrów układu krzepnięcia [6, 7]. Właściwe stosowanie NOAC wymaga natomiast ostrożnego podejścia do licznych praktycznych aspektów leczenia. Każdemu z dostępnych leków z klasy NOAC towarzyszy zestaw instrukcji dotyczących ich stosowania w różnych sytuacjach klinicznych (Charakterystyka Produktu Leczniczego [ChPL], karta ostrzeżeń, ulotka dla pacjenta/informacje o leku), które różnią się między poszczególnymi lekami i krajami, zaś narzędzia edukacyjne dla lekarzy niekiedy wprowadzają więcej zamieszania niż jasności. Ponadto istnieje kilka mniej zbadanych aspektów stosowania NOAC, które są istotne w przypadku stosowania tych leków przez lekarzy kardiologów, neurologów, geriatrów, POZ oraz inne podmioty świadczące usługi medyczne (HCP, *healthcare providers*) w codziennej praktyce klinicznej. W związku z tym Europejskie Stowarzyszenie Zaburzeń Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*) postanowiło skoordynować i ujednolicić sposób przekazywania lekarzom informacji o stosowaniu NOAC. Pierwsze wydanie praktycznego przewodnika opublikowano w 2013 roku [8], pierwszą aktualizację w 2015 roku [9], natomiast w pełni zrewidowane wydanie w 2018 roku [10, 10a]. Celem praktycznego przewodnika EHRA jest wspieranie lekarzy w bezpiecznym i skutecznym stosowaniu NOAC w codziennej praktyce klinicznej; tym samym publikacja stanowi uzupełnienie wytycznych ESC oraz innych wytycznych międzynarodowych, które skupiają się przede wszystkim na danych naukowych wspierających leczenie przeciwkrzepliwe (a w szczególności stosowanie NOAC) u pacjentów z AF [1–4].

Grupa autorów na podstawie zaktualizowanych informacji opracowała praktyczne odpowiedzi odnoszące się do 16 przedstawionych scenariuszy klinicznych. W okresie opracowywania i pisanie tegorocznej (2021) edycji praktycznego przewodnika wystosowano publiczne wezwania do wszystkich członków EHRA, a także do prezesów krajowych towarzystw kardiologicznych o nadsyłanie sugerowanych uzupełnień, poprawek, modyfikacji itp. do wersji z 2018 roku. Zostały one uwzględnione tam, gdzie było to możliwe, i uzasadnione. Autorzy pragną podziękować osobom, które nadesłały takie propozycje — wzbogaciły one dodatkowo niniejszy przewodnik. Tak jak przy opracowaniu poprzednich wydań, grupa autorów korzystała ze wsparcia ekspertów medycznych z firm będących podmiotami odpowiedzialnymi za poszczególne NOAC, dzięki czemu oceniono najnowsze informacje dotyczące tej grupy leków, umożliwiając harmonizację treści Przewodnika z zatwierdzonymi w Europie ChPL. Ostateczną odpowiedzialność za treść niniejszego do-

kumentu ponosi jednak w całości grupa autorów EHRA. W szczególnych przypadkach autorzy zdecydowali się zasugerować rozwiązania nie w pełni zgodne ze wszystkimi ChPL, w celu zapewnienia jeszcze prostszych i bardziej jednolitych praktycznych wskazówek (np. dotyczących włączenia NOAC po odstawieniu antagonisty witaminy K [VKA, *vitamin K antagonist*], postępowania w przypadku pominięcia dawki, postępowania w okresie okołoperacyjnym i innych). Oczywiście, miejscowo obowiązujące przepisy prawa i swoboda HCP w zakresie przepisywania leków mogą się różnić, a ostateczną odpowiedzialność za ich przestrzeganie ponosi przepisujący specjalista.

Dodatkiem do niniejszego praktycznego przewodnika jest strona internetowa EHRA — www.NOACforAF.eu. Streszczenie praktycznego przewodnika zawiera broszura Główne Informacje, którą można uzyskać za pośrednictwem EHRA i ESC lub znaleźć w aplikacji *EHRA Key Messages*. Członkowie EHRA mogą również pobrać zestaw slajdów do praktycznego przewodnika ze strony internetowej Stowarzyszenia. Autorzy mają nadzieję, iż bieżące wydanie udoskonali praktyczne narzędzie przygotowane przez EHRA. Autorzy mają świadomość, że istnieją niejasne zagadnienia, pytania, na które nie znamy obecnie odpowiedzi oraz luk w zrozumieniu, z których wynikają obszary niepewności będące przedmiotem dyskusji. Czytelnicy są zatem proszeni o dalsze nadsyłanie propozycji zmian i ulepszeń poprzez stronę internetową lub na adres e-mail EHRANOACguide2021@escardio.org.

KWALIFIKACJA DO LECZENIA ORAZ DAWKOWANIE NOAC

Kwalifikacja do leczenia NOAC

Leki z grupy NOAC są wskazane do stosowania w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. W większości ChPL kwalifikacja do leczenia opiera się na wyniku oceny w skali CHADS₂ SUBSCRIPT, powszechnie stosowanej w badaniach klinicznych fazy III z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*). Z uwagi na spójne doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wskazania do leczenia NOAC zostały następnie rozszerzone, obejmując pacjentów kwalifikujących się do leczenia przeciwkrzepliowego według skali CHA₂DS₂-VASc [1], z pewnymi różnicami regionalnymi (dotyczącymi np. Kanady i Japonii).

W trosce o jasność przekazu w wytycznych ESC dotyczących postępowania w przypadku AF odradza się stosowania określenia „niezastawkowe”, postulując w zamian zidentyfikowanie konkretnej wady zastawki [1, 11, 12]. Zwrot ten pojawia się jednak w dalszym ciągu w ChPL poszczególnych NOAC z uwagi na jego powszechne użycie w rejestracyjnych badaniach klinicznych. Zwrot „niezastawkowe migotanie przedsionków” odnosi się do migotania przedsionków w przypadku nieobecności mechanicznej protezy zastawki serca lub umiarkowanego do ciężkiej stenozы mitralnej (rozwijającej się zwykle jako powikłanie gorączki reumatycznej) (tab. 1) [1, 12, 13], których obecność

Tabela 1. Wybrane wskazania i przeciwwskazania do leczenia NOAC u pacjentów z AF

Schorzenie	Kwalifikacja do leczenia NOAC	Uwagi
Zastawka mechaniczna	Przeciwwskazane	Wyłączono z kluczowych RCT Dane wskazują na gorsze wyniki [15, 16]
✱ Stenoza mitralna umiarkowana do ciężkiej (zwykle powikłanie gorączki reumatycznej)	✱ Przeciwwskazane	✱ Wyłączono z kluczowych RCT Nieliczne dowody niższej skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z VKA
Inne choroby zastawek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (np. zwyrodnieniowa stenoza aortalna, niedomykalność zastawki mitralnej itp.) Zastawka biologiczna/plastyka zastawki (po >3 miesiącach od zabiegu)	Włączono do badań NOAC Dopuszczalne	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ogólnie spójne z danymi dla pacjentów bez chorób zastawek [12, 17–22] Część danych pochodzi z RCT NOAC Pojedyncze RCT wskazuje na równowagę wobec VKA Pacjenci bez AF zwykle przyjmują ASA przez 3–6 miesięcy po zabiegu, stąd NOAC jest dopuszczalną prewencją udaru w przypadku rozpoznania AF
✱ Ciężka stenoza aortalna	✱ Ograniczone dane (wyłączono z badania RE-LY)	✱ Brak uzasadnienia patofizjologicznego niższej skuteczności i bezpieczeństwa Większość pacjentów leczona zabiegowo
Przecewninkowe wszczepienie zastawki aortalnej	Dopuszczalne	Pojedyncze RCT + dane z badań obserwacyjnych Może być wymagane leczenie skojarzone z APT [25, 26]
✱ Przeszkórna balonowa walwuloplastyka aortalna	✱ Ostrożnie	✱ Brak danych z badań prospektywnych Może być wymagane leczenie skojarzone z APT
Kardiomiopatia przerostowa	Dopuszczalne	Brak uzasadnienia niższej skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z VKA Dane z badań obserwacyjnych wspierają stosowanie NOAC [33–36]

✱, dane ograniczone; szczegóły — zob. tekst

Skróty: AF, migotanie przedsionków; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; VKA, antagoniści witaminy K

stanowiła kryteria wyłączenia we wszystkich badaniach klinicznych fazy III porównujących NOAC i warfarynę u pacjentów z AF. Nie jest dostępne jednak żadne RCT wskazujące na niższą skuteczność NOAC u pacjentów ze stenozą mitralną wtórną do choroby reumatycznej. Nie ma też racjonalnych podstaw, na których można by oprzeć hipotezę o różnej odpowiedzi na NOAC i VKA [14]. To, że pacjenci tacy nie są kwalifikowani do leczenia NOAC, wynika jedynie z ich wyłączenia z kluczowych RCT. Obecnie prowadzony jest program badawczy INVICTUS (NCT02832531) oceniający stosowanie VKA, rywaroksabanu lub aspiryny u pacjentów z reumatyczną chorobą serca. Do czasu zakończenia tych (oraz im podobnych) badań pacjentów tych należy leczyć VKA w ramach standardowej opieki. Jeżeli natomiast leczenie VKA jest rzeczywiście niemożliwe (brak możliwości monitorowania leczenia, niestabilny międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*] nawet przy samodzielnym monitorowaniu), włączenie NOAC może być opcją, którą lekarz powinien starannie rozważyć, z uwagi na brak innych przebadanych, bezpiecznych i skutecznych alternatyw, po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta na pozarejestrowane zastosowanie leku w takiej sytuacji.

Natomiast w przypadku AF w kontekście mechanicznych zastawek serca, szczególnie w przypadku wymiany mechanicznej zastawki mitralnej, leczenie NOAC należy odradzać, o ile nowe dane nie zmieniają dotychczasowych potwierdzających niższą skuteczność NOAC w porównaniu z VKA w zapobieganiu udarom niedokrwinnym mózgu [15, 16]. Z kolei pacjenci z wadami zastawek na tle zwyrodnieniowym byli w różnym stopniu włączani do badań III fazy, a NOAC wykazywały porównywalną względną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z warfaryną u pacjentów z chorobą zastawkową i bez niej, z wyjątkiem większego ryzyka krwawienia w przypadku rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną u pacjentów z chorobą zastawkową serca w analizie badania *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) [12, 17–23]. Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K mogą być zatem stosowane u pacjentów z AF i większością wad zastawek (tab. 1) [1, 12].

Do niedawna doustna antykoagulacja (OAC, *oral anti-coagulation*) u pacjentów z AF po wszczępieniu bioprotezy lub naprawie zastawek stanowiło szarą strefę, mimo że pacjentów tych włączono do niektórych przełomowych badań NOAC [12, 17, 19, 20]. W badaniu *Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation* (RIVER) wykazano równoważność rywaroksabanu i warfaryny w odniesieniu do średniego czasu do złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe lub poważne krwawienie po 12 miesiącach, w grupie 1005 pacjentów z AF lub trzepotaniem przedsionków i bioprotezą zastawki mitralnej [24]. Podobnie wykazano równoważność edoksabanu w grupie 220 pacjentów

włączonych do badania *Efficacy and Safety of edoxaban in Patients After Heart Valve Repair or Bioprosthetic valve Replacement* (ENAVLE), którego wyniki były prezentowane na Kongresie *American College of Cardiology* w 2020 roku. Obecnie NOAC wydają się ważną metodą leczenia współistniejącego AF, zwłaszcza po upływie pierwszych 8–12 tygodni od zabiegu operacyjnego.

W przypadku pacjentów po przezcewnikowym wszczępieniu zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*), u których istnieją wskazania do leczenia przeciwkrzepliowego (np. AF), małe RCT w grupie 157 pacjentów porównujące OAC w monoterapii z OAC w skojarzeniu z kłpidogrelem wykazało korzyść z OAC w monoterapii w odniesieniu do redukcji krwawień bez obniżenia skuteczności w zapobieganiu incydentom niedokrwinnym [25]. W badaniu tym obserwowano potencjalnie jeszcze większe korzyści z NOAC w porównaniu z VKA, niemniej wielkość próby nie daje badaniu pełnej mocy statystycznej w udzieleniu odpowiedzi na to pytanie. Dane z badań obserwacyjnych wykazały również mniejszą częstość wczesnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i krwawień (a także zgonów z przyczyn niezależnych w nowszej analizie) po TAVI u pacjentów leczonych NOAC w porównaniu z VKA, w tym przypadku możliwy jest jednak wpływ zmiennych wnikających [26, 27]. Skuteczność i bezpieczeństwo NOAC w tym kontekście klinicznym poddawane są ocenie w prowadzonych obecnie badaniach klinicznych (np. *Anti-Thrombotic Strategy to Lower All Cardiovascular and Neurologic Ischaemic and Hemorrhagic Events after Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis* [ATLANTIS] [28] lub *Edoxaban vs standard of care and their effectS on clinical outcomes in pAtients havinG undergonE Transcatheter Aortic Valve Implantation–Atrial Fibrillation* [ENVISAGE-TAVI] [29]). Należy pamiętać, że chociaż można rozważyć stosowanie OAC (w tym NOAC) w monoterapii u pacjentów z AF po TAVI, nie zaleca się obecnie stosowania OAC u pacjentów bez wskazań do OAC [30].

Wykazano częste występowanie incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF i kardiomiopatią przerostową (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*), tak zawężającą, jak i niezawężającą [31, 32]. Pomimo braku RCT dowody z coraz liczniejszych badań obserwacyjnych wskazują NOAC jako na bezpieczne i skuteczne leczenie w tej grupie pacjentów [33–36]. Istotnie, wydaje się, że mechanistyczne wyjaśnienie wyższości warfaryny nad NOAC w HCM nie istnieje. Z kolei AF w przebiegu HCM ma wiele cech wspólnych z AF w przebiegu niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), w leczeniu którego wykazano równorzędność NOAC i VKA [37–39]. Ponadto stwierdzono utrzymującą się skuteczność NOAC wyższą niż VKA również w innych grupach wysokiego ryzyka (np. u pacjentów z wysokim wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc). A zatem pacjenci z HCM mogą kwalifikować się do leczenia NOAC.

Stosowanie NOAC jest przeciwwskazane w okresie ciąży, przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy zapewnić skuteczną antykoncepcję (zob. Materiał dodatkowy dostępny [online](#)). Pacjentów pediatrycznych wyłączone z kluczowych RCT oceniających NOAC w zapobieganiu udarom niedokrwinnym mózgu; AF z koniecznością stosowania OAC występuje rzadko w tej populacji. Nie zaleca się stosowania NOAC u dzieci, można je jednak rozważyć u osób niepełnoletnich po zakończeniu okresu wzrostu przy masie ciała >50 kg. Należy zauważyć, że leczenie rywaroksabanem dostosowane do masy ciała okazało się bezpieczne i skuteczne u dzieci z ostrą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w porównaniu ze standardowymi lekami przeciwkrzepliwymi w okresie 3 miesięcy [40]; ponadto leczenie dabigatranem w dostosowanej dawce wykazało korzystny profil bezpieczeństwa we wtórnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 18 lat [41].

Pacjenci z „niezastawkowym” AF i zespołem antyfosfolipidowym powinni być leczeni raczej VKA niż NOAC, z uwagi na częstsze występowanie incydentów zakrzepowo-zatorowych i poważnych krwawień obserwowane w tej grupie w trakcie leczenia rywaroksabanem w porównaniu z warfaryną [42].

Dawkowanie

Dostępność czterech leków z grupy NOAC w różnych dawkach dla różnych wskazań i z różnymi kryteriami redukcji dawki sprawia, że właściwy dobór dawki leku stał się zagadnieniem złożonym. W tabeli 2 przedstawiono zestawienie dostępnych obecnie NOAC i ich dawkowania w poszczególnych wskazaniach, w tym kryteria redukcji dawki.

Nawet w warunkach optymalnej edukacji pacjenta (zob. rozdz. **Aspekty praktyczne rozpoczynania i monitorowania leczenia**) błędy w dawkowaniu zdarzają się powszechnie w codziennej praktyce. Pacjenci powinni być poinformowani, co robić w takich sytuacjach. Autorzy mają świadomość, iż niektóre z poniższych wskazówek nie są — w trosce o ich jednolitość, prostotę i praktyczność — w pełni zgodne ze wszystkimi europejskimi ChPL.

Pominięcie dawki

W sytuacji pominięcia dawki można ją przyjąć, o ile nie upłynęła połowa wyznaczonego odstępu między dawkami. W związku z tym w przypadku NOAC o schemacie dawkowania dwa razy dziennie (BID, tzn. co 12 godzin) pominiętą dawkę można przyjąć z opóźnieniem do 6 godzin. W przypadku NOAC o schemacie dawkowania raz dziennie (QD) pominiętą dawkę można przyjąć z opóźnieniem do

Tabela 2. Zarejestrowane/przebadane dawki OAC dla poszczególnych wskazań

Zapobieganie udarowi mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (SPAF)		
	Dawka standardowa	Uwagi/redukcja dawki
Apiksaban [47]	5 mg BID	2,5 mg BID w przypadku spełnienia dwóch z trzech kryteriów: masa ciała ≤60 kg, wiek ≥80 lat, poziom kreatyniny w surowicy ≥133 μmol/l (1,5 mg/dl) (lub pojedynczego kryterium: gdy CrCl 15–29 ml/min)
Dabigatran [48]	150 mg BID/110 mg BID	W badaniu fazy III nie stosowano ustalonych kryteriów redukcji dawki ^a
Edoksaban [49]	60 mg QD	30 mg QD jeżeli: masa ciała ≤60 kg lub CrCl 15–49 ml/min, lub jednocześnie przyjmuje silny inhibitor P-Gp (zob. rozdz. Farmakokinetyka NOAC i interakcje z innymi lekami)
Rywaroksaban [46]	20 mg QD	15 mg QD jeżeli CrCl ≤15–49 ml/min

^aChPL^a odnosi się do europejskiej ChPL

^aChPL: 110 mg BID, jeżeli wiek ≥80 lat, przyjmuje jednocześnie warfarynę, podwyższone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego

Skróty: BID, dwa razy dziennie; ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; CrCl, klirens kreatyniny; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; OAC, doustne leki przeciwkrzepliwie; QD, raz dziennie; SPAF, zapobieganie udarowi mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków

Dawkowanie NOAC u pacjentów z AF po ACS/PCI (zob. rozdz. **Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych**)

	Dawka standardowa	Uwagi/redukcja dawki
Apiksaban [244]	5 mg BID	Redukcja dawki jak dla wskazania SPAF
Dabigatran [247]	150 mg BID/110 mg BID	110 mg jak dla wskazania SPAF [403]
Edoksaban [245]	60 mg QD	Redukcja dawki jak dla wskazania SPAF
Rywaroksaban [246]	15 mg QD	Redukcja dawki do 10 mg QD jeżeli CrCl 30–49 ml/min

W uzasadnionych przypadkach, dodatkowo do jedno/dwulekowego schematu leczenia przeciwfibrilacyjnego (szczegóły — zob. rozdz. **Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych**)

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; BID, dwa razy dziennie; CrCl, klirens kreatyniny; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; PCI, przeszczepowa interwencja wieńcowa; QD, raz dziennie; SPAF, zapobieganie udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków

Leczenie DVT/PE

	Terapia wstępna	Pozostała faza leczenia
Apiksaban [498]	10 mg BID, 7 dni	5 mg BID, bez redukcji dawki
Dabigatran [499]	Heparyna/LMWH	150 mg BID, bez redukcji dawki
Edoksaban [500]	Heparyna/LMWH	60 mg QD, taka sama redukcja dawki jak dla wskazania SPAF (zob. powyżej)
Rywaroksaban [501, 502]	15 mg BID, 21 dni	20 mg QD, bez redukcji dawki ^b

^aChPL: 110 mg BID jeżeli wiek ≥80 lat, przyjmuje jednocześnie warfarynę, zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (na podstawie analiz farmakokinetycznych/farmakodynamicznych [PK/PD]; brak badań w opisywanych warunkach klinicznych); ^bChPL: 15 mg jeśli ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotu DVT i PE (na podstawie analiz PK/PD; brak badań w opisywanych warunkach klinicznych)

Skróty: BID, dwa razy dziennie; ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; DVT, zakrzepica żył głębokich; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; PE, zator tętnicy płucnej; QD, raz dziennie; SPAF, zapobieganie udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków

Długoterminowa profilaktyka wtórna DVT/PE

	Dawka standardowa	Uwagi/redukcja dawki
Apiksaban [503]	2,5 mg BID	W badaniu klinicznym nie stosowano ustalonych kryteriów redukcji dawki ^a
Dabigatran [504]	150 mg BID	
Edoksaban [473, 500, 505]	60 mg QD ^b	
Rywaroksaban [506]	10 mg QD	

^aChPL: 110 mg BID jeżeli wiek ≥ 80 lat, przyjmuje jednocześnie warapamil (oba kryteria w oparciu o analizy farmakokinetyczne/farmakodynamiczne; brak badań w opisywanych warunkach klinicznych); ^bnie oceniano w odrębnym badaniu, w badaniu fazy III okres obserwacji wyniósł do 12 miesięcy; ^cChPL: 20 mg QD u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu

Skróty: BID, dwa razy dziennie; ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; DVT, zakrzepica żył głębokich; PE, zator tętnicy płucnej; QD, raz dziennie

Prewencja VTE po rozległych zabiegach ortopedycznych

	Dawka standardowa	Uwagi/redukcja dawki
Apiksaban [507]	2,5 mg BID	Nie zarejestrowany w Europie (badania prowadzono wyłącznie w Azji)
Dabigatran [508, 509]	220 mg QD/150 mg QD	
Edoksaban [510, 511]	30 mg QD	
Rywaroksaban [512–515]	10 mg QD	

^aChPL: 1 x 150 mg, jeżeli CrCl 30–50 ml/min; przyjmuje jednocześnie warapamil, amiodaron, chinidynę; wiek >75 lat

Skróty: BID, dwa razy dziennie; ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; QD, raz dziennie; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Wtórna prewencja zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym po ACS u pacjentów bez AF (tj. bez wskazań do stosowania OAC)

	Dawka standardowa	Uwagi/redukcja dawki
Rywaroksaban [115]	2,5 mg BID	Dodatkowo do aspiryny \pm inhibitora P2Y ₁₂

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; BID, dwa razy dziennie; OAC, doustne leki przeciwkrzepliwe

Wtórna prewencja zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym lub/ oraz objawową chorobą tętnic obwodowych bez AF (tj. bez wskazań do stosowania OAC)

	Dawka standardowa	Uwagi/redukcja dawki
Rywaroksaban [516]	2,5 mg BID	Dodatkowo do aspiryny

Skróty: AF, migotanie przedsionków; BID, dwa razy dziennie; OAC, doustne leki przeciwkrzepliwe

12 godzin. Po upływie wskazanego czasu nie należy przyjmować pominiętej dawki i zacząć do przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki leku.

Podwójna dawka

W przypadku NOAC o schemacie dawkowania BID można pominąć kolejną wyznaczoną dawkę leku (po 12 godzinach) i wznowić przyjmowanie leku BID po 24 godzinach od przyjęcia podwójnej dawki.

W przypadku NOAC o schemacie dawkowania QD pacjent powinien kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń, tzn. bez pomijania kolejnej wyznaczonej dawki leku.

Niepewność dotycząca przyjętej dawki

W przypadku NOAC o schemacie dawkowania BID ogólnie nie zaleca się przyjęcia kolejnej tabletki/kapsułki. Pacjent powinien kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń, tzn. przyjąć kolejną wyznaczoną dawkę leku po upływie 12 godzin.

W przypadku NOAC o schemacie dawkowania QD przy wysokim ryzyku incydentu zakrzepowo-zatorowego ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$) ogólnie może być zalecane przyjęcie kolejnej tabletki po upływie 6–8 godzin od przyjęcia wcześniejszej dawki (co do której istnieje niepewność

dotycząca jej przyjęcia), po czym należy kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń. Przy niskim ryzyku incydentu zakrzepowo-zatorowego ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 2$) zalecamy odczekać do momentu przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki leku.

PRAKTYCZNE ASPEKTY ROZPOCZYNANIA I MONITOROWANIA LECZENIA**Wybór i rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliowego****Wskazania do leczenia przeciwkrzepliowego i wybór między VKA i NOAC**

- Po ustaleniu wskazań do OAC, NOAC (nie VKA) są preferowaną opcją leczenia u wszystkich pacjentów z AF kwalifikujących się do leczenia NOAC (zob. rozdz. **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC**) [1, 2].
- Przy rozpoczęciu leczenia NOAC należy oznaczyć wyjściowe parametry czynnościowe nerek i wątroby, ponieważ wszystkie leki z tej grupy ulegają częściowej eliminacji przez nerki, a czynność nerek ma wpływ na dawkowanie NOAC. Istotna jest ocena czynności nerek przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta, który był wykorzystany w czterech kluczowych badaniach klinicznych fazy III (szczegóły — zob. rozdz. **Stosowanie**

NOAC u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub zaawansowaną chorobą wątroby), ponieważ użycie innych wzorów (np. *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] i *Chronic Kidney Disease — Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI]) może przeszacować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz tych z niską masą ciała [43].

- Należy również oznaczyć wyjściowe parametry hematologiczne jako punkt odniesienia na przyszłość.
- Ryzyko krwawienia oszacowane przy użyciu skali HAS-BLED nie jest samo w sobie wystarczającą przesłanką do dyskwalifikacji pacjenta z AF z ryzykiem udaru niedokrwinnego z leczenia NOAC lub do redukcji dawki NOAC. Natomiast w szczególności u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (wynik w skali HAS-BLED ≥ 3) należy zidentyfikować modyfikowalne czynniki ryzyka i podjąć działania w kierunku ich poprawy [1, 44]; pacjentom tym należy wyznaczać wcześniejsze i częstsze wizyty kontrolne [45].
- Podobnie zespół kruchości, pogorszenie stanu poznawczego i ryzyko upadku nie powinny być powszechną przyczyną dyskwalifikacji do leczenia przeciwkrzepliowego. Należy dołożyć starań w celu zminimalizowania ryzyka upadku i uzyskania optymalnego poziomu przestrzegania zaleceń. Temat ten omówiono szerzej w rozdziale **Stosowanie NOAC u pacjentów w podeszłym wieku i z zespołem kruchości**.

Wybór rodzaju i dawki NOAC

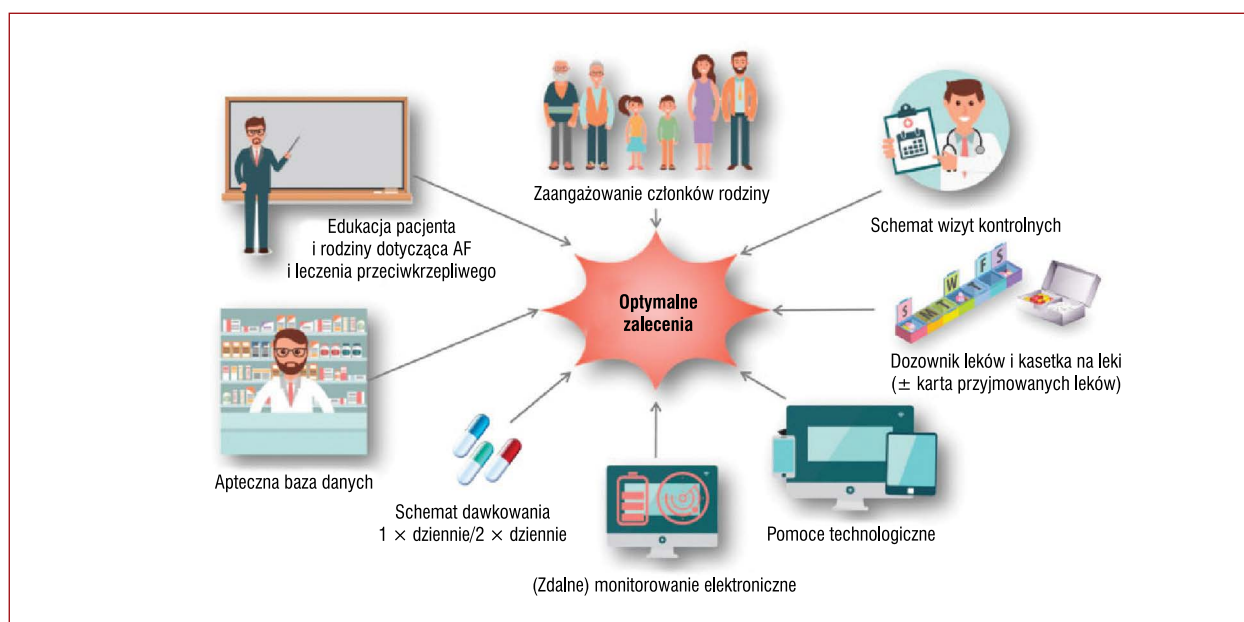
Dostępność czterech leków z grupy NOAC w różnych dawkach dla różnych wskazań i z różnymi kryteriami redukcji dawki sprawia, że właściwy dobór dawki leku stał się zagadnieniem złożonym i jednym z głównych wyzwań w codziennym prowadzeniu i indywidualizacji leczenia (zob. rozdz. **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC**). Czynniki miejscowe, takie jak dopuszczenie do obrotu, ograniczenia przepisywania czy koszty leczenia, mogą wpływać na dostępność NOAC w warunkach różnych systemów opieki zdrowotnej.

Wszystkie NOAC oceniano w ramach dużych prospektywnych RCT, wykazując skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania. Natomiast w odmienny sposób prowadzono badania różnych dawek poszczególnych leków. W badaniach klinicznych *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE) (z użyciem apiksabanu) oraz *ROCKET-AF* (z użyciem rywaroksabanu) pacjentom podawano standardową dawkę leku zredukowaną w przypadku spełnienia określonych wcześniej kryteriów [46, 47]. Natomiast w badaniach klinicznych *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY) (dabigatran) oraz *Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 48* [ENGAGE AF-TIMI 48] (edoksaban) oceniano zarówno niższą, jak i wyższą dawkę — w kohortach o pełnej mocy

statystycznej (bez dalszej redukcji dawki dabigatranu oraz z dalszą redukcją dawki edoksabanu w niektórych przypadkach) [48, 49]. Redukcja dawki NOAC jest zalecana przede wszystkim w oparciu o opublikowane i zatwierdzone kryteria (zob. rozdz. **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC**) [1]. O ile to możliwe, w celu zapewnienia optymalnych korzyści z leczenia, zaleca się stosowanie schematu dawkowania NOAC przebadanego dla danego wskazania rejestracyjnego.

Liczne opublikowane dane potwierdzają, że NOAC są co najmniej tak samo bezpieczne i skuteczne jak warfaryna w codziennej praktyce klinicznej, tj. poza kontrolowanym środowiskiem badań klinicznych [50–55]. Niemniej duże badania obserwacyjne dostarczyły dowodów na istnienie trendów w kierunku częstszego niż przewidywane pozarejestracyjnego dawkowania NOAC [51, 56–68]. Wiąże się to z tym, że HCP obawiają się głównie o ryzyko krwawienia (jako zdarzenie jatrogenne), podczas gdy ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu jest często postrzegane jako możliwy „naturalny przebieg choroby”. Natomiast duże badania kliniczne i badania obserwacyjne wskazują na szczególne korzyści z leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka [47, 49, 53, 69–71]. Zaangażowanie pacjenta w proces decyzyjny i wspólne omówienie możliwości leczenia przeciwkrzepliowego („wspólne podejmowanie decyzji”) jest podstawą właściwej oceny potrzeb pacjentów, ponieważ w percepcji pacjentów — w przeciwieństwie do lekarzy — ryzyko udaru zwykle przeważa ryzyko krwawienia [72–74].

Dodatkowo należy wziąć pod uwagę inne przyjmowane leki, z których część może być przeciwwskazana lub wchodzić w niekorzystne interakcje z NOAC (zob. rozdz. **Farmakokinetyka NOAC oraz interakcje z innymi lekami**). Na dobór metody leczenia mają również wpływ wiek pacjenta i zespół kruchości (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC u pacjentów w podeszłym wieku i z zespołem kruchości**), masa ciała (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC u pacjentów z nadwagą i niedowagą**), czynność nerek (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub zaawansowaną chorobą wątroby**) oraz inne choroby współistniejące. W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego i związanych z nim hospitalizacji można rozważyć stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitor*), zwłaszcza u pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego lub chorobą wrzodową w wywiadzie oraz u pacjentów wymagających jednoczesowego stosowania leków przeciwplatekcyjnych (terapia dwulekowa) [75–80]. Efekt gastroprotekcyny wykazano w szczególności u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekowe lub VKA [81–83], dane dotyczące efektu takiej profilaktyki u pacjentów leczonych NOAC są ograniczone [79]. W celu ułatwienia podjęcia decyzji, który lek z grupy NOAC będzie najlepszy w danej grupie docelowej, dostępne są narzędzia decyzyjne [84–87].



Rycina 1. Wybór możliwości poprawy stosowania się do zaleceń w leczeniu NOAC

Skróty: AF, migotanie przedsionków; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K

Aspekty praktyczne dotyczące przestrzegania zaleceń i wytrwałości

Na **rycinie 1** podsumowano aspekty praktyczne dotyczące przestrzegania zaleceń i wytrwałości w leczeniu NOAC. Zagadnienie to omówiono szczegółowo w Materiale dodatkowym dostępnym [online](#). **Rycina 2** przedstawia „Wzór informacji o leczeniu przeciwkrzepliwym” (NOAC) według EHRA (szczegóły — zob. Materiał dodatkowy dostępny [online](#)). **Rycina 3** przedstawia schemat opieki nad pacjentem leczonym NOAC.

Organizacja wizyt kontrolnych i dalszej opieki

Rycina 3 oraz **tabela 3** podsumowują zagadnienie organizacji wizyt kontrolnych i dalszej opieki. Zagadnienie to zostało omówione szczegółowo w Materiale dodatkowym dostępnym [online](#).

Zmiana sposobu leczenia przeciwkrzepliowego

Rycina 4 podsumowuje praktyczne wskazówki dotyczące zmiany sposobu leczenia przeciwkrzepliowego. Zagadnienie to omówiono szczegółowo w Materiale dodatkowym dostępnym [online](#).

Aspekty szczególne stosowania NOAC w okresie pandemii COVID-19

Oprócz ogólnej preferencji NOAC względem VKA w zapobieganiu udarom niedokrwiennym mózgu u pacjentów z AF, z uwagi na ich skuteczność i bezpieczeństwo [1, 6], leczenie NOAC w porównaniu z VKA, wiąże się z pewnymi korzyściami praktycznymi potencjalnie istotnymi w okresie pandemii COVID-19, obejmującymi między

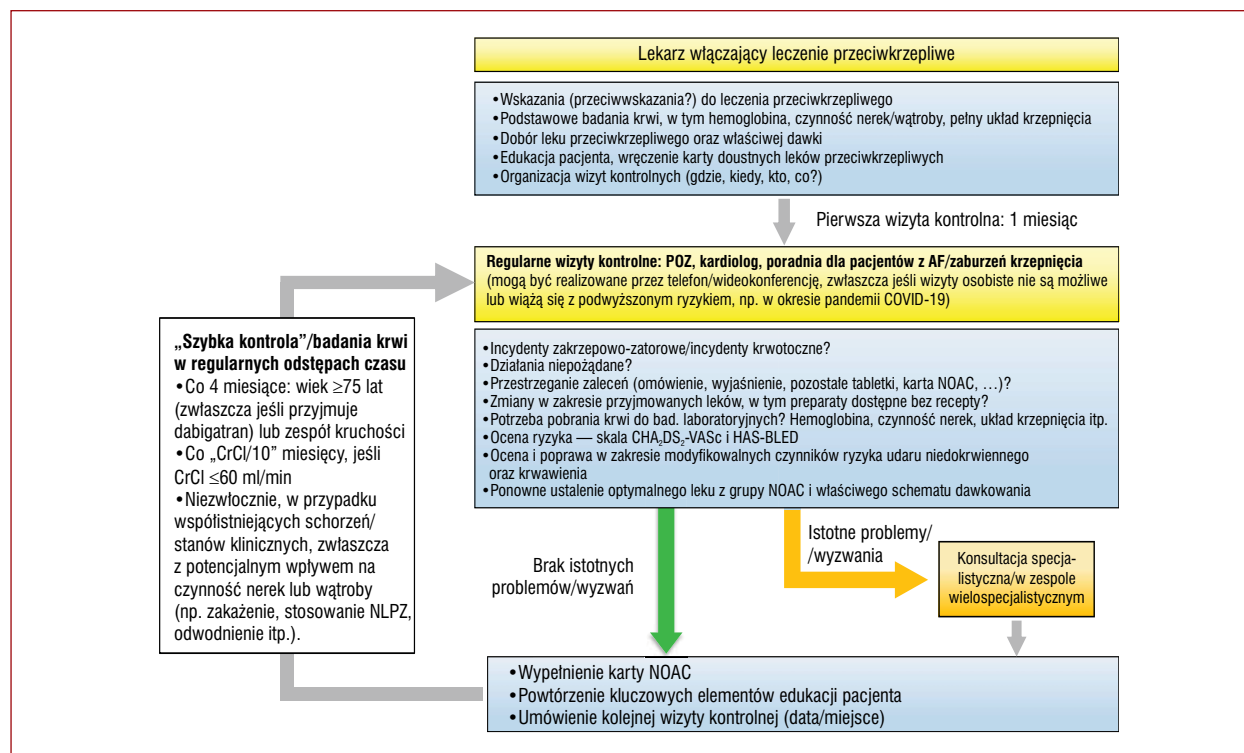
innymi brak konieczności częstych wizyt kontrolnych w celu oznaczania INR. Dostęp do opieki ambulatoryjnej i środowiskowej, w tym monitorowania INR, w miejscu zamieszkania pacjenta może być również ograniczony w tym okresie. Możliwe jest zatem zmniejszenie zarówno ryzyka zakażenia pacjenta, jak i obciążenia systemu opieki zdrowotnej.

Leczenie NOAC wiąże się jednak z odrębnymi wyzwaniami, między innymi ściśle rozplanowany i egzekwowany schemat wizyt kontrolnych (**ryc. 3**) jest niezbędny w celu optymalizacji skuteczności i bezpieczeństwa leków z tej grupy (zob. powyżej). Należy unikać podejścia do NOAC typu „przepisać i zapomnieć”, w tym również w szczycie fali zachorowań w trakcie pandemii. Niestety, dotyczy to szczególnie pacjentów z AF z grupy wysokiego ryzyka, którzy w odniesieniu do COVID-19 prawie na pewno również będą pacjentami wysokiego ryzyka w przypadku ekspozycji i zakażenia SARS-CoV-2, głównie z powodu współistniejących czynników ryzyka i chorób współistniejących [88–90]. Podejmowanie decyzji dotyczących rodzaju NOAC, dawkowania i schematu wizyt kontrolnych w sposób ostrożny i mądry jest zatem niezbędne. Co ważne, ponieważ oznaczanie stężenia NOAC w osoczu lub parametrów układu krzepnięcia nie jest konieczne, duża część rutynowych, regularnych wizyt kontrolnych, w tym ocena incydentów zakrzepowo-zatorowych lub krwawienia, działań niepożądanych, przestrzegania zaleceń, czynników klinicznych poprzedzających istotne pogorszenie czynności nerek (np. odwodnienie, współistniejące choroby, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych [NLPZ]) itp., może odbywać się zdalnie.

[illegible]

Rycina 2. Wzór informacji o leczeniu przeciwkrzepliwym (NOAC) według EHRA. Dokument „Karta doustnych leków przeciwkrzepliwych” jest istotny zarówno dla pacjenta (zalecenia dotyczące prawidłowego przyjmowania leków, dane kontaktowe w przypadku pytań i wątpliwości), jak i dla personelu ochrony zdrowia. W tym uniwersalnym dokumencie odnotowuje się każdą wizytę, istotne obserwacje i wyniki badań oraz wszelkie zmiany leków

Skróty: aPTT, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; EHRA, Europejskie Stowarzyszenie Zaburzeń Rytmu Serca; Hb, hemoglobina; INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; PT, czas protrombinowy



Rycina 3. Rozpoczęcie leczenia i schemat opieki nad pacjentem leczonym NOAC. W przypadku pacjentów leczonych NOAC niezbędne jest przestrzeganie jasnego schematu opieki. W dokumencie „Informacja o leczeniu przeciwkrzepliwym” przedstawionym na **rycynie 2** odnotowuje się każdą wizytę, tak by każdy specjalista prowadzący pacjenta był dobrze poinformowany. Ponadto, w celu skutecznego przepływu informacji oraz realizacji zaleceń dotyczących wizyt kontrolnych niezbędna jest pisemna komunikacja między poszczególnymi specjalistami/poradnikami. Skróty: AF, migotanie przedsionków; CrCl, klirens kreatyniny; POZ, lekarz podstawowej opieki zdrowotnej; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie; niebedace antagonyzami witaminy K

Tabela 3. Lista kontrolna do wizyt kontrolnych pacjentów z AF przyjmujących leki przeciwkrzepliwe

	Odstęp	Uwagi
1. Stosowanie się do zaleceń	Każda wizyta	Pouczyć pacjenta o konieczności przyniesienia informacji o leczeniu przeciwkrzepliwym (NOAC) i pełnej listy przyjmowanych leków: udokumentować i ocenić stosowanie się do zaleceń Pouczyć o konieczności przestrzegania ścisłego schematu dawkowania Poinformować o rozwiązaniach ułatwiających stosowanie się do zaleceń (dostawki, aplikacje na smartfony itp.). Rozważyć zastosowanie konkretnej interwencji oceniającej stosowanie się do zaleceń (zob. rozdz. Aspekty praktyczne rozpoczynania i monitorowania leczenia) Poinformować o pomniejszych krwawieniach (z dziąseł, nosa, niewielkie wybroczyny) i pouczyć o konieczności niepomijania dawek leków bez wcześniejszej konsultacji Ocena czynności poznawczych
2. Incydenty zakrzepowo-zatorowe	Każda wizyta	Krążenie ogólnoustrojowe (TIA, udar, obwodowe) Zakrzepica żył głębokich, zator płucny
3. Krwawienia	Każda wizyta	Dla każdego krwawienia: Ustalenie przyczyn. Nowotwór? Wrzód? Inne przyczyny, zmiany itp.? Możliwe leczenie lub profilaktyka? Krwawienia uciążliwe: Przyczyna? Leczenie/profilaktyka (zob. powyżej)? Ocenić wpływ na jakość życia
4. Inne objawy niepożądane	Każda wizyta	Starannie ocenić związki z NOAC: zdecydować o kontynuacji (i uzasadnić) lub zmianie NOAC
5. Inne przyjmowane leki	Każda wizyta	Leki wydawane z przepisu lekarza; leki dostępne bez recepty Starannie zebrać wywiad dotyczący leków przyjmowanych w okresie między wizytami (w tym przez krótki okres czasu, np. NLPZ)
6. Oznaczenia laboratoryjne w surowicy (w tym hemoglobina, parametry czynnościowe nerek i wątroby)	Co roku Co 4 miesiące Różnie Według potrzeby	U wszystkich pacjentów z wyjątkiem niższych przypadków Wiek ≥ 75 lat (zwłaszcza jeśli przyjmuje dabigatran) lub zespół kruchości Z pogorszeniem czynności nerek $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$: $\text{CrCl}/10 = \text{minimalny czas do kolejnego oznaczenia kontrolnego (w miesiącach)}$ W przypadku współistniejących schorzeń/stanów klinicznych, zwłaszcza z potencjalnym wpływem na czynność nerek lub wątroby (np. zakażenie, stosowanie NLPZ, odwodnienie itp.)
7. Ponowna ocena ryzyka udaru mózgu	Każda wizyta	Przy użyciu skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c$ zgodnie z bieżącymi wytycznymi [1]
8. Ocena i minimalizacja modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia	Każda wizyta	Zgodnie z bieżącymi wytycznymi ¹ Zwłaszcza w przypadku: • Niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (skurczowe $>160 \text{ mm Hg}$) • Przyjmowania leków predysponujących do krwawień (np. aspiryna, NLPZ) • Nieustabilizowanego INR (u pacjentów leczonych VKA) • Nadużywania alkoholu • Upadków
9. Ustalenie optymalnego leku z grupy NOAC i właściwego schematu dawkowania [1]	Każda wizyta	Uwzględniając powyższe, w szczególności ustalić każdorazowo, czy: • Zalecony lek z grupy NOAC jest najodpowiedniejszy w danym przypadku • Zalecona dawka jest prawidłowa

Częstotliwość wizyt kontrolnych: zob. ryc. 3

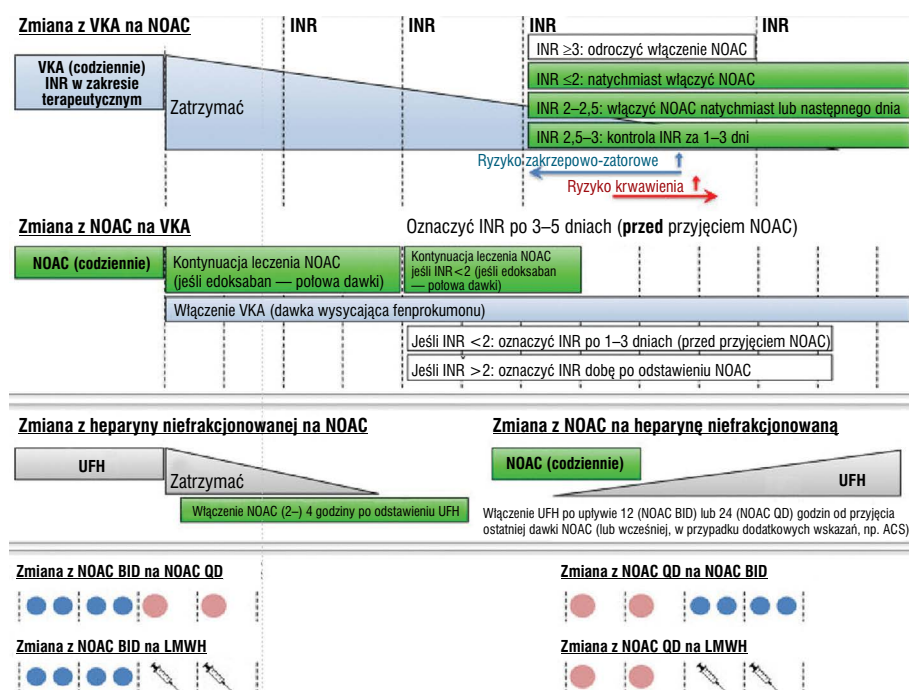
Skróty: AF, migotanie przedsionków; CrCl, klirens kreatyniny; INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; TIA, przejściowy napad niedokrwienności; VKA, antagoniści witaminy K

Tym samym możliwe jest ograniczenie konsultacji w warunkach gabinetu lekarskiego do minimum i wyznaczenie ich wyłącznie, gdy wymagane jest badanie przedmiotowe i/lub pobranie krwi (parametry czynnościowe nerek, hemoglobina itp.). W celu uniknięcia nieporozumień z pacjentami, którzy często — z racji podeszłego wieku — nie są przyzwyczajeni do takich konsultacji, kluczowa jest jasna komunikacja, najlepiej na piśmie (np. ustalenia z wizyty przesyłane e-mailem).

W przypadku stwierdzenia COVID-19 u pacjenta leczonego NOAC, a w szczególności w przypadku ciężkiego przebiegu zakażenia z koniecznością hospitalizacji, rosnąca liczba danych naukowych wskazuje korzyść z kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego w celu uniknięcia powikłań COVID-19 [91]. Natomiast pogorszenie stanu klinicznego (zwłaszcza czynności nerek), jak również jednoczesne podawanie innych leków (zob. rozdz. **Farmakokinetyka**

NOAC oraz interakcje z innymi lekami) stwarzają konieczność starannej obserwacji, a w razie potrzeby dostosowania schematu leczenia NOAC. Zalecana jest ocena przez zespół wielospecjalistyczny, w tym kardiologa, specjalistę intensywnej terapii, hematologa, neurologa itp., i — w razie wątpliwości, przejście do stosowania heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low molecular weight heparin*) lub niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*). Dalsze szczegółowe wskazówki zawiera dokument „Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób sercowo-naczyniowych w okresie pandemii COVID-19” [92].

Szczepienia przeciwko COVID-19 są zwykle podawane we wstrzyknięciu domięśniowym (*i.m.*, *intramuscular*). W przypadku pacjentów leczonych NOAC zalecane jest przestrzeganie procedury przewidzianej dla interwencji o bardzo małym ryzyku krwawienia opisanej w rozdziale **Pacjenci poddawani planowym zabiegom inwazyjnym,**



Rycina 4. Zmiana sposobu leczenia przeciwwkrzepliwego z/na NOAC

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; BID, dwa razy dziennie; INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustne leki przeciwwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; QD, raz dziennie; UFH, heparyna niefrakcjonowana; VKA, antagoniści witaminy K

leczeniu operacyjnemu lub ablacji (oraz w Materiale dodatkowym dostępnym online):

- Pomiąć poranną dawkę NOAC przed wstrzyknięciem i.m.;
- Używać cieńszej igły do wstrzyknięć;
- Po wstrzyknięciu uciskać miejsce wstrzyknięcia przez 2–5 minut;
- W przypadku NOAC przyjmowanych QD: przyjąć pominiętą dawkę leku 3 godziny po wstrzyknięciu (zwłaszcza w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka udaru niedokrwinnego leczonych NOAC w schemacie QD);
- W przypadku NOAC przyjmowanych BID: wznowić leczenie przyjmując kolejną zalecaną dawkę leku.

FARMAKOKINETYKA NOAC ORAZ INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Leczenie VKA wymaga ostrożnego rozważenia interakcji z żywnością, jak i lekami. Pomimo mniejszej liczby interakcji NOAC z innymi lekami przed ich przepisaniem lekarz powinien rozważyć interakcje farmakokinetyczne z innymi przyjmowanymi lekami oraz choroby współistniejące pacjenta. Niniejszy rozdział ma na celu zapewnienie prostych, acz niewyczerpujących, wytycznych dotyczących postępowania w takich sytuacjach. Każdy pacjent może jednak wymagać bardziej zindywidualizowanej oceny, zwłaszcza

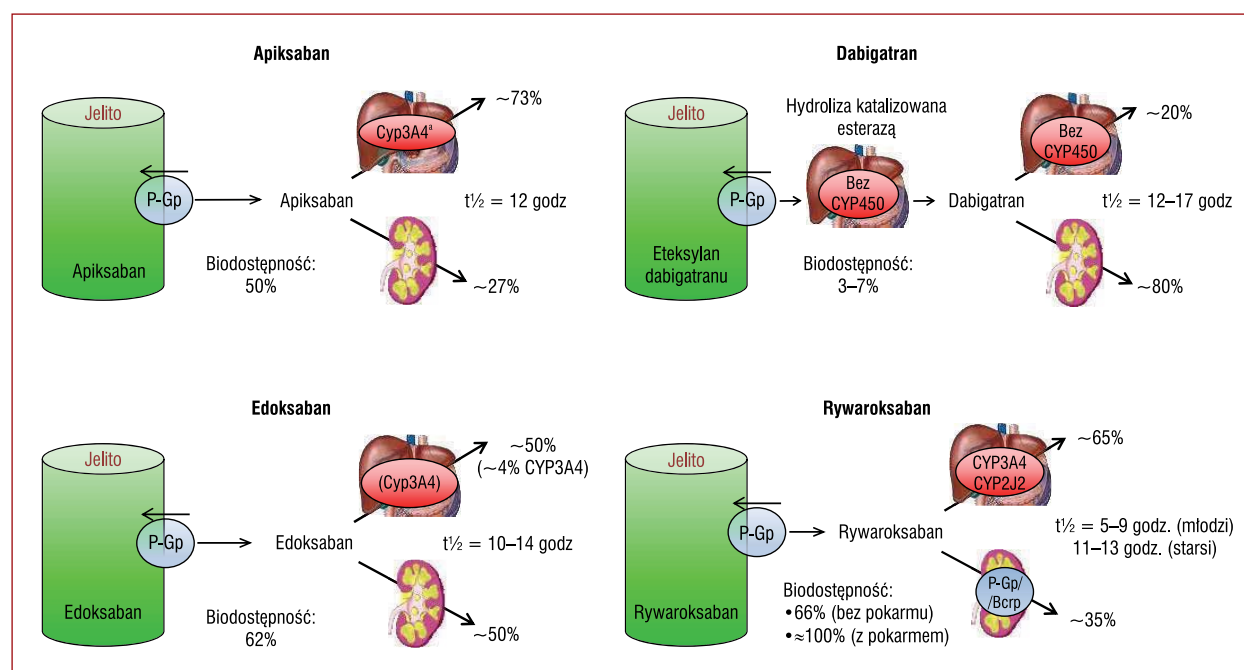
w przypadku obecności kilku czynników wnikających. Możliwe interakcje między lekami omówione w tym rozdziale oparte są na kwerendzie w bazach danych *Stockleys Drug Interactions* (<https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-drug-interactions/>), *UpToDate* (<https://www.uptodate.com/home/drugs-drug-interaction>) i *Phil* (<https://phil.apb.be/nl-BE/product/2756153>) oraz analizie opublikowanych badań, artykułów przeglądowych i opisów przypadków. Zakres wiedzy dotyczących interakcji między lekami (w tym ich wpływu na stężenia w osoczu i/lub efekt kliniczny NOAC) stale się poszerza, stąd obecne wskazówki mogą zostać zmodyfikowane wraz z pojawianiem się nowych informacji.

Tabela 4 oraz **rycina 5** podsumowują wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację poszczególnych NOAC [9]. Istotnym dla większości NOAC mechanizmem interakcji jest znaczna resekrecja w przewodzie pokarmowym pod wpływem działania transportera glikoproteiny P (P-gp) po wchłanianiu w jelitach. P-gp uczestniczy również w mechanizmie aktywnego wydzielania NOAC w nerkach [93]. Konkurencyjna inhibicja szlaku P-gp powoduje zwiększenie stężenia NOAC w osoczu, co należy wziąć pod uwagę, zważywszy, że wiele leków przepisywanych pacjentom z AF to inhibitory P-gp (np. werapamil, dronedaron, amiodaron, ranolazyna i chinidyna). Klirens wątrobowy rywaroksabanu i apiksabanu zachodzi głównie z udziałem

Tabela 4. Wchłanianie i metabolizm poszczególnych NOAC

	Dabigatran [106, 376]	Apiksaban [517]	Edoksaban [518]	Rywaroksaban [519, 520]
Biodostępność	3%–7%	50%	62%	15 mg/20 mg: 66% bez jedzenia, 100% z jedzeniem
Prolek	Tak	Nie	Nie	Nie
Klirens nierenkowy/nierkowy wchłoniętej dawki	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Wiązanie z białkami osocza	35%	87%	55%	95%
Usuwalność w drodze dializy	50%–60% (Częściowo usuwalny w drodze dializy)	14% (Nieusuwalny w drodze dializy)	— (Nieusuwalny w drodze dializy)	— (Nieusuwalny w drodze dializy)
Metabolizm	Koniugacja z kwasem glukuronowym	CYP3A4 (25%), CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 CYP2C19	CYP3A4 (<4% eliminacji)	CYP2A4 (18%) [519], CYP2J2
Wchłanianie z pokarmem	Brak wpływu	Brak wpływu	6%–22% więcej; minimalny wpływ na ekspozycję	+ 39% więcej (zob. powyżej)
Wchłanianie z H2B/PPI	–12% do 30% (klinicznie nieistotne)	Brak wpływu	Brak wpływu	Brak wpływu
Czas do stężenia maksymalnego, godziny	3	3	2–4	2–4
Czas eliminacji połowicznej, godziny	12–17	12	10–14	5–9 (młodzi pacjenci) 11–13 (pacjenci w wieku podeszłym)

Skróty: H2B, bloker receptora histaminowego typu 2; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; PPI, inhibitor pompy protonowej



Rycina 5. Wchłanianie i metabolizm poszczególnych NOAC. Możliwości interakcji istnieją na poziomie wchłaniania lub pierwszej przemiany oraz na poziomie metabolizmu i wydalania

^aRównież w szlaku izoenzymów CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 oraz CYP2C19
Skróty: NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K

łem izoenzymu CYP3A4 [94]. Silna inhibicja lub indukcja CYP3A4 może wpływać na stężenie tych leków w osoczu, co należy oceniać w kontekście (zob. tab. 5–9 i oznaczenia kolorystyczne omówione poniżej). Klirens niemetyaboliczny apiksabanu jest zróżnicowany (obejmując wydalanie >50% w postaci niezmienionej) [95]. Ogółem nie zaleca się sto-

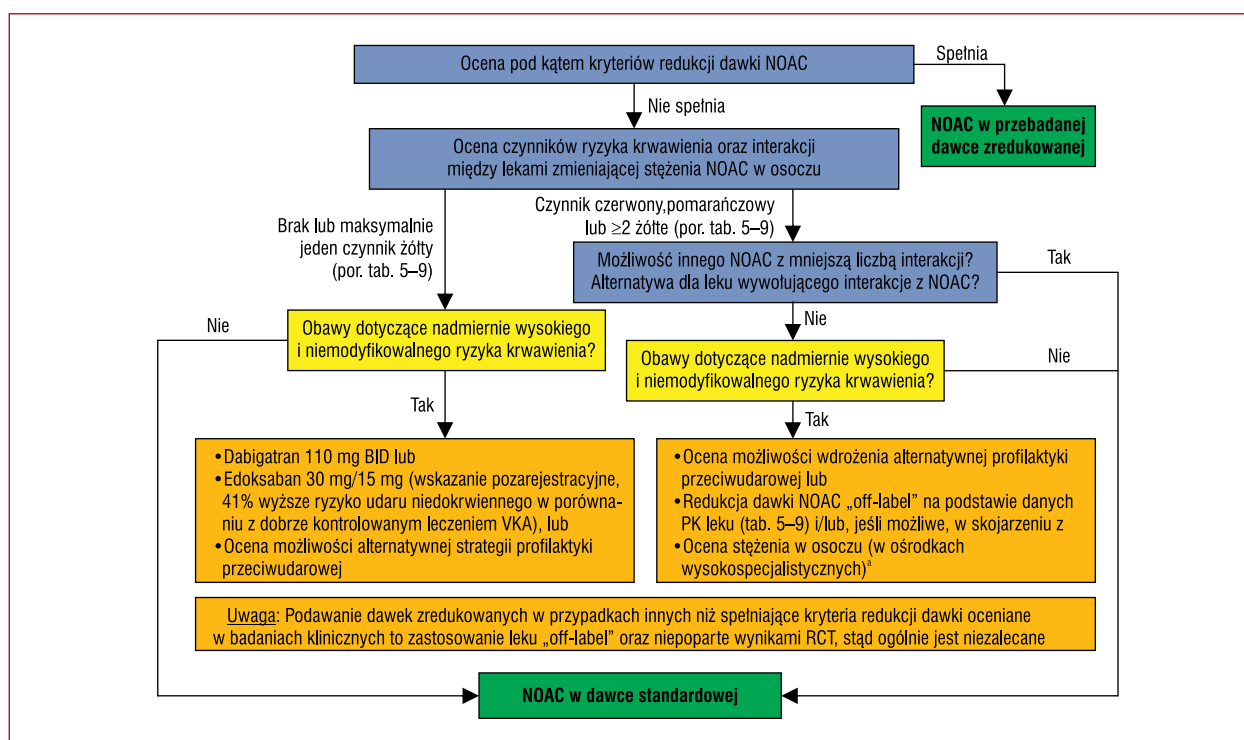
sowania NOAC w skojarzeniu z lekami będącymi silnymi inhibitorami P-gp i/lub CYP3A4. Z kolei leki silnie indukujące P-gp i/lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina itp.) znacznie obniżą stężenie NOAC w osoczu; zaleca się zatem unikanie lub zachowanie ostrożności i staranne monitorowanie ich jednoczesowego stosowania z NOAC.

Szczegółowe schematy dawkowania różnych NOAC oceniono w dużych RCT fazy III, wykazując udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania poszczególnych leków z tej grupy. Na uwagę zasługuje fakt, że tylko w jednym prospektywnym badaniu fazy III uznano jednoczesne stosowanie pewnych leków za kryterium redukcji dawki (redukcja dawki edoksabanu w badaniu ENGAGE-AF u pacjentów leczonych silnymi inhibitorami P-gp: werapamilem, chinidyną lub dronedaronem). Zaleca się zmniejszenie dawki NOAC według opublikowanych kryteriów zmniejszenia dawki (zob. rozdz. **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC, tab. 2**). Jeśli możliwe, należy stosować przebadany i zarejestrowany schemat dawkowania NOAC [1].

Jednakże mogą istnieć kliniczne przesłanki do zastosowania niższej dawki NOAC u pacjentów ze szczególnie wysokim ryzykiem krwawienia i/lub gdy na podstawie współistnienia kilku czynników można przewidzieć wyższe stężenie leku w osoczu, nawet w przypadku niespełnienia kryteriów redukcji dawki zalecanych w dokumentacji rejestracyjnej [1, 96–99]. Dane dotyczące stosowania „niższych dawek” dabigatranu (110 mg BID) i edoksabanu (30/15 mg QD; schemat niezarejestrowany we wskazaniu profilaktyki udaru niedokrwinnego) pochodzą wyłącznie z prospektywnych badań klinicznych. W grupach leczonych edoksabanem 30/15 mg QD zaobserwowano o 41% wyższe ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu niż w grupie leczonej warfaryną (przy dobrej kontroli leczenia). Mediana czasu w zakresie terapeutycznym (TTR, *time in therapeutic range*) była poniżej 68%, przez co schemat dawkowania nie został zarejestrowany dla tego wskazania. Jednocześnie w porównaniu z grupą leczoną warfaryną zaobserwowano niższe wskaźniki występowania udarów krwotocznych, poważnych krwawień oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych/śmiertelności ogólnej [49, 98]. Obserwacje te potwierdziło opublikowane niedawno bezpośrednie porównanie schematów dawkowania edoksabanu, w niskiej (30 mg/15 mg) i wyższej (60 mg/30 mg) dawce [100]. W przypadku dabigatranu (110 mg BID) obserwowano porównywalne ryzyko udaru niedokrwinnego i istotnie zmniejszone ryzyko poważnego krwawienia w porównaniu z pacjentami leczonymi warfaryną [48]. Są to jedyne dane pochodzące z RTC obejmującego stosowanie „niższej dawki” NOAC w profilaktyce udaru niedokrwinnego u pacjentów z AF, opisujące wyniki w odniesieniu do twardych punktów końcowych [48, 49]. Natomiast poza „redukcją dawki” w badaniach ROCKET-AF (rywaroksaban) oraz ARISTOTLE (apiksaban) nie uwzględniono niskodawkowych schematów leczenia, w związku z czym brak dostępnych danych dotyczących wyników leczenia tymi NOAC w schematach innych niż przebadane algorytmy redukcji dawki. Badanie J-ROCKET wykazało korzystny profil bezpieczeństwa rywaroksabanu podawanego japońskim pacjentom z AF w standardowej dawce profilaktycznej 15 mg QD w porównaniu z VKA. Badanie

to nie miało jednak wystarczającej mocy statystycznej do oceny różnic w skuteczności leczenia [101]. W badaniu ELDERCARE-AF, w ramach którego japońskim pacjentom w wieku ≥ 80 lat, niekwalifikującym się do leczenia przeciwkrzepliwego, podawano bardzo niską, pozarejestracyjną dawkę edoksabanu (15 mg QD), wykazano obniżenie ryzyka bezwzględnego udaru niedokrwinnego/zatorowości systemowej o 4,4% w skali roku w porównaniu z placebo, przy nieistotnym statystycznie wzroście ryzyka bezwzględnego poważnego krwawienia o 1,5% w skali roku [102]. Dalsze badania pozwolą ustalić, czy wyniki te przekładają się na populacje inne niż japońska.

W większości przypadków nie zaleca się wykonywania pomiarów stężenia NOAC w osoczu w celu skorygowania dawki NOAC lub ustalenia stosowania niższej, pozarejestracyjnej dawki (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**) z uwagi na brak danych wspierających korzyści z takiego postępowania. W istocie, podwyższone ryzyko krwawienia często idzie w parze z podwyższonym ryzykiem udaru niedokrwinnego w związku z nakładaniem się czynników ryzyka (takich jak zaawansowany wiek, zespół kruchości itp.), zaś następstwem niewłaściwego stosowania redukcji dawki może być suboptymalna profilaktyka przeciwudarowa [103]. Oznaczenie stężenia NOAC można natomiast rozważyć w rzadkich przypadkach potencjalnie istotnych interakcji między lekami bądź w sytuacjach szczególnych, gdzie z różnych powodów (np. u pacjentów po przeszczepieniu narządów lub zakażonych HIV leczonych lekami antyretrowirusowymi) preferowany jest konkretny lek z grupy NOAC (**ryc. 6**) [104]. Podejście to jednak powinno być stosowane wyłącznie w ośrodkach posiadających duże doświadczenie w wykonywaniu i interpretacji takich oznaczeń oraz w opiece nad pacjentami leczonymi NOAC (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**). Podsumowując, możliwe interakcje między lekami wraz z innymi klinicznymi czynnikami ryzyka wpływającymi na stężenie NOAC w osoczu stanowią istotne aspekty, które należy uwzględnić przy doborze leku z grupy NOAC do potrzeb konkretnego pacjenta. **Tabela 5** zawiera przegląd wpływu często stosowanych leków na stężenie NOAC w osoczu, **tabela 6** skupia się na lekach przeciwnowotworowych (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC u pacjentów z migotaniem przedsionków i chorobą nowotworową**), **tabela 7** na lekach przeciwpadaczkowych (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC w innych populacjach szczególnych**), a **tabela 8** na powszechnie stosowanych preparatach ziołowych. Główne ograniczenia oceny interakcji między NOAC a lekami ziołowymi obejmują między innymi możliwość kilku szlaków farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, nieznanne mechanizmy interakcji oraz różnorodność składu leków ziołowych. Trudno jest zatem opracować jasne rekomendacje dotyczące bezpieczeństwa ich stosowania. Oznaczenie stężenia NOAC w osoczu (biorąc pod uwagę



Rycina 6. Wybór NOAC na podstawie interakcji między lekami i/lub ryzyka krwawienia. Zaleca się zmniejszenie dawki NOAC według opublikowanych kryteriów zmniejszenia dawki (zob. rozdz. **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC**, tab. 2). Jeśli to możliwe, zalecane dawkowanie NOAC powinno być zgodne z przebadanym i zarejestrowanym schematem. Szczegóły — zob. tekst

*Stosowanie stężeń w osoczu do ustalenia dawkowania jest ogólnie niewskazane. Powinny być one wykorzystywane wyłącznie w rzadkich przypadkach potencjalnie istotnych interakcji lub szczególnych sytuacji oraz wyłącznie w ośrodkach ze znacznym doświadczeniem w wykonaniu i interpretacji takich oznaczeń, jak również w opiece nad pacjentami leczonych NOAC (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**)

Skróty: BID, dwa razy dziennie; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; PK, farmakokinetyka; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; VKA, antagoniści witaminy K

jego ograniczenia omówione powyżej) można zatem rozważyć w szczególności u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Uwzględniając powyższe czynniki, jak również schematy i wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych dotyczących NOAC, algorytm przedstawiony w rycinie 6 może pomóc w racjonalnym doborze konkretnego leku z tej grupy i/lub zastosowaniu redukcji dawki z uwagi na interakcje między lekami oraz inne kliniczne czynniki ryzyka. Niestety nadal nie posiadamy pełnych, szczegółowych informacji dotyczących potencjalnych interakcji z lekami często stosowanymi u pacjentów z AF (oznaczone pola w tab. 5–9).

Przyjmowanie pokarmów, stosowanie leków zobojętniających oraz podawanie leków przez zgłębnik

Rywaroksaban stosowany w profilaktyce przeciwudarowej u pacjentów z AF (20 mg/15 mg QD) należy przyjmować z pokarmem z uwagi na wzrost pola powierzchni pod krzywą (AUC, *area under the curve*) stężenia w osoczu o 39% do bardzo wysokiej biodostępności na poziomie niemal 100%

[105]. W przypadku innych leków z grupy NOAC nie ma istotnych interakcji z pokarmem. Jednoczesowe stosowanie PPI oraz blokerów receptora H2 obniża biodostępność dabigatranu, nie zmieniając jego skuteczności klinicznej [106, 107]. Dane dotyczące interakcji leków zobojętniających z innymi NOAC nie są dostępne [105, 108, 109]. Pomimo braku danych farmakokinetycznych dotyczących interakcji suplementów zawierających tran z poszczególnymi NOAC ich interakcja jest mało prawdopodobna.

Dane wykazują, że podawanie w postaci rozdrobnionej, na przykład przez zgłębnik, nie wpływa na biodostępność apiksabanu, rywaroksabanu i edoksabanu [110–113]. Natomiast w przypadku dabigatranu nie należy otwierać kapsułek, gdyż powoduje to istotny wzrost biodostępności leku ($\geq 75\%$ wg ChPL).

Interakcje z poszczególnymi grupami leków oraz aspekty dotyczące politerapii omówiono w Materiale dodatkowym dostępnym [online](#).

Interakcje farmakodynamiczne

Poza interakcjami farmakokinetycznymi jednoczesne podawanie NOAC z innymi lekami przeciwkrzepliwymi

Tabela 5. Wpływ interakcji między lekami oraz czynników klinicznych na stężenia NOAC w osoczu i efekt przeciwwkrzepliwy

	Mechanizm	Eteksylan dabigatranu	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
Substrat P-gp		Tak	Tak	Tak	Tak
Substrat CYP3A4		Nie	Tak (≈ 25%)	Nie (<4%)	Tak (≈ 18%) [519]
Leki przeciwartymiczne					
Amiodaron	Umiarkowany inhibitor P-gp	+ 12% do 60% [ChPL]	Brak danych dot. farmakokinetyki ^a	+ 40% [521–523]	Niewielki wpływ
Digoksyna	Konkurencja P-gp	Brak wpływu [ChPL]	Brak wpływu [524]	Brak wpływu [523]	Brak wpływu [525]
Diltiazem	Słaby inhibitor P-gp i CYP3A4	Brak wpływu [ChPL]	+ 40% [526]	⊕ Brak danych	Brak wpływu
Dronedaron	Inhibitor P-gp i CYP3A4	+ 70% do 100%	Ostrożnie	+ 85% ^b [523] (wg dokumentacji rejestracyjnej, redukcja dawki do 30 mg raz dziennie)	Wpływ umiarkowany; należy unikać
Chinidyna	Inhibitor P-gp	+ 53% [ChPL]	⊕ Brak danych	+ 77% [523] (brak konieczności redukcji dawki wg dokumentacji rejestracyjnej)	⊕ Zakres nasilenia niezany
Werapamil	Inhibitor P-gp i słaby inhibitor CYP3A4	+ 12% do 180% [ChPL] (w przypadku jednoczesnego zażywania) (110 mg BID wg dokumentacji rejestracyjnej)	⊕ Brak danych dot. farmakokinetyki	+ 53% (SR) [523] (brak konieczności redukcji dawki wg dokumentacji rejestracyjnej)	+ 40% [527] (prawdopodobnie nieistotny klinicznie) [528]
Inne leki działające na układ sercowo-naczyniowy					
Atorwastatyna	Inhibitor P-gp; konkurencyjny inhibitor CYP3A4	Brak istotnych interakcji [529]	⊕ Brak danych	Brak wpływu [523]	Brak wpływu [530]
Tikagrelor (zob. rozdz. Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych)	Inhibitor P-gp	+ 24% to 65% [ChPL] (dawkę wysycającą podać 2 h po podaniu dabigatranu) ^d	⊕ Brak danych — należy starannie monitorować	⊕ Brak danych — należy starannie monitorować	⊕ Brak danych — należy starannie monitorować
Antybiotyki					
Klarytromycyna Erytromycyna	Inhibitor P-gp i silny inhibitor CYP3A4	Klarytromycyna: + 19% AUC; + 15% C _{max} (ChPL)	Klarytromycyna: + 60% AUC; + 30% C _{max} (ChPL)	Erytromycyna: + 85% AUC; + 68% C _{max} [531] (wg dokumentacji rejestracyjnej, redukcja dawki do 30 mg raz dziennie)	Klarytromycyna: + 50% AUC; + 40% C _{max} Erytromycyna: + 30% AUC; + 30% C _{max} (ChPL)
Ryfampicyna	Indukcja P-gp/BCRP oraz CYP3A4	– 66% AUC; – 67% C _{max} (ChPL)	– 54% AUC; – 42% C _{max} (ChPL)	– 35% AUC, (z kompensacyjnym wzrostem stężenia aktywnych metabolitów) [532]	– 50% AUC; – 22% C _{max} (ChPL)
Leki przeciwwirusowe					
Inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir)	Inhibitor lub indukcja P-gp i BCRP; inhibitor CYP3A4	Zróżnicowane nasilenie / obniżenie [533, 534]	⊕ Znaczne nasilenie	⊕ Brak danych	+ 153% AUC + 55% C _{max} (Rytonawir 600 BID) [94]
Leki przeciwgrzybicze o działaniu grzybobójczym					
Flukonazol	Umiarkowany inhibitor CYP3A4	⊕ Brak danych	⊕ Brak danych	⊕ Brak danych	+ 42% AUC; + 30% C _{max} (po podaniu systemowym) [94]
Itrakonazol Ketokonazol	Silny inhibitor P-gp i BCRP; konkurencyjny inhibitor CYP3A4	+ 140 do 150% (ketokonazol) (US: 2 × 75 mg, jeśli CrCl 30–50 ml/min)	+ 100% AUC; + 64% C _{max} (ketokonazol) ⁵²⁶	+ 87% AUC; + 89% C _{max} (wg dokumentacji rejestracyjnej, redukcja dawki do 30 mg raz dziennie) (ketokonazol) [531]	+ 160% AUC; + 72% C _{max} (ketokonazol, ChPL)
Worykonazol	Silny inhibitor CYP3A4	⊕ Brak danych	⊕ ChPL	⊕ Brak danych	⊕ ChPL
Pozakonazol	Słaby do umiarkowanego inhibitor P-gp i silny inhibitor CYP3A4	⊕ ChPL	⊕ ChPL	⊕	⊕ ChPL
Inne leki					
Naprosken	Konkurencyjny inhibitor P-gp; Farmakodynamicznie (wydłuża czas krwawienia)	⊕ Brak danych	+ 55% AUC; + 61% C _{max} [535]	Brak różnic w AUC [536]	Brak istotnego zwiększenia AUC [537]
Blokery receptora H ₂ ; PPI; Wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu	Wchłanianie w przewodzie pokarmowym	Niewielki wpływ, nieistotny klinicznie [ChPL]	Brak wpływu	Niewielki wpływ, nieistotny klinicznie [ChPL]	Brak wpływu [105, 538]

→

Tabela 5. (cd.)

	Mechanizm	Eteksylan dabigatranu	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
SSRI, SNRI	Efekt farmakodynamiczny na trombocyty	ChPL	☞ChPL	☞ChPL	ChPL
Dziurawiec	Indukcja P-gp/ BCRP oraz CYP3A4				
Inne czynniki					
Wiek ≥80 lat	Możliwość zwiększonego stężenia w osoczu	110 mg BID [ChPL]	b	c	
Wiek ≥75 lat	Możliwość zwiększonego stężenia w osoczu			c	
Masa ciała ≤60 kg (zob. rozdz. Stosowanie NOAC u pacjentów z nadwagą i niedowagą)	Możliwość zwiększonego stężenia w osoczu		b	(Wg dokumentów rejestracyjnych, redukcja dawki do 30 mg) ^b	
Masa ciała ≥120 kg (zob. rozdz. Stosowanie NOAC u pacjentów z nadwagą i niedowagą)	Możliwość obniżonego stężenia w osoczu				
Przewlekła choroba nerek	Możliwość podwyższonego stężenia w osoczu				
Inne czynniki determinujące potencjalnie podwyższone ryzyko krwawienia		Na przykład: • Przyjmowanie leków przeciwplatek; NLPZ; steroidy systemowe; inne leki przeciwkrzepliwe • Ciężki zespół kruchaści/ ryzyko upadków • Krwawienia w wywiadzie/ skłonność do krwawień (niedokrwistość, trombocytopenia)			

Oznaczenia kolorystyczne oparte są na informacjach z ChPL poszczególnych NOAC, baz danych interakcji między lekami lub opiniach ekspertów. Symbol ☞ oznacza brak danych klinicznych lub farmakokinetycznych. Część oznaczeń kolorystycznych może w przyszłości wymagać adaptacji w miarę pojawiania się nowych danych klinicznych. Kolor biały: Nie przewiduje się istotnej interakcji między lekami. Kolor żółty: Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥2 czynników ryzyka krwawienia (zob. **ryc. 6**). Kolor pomarańczowy: Według dokumentacji rejestracyjnej zalecana jest niższa dawka (dabigatran) lub redukcja dawki (edoksaban). Kolor czerwony: Przeciwwskazany/nie zalecany z uwagi na wzrost stężenia w osoczu. Kolor granatowy: Przeciwwskazany z uwagi na obniżenie stężenia NOAC w osoczu. Kolor niebieski: Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥2 interakcji z uwagi na obniżenie stężenia NOAC w osoczu

^aNa podstawie badań *in vitro* porównujących wartości IC₅₀ wystarczające do hamowania P-gp do maksymalnego stężenia w osoczu w dawce terapeutycznej lub/ oraz analizy interakcji w odniesieniu do punktów końcowych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych fazy III [46, 47]. Brak bezpośrednich danych farmakokinetycznych dotyczących interakcji; ^bredukcja dawki według opublikowanych kryteriów (zob. **tab. 2**); ^cpo skorygowaniu dla masy ciała i czynności nerek nie stwierdzono istotnego wpływu wieku; ^ddane z badania fazy I. Interpretacja w kontekście danych z badania Re-DUAL PCI (szczegóły — zob. rozdz. **Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych**) [247]

Skróty: AUC, pole powierzchni pod krzywą; BCRP, białko oporności lekowej w raku piersi; BID, dwa razy dziennie; ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; CrCl, klirens kreatyniny; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; PK, farmakokinetyczny; PPI, inhibitor pompy protonowej

czy przeciwplatekowymi (np. kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, tiklopidyna, prasugrel, tikagrelor; zob. też rozdz. **Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych**) oraz NLPZ powoduje wzrost ryzyka krwawienia [114–116]. W przypadku takiego skojarzenia leków w każdej sytuacji należy zatem starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Stosowanie NOAC u pacjentów na dwulekowej terapii przeciwplatekowej wymaga wdrożenia aktywnych strategii zapobiegających krwawieniu (zob. rozdz. **Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych**).

STOSOWANIE NOAC U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK LUB ZAAWANSOWANĄ CHOROBA WĄTROBY

Migotanie przedsionków a przewlekła choroba nerek

Migotanie przedsionków i przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) to nie tylko częste choroby współ-

istniejące, ale również istotnie oddziałujące wzajemnie na swój przebieg: z jednej strony AF sprzyja rozwojowi i progresji CKD, z drugiej — współczynniki chorobowości i zapadalności na AF wzrastają wraz z pogorszeniem czynności nerek [117–120]. W populacji pacjentów z AF i CKD stwierdza się znacznie podwyższone współczynniki zachorowalności i śmiertelności, w szczególności z uwagi na wysokie ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz poważnych krwawień, co utrudnia stratyfikację ryzyka oraz leczenie [121, 122]. Jest to o tyle istotne, że wszystkie cztery dostępne NOAC ulegają częściowej eliminacji przez nerki: eliminacja nerkowa dabigatranu jest najwyższa (80%), wartości te są odpowiednio niższe dla edoksabanu (50%), rywaroksabanu (35%) i apiksabanu (27%).

Więcej szczegółów dotyczących stosowania NOAC u pacjentów z CKD zawiera Materiał dodatkowy dostępny *online*. Podstawowe informacje dotyczące rozpoznania/klasyfikacji CKD i oceny czynności nerek przedstawiono w **tabeli 10**. Aspekty praktyczne stosowania NOAC z uwzględnieniem parametrów czynnościowych nerek podsumowano na **rycinie 7**.

Tabela 6. Spodziewany efekt popularnych leków przeciwnowotworowych na stężenia NOAC w osoczu

	Mechanizm	Eteksylan dabigatranu	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
Substrat P-gp		Tak	Tak	Tak	Tak
Substrat CYP3A4		Nie	Tak (≈ 25%)	Nie (<4%)	Tak (≈ 18%)
Leki przeciwmiotyczne					
Paklitaksel	Umiarkowana indukcja CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Winblastyna	Indukcja P-gp; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Docetaksel, winkrystyna	Słaba indukcja CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Winorelbina	Konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Antymetabolity					
Metotreksat	Konkurencyjny inhibitor P-gp; nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Pemetreksed, analogi puryn, analogi pirymidyn	Nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Inhibitory topoizomeraz					
Topotekan	Nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Irynotekan	Konkurencja CYP3A4/P-gp; nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Etopozyd	Słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Antracykliny/Antrachinony					
Doksorubicyna	Silna indukcja P-gp, słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Idarubicyna	Słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja P-gp	✱	✱	✱	✱
Daunorubicyna	Konkurencja P-gp; nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Mitoksantron	Nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Leki alkilujące					
Ifosfamid	Słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4	✱	✱	✱	✱
Cyklofosfamid	Słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4	✱	✱	✱	✱
Lomustyna	Słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4	✱	✱	✱	✱
Busulfan	Konkurencja CYP3A4; nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Bendamustyna	Konkurencyjny inhibitor P-gp; nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Chlorambucyl, mefalan, karmustyna, prokarbazyna, dakarbazyna, temozolomid	Nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Pochodne platyny					
Cysplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna	Nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Interkalatory					
Bleomycyna, daktynomycyna	Nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Mitomycyna C	Konkurencja P-gp; nie przewiduje się istotnej interakcji	✱	✱	✱	✱
Inhibitory kinazy tyrozynowej					
Imatinib, kryzotynib	Silny inhibitor P-gp i umiarkowany inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Nilotinib, lapatinib	Umiarkowany do silnego inhibitor P-gp i słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Wemurafenib	Umiarkowana indukcja CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱
Dasatinib	Słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✱	✱	✱	✱

→

Tabela 6. (cd.)

	Mechanizm	Eteksylan dabigatranu	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
Wandetanib, sunitynib	Silny inhibitor P-gp; konkurencja CYP3A4	✖	✖	✖	✖
Erlotinib, gefitynib	Konkurencja CYP3A4; nie przewiduje się istotnej interakcji	✖	✖	✖	✖
Przeciwciała monoklonalne					
Brentuksymab	Konkurencja CYP3A4; nie przewiduje się istotnej interakcji	✖	✖	✖	✖
Rytuksymab, alem-tuzumab, cetuksymab, trastuzumab, bewacyzumab	Nie zakłada się istotnych interakcji	✖	✖	✖	✖
Leki hormonalne					
Abirateron	Umiarkowany inhibitor CYP3A4 i silny inhibitor P-gp; konkurencja CYP3A4/P-gp	✖	✖	✖	✖
Enzalutamid	Silna indukcja CYP3A4, słaby inhibitor P-gp; konkurencja CYP3A4/P-gp	✖	✖	✖	✖
Bikalutamid	Umiarkowany inhibitor CYP3A4	✖	✖	✖	✖
Tamoksyfem	Silny inhibitor P-gp i słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4	✖	✖	✖	✖
Anastrozol	Słaby inhibitor CYP3A4	✖	✖	✖	✖
Flutamid	Konkurencja CYP3A4; nie przewiduje się istotnej interakcji	✖	✖	✖	✖
Letrozol, fulwestrant	Konkurencja CYP3A4; nie przewiduje się istotnej interakcji	✖	✖	✖	✖
Raloksyfen, leuprolid, mitotan	Nie przewiduje się istotnej interakcji	✖	✖	✖	✖
Leki immunomodulujące					
Cyklosporyna	Silny do umiarkowanego inhibitor P-gp i umiarkowany inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✖ChPL	✖ChPL	+ 73% AUC (wg dokumentacji rejestracyjnej, redukcja dawki do 30 mg raz dziennie)	✖
Deksametazon	Umiarkowana indukcja CYP3A4; konkurencja CYP3A4	✖	✖	✖	✖
Takrolimus	Silny do umiarkowanego inhibitor P-gp i słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✖ChPL	✖Rozważyć unikanie	✖Rozważyć unikanie	✖Rozważyć unikanie
Prednizon	Umiarkowana indukcja CYP3A4; konkurencja CYP3A4	✖	✖	✖	✖
Temsirolimus, sirolimus	Słaby inhibitor CYP3A4; konkurencja CYP3A4/P-gp	✖	✖	✖	✖
Ewerolimus	Konkurencja CYP3A4; nie przewiduje się istotnej interakcji	✖	✖	✖	✖

Oznaczenia kolorystyczne oparte są na informacjach z ChPL poszczególnych NOAC, baz danych interakcji między lekami lub opiniach ekspertów. Symbol ✖ oznacza brak danych klinicznych lub farmakokinetycznych. Część oznaczeń kolorystycznych może w przyszłości wymagać adaptacji w miarę pojawiania się nowych danych klinicznych. Kolor biały: Nie przewiduje się istotnej interakcji między lekami. Kolor żółty: Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥ 2 czynników ryzyka krwawienia (zob. ryc. 6). Kolor pomarańczowy: Rozważyć unikanie jednoczesnego stosowania, w przypadku leczenia skojarzonego niezbędne jest staranne monitorowanie. Zob. ryc. 6. Kolor czerwony: Przeciwwskazany/niezalecany z uwagi na wzrost stężenia w osoczu. Kolor pomarańczowy: Według dokumentacji rejestracyjnej zalecana jest redukcja dawki (edoksaban). Kolor granatowy: Przeciwwskazany/niezalecany z uwagi na obniżenie stężenia NOAC w osoczu. Kolor niebieski: Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥ 2 interakcji z uwagi na obniżenie stężenia NOAC w osoczu. W przypadku braku danych lub informacji w ChPL opinie ekspertów oparte są na poniższych zasadach: Silna indukcja CYP3A4 lub/oraz P-gp — nie zaleca się stosowania (granatowy). Umiarkowana indukcja CYP3A4 lub/oraz P-gp — stosować ostrożnie lub unikać (niebieski). Silny inhibitor CYP3A4 lub/oraz P-gp — nie należy stosować (czerwony). Umiarkowany inhibitor CYP3A4 lub/oraz P-gp — stosować ostrożnie lub unikać (pomarańczowy). Słaby inhibitor lub słaba indukcja CYP3A4 lub/oraz P-gp — zaleca się ostrożność zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥ 2 czynników ryzyka krwawienia (żółty)

Analogi puryn: merkaptopuryna, tioguanina, pentostatyna, kłofarybina, kłofarabina, fludarabina

Analogi pirymidyn: fluorouracyl, kapecytabina, cytarabina, gemcytabina, azacytadyna, decytabina

Skróty: ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K

Tabela 7. Spodziewany efekt popularnych leków przeciwdrgawkowych na stężenia NOAC w osoczu

	Mechanizm [426, 539–541]	Eteksylan dabigatranu	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
Substrat P-gp		Tak	Tak	Tak	Tak
Substrat CYP3A4		Nie	Tak (≈ 25%)	Nie (<4%)	Tak (≈ 18%)
Lek					
Brywaracetam	—	✱Brak/Nie zakłada się istotnych interakcji			
Karbamazepina	Silna indukcja CYP3A4/P-gp; konkurencja CYP3A4	–29% [542]	✱–50% (ChPL)	✱ChPL	ChPL
Etosuksymid	Konkurencja CYP3A4	✱Brak/Nie zakłada się istotnych interakcji			
Gabapentyna	—	✱Brak/Nie zakłada się istotnych interakcji			
Lakozamid	—	✱Brak/Nie zakłada się istotnych interakcji			
Lamotrygina	Konkurencja P-gp	✱Brak/Nie zakłada się istotnych interakcji			
Lewetiracetam	Indukcja P-gp; konkurencja P-gp	✱	✱	✱	✱
Oksykabazepina	Indukcja CYP3A4; konkurencja P-gp	✱	✱	✱	✱
Fenobarbital	Silna indukcja CYP3A4/ możliwa indukcja P-gp	✱	✱ChPL	✱ChPL	ChPL
Fenytoina	Silna indukcja CYP3A4/P-gp; konkurencja P-gp	ChPL [543]	✱ChPL	✱ChPL	ChPL
Pregabalina	—	✱Brak/Nie zakłada się istotnych interakcji			
Topiramát	Indukcja CYP3A4; konkurencja CYP3A4	✱	✱	✱	✱
Kwas walproinowy	Indukcja/inhibitor CYP3A4/P-gp	[544]			
Zonisamid	Konkurencja CYP3A4; słaby inhibitor P-gp	✱Brak/Nie zakłada się istotnych interakcji (ChPL)			

Oznaczenia kolorystyczne oparte są na informacjach z ChPL poszczególnych NOAC, baz danych interakcji między lekami lub opiniach ekspertów [426]. Symbol ✱ oznacza brak danych klinicznych lub farmakokinetycznych. Część oznaczeń kolorystycznych może w przyszłości wymagać adaptacji w miarę pojawiania się nowych danych klinicznych. Kolor biały: Nie przewiduje się istotnej interakcji między lekami. Kolor granatowy: Przeciwwskazany z uwagi na obniżenie stężenia NOAC w osoczu. Kolor niebieski: Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥2 interakcji z uwagi na obniżenie stężenia NOAC w osoczu. Skróty: NOAC, doustne leki przeciwrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K

Doustne leczenie przeciwrzepliwie u pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą nerek (CrCl 15–29 ml/min)

Dane z RCT dotyczące stosowania warfaryny w profilaktyce przeciwrzepliwiej u pacjentów z AF i ciężką CKD lub na leczeniu nerkozastępczym nie są dostępne, zaś we wszystkich kluczowych badaniach NOAC zasadniczo wyłączano pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) <30 ml/min (z wyjątkiem kilkorga pacjentów z CrCl 25–30 ml/min leczonych apiksabanem) [123]. W Stanach Zjednoczonych (ale nie w Europie) na podstawie symulacji farmakokinetycznych zarejestrowano niskodawkowy schemat leczenia dabigatranem (75 mg BID) do stosowania u pacjentów z ciężką CKD (CrCl 15–29 ml/min). W Europie do leczenia pacjentów z ciężką CKD (stadium 4, tzn. CrCl 15–29 ml/min) zarejestrowane są rywaroksaban, apiksaban i edoksaban (ale nie dabigatran), przy zastosowaniu zredukowanej dawki (ryc. 7). Dane z badań obserwacyjnych wskazują na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich trzech inhibitorów czynnika Xa w porównaniu z VKA u pacjentów ze znacznym pogorszeniem czynności nerek. Dane te należy jednak interpretować ostrożnie z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo istotnych resztkowych czynników zakłócających [124–126]. Wytyczne ESC z 2020 roku reko-

mendują stosowanie inhibitorów czynnika Xa u pacjentów z CrCl 15–29 ml/min „z zachowaniem ostrożności” i w zredukowanych dawkach [1].

Apiksaban ma najniższy klirens nerkowy (27%), zaś jego dawkę obniża się o 50% w dość ścisłych warunkach. Ponadto występowanie poważnych krwawień u pacjentów z pogorszeniem czynności nerek było niższe po zastosowaniu apiksabanu (w porównaniu z warfaryną) [123, 127]. Edoksaban ma wyższy klirens nerkowy, natomiast jego dawkę obniża się o 50% znacznie szybciej i został on przebadany na większej grupie pacjentów. Rywaroksaban ma średni (35%) klirens nerkowy, dawkę obniża się w mniejszym stopniu (o 25%), w warunkach zbliżonych do redukcji dawki edoksabanu. Uwzględniając parametry farmakokinetyczne poszczególnych NOAC (27-procentowy klirens nerkowy apiksabanu), kryteria redukcji dawki (obniżenie dawki apiksabanu i edoksabanu o 50%) oraz dowody z RCT, apiksaban lub edoksaban mogą być lekami preferowanymi u pacjentów z pogorszeniem czynności nerek, niemniej brak jest badań obejmujących bezpośrednie porównanie obu leków. Biorąc pod uwagę istotne ograniczenia badań obserwacyjnych [128], istnieje pilna potrzeba dalszych danych z RCT, które ukierunkują postępowanie w tej trudnej do leczenia populacji.

Tabela 8. Spodziewany efekt popularnych leków ziołowych na stężenia NOAC w osoczu

	Mechanizm [426, 539–541]	Eteksylan dabigatranu	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
Substrat P-gp		Tak	Tak	Tak	Tak
Substrat CYP3A4		Nie	Tak (≈ 25%)	Nie (<4%)	Tak (≈ 18%)
Lek					
Kurkumina	Inhibitor P-gp	✱	✱	✱	✱
Jeżówka purpurowa	Słaby inhibitor CYP3A4	✱	✱	✱	✱
Czosnek	Słaby inhibitor CYP3A4; efekt przeciwrzepliwym/ /przeciwplytkowy	✱	✱	✱	✱
Imbir	Efekt przeciwrzepliwym/ /przeciwplytkowy	✱	✱	✱	✱
Milorzab dwuklapowy	Inhibitor P-gp; efekt przeciwrzepliwym/ /przeciwplytkowy	✱	✱	✱	✱
Żeńśzeń	Efekt przeciwrzepliwym/ /przeciwplytkowy	✱	✱	✱	✱
Zielona herbata	Inhibitor P-gp; efekt przeciwrzepliwym/ /przeciwplytkowy	✱	✱	✱	✱
Kasztanowiec pospolity	Efekt przeciwrzepliwym/ /przeciwplytkowy	✱	✱	✱	✱
Dziurawiec	Indukcja P-gp/BCRP oraz CYP3A4	Należy unikać (wg ChPL)	Stosować ostrożnie (wg ChPL)	Stosować ostrożnie (wg ChPL)	Należy unikać (wg ChPL)
Kozłek lekarski	Słaby inhibitor CYP3A4	✱	✱	✱	✱

Oznaczenia kolorystyczne oparte są na informacjach z ChPL poszczególnych NOAC, baz danych interakcji między lekami lub opiniach ekspertów. Symbol ✱ oznacza brak danych klinicznych lub farmakokinetycznych. Część oznaczeń kolorystycznych może w przyszłości wymagać adaptacji w miarę pojawiania się nowych danych klinicznych. Główne ograniczenia oceny interakcji między NOAC a lekami ziołowymi obejmują możliwość kilku szlaków farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, nieznanie mechanizmu interakcji oraz różnorodność składu leków ziołowych. Kolor biały: Nie przewiduje się istotnej interakcji między lekami. Kolor żółty: Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥2 czynników ryzyka krwawienia (zob. ryc. 6). Kolor granatowy: Przeciwwskazany/niezalecany z uwagi na obniżenie stężenia w osoczu. W przypadku braku danych lub informacji w ChPL, opinie ekspertów oparte są na poniższych zasadach: Silna indukcja CYP3A4 lub/oraz P-gp — nie zaleca się stosowania (granatowy). Słaba indukcja lub słaby inhibitor CYP3A4 lub/oraz P-gp, bądź interakcja farmakodynamiczna — zaleca się ostrożność zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥2 czynników ryzyka krwawienia (żółty).
Skróty: NOAC, doustne leki przeciwrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K

Doustne leczenie przeciwrzepliwie u pacjentów ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek (CrCl 15 ml/min i/lub leczenie nerkozastępcze)

Liczne badania obserwacyjne podają sprzeczne wyniki stosowania VKA i NOAC u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w odniesieniu do skuteczności oraz krwawień bez ewidentnych dowodów wyższej korzyści OAC [129–132]. Analiza 4537 pacjentów z systemu Medicare przeprowadzona metodą *Propensity Score Matching* (PSM) oraz metaanaliza 16 badań, do których włączono 71 877 dializowanych pacjentów z AF (ok. 3000 leczonych NOAC) nie wykazały korzyści w odniesieniu do ryzyka udaru niedokrwinnego i incydentów zakrzepowo-zatorowych, wykazując natomiast znacznie częstsze występowanie powikłań krwotocznych u pacjentów leczonych OAC w porównaniu z pacjentami nieleczonymi lekami z tej grupy [133, 134].

Stosowanie VKA u pacjentów ze schyłkową CKD może w niektórych przypadkach prowadzić do kalcyfikacji, bolesnego i często śmiertelnego stanu chorobowego wywołanego zwapnieniem i niedrożnością naczyń tętniczych zaopatrujących skórę [135]. Ponadto zagadnienie znaczenia klinicznego nasilonego odkładania się złogów wapnia w dużych naczyniach krwionośnych oraz nerkach pacjentów leczonych VKA nadal jest tematem kontrowersyjnym.

Skuteczność i bezpieczeństwo NOAC u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz pacjentów dializowanych są niejasne i stanowią temat prowadzonych obecnie badań. Stężenia leków w osoczu pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 2,5 mg BID [136] (jak również 5 mg; Pokorney i wsp., przedstawione w trakcie kongresu ESC 2020), edoksabanem w dawce 15 mg QD [137] oraz rywaroksabanem w dawce 10 mg QD [138] lub 15 mg [139] były zbliżone do stężeń w osoczu pacjentów z prawidłową czynnością nerek leczonych pełną dawką danego leku. Wczesne dane rejestrowe wskazywały na częstsze hospitalizacje i wyższą śmiertelność związaną z krwawieniami u pacjentów dializowanych leczonych dabigatranem lub rywaroksabanem w porównaniu z VKA [140]. Nowsze analizy natomiast wskazują na porównywalną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień u pacjentów leczonych apiksabanem i rywaroksabanem w porównaniu z VKA. W analizach tych jednak możliwy jest istotny wpływ zmiennych wnikających, co uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie co do skuteczności i bezpieczeństwa NOAC u tych pacjentów [124, 141–143]. Ponadto rozpoczęto dwa badania kliniczne z randomizacją porównujące apiksaban z VKA — badanie *RENal Hemodialysis Patients ALlocated Apixaban vs Warfarin in Atrial Fibrillation* (RENAL-AF) (NCT02942407) w Stanach

Tabela 9. Spodziewany efekt leków stosowanych w leczeniu COVID-19 na stężenia NOAC w osoczu

	Mechanizm	Eteksylan dabigatranu	Apiksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
Substrat P-gp		Tak	Tak	Tak	Tak
Substrat CYP3A4		Nie	Tak (≈ 25%)	Nie (<4%)	Tak (≈ 18%)
Lek					
Azytromycyna	Inhibitor P-gp	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki (brak konieczności redukcji dawki wg dokumentacji rejestracyjnej)	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki
Atazanawir	Inhibitor CYP3A4;	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki ^a	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki ^a Rozważyć unikanie	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki ^a	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki ^a Rozważyć unikanie
Lopinawir/rytonawir	Inhibitor lub indukcja P-gp i BCRP; inhibitor CYP3A4	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki Rozważyć unikanie	✖	✖Brak danych dotyczących farmakokinetyki	+153% (rytonawir) [94]
Darunawir/kobicystat	Inhibitor CYP3A4; inhibitor P-gp i BCRP	✖ChPL	✖ChPL	✖ChPL	✖ChPL
Rybawiryna	—	✖	✖	✖	✖
Remdesiwir	—	✖	✖	✖	✖
Fawiprawir	—	✖	✖	✖	✖
Bewacyzumab	—	✖	✖	✖	✖
Ekulizumab	—	✖	✖	✖	✖
Tocylizumab	—	✖	✖	✖	✖
Fingolimod	—	✖	✖	✖	✖
Interferon	—	✖	✖	✖	✖
Pirfenidon	—	✖	✖	✖	✖
Metyloprednizolon	—	✖	✖	✖	✖
Nitazoksanid	—	✖	✖	✖	✖

Oznaczenia kolorystyczne oparte są na informacjach z ChPL poszczególnych NOAC, baz danych interakcji między lekami lub opiniach ekspertów. Symbol ✖ oznacza brak danych klinicznych lub farmakokinetycznych. Część oznaczeń kolorystycznych może w przyszłości wymagać adaptacji w miarę pojawiania się nowych danych klinicznych. Kolor biały: Nie przewiduje się istotnej interakcji między lekami. Kolor żółty: Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥2 czynników ryzyka krwawienia (zob. *ryc. 6*). Kolor pomarańczowy: Rozważyć unikanie jednoczesnego stosowania, w przypadku leczenia skojarzonego niezbędne jest staranne monitorowanie. Zob. *ryc. 6*. Kolor czerwony: Przeciwwskazany/nie zalecany z uwagi na wzrost stężenia NOAC w osoczu. Kolor różowy: Brak dostępnych informacji. W przypadku braku danych lub informacji w ChPL opinie ekspertów oparte są na poniższych zasadach: Silny inhibitor CYP3A4 lub/oraz P-gp — nie należy stosować (czerwony). Umiarkowany inhibitor CYP3A4 lub/oraz P-gp — stosować ostrożnie lub unikać (pomarańczowy). Słaba indukcja lub słaby inhibitor CYP3A4 lub/oraz P-gp — zaleca się ostrożność, zwłaszcza w przypadku terapii wielolekowych lub przy obecności ≥2 czynników ryzyka krwawienia (żółty)

^aNie rekomenduje się stosowania NOAC w przypadku stosowania atazanawiru w skojarzeniu z lekami przyspieszającymi jego farmakokinetykę, rytonawirem lub kobicystatem

Skróty: COVID-19, choroba wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K

Tabela 10. Kryteria diagnostyczne CKD; szacowanie czynności nerek i kategorie niewydolności nerek

Obniżony GFR ^a	GFR <60 ml/min/1,73 m ²			
Wskaźniki uszkodzenia nerek (≥1)	Nasilona albuminuria (AER ≥30 mg/24 h; ACR ≥30 mg/g lub ≥3 mg/mmol) Nieprawidłowości w osadzie moczu Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej lub inne spowodowane tubulopatią Nieprawidłowości histologiczne Nieprawidłowości morfologiczne uwidocznione w badaniu obrazowym nerek Przeszczep nerki w wywiadzie			
Kategoria GFR	Stadium CKD	GFR ^a	Opis	
G1	1	≥90	Prawidłowy lub wysoki	
G2	2	60–89	Nieznacznie obniżony	
G3a	3	45–59	Obniżenie niewielkie do umiarkowanego	
G3b		30–44	Obniżenie umiarkowane do znacznego	
G4	4	15–29	Znacznie obniżony	
G5	5	<15	Niewydolność nerek (konieczność leczenia nerkozastępczego, dializy lub przeszczepu nerki)	

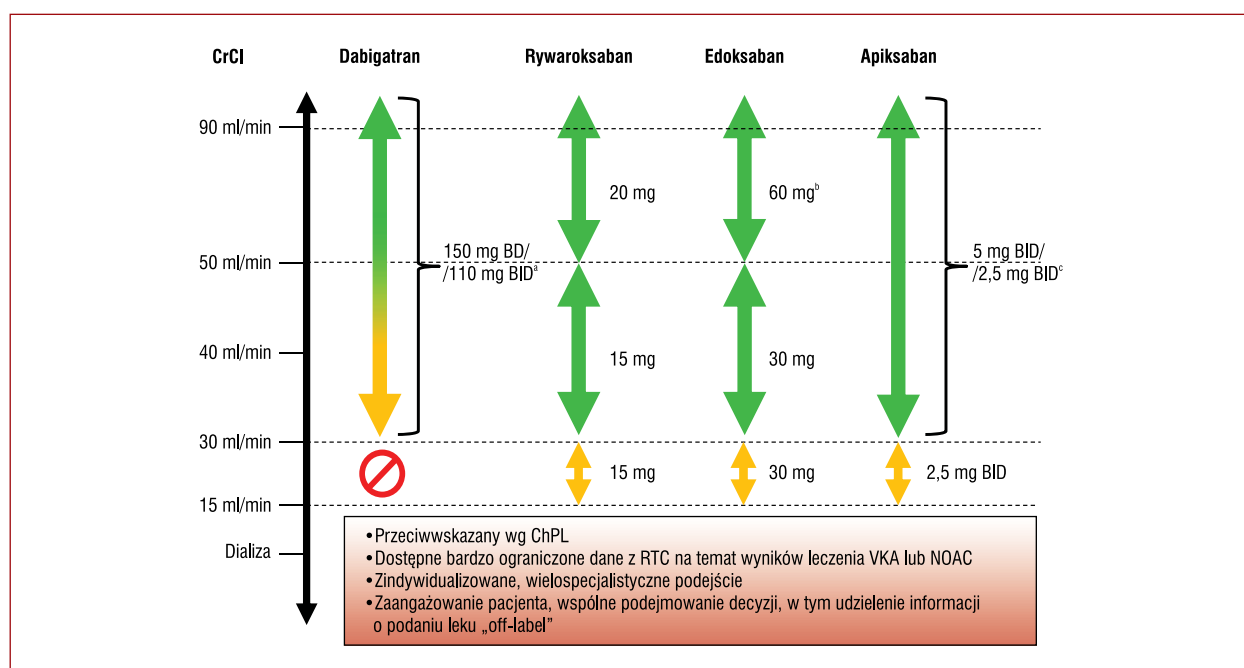
Zaleca się szacowanie czynności nerek u pacjentów leczonych NOAC na podstawie klirensu kreatyniny (wg wzoru Cockcrofta–Gaulta):

Klirens kreatyniny (mg/dl) = $[(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)} \times (0,85 \text{ dla kobiet})] / [72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}]$

Kalkulatory online dostępne są na przykład na: www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator, www.nephron.com/cgi-bin/CGISl.cgi, www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroftgault-equation, <https://reference.medscape.com/calculator/creatinine-clearance-cockcroft-gault>. Popularne aplikacje to NephroCalc, MedMath, MedCalc, Calculate by QxMD oraz Archimedes

^a(ml/min/1,73 m²)

Skróty: ACR, wskaźnik albumina/kreatynina; AER, wydalanie albuminy z moczem w jednostce czasu; CKD, przewlekła choroba nerek; GFR, wskaźnik filtracji kłębuszkowej; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K



Rycina 7. Stosowanie NOAC według czynności nerek

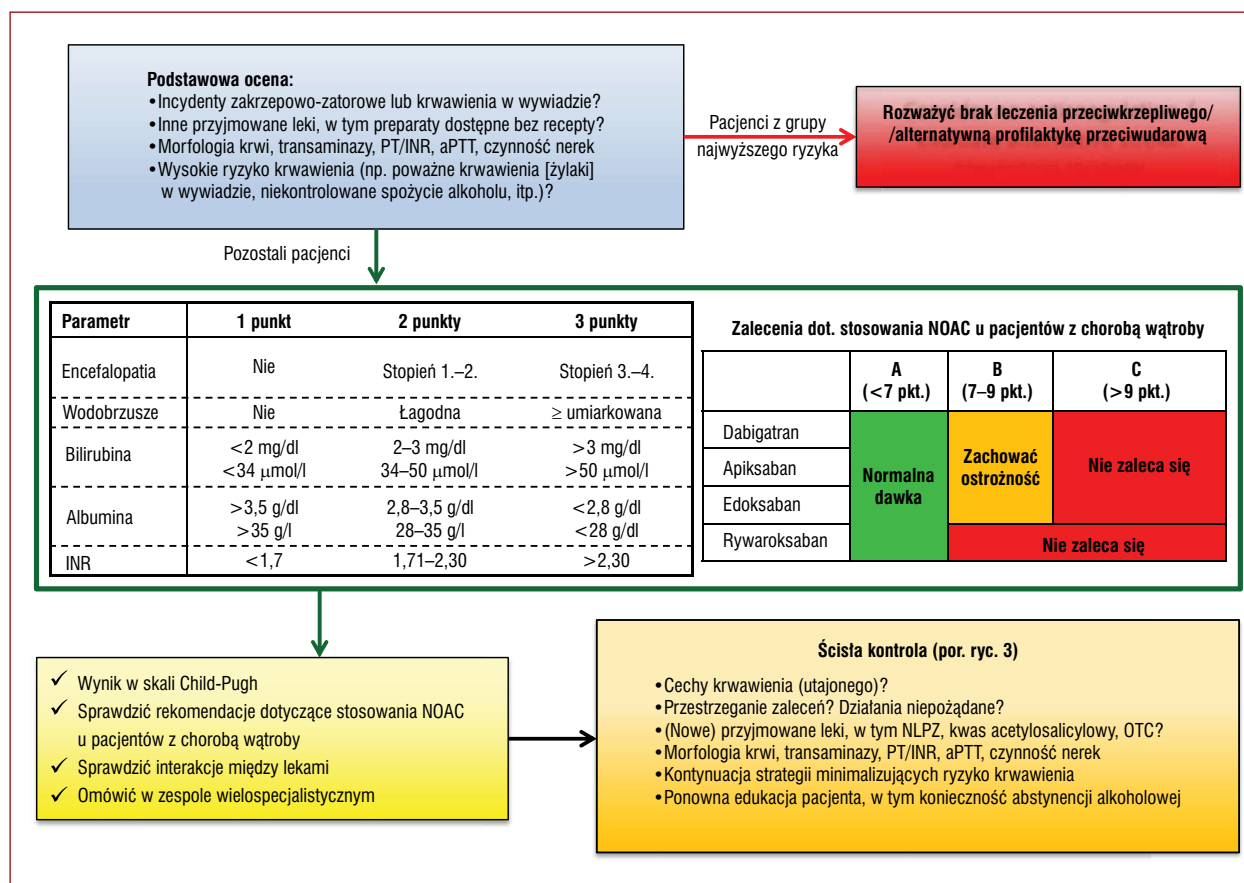
^a110 mg BID u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (wg ChPL); ^bmożliwe zastosowanie innych kryteriów zmniejszenia dawki (masa ciała ≤60 kg, jednocześnie silny inhibitor glikoproteiny P). Według ChPL EMA, edoksaban należy stosować u „pacjentów z wysokim CrCl wyłącznie po ostrożnej ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawienia” [473]. Szczegóły — zob. tekst; ^c2 × 2,5 mg wyłącznie w przypadku spełnienia 2 z 3 kryteriów: wiek ≥80 lat, masa ciała ≤60 kg, kreatynina ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l). Strzałki oznaczone kolorem pomarańczowym oznaczają ostrożne stosowanie; szczegóły — zob. tekst

Skróty: BID, dwa razy dziennie; CrCl, klirens kreatyniny; EMA, Europejska Agencja Leków; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; VKA, antagoniści witaminy K

Zjednoczonych oraz badanie AXADIA (NCT02933697) w Niemczech [144]. W obu badaniach nie było trzeciej grupy — bez doustnych leków przeciwkrzepliwych — i w obu wystąpiły poważne problemy z rekrutacją pacjentów. Badanie RENAL-AF zakończono przedwcześnie po włączeniu 154 pacjentów i zaobserwowaniu porównywalnego występowania poważnych krwawień oraz krwawień ograniczonych, ale istotnych klinicznie (CRNM, *clinically relevant non-major bleeding*), jak również dwukrotnie większej liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonej apiksabanem w porównaniu z warfaryną (dane te przedstawiono na kongresie AHA w 2019 roku). Należy jednak zauważyć, że znaczny odsetek pacjentów leczonych warfaryną był poza zakresem terapeutycznym (TTR 44%), a ponad 50% pacjentów leczonych apiksabanem przyjmowało dawkę 5 mg BID. Obecnie prowadzone jest trzecie, mniejsze badanie (NCT03987711) porównujące warfarynę, apiksaban i brak leczenia przeciwkrzepliowego. Pomimo braku danych dotyczących stosowania NOAC (czy szerzej OAC) u pacjentów dializowanych, wydają się one coraz częściej stosowane [145].

Podsumowując, z uwagi na brak silnych dowodów decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwkrzepliowego

oraz włączeniu NOAC lub VKA u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub pacjentów dializowanych wymaga ścisłej indywidualizacji. Oznaczenie stężenia NOAC w osoczu (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**), chociaż może intuicyjnie wydawać się właściwym postępowaniem w tej sytuacji, również nie zostało nigdy przebadane w badaniu prospektywnym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, należy zatem ograniczyć jego stosowanie do wyskospecjalistycznych ośrodków. Pacjenci powinni być informowani o braku danych, jak również o pozarejestrowym stosowaniu danego schematu leczenia czy leku, w tym o niepewnych korzyściach z takiego postępowania oraz podwyższonym ryzyku powikłań. W warunkach idealnych takich pacjentów należy włączać do prowadzonych badań klinicznych w celu zwiększenia gromadzonych danych naukowych dotyczących tej trudnej do leczenia populacji [121, 146]. Nie istnieją również dane z RCT dotyczące zastosowania alternatywnych strategii profilaktyki przeciwdarowej, takich jak zabieg przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka (LAA, *left atrial appendage*) u tych pacjentów.



Rycina 8. Stosowanie NOAC u pacjentów z niewydolnością wątroby

Skróty: aPTT, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; OTC, dostępny bez recepty; PT, czas protrombinowy

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania NOAC u pacjentów z AF po przeszczepieniu nerki. W przypadku stosowania NOAC u takich pacjentów należy dobrać schemat dawkowania do szacowanej czynności nerek i zachować ostrożność w związku z możliwymi interakcjami między NOAC a jednocześnie przyjmowanymi lekami immunosupresyjnymi (zob. rozdz. **Farmakokinetyka NOAC oraz interakcje z innymi lekami**).

Stosowanie NOAC u pacjentów z chorobą wątroby

Na **rycinie 8** podsumowano aspekty praktyczne dotyczące stosowania NOAC u pacjentów z chorobą wątroby. Zagadnienie to zostało szczegółowo omówione w Materiale dodatkowym dostępnym [online](#).

POMIARY STĘŻEŃ NOAC W OSOCZU: ZAGADNIENIA TECHNICZNE, WSKAZANIA, ZAGROŻENIA

Ocena efektu przeciwkrzepliwego NOAC

Stosowanie NOAC w codziennej praktyce klinicznej nie wymaga monitorowania parametrów układu krzepnięcia, ponieważ wszystkie cztery RCT fazy III porównujące NOAC z VKA prowadzono bez korygowania dawki na podstawie

pomiarów stężenia leku w osoczu [46–49]. Natomiast ocena efektu przeciwkrzepliwego NOAC może być pożądana w szczególnych, rzadkich przypadkach (zob. poniżej). Efekt przeciwkrzepliwego NOAC można ocenić za pomocą specjalnych oznaczeń opracowanych w celu ilościowego określenia stężenia NOAC w osoczu [147–149]. Większość rutynowo stosowanych koagulometrów oznacza stężenie NOAC w osoczu w ciągu ≤30 minut. Instytucje ochrony zdrowia powinny poważnie rozważyć całodobowy dostęp do tych oznaczeń w sytuacjach wyjątkowych. Trwają natomiast prace nad oznaczeniami możliwymi do wykonania przy użyciu analizatorów przenośnych, które wchodzi obecnie powoli do praktyki klinicznej, nie są jednak nadal powszechnie dostępne [150, 151].

Oznaczenie aktywności anty-Xa (metodą chromogenną) pozwala określić stężenie inhibitorów czynnika Xa w osoczu za pomocą zwalidowanych kalibratorów w sposób powtarzalny i precyzyjny, określając zarówno niskie, jak i wysokie wartości. Brak aktywności anty-Xa stwierdzony przy użyciu tych oznaczeń wyklucza istotne klinicznie stężenie leku. Stwierdzono natomiast liniową zależność między wartościami czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT, *diluted thrombin time*) oraz czasu ekarynowego ocenianego metodą chromogenną

Tabela 11. Stężenia leków w osoczu i parametry układu krzepnięcia u pacjentów z AF leczonych NOAC w ramach profilaktyki pierwotnej udaru mózgu

	Dabigatran [97, 548, 549]	Apiksaban [550]	Edoksaban [98, 100]	Rywaroksaban [519, 520, 551]
Spodziewane stężenia NOAC w osoczu pacjentów leczonych z powodu AF^a				
Stężenie maksymalne	52–383	69–321	101–288	178–343
Stężenie minimalne	28–215	34–230	12–43	12–137
Spodziewany wpływ NOAC na rutynowe oznaczenia układu krzepnięcia [148, 150, 158, 549, 552–554]				
PT	(↑) przy stężeniu maksymalnym (↑) w przypadku stężenia subterapeutycznego [149]	(↑) przy stężeniu maksymalnym	(↑) przy stężeniu terapeutycznym (jeśli oznaczenie ma wystarczającą czułość) Wartości prawidłowe nie wykluczają stężenia minimalnego	(↑) przy stężeniu terapeutycznym (jeśli oznaczenie ma wystarczającą czułość) Wartości prawidłowe nie wykluczają stężenia minimalnego
aPTT	(↑↑) przy stężeniu maksymalnym Prawidłowe wartości wykluczają stężenia subterapeutyczne, ale nie terapeutyczne	(↑) przy stężeniu maksymalnym	(↑) przy stężeniu maksymalnym	(↑) przy stężeniu maksymalnym
ACT	(↑) przy stężeniu maksymalnym Spójny z wpływem na aPTT	(↑) przy stężeniu maksymalnym	(↑) przy stężeniu maksymalnym	(↑) przy stężeniu maksymalnym
TT	(↑↑↑) przy stężeniu maksymalnym Wartości prawidłowe wykluczają obecność dabigatranu	—	—	—

^a(ng/ml) 5%–95% percentyl dla inhibitorów FXa oraz 10%–90% percentyl (ng/ml) dla dabigatranu

Skróty: ACT, czas krzepnięcia po aktywacji; AF, migotanie przedsionków; aPTT, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; PT, czas protrombinowy; TT, czas trombinowy

(ECA, *ecarin chromogenic assay*) a stężeniem dabigatranu w osoczu, dlatego oznaczenia te mogą być wykorzystywane do ilościowego określenia jego poziomu. Pomimo że w badaniach klinicznych stężenia leków w osoczu mierzono przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej/spektrometrii mas (HPLC/MS, *high performance liquid chromatography/mass spectrometry*), pomiar stężenia leków do celów monitorowania terapii można określić w znacznym przybliżeniu przy użyciu kalibrowanego testu dTT/ECA w przypadku dabigatranu lub oznaczenia aktywności anty-Xa metodą chromogenną w przypadku inhibitorów FXa. Wyniki tych oznaczeń są porównywalne z wynikami uzyskanymi za pomocą HPLC/MS [152–154]. W celu oszacowania efektu przeciwkrzepliwego u pacjentów leczonych NOAC zaleca się jednak stosowanie oznaczeń stężenia leków w osoczu zamiast aktywności anty-Xa lub dTT, aby zminimalizować wpływ zmienności wewnątrz- oraz międzylaboratoryjnej, a także innych ograniczeń metodologicznych [155, 156]. Przegląd spodziewanych stężeń maksymalnych i minimalnych u pacjentów leczonych NOAC przedstawiono w tabeli 11. Interpretując oznaczenia układu krzepnięcia u pacjentów leczonych NOAC, należy wiedzieć, kiedy pacjent przyjął ostatnią dawkę leku przed pobraniem krwi. Maksymalny wpływ NOAC na parametry układu krzepnięcia występuje w momencie szczytowego stężenia leków w osoczu, które odnotowuje się po upływie mniej więcej 2–3 godzin (± 1 godz.) po ich przyjęciu (tab. 4).

Wpływ NOAC na inne parametry układu krzepnięcia

Rutynowe oznaczenia parametrów układu krzepnięcia (czas protrombinowy [PT, *prothrombin time*], czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [aPTT, *activated partial thromboplastin time*], czas krzepnięcia po aktywacji [ACT,

activated clotting time]) zwykle nie zapewniają dokładnej oceny efektu przeciwkrzepliwego NOAC, dlatego nie mogą być stosowane do precyzyjnej oceny skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego (tab. 11) czy jako źródło informacji o przestrzeganiu zaleceń dotyczących przyjmowania leków. Prawidłowy aPTT wyklucza stężenie supratherapeutyczne u pacjentów leczonych dabigatranem. Wpływ apiksabanu, edoksabanu i rywaroksabanu na PT jest ściśle uzależniony od odczynnika użytego w oznaczeniu. A zatem prawidłowy PT niekoniecznie wyklucza terapeutyczne stężenie rywaroksabanu, edoksabanu i w szczególności apiksabanu [148, 156, 157]. Przenośne analizatory do pomiaru INR przeznaczone do monitorowania leczenia VKA nie odzwierciedlają precyzyjnie parametrów układu krzepnięcia pacjentów leczonych NOAC.

Brak jest obecnie wystarczających informacji, aby rozważyć stosowanie tromboelastografii lub tromboelastometrii rotacyjnej do oceny aktywności NOAC, ponieważ badania te tracą na czułości w warunkach stężeń minimalnych leków z tej grupy [156]. Badania moczu mogą wykrywać ekspozycję na NOAC, ale stężenia w moczu nie korelują dobrze ze stężeniami w osoczu [156, 158].

Wpływ NOAC na badania w kierunku trombofilii

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K zaburzają wyniki badań w kierunku trombofilii oraz oznaczenia czynników krzepnięcia [159]. Dlatego rozsądne jest pozostawienie okna co najmniej 24-godzinnego pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki NOAC a pobraniem krwi, by rzetelnie ocenić parametry układu krzepnięcia [147]. W przypadku oznaczenia antykoagulantu toczniowego lub obecności czynników potencjalnie wydłużających efekt przeciwkrzepliwy, na przykład CKD, może być konieczne nawet dłuższe okno (≥ 48 godz.). U pacjentów, u których niemożliwe jest przerwanie leczenia przeciw-

krzepliwego, możliwa jest neutralizacja aktywności NOAC w próbkach osocza *ex vivo* w specjalistycznych laboratoriach hematologicznych. Postępowanie takie umożliwia poprawną interpretację badań w kierunku trombofilii, niezbędne są natomiast dobra współpraca z laboratorium hematologicznym oraz odpowiednie informacje kliniczne [160, 161].

Potencjalne wskazania do pomiarów stężeń NOAC w osoczu

Nie zbadano, czy pomiar stężenia leku i dostosowanie dawki na podstawie badań laboratoryjnych parametrów układu krzepnięcia, na przykład przez zmniejszenie dawki w przypadku stężenia wyższego niż oczekiwane lub zwiększenie dawki w przypadku stężenia niższego niż oczekiwane, poprawia ogólną korzyść z długoterminowego leczenia NOAC. W związku z tym rutynowe monitorowanie stężeń NOAC w osoczu i dostosowywanie dawkowania na tej podstawie jest ogólnie niezalecane.

Oznaczenia laboratoryjne ekspozycji na lek oraz efektu przeciwkrzepliwego mogą natomiast pomóc lekarzom w stanach nagłych, takich jak krwawienia (zob. rozdz. **Postępowanie w przypadku krwawienia u pacjentów leczonych NOAC**), pilne zabiegi chirurgiczne (zob. rozdz. **Pacjenci wymagający pilnej interwencji chirurgicznej**) lub niektóre zabiegi planowe (zob. rozdz. **Pacjenci poddawani planowym zabiegom inwazyjnym, leczeniu operacyjnemu lub ablacji**), podejrzenie przedawkowania oraz ostry udar niedokrwienno mózgu (zob. rozdz. **Pacjenci z AF z objawami ostrego udaru niedokrwienno mózgu w trakcie leczenia NOAC**). Oznaczenia stężeń NOAC w osoczu mogą również pomóc w podejmowaniu decyzji klinicznych dotyczących sytuacji szczególnych w opiece długoterminowej, takich jak liczne interakcje między lekami (zob. rozdz. **Farmakokinetyka NOAC oraz interakcje z innymi lekami**), skrajna masa ciała (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC u pacjentów z nadwagą i niedowagą**) lub ciężkie pogorszenie czynności nerek (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub zaawansowaną chorobą wątroby**). Należy je jednak wykonywać pod kierunkiem eksperta w dziedzinie chorób układu krzepnięcia oraz ze świadomością, że w dalszym ciągu nie istnieją dane z badań klinicznych z randomizacją (wyłącznie dane z badań obserwacyjnych) potwierdzające zasadność takiego postępowania [104, 162–164]. Pacjentów należy również informować i uzyskać ich zgodę na takie niestandardowe postępowanie.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU KRWAWIENIA U PACJENTÓW LECZONYCH NOAC

Aspekty ogólne

Wyniki badań klinicznych fazy III spólnie wykazały, że pomimo braku leków odwracających ich działanie NOAC wywołują mniej krwawień wewnątrzczaszkowych oraz

mniej krwawień zagrażających życiu niż warfaryna. Nie tylko odnotowano podobne lub nawet zmniejszone występowanie krwawień, ale również wykazano korzystniejsze wyniki u pacjentów leczonych NOAC, u których wystąpiło poważne krwawienie (szczególnie zewnątrzczaszkowe) w porównaniu z pacjentami leczonymi VKA [165–169]. Dowodzi tego zmniejszenie śmiertelności ogólnej oraz występowania krwawień zagrażających życiu/śmiertelnych u pacjentów leczonych NOAC w porównaniu z leczonymi warfaryną [6, 46, 49, 165, 170].

Natomiast w związku z tym, że NOAC są powszechnie stosowane u coraz większej liczby pacjentów, liczba bezwzględna zdarzeń krwotocznych związanych ze stosowaniem NOAC wzrasta. Co ważne, każde krwawienie daje sposobność weryfikacji właściwego wyboru i dawkowania NOAC (zob. rozdz. **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC**) oraz oceny modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak nieoptymalne leczenie nadciśnienia tętniczego, nadużywanie alkoholu i jednocześnie przyjmowane leki — terapia przeciwplatek, NLPZ czy glikokortykoidy [1].

W celu optymalizacji postępowania w przypadku krwawień u pacjentów leczonych NOAC zdecydowanie sugerujemy opracowanie procedury wewnątrzzpitalnej przez zespół wielospecjalistyczny złożony z kardiologów, ekspertów w dziedzinie hemostazy, specjalistów medycyny ratunkowej/intensywnej terapii, chirurgów i innych lekarzy. Procedura ta powinna określać dostępność, czas wykonania oraz wskazania do wykonania poszczególnych badań układu krzepnięcia, jak również dostępność i zasady stosowania środków swoiście i nieswoiście odwracających działanie leków przeciwkrzepliwych. Procedurę tę należy starannie wyjaśnić i zadbać o jej dostępność (np. na stronie intranetu, w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, w postaci ulotek rozmiaru kieszonkowego itp.). Ponadto zachęca się do regularnych spotkań wielospecjalistycznych w celu przeglądu i omówienia przypadków ciężkich powikłań krwotocznych (oraz udarów niedokrwienno mózgu), co umożliwi wymianę doświadczeń między lekarzami różnych specjalizacji, przybliży postrzeganie tych zdarzeń przez pacjentów oraz ich późniejsze preferencje.

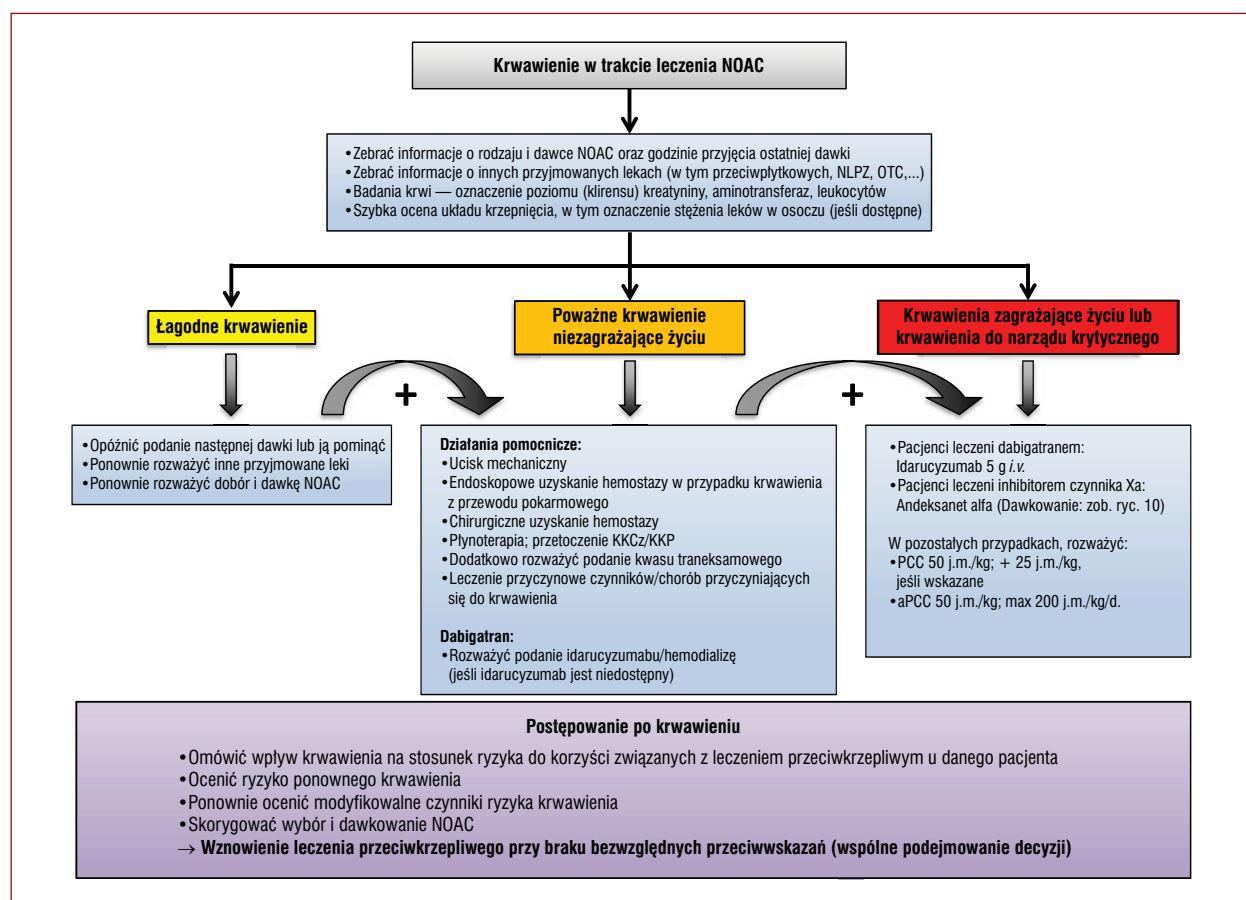
Strategie postępowania w przypadku powikłań krwotocznych u pacjentów leczonych NOAC opierają się na dokładnej analizie sytuacji klinicznej (ryc. 9).

(1) Rodzaj krwawienia: uciążliwe/bardzo małego ryzyka, ciężkie niezagrożające życiu lub zagrażające życiu

- Na podstawie oceny klinicznej — miejsce krwawienia, rozległość, wiek pacjenta, choroby współistniejące, ...
- Potencjalnie zgodnie z „oficjalnymi” definicjami krwawień (np. TIMI, 171 Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy [ISTH, *International Society of Thrombosis and Hemostasis*] [172], GUSTO [173] lub inne)

(2) Pacjent(ka) i jego/jej leczenie, w tym:

- Dokładny czas przyjęcia ostatniej dawki NOAC
- Przepisany schemat dawkowania
- Czynność nerek



Rycina 9. Postępowanie w przypadku krwawienia u pacjentów leczonych NOAC

Skróty: aPCC, koncentrat aktywnych czynników zespołu protrombiny; i.v., dożylnie; KKCz, koncentrat krwinek czerwonych; KKP, koncentrat krwinek płytkowych; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; OTC, dostępny bez recepty; PCC, koncentrat czynników zespołu protrombiny; RBC, erytrocyty; WBC, leukocyty

- Inne czynniki wpływające na stężenie NOAC w osoczu (np. czynność wątroby, inne leki itp.)
- Inne czynniki wpływające na hemostazę (np. jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek)
- (3) Ryzyko zakrzepowo-zatorowe u danego pacjenta
- Szczególnie gdy rozważa się stosowanie leków prozakrzepowych oraz w odniesieniu do konieczności (wczesnego) ponownego włączenia leczenia przeciwkrzepliwego

Zarówno rutynowe badania układu krzepnięcia, jak i oznaczenia stężenia NOAC w osoczu są istotne i pomocne w ocenie krwawień związanych z NOAC (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**) [174]. Prawidłowy dTT/czas ekarynowy (u pacjentów leczonych dabigatranem) lub aktywność anty-Xa (u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika Xa) wykluczają stężenia terapeutyczne tych leków. Co ważne, wyniki konwencjonalnych oznaczeń parametrów układu krzepnięcia mogą być nieprawidłowe nie tylko ze względu na działanie NOAC, ale z wielu innych powodów, szczególnie w przypadku poważnego krwawienia i rozsianego

wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Z drugiej strony, należy pamiętać, że samo przywrócenie krzepliwości niekoniecznie skutkuje poprawą wyników klinicznych (np. w kontekście krwawienia wewnątrzczaszkowego [ICH, *intracranial hemorrhage*]) [175, 176].

Praktyczne wskazówki dotyczące postępowania w przypadku krwawień uciążliwych/bardzo małego ryzyka oraz poważnych krwawień niezagrożających życiu podsumowano na **rycinie 9** i omówiono w Materiale dodatkowym *online*.

Krwawienia zagrażające życiu lub krwawienia do narządu krytycznego

Pacjenci, u których w trakcie leczenia NOAC doszło do krwawienia zagrażającego życiu lub krwawienia do narządu krytycznego [172, 174, 177, 178], mogą, oprócz zastosowania standardowego postępowania w przypadku krwawienia omówionego powyżej oraz na **rycinie 9**, odnieść korzyść z odwrócenia efektu przeciwkrzepliwego NOAC. Chociaż w celu ukierunkowania dalszego leczenia przed podjęciem jakiegokolwiek postępowania w celu

odwrócenia efektu przeciwkrzepliwego należy wykonać oznaczenia laboratoryjne (w tym pełne badanie układu krzepnięcia), ocena kliniczna powinna podyktować niezwłoczne działania, bez oczekiwania na wyniki badań laboratoryjnych. Należy zauważyć, że chociaż sama normalizacja parametrów układu krzepnięcia nie wystarcza do zatrzymania krwawienia, może ona umożliwić podjęcie bardziej inwazyjnych interwencji w celu kontroli źródła krwawienia. Ponadto, nawet po bezpośrednim odwróceniu efektu przeciwkrzepliwego (zwłaszcza po podaniu andeksanetu alfa z uwagi na jego krótszy okres półtrwania, rzadziej po podaniu idarucyzumabu), u niektórych pacjentów może dojść do ponownego pojawienia się NOAC w osoczu w istotnym stężeniu, co przyczyni się do nawrotowego lub nieustępującego krwawienia [179, 180]; ryzyko to stanowi o konieczności ciągłego monitorowania klinicznego i laboratoryjnego.

Idarucyzumab

Idarucyzumab to humanizowany fragment przeciwciała ulegający swoistemu wiązaniu do dabigatranu. W badaniu *Reversal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran* (RE-VERSE-AD) idarucyzumab stosowano z powodzeniem u pacjentów leczonych dabigatranem, u których doszło do poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia, oraz pacjentów poddawanych pilnym zabiegom chirurgicznym [181]. Efekt ten potwierdzono w obserwacyjnym badaniu rejestrowym RE-VECTO [182]. Idarucyzumab całkowicie odwracał efekt przeciwkrzepliwym dabigatranu u niemal wszystkich pacjentów w ciągu kilku minut od podania [181], dlatego uważany jest za leczenie pierwszego rzutu w takich sytuacjach. Idarucyzumab podawany jest dożylnie w łącznej dawce 5 g podzielonej na dwie gotowe dawki po 2,5 g, w dwóch infuzjach po 5–10 minut każda bądź jako bolus [183]. Zdecydowanie zaleca się ciągłe monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych z uwagi na to, że dawka 5 g idarucyzumabu może okazać się niewystarczająca do całkowitej neutralizacji szczególnie wysokiego stężenia dabigatranu (np. po przedawkowaniu lub u pacjentów z CKD). Ponadto po upływie 12–24 godzin możliwe jest ponowne pojawienie się dabigatranu w krwiobiegu w niskich stężeniach.

Po upływie 24 godzin, jeśli jest to możliwe i wskazane klinicznie, można wznowić podawanie dabigatranu przy zwykłych parametrach farmakokinetycznych. Idarucyzumab nie wpływa na inne leki przeciwkrzepliwie, w tym heparyny.

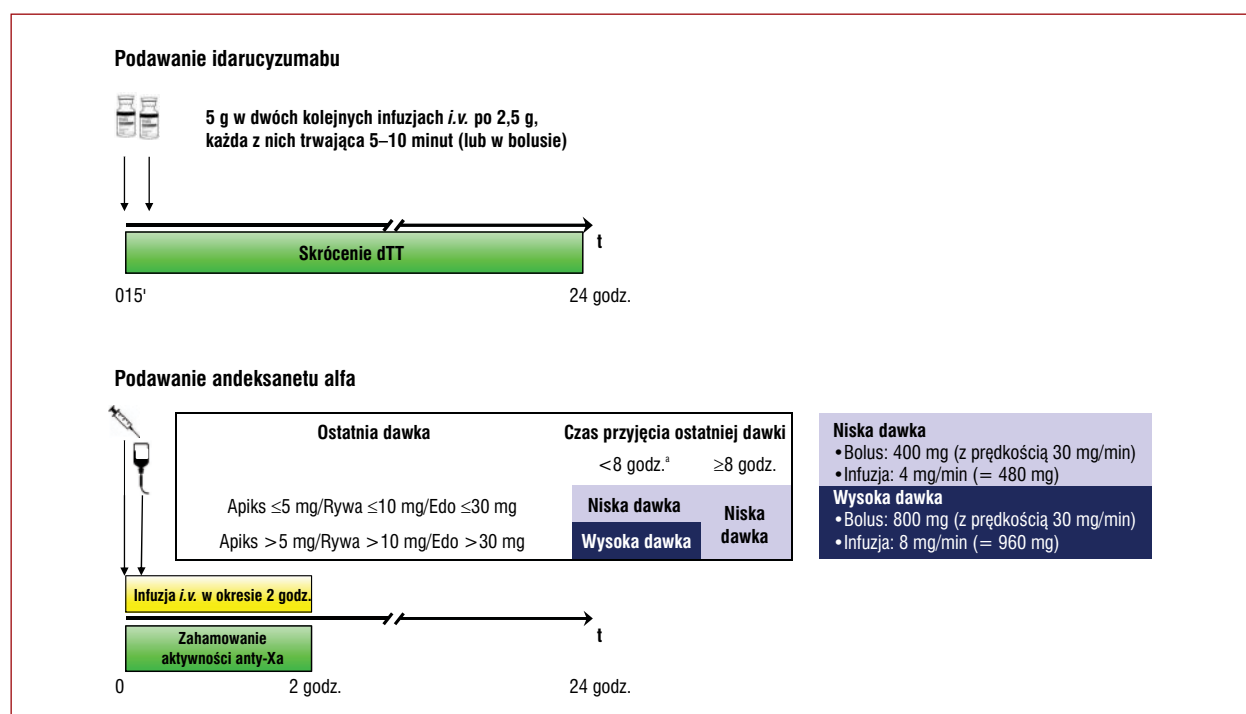
W przypadku gdy idarucyzumab jest niedostępny, możliwe jest częściowe usunięcie dabigatranu z krwiobiegu przez dializę [184]. Niemniej rozpoczęcie i przeprowadzenie hemodializy u pacjenta z poważnym (i potencjalnie zagrażającym życiu) krwawieniem może stanowić wyzwanie, dlatego jest zalecane wyłącznie w przypadkach braku dostępu do idarucyzumabu.

Bezpośrednie odwrócenie działania apiksabanu, edoksabanu lub rywaroksabanu (inhibitorów czynnika Xa)

Andeksanet alfa jest rekombinowanym, nieaktywnym ludzkim analogiem czynnika Xa, który, ulegając nieswoistemu wiązaniu do inhibitorów czynnika Xa, uniemożliwia jego hamowanie przez wszystkie znane inhibitory (w tym LMWH i UFH). W badaniu *Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors 4* [ANNEXA-4] andeksanet alfa stosowano z powodzeniem u pacjentów z poważnymi lub zagrażającymi życiu krwawieniami, nie włączając (w odróżnieniu od badania RE-VERSE-AD) pacjentów poddawanych pilnym zabiegom chirurgicznym [185]. Lek ma postać liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Należy go podawać w bolusie trwającym 15–30 minut, a następnie wlewie dożylnym trwającym 2 godziny w zależności od danego NOAC oraz czasu, jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki (ryc. 10). Na terenie Unii Europejskiej andeksanet alfa jest obecnie zarejestrowany do stosowania wyłącznie w celu odwrócenia niekontrolowanego, zagrażającego życiu krwawienia u pacjentów przyjmujących apiksaban lub rywaroksaban. W kontekście bardzo zbliżonego mechanizmu działania i wstępnych wyników analiz z badania ANNEXA-4 (Benz i wsp. prezentowanych na *International Stroke Conference* 2021) można zakładać zbliżony efekt u pacjentów leczonych edoksabanem. Ponieważ aktywność leku przeciwkrzepliwego może pojawić się ponownie po zakończeniu wlewu, obecnie nie jest jasne, w jakim momencie po podaniu andeksanetu alfa i z jakim efektem przeciwkrzepliwym można (ponownie) podać inhibitory czynnika Xa lub heparynę.

Czynniki krzepnięcia

Wyniki badań klinicznych i rejestrowych dotyczących stosowania NOAC wykazały, że podanie czynników krzepnięcia jest konieczne w rzadkich przypadkach [186, 187]. Należy starannie zrównoważyć efekt antagonizujący działanie NOAC z potencjalnym efektem prozakrzepowym. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach oraz z udziałem zdrowych ochotników wykazano potencjalną przydatność koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*) oraz aktywowanego PCC (aPCC, *activated PCC*) w normalizacji parametrów układu krzepnięcia u pacjentów leczonych NOAC zamiast wspomagania hemostazy [188–194]. Jak wskazano powyżej, dane z dużych badań klinicznych fazy III wykazały, iż wyniki w odniesieniu do krwawień były podobne (jeśli nie lepsze) w grupie pacjentów leczonych NOAC niż w grupie pacjentów leczonych VKA (wdrożono różne metody postępowania w przypadku krwawienia, w tym PCC/aPCC) [165–167]. Skuteczność PCC lub aPCC w odniesieniu do wyników klinicznych u pacjentów leczonych NOAC z czynnym krwawieniem nie została jednoznacznie



Rycina 10. Zastosowanie i wyniki stosowania idarucyzumabu oraz andeksanetu alfa. Według ChPL andeksanetu alfa [496]

^aLub nieznanne. Andeksanet alfa jest obecnie zarejestrowany do stosowania wyłącznie w celu odwrócenia niekontrolowanego, zagrażającego życiu krwawienia u pacjentów przyjmujących apiksaban lub rywaroksaban. W kontekście bardzo zbliżonego mechanizmu działania i wstępnych wyników analiz z badania ANNEXA-4 (Benz i wsp., prezentowanych na International Stroke Conference 2021) można zakładać zbliżony efekt u pacjentów leczonych edoksabanem. Schemat dawkowania edoksabanu zalecany w niniejszym dokumencie oparty jest na (ostatecznym) protokole badania ANNEXA-4 [185]

Skróty: dTT, czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu; i.v., dożylnie

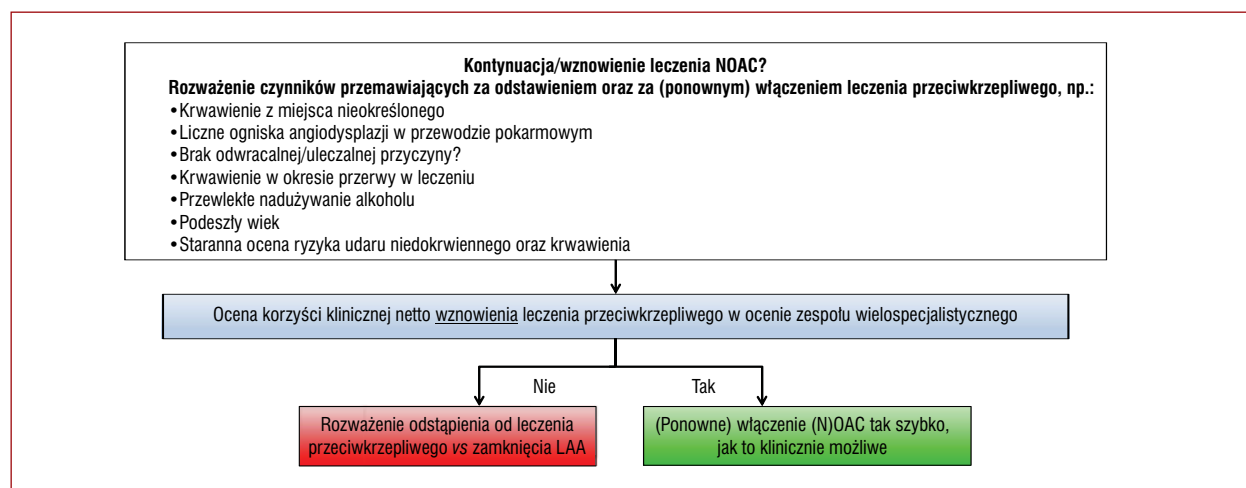
potwierdzona w RCT. Opublikowano jednakże wyniki kilku badań obserwacyjnych u pacjentów z poważnymi krwawieniami (każde z nich ma swoje ograniczenia wynikające z ich retrospektywnego charakteru, prowadzenia w warunkach niekontrolowanych oraz braku grupy kontrolnej), które wskazują na skuteczność (a)PCC we wspomaganie hemostazy [195–199]. Jego użyteczność w przypadku krwawienia śródczaszkowego jest natomiast niepewna (zob. rozdz. **Pacjenci z AF z objawami ostrego udaru niedokrwiennego mózgu w trakcie leczenia NOAC**) [200]. Podanie PCC lub aPCC można zatem rozważyć u pacjenta z krwawieniem zagrażającym życiu, jeżeli wymagane jest natychmiastowe wspomaganie hemostazy, zwłaszcza w sytuacji braku dostępności lub zbyt wysokiego kosztu środków bezpośrednio odwracających działanie leku przeciwkrzepliwego [201]. Wybór między PCC a aPCC może być uzależniony od ich dostępności oraz doświadczeń danego ośrodka klinicznego. Jak nadmieniono powyżej, aPCC ma silny efekt prozakrzepowy i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w takim postępowaniu.

Podanie PCC i aPCC jest preferowane w porównaniu ze stosowaniem rekombinowanego aktywowanego czynnika VIIa (90 µg/kg mc.), biorąc pod uwagę brak danych dotyczących wyników ich stosowania oraz silny efekt prozakrzepowy rekombinowanego aktywowanego czynnika VIIa

[202, 203]. Osocze świeżo mrożone (FFP, *fresh frozen plasma*) nie jest uważane za skuteczną strategię odwrócenia działania NOAC, głównie z powodu istotnego stężenia NOAC w osoczu, które hamują aktywność czynników krzepnięcia po podaniu FFP, w związku z czym w celu uzyskania istotnego klinicznie wpływu na parametry krzepliwości niezbędne staje się podanie znacznej objętości FFP [203]. Podanie witaminy K oraz protaminy nie odgrywa istotnej roli w opanowaniu krwawienia u pacjentów leczonych NOAC; mogą one mieć zastosowanie wyłącznie w przypadku podejrzenia niedoboru witaminy K bądź u pacjentów jednocześnie leczonych heparyną.

(Ponowne) włączenie leczenia przeciwkrzepliwego po krwawieniu zewnętrznym

W większości przypadków krwawień uciążliwych/bardzo małego ryzyka leczenie przeciwkrzepliwie można ponownie włączyć, opóźniając lub pomijając pojedynczą dawkę leku. Pozostałe krwawienia, w szczególności te zagrażające życiu, wymagają starannej oceny ryzyka i korzyści związanych z ponownym włączeniem leczenia przeciwkrzepliwego. W większości przypadków krwawień z przyczyn wtórnych (np. krwawienia pourazowe) i/lub odwracalnych (np. krwawienie z dróg rodnych w przebiegu choroby nowotworowej) ponowne włączenie leczenia



Rycina 11. (Ponowne) włączenie leczenia przeciwwkrzepliwego po krwawieniu z przewodu pokarmowego

*Brak dowodów z RCT; najlepiej włączyć pacjenta do prowadzonego badania

Skróty: LAA, uszko lewego przedsionka; NOAC, doustne leki przeciwwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; OAC, doustne antykoagulanty

przeciwwkrzepliwego jest możliwe po usunięciu przyczyny krwawienia. Należy wziąć pod uwagę szereg innych czynników, co wykazano na przykładzie krwawienia z przewodu pokarmowego (ryc. 11). Natomiast w sytuacji poważnych i zagrażających życiu krwawień bez ewidentnej wtórnej czy odwracalnej/uleczałnej przyczyny ryzyko ponownego włączenia leczenia przeciwwkrzepliwego może przewyższać korzyści leczenia. W takich przypadkach można rozważyć implantację urządzenia do zamykania uszka lewego przedsionka lub przezskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka jako potencjalny substytut przewlekłego leczenia przeciwwkrzepliwego [1], jednak dowody z RCT wspierające zamknięcie uszka lewego przedsionka u pacjentów po krwawieniu w trakcie leczenia OAC również są obecnie niedostępne.

Postępowanie po krwawieniu wewnątrzczaszkowym (śródmózgowym, podpajęczynówkowym, podtwardówkowym lub nadtwardówkowym) omówiono w rozdziale **Pacjenci z AF z objawami ostrego udaru niedokrwinnego mózgu w trakcie leczenia NOAC.**

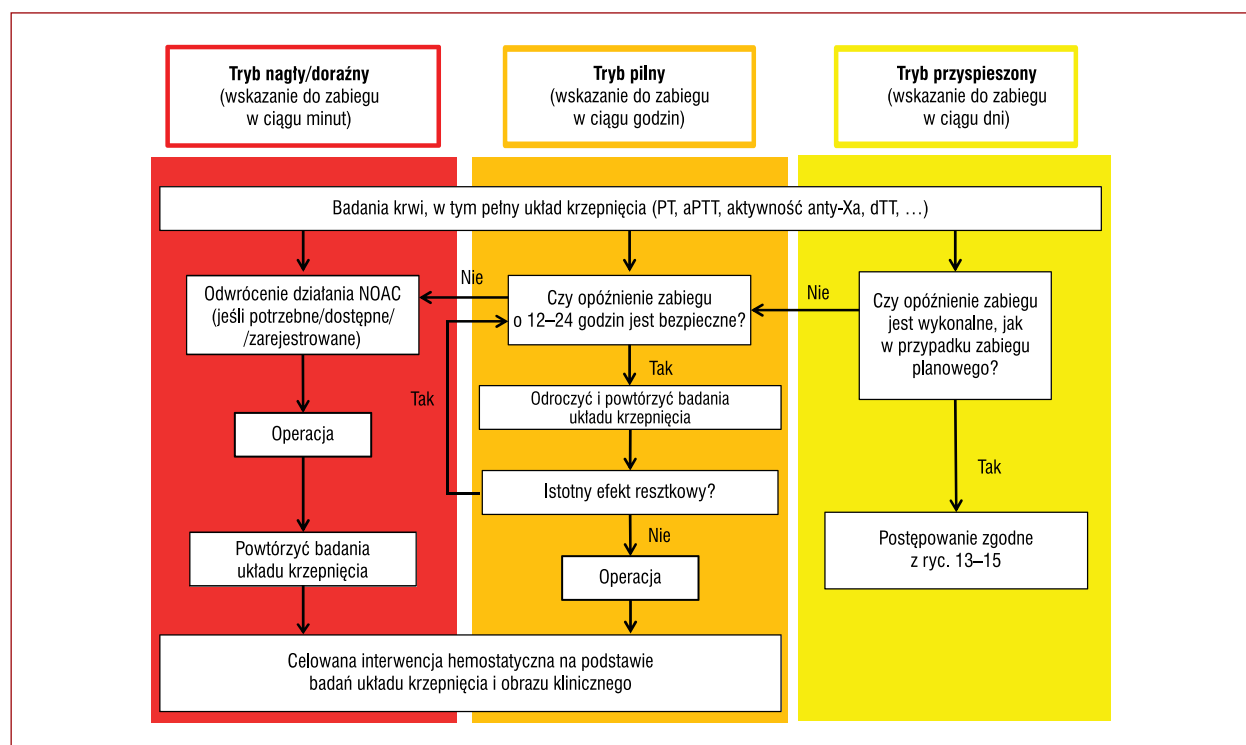
Działania do rozważenia w przypadku (podejrzenia) przedawkowania bez czynnego krwawienia lub w przypadku, gdy badanie układu krzepnięcia wskazuje na potencjalne ryzyko krwawienia

Zbyt wysokie stężenia NOAC w osoczu potencjalnie wystawiają pacjenta na podwyższone ryzyko krwawienia. Może do tego dojść w przypadku (celowego) przedawkowania, niemniej zdarzenia, takie jak ostre pogorszenie czynności nerek (w szczególności u pacjentów leczonych dabigatranem) lub przyjmowanie leków znanych z wchodzenia w interakcje z NOAC (zob. rozdz. **Farmakokinetyka NOAC**

oraz interakcje z innymi lekami) również mogą powodować wzrost stężenia NOAC w osoczu do poziomów supratęrapeutycznych. Jeśli chodzi o postępowanie, ważne jest rozróżnienie między przedawkowaniem prowadzącym do krwawienia a przedawkowaniem bez następczego krwawienia. W przypadku podejrzenia przedawkowania oznaczenie stężenia NOAC w osoczu pozwoli ustalić, jak poważny jest problem oraz potencjalne ryzyko krwawienia (tab. 11). Biorąc pod uwagę stosunkowo krótki okres półtrwania NOAC w osoczu, strategia bacznej obserwacji może być stosowana w większości przypadków bez czynnego krwawienia. Czas połowicznej eliminacji można oszacować, uwzględniając wiek i czynność nerek pacjenta. W wyniku ograniczonego wchłaniania w przypadku supratęrapeutycznych dawek rywaroksabanu ≥ 50 mg występuje zjawisko efektu sufitowego, gdy stężenie leku w osoczu zwiększa się już tylko nieznacznie lub nie zwiększa wcale [204]. Nie istnieją dane kliniczne odnoszące się do tego zjawiska w przypadku pozostałych inhibitorów czynnika Xa lub dabigatranu.

W przypadku niedawnego przedawkowania (zwłaszcza przed upływem 2 godzin) któregośkolwiek z NOAC w celu zmniejszenia wchłaniania leku można rozważyć podanie węgla aktywowanego (w dawce standardowej dla dorosłych 30–50 g), mimo że nie istnieją dane kliniczne dotyczące skuteczności takiego postępowania [165, 205, 206].

Gdy nastąpi konieczność bardziej agresywnej normalizacji stężenia leku w osoczu lub gdy nie zakłada się możliwości szybkiej normalizacji (np. przy znacznym pogorszeniu czynności nerek), może zaistnieć potrzeba rozważenia działań zalecanych u pacjentów z czynnym krwawieniem (ryc. 9). Tylko w wyjątkowych przypadkach, oczekując na eliminację leków, należy rozważyć podanie



Rycina 12. Stosowanie NOAC w przypadku nieplanowych zabiegów chirurgicznych

Skróty: aPTT, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; dTT, czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; PT, czas protrombinowy

czynników krzepnięcia (PCC, aPCC); w takich sytuacjach należy starannie wyważyć korzyść z normalizacji krzepnięcia u chorego bez aktywnego krwawienia w stosunku do możliwego silnego efektu prozakrzepowego.

PACJENCI WYMAGAJĄCY PILNEJ INTERWENCJI CHIRURGICZNEJ

W przypadku konieczności pilnej interwencji chirurgicznej należy niezwłocznie odstawić wszystkie NOAC. Zasady postępowania uzależnione są od ciężkości krwawienia lub pilności interwencji (nagła/doraźna, pilna lub przyspieszona) [207], co przedstawiono na **rycinie 12** i omówiono w Materiale dodatkowym *online*.

We wszystkich takich sytuacjach, szczególnie przed podaniem jakiegokolwiek środka hemostatycznego, w celu oceny stanu krzepliwości pacjenta należy oznaczyć wszystkie parametry układu krzepnięcia (w tym PT, aPTT, anty-FXa lub dTT/ECA itp.). Nawet jeśli w sytuacji nagłej obraz kliniczny jest wskazaniem do zastosowania środków odwracających i/lub prohemostatycznych, wyniki tych wstępnych badań mogą mieć istotne implikacje dla dalszego leczenia w ciągu następnych godzin. Ponadto ocena stężenia NOAC w osoczu może być bardzo pomocna w interpretacji stanu układu krzepnięcia oraz ocenie zmniejszającego się efektu przeciwkrzepliowego NOAC (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**).

PACJENCI PODDAWANI PLANOWANYM ZABIEGOM INWAZYJNYM, LECZENIU OPERACYJNEMU LUB ABLACJI

Aspekty ogólne

Około jedna czwarta pacjentów poddanych leczeniu przeciwkrzepliwowemu wymaga tymczasowego odstawienia leków w związku z planowym zabiegiem w ciągu 2 lat od rozpoczęcia leczenia [187]. Różne towarzystwa naukowe opracowały odrębne wytyczne dotyczące okresu przerwania leczenia NOAC przed leczeniem operacyjnym lub zabiegami interwencyjnymi. Podsumowanie wszystkich rekomendacji jest niemożliwe, lekarze/podmioty świadczące usługi medyczne powinni zatem we własnym zakresie zestawiać zalecenia z niniejszego przewodnika z rekomendacjami obowiązującymi w danym kraju/systemie opieki zdrowotnej oraz zaleceniami odnośnych towarzystw naukowych. Od pierwszego wydania praktyczny przewodnik EHRA miał na celu przedstawienie zharmonizowanego, a jednocześnie maksymalnie uproszczonego podejścia w celu umożliwienia jego szerokiego wdrożenia. Dane z badania PAUSE i rejestrów leków dostarczyły w międzyczasie dowody bezpieczeństwa i skuteczności takiego podejścia w wielu scenariuszach klinicznych, wskazując przy tym, że dodatkowa indywidualizacja uwzględniająca charakterystykę pacjenta mogłaby jeszcze bardziej zwiększyć bezpieczeństwo [208, 209].

Tabela 12. Klasyfikacja planowych zabiegów chirurgicznych według ryzyka krwawienia

Zabiegi o bardzo małym ryzyku krwawienia (tzn. krwawienie występuje rzadko i ma niewielkie znaczenie kliniczne)
Ekstrakcja zębów (1–3 zębów), zabiegi na przyzębiu, wszczepienie implantu, poddżasłowe usuwanie kamienia
Ekstrakcja zaćmy/zabiegi przeciwjaskrowe
Endoskopia bez biopsji lub resekcji
Powierzchnowe zabiegi chirurgiczne (np. nacięcie ropnia, usuwanie niewielkich zmian skórnych, biopsja skóry)
Wszczepienie kardiostymulatora/kardiowertera-defibrylatora (z wyjątkiem zabiegów złożonych)
Badanie elektrofizjologiczne lub ablacja przecewnikowa (z wyjątkiem zabiegów złożonych)
Rutynowe planowe zabiegi na tętnicach wieńcowych/obwodowych (z wyjątkiem zabiegów złożonych)
Wstrzyknięcia domięśniowe (np. szczepienia ochronne)
Zabiegi o niskim ryzyku krwawienia (tzn. krwawienie występuje rzadko lub jego istotność kliniczna nie jest znaczna)
Złożone zabiegi stomatologiczne
Endoskopia z prostą biopsją
Niezbyt rozległe zabiegi ortopedyczne (operacje stóp, dłoni, artroskopia itp.)
Zabiegi wysokiego ryzyka (tzn. krwawienie występuje często lub/ oraz ma istotne znaczenie kliniczne)
Zabiegi kardiochirurgiczne
Zabiegi rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (np. operacja tętniaka aorty, pomostowanie tętnic)
Złożone interwencje kardiochirurgiczne (w tym usunięcie elektrod, ablacja częstoskurczu komorowego, przezskórna interwencja wieńcowa u pacjentów z przewlekłym całkowitym zamknięciem tętnic wieńcowych)
Zabiegi neurochirurgiczne
Znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe; punkcja lędźwiowa
Rozległe zabiegi endoskopowe (np. usunięcie licznych/dużych polipów jelita grubego, ERCP z nacięciem zwieracza Oddiego itp.)
Chirurgia jamy brzusznej (w tym biopsja wątroby)
Zabiegi torakochirurgiczne
Duże zabiegi chirurgii urologicznej/biopsje (w tym nerek)
Litotrypsja ESWL
Rozległe operacje chirurgii ortopedycznej

W każdym przypadku należy indywidualnie ocenić czynniki ryzyka krwawienia oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych, omawiając je z lekarzem operującym i z samym pacjentem (zob. ryc. 13)

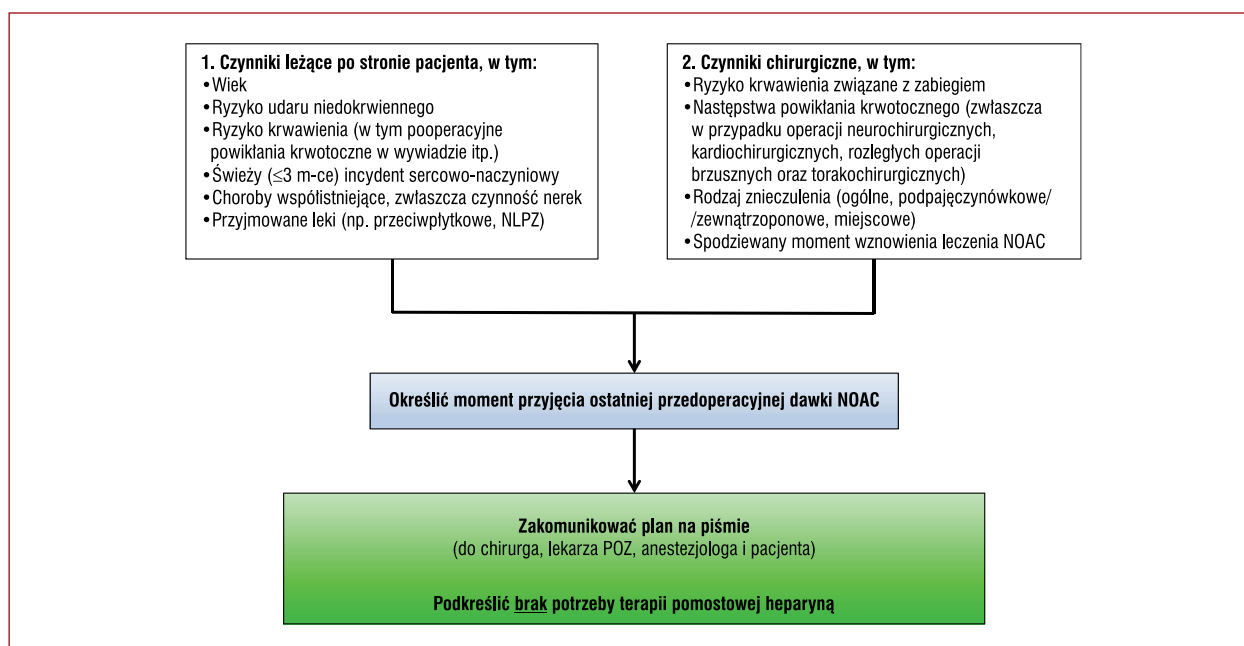
Skróty: ERCP, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna; ESWL, litotrypsja falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo

Podczas gdy inwazyjne zabiegi chirurgiczne wymagają czasowego odstawienia NOAC, wiele mniej inwazyjnych procedur niesie ze sobą stosunkowo małe ryzyko krwawienia i można je wykonywać przy minimalnie przerwaniu lub nieprzerwanym leczeniu NOAC (tab. 12, ryc. 13–15). Ustalając, kiedy odstawić, a kiedy ponownie włączyć NOAC, należy uwzględnić cechy pacjentów (w tym wiek, ryzyko udaru niedokrwinnego, powikłania krwotoczne w przeszłości, przyjmowane leki, czynność nerek itp.) oraz czynniki chirurgiczne (ryc. 13). W związku z tym „domyślny” okres przerwania leczenia NOAC podany na rycinach 14 oraz 15 może wymagać dostosowania na podstawie indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka. Zdecydowanie zaleca się opracowanie i wdrożenie wytycznych instytucjonalnych oraz ogólnoszpitalnych zasad prowadzenia leczenia przeciwkrzepliwego w okresie okołoperacyjnym w różnych sytuacjach leczenia chirurgicznego. Dokumenty te należy szeroko upowszechniać i zapewnić ich łatwą dostępność. Wszyscy pacjenci poddawani planowanemu leczeniu operacyjnemu oraz ich opiekunowie (lekarz POZ itp.) powinni otrzymać pisemną informację o przewidywanej dacie i godzinie zabiegu oraz o dacie i godzinie przyjęcia ostatniej dawki NOAC.

Badania laboratoryjne przed leczeniem operacyjnym lub innymi zabiegami inwazyjnymi

Swoiste pomiary parametrów układu krzepnięcia (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**) przed zabiegami chirurgicznymi lub inwazyjnymi umożliwiają bezpośrednią ocenę stężenia resztkowego leku [210] i zostały zaproponowane w przypadku interwencji wysokiego

ryzyka lub interwencji, w trakcie których nawet niewielkie krwawienie może mieć poważne następstwa. Chociaż jest to teoretycznie uzasadnione, zarówno lekarze, jak i pacjenci muszą być świadomi braku dowodów z badań prospektywnych potwierdzających wpływ kliniczny dostosowania czasu trwania przerwy w leczeniu NOAC na podstawie resztkowych stężeń leków, w tym określenia „bezpiecznych” poziomów NOAC dla różnych zabiegów. W badaniu PAUSE u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym niskiego ryzyka stwierdzono większe prawdopodobieństwo występowania łagodnie (≥ 30 ng/ml) lub umiarkowanie (≥ 50 ng/ml) podwyższonych stężeń NOAC w osoczu w związku z ich krótkotrwałym odstawieniem [211]. W przypadku zabiegów chirurgicznych wysokiego ryzyka, CrCl < 50 ml/min, przyjmowanie standardowej (w porównaniu ze zmniejszoną) dawki leku, masa ciała < 70 kg i płeć żeńska korelowały z podwyższonymi stężeniami NOAC w osoczu. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu *COncentration of Rivaroxaban, Dabigatran and Apixaban* (CORIDA) wykazano zależność między CrCl < 50 ml/min oraz przyjmowaniem pewnych leków przeciwaritmicznych (amiodaron, werapamil, diltiazem) a podwyższonymi stężeniami NOAC w osoczu w okresie okołoperacyjnym [162]. Natomiast samo podwyższone stężenie NOAC w osoczu nie było niezależnym czynnikiem predykcyjnym krwawienia tak w badaniu PAUSE, jak i CORIDA [162, 211]. Dlatego, chociaż w szczególnych przypadkach, zwłaszcza przed zabiegami chirurgicznymi wysokiego ryzyka, można rozważyć oznaczenie resztkowych stężeń NOAC, omówiony powyżej plan „czasowego” odstawienia NOAC wydaje się ogólnie bezpieczny dla większości pacjentów i zabiegów [208, 209]. Należy



Rycina 13. Stosowanie NOAC w okresie okołoperacyjnym

Skroty: NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; POZ, lekarz podstawowej opieki zdrowotnej

pamiętać, że w przypadku przerwania leczenia NOAC na okres >72 godzin prawdopodobieństwo resztkowej obecności NOAC w osoczu wydaje się bardzo niskie [162, 211], zwykle niwelując konieczność oznaczenia stężenia NOAC w przypadkach innych niż wysokie ryzyko akumulacji leku (np. znaczne pogorszenie czynności nerek).

Okres przerwania leczenia przeciwkrzepliwego na podstawie klasyfikacji ryzyka krwawienia

Sugerowane okresy przerwania leczenia przeciwkrzepliwego oparte na podstawie klasyfikacji ryzyka krwawienia (tab. 12) omówiono w Materiale dodatkowym *online* i podsumowano na rycinach 14 oraz 15.

Terapia pomostowa

Przedoperacyjna terapia pomostowa LMWH lub UFH jest niezalecana u pacjentów leczonych NOAC z uwagi na to, że przewidywalne zmniejszanie się efektu przeciwkrzepliwego pozwala na krótkotrwałe odstawienie NOAC przed zabiegiem operacyjnym. U pacjentów leczonych VKA terapia pomostowa heparyną/LMWH była związana ze znacznie większym ryzykiem krwawienia w okresie odstawienia OAC, bez obniżenia występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych [212]. Podobnie w przypadku pacjentów leczonych NOAC terapia pomostowa związana jest z podwyższonym ryzykiem krwawienia [187, 213–215].

Biorąc pod uwagę wcześniejsze doświadczenia z VKA, bardzo nieliczne sytuacje bardzo wysokiego ryzyka, w których można rozmawiać o terapii pomostowej, obejmują konieczność pilnego leczenia operacyjnego obciążonego

wysokim ryzykiem krwawienia u pacjentów z niedawnym (3 miesiące) incydentem zakrzepowo-zatorowym (w tym udar niedokrwenny, zatorowość systemowa lub zakrzepica żył/zator tętnicy płucnej) w wywiadzie lub u których incydent zakrzepowo-zatorowy wystąpił w trakcie przerwania leczenia NOAC [216]. U takich pacjentów można oprócz „czasowego” odstawienia NOAC rozważyć w zespole wielospecjalistycznym włączenie w okresie okołoperacyjnym UFH lub dabigatranu w małej dawce — w obu przypadkach z możliwością szybkiego odwrócenia ich działania. Optymalne postępowanie u tych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wymaga dalszych badań, ponieważ byli oni często wyłączani lub niedostatecznie reprezentowani w dostępnych badaniach dotyczących postępowania okołoperacyjnego u pacjentów leczonych NOAC.

U osób z przewlekłą chorobą naczyń wieńcowych (CAD, *coronary artery disease*) NOAC w monoterapii to bezpieczna i skuteczna metoda leczenia długoterminowego (zob. rozdz. **Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych**) [1]. Natomiast w szczególności pacjenci z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń wieńcowych mogą być w okresie odstawienia NOAC narażeni na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych ze względu na brak jakiegokolwiek leczenia przeciwzakrzepowego [217, 218]. W badaniu *Perioperative Ischaemic Evaluation 2* (POISE-2) podawanie kwasu acetylosalicylowego w okresie okołoperacyjnym nie obniżało ryzyka zawału serca (MI, *myocardial infarction*) lub zgonu, podwyższało natomiast ryzyko poważnego krwawienia wśród 10 010 pacjentów z grupy ryzyka powikłań naczyniowych, z których jedna

	Dabigatran		Apiksaban — Edoksaban — Rywaroksaban	
Bez terapii pomostowej LMWH/UFH				
Zabiegi o bardzo małym ryzyku krwawienia : — Wykonać zabieg w momencie stężenia minimalnego NOAC (tzn. po upływie 12 godzin/24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki) — Wznowić leczenie tego samego lub najpóźniej następnego dnia				
	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
CrCl ≥80 ml/min	≥24 godz.	≥48 godz.	≥24 godz.	≥48 godz.
CrCl 50–79 ml/min	≥36 godz.	≥72 godz.		
CrCl 30–49 ml/min	≥48 godz.	≥96 godz.		
CrCl 15–29 ml/min	Niewskazane	Niewskazane	≥36 godz.	
CrCl <15 ml/min	Brak oficjalnego wskazania do stosowania			
Uwaga:				
<ul style="list-style-type: none">• Moment przerywania leczenia może wymagać dostosowania na podstawie cech osobniczych i klinicznych pacjenta (ryc. 13)• Gdy istnieje ryzyko akumulacji NOAC (niewydolność nerek, podeszły wiek, przyjmowane leki; por. ryc. 6) można rozważyć przerwę w leczeniu NOAC 12–24 godziny wcześniej [207, 208]• Wznowić podawanie NOAC w pełnej dawce po upływie 24 godzin po zabiegach niskiego ryzyka oraz 48(–72) godzin po zabiegach wysokiego ryzyka				

Rycina 14. Czas przyjęcia ostatniej dawki NOAC przed planowym zabiegiem operacyjnym

Skróty: CrCl, klirens kreatyniny; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; UHF, heparyna niefrakcjonowana

		Dzień –4	Dzień –3	Dzień –2	Dzień –1	Dzień operacji		Dzień +1	Dzień +2		
Bardzo małe ryzyko krwawienia	Dabi					Bez terapii pomostowej	★ Wznowić po upływie ≥ 6 godz. po operacji				
	Apiks										
	Edo/Rywa (przyjmowany rano)										
	Edo/Rywa (przyjmowany wieczorem)										
Niskie ryzyko krwawienia	Dabi		 (jeśli CrCl ≥30*)	 (jeśli CrCl ≥50*) (jeśli CrCl ≥80*)		Bez terapii pomostowej	★				
	Apiks										
	Edo/Rywa (przyjmowany rano)										
	Edo/Rywa (przyjmowany wieczorem)										
Wysokie ryzyko krwawienia	Dabi	 (jeśli CrCl ≥30*) (jeśli CrCl ≥50*) (jeśli CrCl ≥80*)	 (jeśli CrCl ≥50*) (jeśli CrCl ≥80*)	Bez terapii pomostowej (heparyna/LMWH)	Rozważyć oznaczenie stężenia NOAC w osoczu (w sytuacjach szczególnych ^{b)})	Bez terapii pomostowej	★	Rozważyć pooperacyjne stosowanie heparyny w dawce profilaktycznej, zgodnie z wewnętrzzszpitalnym protokołem postępowania			
	Apiks										
	Edo/Rywa (przyjmowany rano)										
	Edo/Rywa (przyjmowany wieczorem)										
Wznowić po upływie ≥48(–72) godz. po operacji											

Rycina 15. Odstawienie i ponowne włączenie NOAC w przypadku planowych zabiegów operacyjnych

Żółta gwiazdka — moment zabiegu chirurgicznego/operacji. Dawki przed-/pooperacyjne, zwłaszcza u pacjentów bez wysokiego ryzyka akumulacji leku/krwawienia wskazano w nawiasach. W sytuacjach potencjalnie prowadzących do podwyższonego stężenia w osoczu (np. masa ciała < 50 kg, istotne interakcje [zob. rozdz. **Farmakokinetyka oraz interakcje NOAC z innymi lekami**]) rozważyć +24 godziny przerwy ^aPrzyjęcie tej dawki dabigatranu w przypadku, gdy CrCl mieści się we wskazanym zakresie; w przeciwnym razie pominąć dawkę; ^bw bardzo szczególnych sytuacjach, na przykład zabiegi neurochirurgiczne/kardiochirurgiczne najwyższego ryzyka, znaczne upośledzenie czynności nerek, liczne czynniki ryzyka wyższych stężeń NOAC, rozważyć oznaczenie stężeń w osoczu (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**). W ramach zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF rywaroksaban należy przyjmować z jedzeniem. Powyższe należy uwzględnić (również) w warunkach pooperacyjnych

Skróty: AF, migotanie przedsionków; CrCl, klirens kreatyniny; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K

trzecia miała w wywiadzie chorobę naczyń [219]. Nie wiadomo natomiast, czy te wyniki przekładają się na populację pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń wieńcowych w przypadku przerwania leczenia NOAC w okresie okołoperacyjnym. W zespole wielospecjalistycznym można rozważyć i zdecydować o zastosowaniu strategii obejmującej rozpoczęcie leczenia kwasem acetylosalicylowym w okresie przedoperacyjnym, wykonanie zabiegu w trakcie leczenia kwasem acetylosalicylowym (przy odstawieniu NOAC) i ponowne włączenie NOAC w okresie pooperacyjnym (z jednoczasowym odstawieniem kwasu acetylosalicylowego). Dalsze badania pomogą ukierunkować postępowanie okołoperacyjne w tych sytuacjach wysokiego ryzyka.

Wznowienie leczenia NOAC po zabiegu inwazyjnym

Przy pozabiegowym uzyskaniu natychmiastowej i całkowitej hemostazy podawanie NOAC można na ogół wznowić po upływie 6–8 godzin od zakończenia zabiegu. Jednak w przypadku niektórych zabiegów chirurgicznych ponowne włączenie leku przeciwkrzepliwego w pełnej dawce w ciągu pierwszych 48–72 godzin po zabiegu może wiązać się z ryzykiem krwawienia, które przewyższa ryzyko zatorowości związanej z AF. W takich przypadkach można rozważyć pooperacyjną profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem LMWH w dawce profilaktycznej 6–8 godzin po zabiegu oraz opóźnienie leczenia przeciwkrzepliwego poprzez odroczenie ponownego włączenia NOAC o ≥ 48 –72 godzin. Podanie heparyny należy również rozważyć u pacjentów niezdolnych do doustnego przyjęcia leków (np. w przypadku wentylacji mechanicznej, pooperacyjnych nudności i wymiotów, niedrożności jelit itp.). Z kolei brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pooperacyjnego stosowania zmniejszonej dawki NOAC (takiej jak stosowana w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po zabiegach endoprotezoplastyki stawu biodrowego/kolanowego) u pacjentów z AF poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Szczególne aspekty dotyczące wybranych zabiegów

Aspekty dotyczące wybranych zabiegów omówiono w Materiale dodatkowym *online*.

Szczególne aspekty dotyczące zabiegów ablacji migotania przedsionków

Ablacja w obrębie lewego przedsionka jest zabiegiem obciążonym ryzykiem poważnych krwawień z miejsca wkłucia, jak również poważnych krwawień w następstwie nakłucia przegrody międzyprzedsionkowej (TSP, *transseptal puncture*) i manipulacji/ablacji w obrębie lewego przedsionka (choć częstość występowania tych powikłań maleje, zwłaszcza w doświadczonych ośrodkach) [220]. Aczkolwiek już sama interwencja bezpośrednio zwiększa

ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [220, 221]. Najnowsze międzynarodowe konsensusy i wytyczne zalecają wykonywanie ablacji w obrębie lewego przedsionka przy nieprzerwanym leczeniu przeciwkrzepliwym VKA (docelowy INR u pacjentów leczonych VKA wynosi 2,0–2,5) [1, 220], ponieważ takie postępowanie wiąże się z mniejszą liczbą incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień w porównaniu z terapią pomostową heparyną [222]. Skuteczność i bezpieczeństwo nieprzerwanego leczenia NOAC w porównaniu z VKA u pacjentów poddawanych ablacji AF oceniano w RCT apiksabanu [223], dabigatranu [224], edoksabanu [225] oraz rywaroksabanu [226]. W przypadku NOAC zażywanych raz dziennie podanie ostatniej dawki przed zabiegiem zalecano (rywaroksaban) lub nakazano (edoksaban) wieczorem w dniu poprzedzającym zabieg, podczas gdy NOAC podawane dwa razy dziennie (apiksaban, dabigatran) podawano rano w dniu zabiegu [227]. Pomimo znacznej zmienności występowania incydentów w grupach pacjentów leczonych VKA w tych badaniach, w grupach leczonych NOAC stwierdzano ogólnie niższe występowanie poważnych krwawień, bez jednoczesnego wzrostu liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych [225]. Ostatnia metaanaliza 29 badań prowadzonych na ponad 12 000 pacjentów potwierdziła niższe występowanie zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych NOAC w porównaniu z terapią VKA przy porównywalnie niskim występowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych [228]. Podsumowując, nieprzerwane leczenie NOAC można uznać za bezpieczne i skuteczne, więc prawdopodobnie powinno być preferowaną metodą leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów poddawanych ablacji AF.

W celu zapewnienia zharmonizowanego podejścia każdy ośrodek powinien opracować własną procedurę postępowania w przypadku ablacji AF u pacjentów leczonych NOAC. Aby jak najdokładniej odtworzyć warunki badania klinicznego, w przypadku pacjentów leczonych edoksabanem i rywaroksabanem w schemacie raz dziennie uzasadniona może być zmiana godziny przyjmowania NOAC na wieczór wprowadzona z dużym wyprzedzeniem (np. 1 tydzień) przed zabiegiem [225, 226]. Wybór między podaniem ostatniej dawki na krótko przed zabiegiem (tj. „prawdziwie nieprzerwane leczenie”) w przypadku NOAC w schemacie BID lub krótkim okresem odstawienia (ostatnia dawka NOAC wieczorem przed zabiegiem) może zależeć od wielu czynników, w tym od czynności nerek, rutynowej praktyki podania heparyny przed (pierwszym) TSP i podania protaminy przed usunięciem koszulki naczyniowej [9, 220, 229]. Zwłaszcza w tym ostatnim przypadku pominięcie porannej dawki może skutkować pozabiegową ekspozycją na niskie stężenia leku [227]. Dowody z RCT porównujące strategię „prawdziwie” i „minimalnie” przerwane leczenie NOAC nie są jednak dostępne. W badaniu RE-CIRCUIT wszystkie pięć przypadków poważnego krwawienia wystąpiło u pacjentów leczonych dabigatranem po upływie ≤ 4 godzin ($n = 2$) lub 4–8 godzin

(n = 3) od przyjęcia ostatniej dawki leku. Ponadto 19,6% pacjentów leczonych dabigatranem przyjęło ostatnią dawkę leku >8 godzin przed zabiegiem, co przekłada się na zbliżony czas odstawienia leku jak w przypadku NOAC podawanych w schemacie QD, gdy ostatnią dawkę przyjęto wieczorem w dniu poprzedzającym zabieg. Pominięcie porannej dawki w dniu ablacji może zatem być dopuszczalną opcją u pacjentów przyjmujących NOAC w schemacie dawkowania BID (ryc. 16).

Rutynowe wykluczenie skrzepliny w lewym przedsionku/LAA przed ablacją AF jest zalecane zgodnie z aktualnymi konsensusami i wytycznymi ekspertów również u pacjentów leczonych NOAC, zwłaszcza u pacjentów zgłaszających się do zabiegu bez antykoagulacji [1, 230].

W trakcie zabiegu ablacji heparynę należy podawać dożylnie do uzyskania ACT rzędu 300–350 sekund [230]. U pacjentów leczonych niektórymi NOAC (zwłaszcza inhibitorami czynnika Xa) zaobserwowano wyższe zapotrzebowanie na heparynę i dłuższy czas do uzyskania docelowego ACT [226, 232, 233]. Istotnie, dabigatran szybko wydłuża ACT, natomiast efekt inhibitorów czynnika Xa różni się w zależności od zastosowanego oznaczenia [234]. Implikacje kliniczne tego zjawiska są jednak obecnie niejasne. Stosowanie tych samych docelowych stężeń ACT u pacjentów leczonych NOAC, jak i pacjentów (nieprzerwanie) przyjmujących VKA w celu ustalenia dawki heparyny może być zatem uzasadnione.

Leczenie NOAC można zatem wznowić po upływie 3–5 godzin od usunięcia koszulki naczyniowej w przypadku uzyskania odpowiedniej hemostazy i po wykluczeniu zwiększonej produkcji płynu w worku osierdziowym [229].

Aspekty szczególne dotyczące zabiegów kardiochirurgicznych

Odstawienie i wznowienie leczenia NOAC w okresie okołoperacyjnym w przypadku zabiegów kardiochirurgicznych

Planowe zabiegi kardiochirurgiczne u pacjentów leczonych NOAC należą do „czerwonej” kategorii zabiegów wysokiego ryzyka (tj. związanych z ryzykiem częstych i/lub istotnych klinicznie krwawień), jak przedstawiono w tabeli 12 oraz na rycinach 14 i 15. W związku z tym, również zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgicznego (EACTS, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*), obowiązuje standardowy czas przerwy w leczeniu przeciwkrzepliwym wynoszący 48 godzin [235], ale w przypadku pacjentów z ryzykiem akumulacji NOAC (np. w podeszłym wieku, z CKD itp.) można rozważyć dłuższy czas przerwy, wynoszący 72–96 godzin. Należy zauważyć, że w przypadku przerwania leczenia NOAC na >72 godzin prawdopodobieństwo wystąpienia resztkowego stężenia NOAC wydaje się bardzo małe [162, 211], co zwykle wyklucza potrzebę oznaczenia stężenia NOAC w osoczu poza scenariuszami klinicznymi z bardzo wysokim ryzykiem akumulacji leku (np. znaczne pogorszenie czynności nerek). Co ważne, tak jak w większości innych

sytuacji, nie zaleca się terapii pomostowej LMWH w okresie przedoperacyjnym u pacjentów leczonych NOAC.

W przypadku pacjentów leczonych NOAC, u których istnieją wskazania do pilnego zabiegu kardiochirurgicznego, tj. bez możliwości przerwania leczenia przeciwkrzepliwego na wskazane powyżej odcinki czasu, oznaczenie stężenia NOAC w osoczu może pomóc w stratyfikacji ryzyka (zob. ryc. 12). Wytyczne EACTS podają sugerowane stężenie w osoczu na poziomie <30 ng/ml jako punkt odcięcia, poniżej którego można „bezpiecznie” operować, niemniej dane z badań prospektywnych potwierdzające korzystne wyniki takiego postępowania nie są obecnie dostępne [235]. W przypadku stwierdzenia wyższych stężeń w osoczu i braku możliwości dalszego czekania odwrócenie efektu dabigatranu przy użyciu idarucyzumabu może być dobrym rozwiązaniem [181]. Obecnie nie wiadomo, czy odwracanie działania inhibitorów czynnika Xa za pomocą andeksanetu alfa jest podobnie bezpieczne i skuteczne w takich sytuacjach, zwłaszcza biorąc pod uwagę jego potencjalne działanie prozakrzepowe, a także nieswoiste działanie hamujące inne inhibitory czynnika Xa, w tym UFH (co może wymagać zastosowania bezpośredniego inhibitora trombiny, takiego jak argatroban lub biwalirudyna w warunkach krążenia pozaustrojowego) [236]. W świetle tych ograniczeń, w połączeniu z ograniczoną dostępnością i wysokim kosztem andeksanetu alfa, wskazane może być „odwrócenie” efektu inhibitora czynnika Xa za pomocą PCC lub aPCC, również ostrożnie rozważając wskazania do jego zastosowania w stosunku do potencjalnego działania prozakrzepowego do czasu uzyskania dalszych danych dotyczących andeksanetu alfa w kontekście zabiegów kardiochirurgicznych [235, 237].

Po zabiegu kardiochirurgicznym optymalny moment (ponownego) włączenia NOAC zależy od wielu czynników, w tym odpowiedniej hemostazy oraz dodatkowych interwencji (planowych i nieplanowych). We wczesnym okresie pooperacyjnym zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową obejmującą podawanie UFH lub LMWH, z uwagi na ich szybki początek i koniec działania oraz odwracalność efektu, następnie podawanie heparyny w dawce terapeutycznej przez 12–48 godzin po zabiegu, co omówiono w rozdziale **Pacjenci poddawani planowym zabiegom inwazyjnym, leczeniu operacyjnemu lub ablacji** [235]. Po potwierdzeniu należytej hemostazy, jeśli nie planuje się dalszych interwencji, możliwa jest zamiana UFH lub LMWH na NOAC u kwalifikujących się pacjentów (tab. 1 i 4; wyłączając, oczywiście, pacjentów po wymianie mechanicznej protezy zastawki, pacjentów po wszczepieniu zastawki biologicznej/plastyce zastawki, co omówiono poniżej).

Leczenie NOAC w przypadku interwencji po zabiegach kardiochirurgicznych (w tym założenie drenażu opłucnej i usunięcie elektrod wewnątrzsercowych)

Nie istnieją jednoznaczne dane umożliwiające określenie najlepszego postępowania w przypadku interwencji

wykonywanych lub planowanych do wykonania wkrótce po operacji kardiochirurgicznej, w tym usunięcia elektrod do stymulacji nasierdziejowej. W większości sytuacji można zastosować postępowanie przewidziane dla interwencji o „niskim ryzyku krwawienia” (tab. 12, ryc. 14 i 15), to znaczy przerwanie leczenia NOAC na 24 godziny. Na okres przerwania leczenia NOAC może mieć wpływ szereg innych czynników, w tym małopłytkowość, dodatkowe leczenie przeciwplateletowe, jednocześnie podawane leki, progresja CKD itp. Zalecanym rozwiązaniem może być niewłączanie leczenia NOAC po zabiegu kardiochirurgicznym przed usunięciem elektrody stymulującej lub gdy przewidywana jest inna interwencja (drenaż jamy opłucnowej itp.).

Stosowanie NOAC u pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków

Pooperacyjne AF jest powszechne po zabiegach kardiochirurgicznych, jego występowanie szacuje się na 20%–50% [1, 238]. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w AF z roku 2020 (opracowane we współpracy z EACTS) wskazują, że długoterminowe leczenie OAC można rozważyć u pacjentów, u których po zabiegach kardiochirurgicznych doszło do AF (klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności danych B), ze względu na to, że u takich pacjentów dochodzi do istotnego wzrostu zarówno krótko-, jak i długoterminowego ryzyka udaru niedokrwionego mózgu [1, 239]. Moment włączenia OAC/NOAC ustala się na podstawie przedstawionych powyżej ogólnych zasad dotyczących postępowania po zabiegach kardiochirurgicznych.

Stosowanie NOAC u pacjentów z migotaniem przedsionków po wszczęciu zastawki biologicznej/plastyce zastawki

Tradycyjnie u pacjentów z migotaniem przedsionków w ciągu pierwszych 1–3 miesięcy po zabiegu wszczęcia zastawki biologicznej/plastyce zastawki lekami przeciwkrzepliwymi z wyboru są VKA [235]. Jak omówiono w rozdziale **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC**, NOAC wydają się stosowną metodą leczenia po upływie tego czasu, biorąc pod uwagę dane z kluczowych badań klinicznych fazy III oraz badania RIVER oceniającego ich stosowanie w tym wskazaniu [12, 17, 19, 20, 24]. Jego wyniki sugerują możliwość włączenia NOAC nawet wcześniej po zabiegu wymiany zastawki biologicznej, ograniczeniem była natomiast mała liczba pacjentów zrandomizowanych przed upływem <3 miesięcy od zabiegu kardiochirurgicznego (n = 95, leczeni rywaroksabanem). Konieczne jest zatem uzyskanie kolejnych danych, w tym dotyczących stosowania innych NOAC.

Aspekty praktyczne leczenia NOAC u pacjentów po zabiegach TAVI omówiono w rozdziale **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC** (zob. również tab. 1).

Stosowanie NOAC u pacjentów po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych

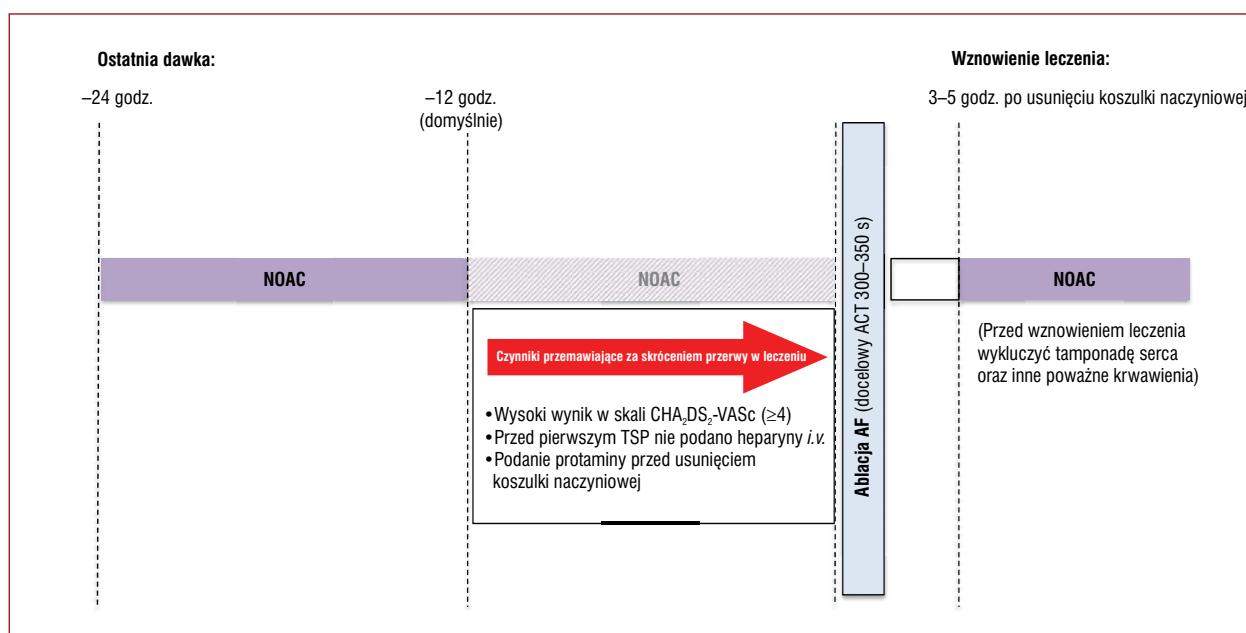
U pacjentów po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass grafting*) bez migotania przedsionków często stosowana jest dwulekowa terapia przeciwplateletowa (DAPT, *dual antiplatelet therapy*), ponieważ wiąże się ona z poprawą drożności przeszczepu żylnego i zmniejszeniem śmiertelności (choć poziom wiarygodności danych, zwłaszcza w przypadku tego ostatniego, jest niski) [240–242]. U pacjentów ze współistniejącym AF rozsądne wydawać się może skojarzenie pojedynczego leku przeciwplateletowego (kwas acetylosalicylowy lub kłopidogrel) z NOAC, ale — w przeciwieństwie do pacjentów po zabiegach przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*)/ostrych zespołach wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) (zob. rozdz. **Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych**) — niedostępne są potwierdzające to dowody z badań klinicznych z randomizacją. Skojarzenie DAPT i NOAC wydaje się niepożądane z uwagi na ryzyko krwawienia, niemniej potrzebne są dalsze dane z badań prospektywnych. Moment włączenia NOAC w okresie pooperacyjnym podlega opisanym powyżej zasadom. Po upływie roku od CABG można kontynuować leczenie NOAC w monoterapii, podobnie jak u innych pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*) [243].

Stosowanie NOAC po leczeniu chirurgicznym migotaniem przedsionków ± chirurgicznym zamknięciu lub wyłączeniu uszka lewego przedsionka

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w AF z roku 2020 (opracowane we współpracy z EACTS) rekomendują długoterminowe leczenie OAC u pacjentów po leczeniu chirurgicznym AF i chirurgicznym zamknięciu uszka przedsionka lewego, zgodnie z ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych indywidualnie ustalonym dla danego pacjenta (skala CHA₂DS₂-VASc), a nie „powodzeniem” zabiegu (brak danych z RCT) [1]. Pooperacyjne włączenie NOAC podlega opisanym powyżej zasadom.

PACJENCI Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I CHOROBA NACZYŃ WIEŃCOWYCH

Współwystępowanie AF i CAD jest nie tylko powszechnym scenariuszem klinicznym, stanowi również złożone warunki do prowadzenia skojarzonego leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplateletowego. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w AF z roku 2020 stanowią, że pacjenci z AF i klinicznie istotną CAD mają wynik w skali CHA₂DS₂-VASc wynoszący minimum 1 (a prawdopodobnie wyższy ze względu na obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego), co stanowi wskazanie do OAC. Zakłada się, że okres DAPT (np. aspiryna i inhibitor P2Y₁₂)



Rycina 16. Stosowanie NOAC przed i po zabiegu ablacji w przebiegu AF

Skróty: ACT, czas krzepnięcia po aktywacji; AF, migotanie przedsionków; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; TSP, nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej

jest konieczny do zapobiegania zakrzepicy w stencie lub nawrotom zdarzeń po ACS i/lub angioplastyce z implantacją stentu z powodu CAD, ale nie jest wystarczający do zapobiegania udarom mózgu. Z kolei NOAC są niezbędne w prewencji udaru niedokrwinnego mózgu, ale w monoterapii nie są wystarczające w zapobieganiu nowym incydentom wieńcowym w bezpośredniej fazie po ACS lub angioplastyce z implantacją stentu. Wybór kombinacji leków przeciwzakrzepowych stanowi zatem problem kliniczny, ponieważ zbyt niska dawka podnosi ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego i/lub udaru niedokrwinnego mózgu, a zbyt wysoka dawka podnosi ryzyko wystąpienia epizodu krwotocznego.

Terapia trójkłkowa a dwukłkowa

NOAC a VKA w terapii dwukłkowej vs trójkłkowej

Cztery odrębne prospektywne RCT dotyczyły kwestii stosowania NOAC lub VKA w różnych kombinacjach z lekami przeciwplatekcyjnymi w celu zmniejszenia liczby epizodów krwotocznych po PCI i/lub ACS u pacjentów z AF [244–247]. Zasadniczo badania te koncentrowały się na krwawieniu jako pierwszorzędowym punkcie końcowym, a incydenty wieńcowe i udar niedokrwienno mózgu były ważnymi drugorzędowymi punktami końcowymi. Wspólnie wyniki tych badań wykazały, że terapia dwukłkowa obejmująca NOAC oraz inhibitor P2Y₁₂ obniża ryzyko krwawienia w porównaniu z terapią trójkłkową obejmującą VKA, kwas acetylosalicylowy oraz inhibitor P2Y₁₂ (zwykle kłpidogrel). Zmniejszenie ryzyka krwawienia wydaje się wynikać zarówno z podania NOAC zamiast VKA, jak i z pominięcia

kwasu acetylosalicylowego [244]; korzyść tę zaobserwowano również u pacjentów po ACS/PCI leczonych farmakologicznie z powodu AF [244, 248].

Terapia dwukłkowa obejmująca NOAC wydaje się być również bezpieczna w odniesieniu do ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego. Potwierdzające to dane naukowe są jednak słabsze, ponieważ incydenty takie były stosunkowo rzadkie we wszystkich czterech badaniach, które (w następstwie) nie miały wystarczającej mocy statystycznej do analizy zdarzeń zakrzepowych [244–247]. Podczas gdy niedawna metaanaliza sieciowa wykazała, że leczenie skojarzone NOAC oraz inhibitorem P2Y₁₂ zmniejsza ryzyko krwawienia, nie zwiększając znacząco ryzyka zakrzepicy w tętnicach wieńcowych w porównaniu z jakimkolwiek innym schematem leczenia, w tym DAPT [249], kilka innych metaanaliz obejmujących cztery RCT oceniające NOAC wskazuje na możliwość niewielkiego, acz istotnego statystycznie wzrostu ryzyka incydentów wieńcowych (ale nie udaru niedokrwinnego mózgu) w przypadku pominięcia kwasu acetylosalicylowego [250–253].

Okres kontynuacji terapii trójkłkowej po ACS/PCI

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w AF oraz postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS, *non-ST-elevation acute coronary syndrome*) z 2020 roku rekomendują stosowanie terapii trójkłkowej przez krótki okres poniżej 1 tygodnia u wszystkich pacjentów z AF poddawanych PCI [1, 254]. U pacjentów z NST-ACS leczonych farmakologicznie rekomendowane jest włączanie w momencie stwierdzenia incydentu leczenia skojarzonego obejmującego NOAC i pojedynczy lek

przeciwpłytkowy (najchętniej kłopidogrel) [254]. Niemniej moment włączenia tego leczenia w czterech wyżej wymienionych RCT różnił się, wahając od kilku godzin do >10 dni po PCI. W związku z tym nie można wykluczyć błędu selekcji w kierunku pacjentów o niższym ryzyku. Co więcej, znaczna liczba pacjentów zrandomizowanych następnie do grupy otrzymującej terapię dwulekową obejmującą NOAC mogła wcześniej otrzymać terapię trójkową zmienną pod względem momentu włączenia. Wreszcie, mimo że występowanie epizodów krwotocznych było spójnie niższe u pacjentów na terapii dwulekowej obejmującej NOAC we wszystkich czterech badaniach klinicznych leków z tej grupy, nie przełożyło się to na obniżenie śmiertelności ogólnej (w porównaniu z terapią trójkową obejmującą VKA). Dlatego u pacjentów z wysokim ryzykiem aterosklerozy, po złożonej PCI lub z zakrzepicą w stencie w wywiadzie może być wskazane zastosowanie przedłużenia terapii trójkowej (obejmującej DAPT i NOAC) do 30 dni. Natomiast kontynuacja terapii trójkowej powyżej 30 dni jest rzadko uzasadniona [255].

Dobór leku przeciwkrzepliwego oraz okres kontynuacji terapii trójkowej (oraz dwulekowej) musi być zatem ustalony indywidualnie na podstawie ryzyka zdarzeń zakrzepowych, tak o podłożu miażdżycowym, jak i kardiogenym, oraz epizodów krwotocznych [75]. Zdecydowanie zaleca się formalną ocenę ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu oraz niedokrwienia mięśnia sercowego przy użyciu zwalidowanych narzędzi, takich jak skala CHA₂DS₂-VASc oraz skala Światowego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (GRACE, *Global Registry of Acute Coronary Events*) [1, 75]. Oszacowanie ryzyka krwawienia powinno prowadzić do podjęcia działań mających na celu skorygowanie lub zmniejszenie modyfikowalnych czynników ryzyka. U wszystkich pacjentów leczonych lekami przeciwpłytkowymi i przeciwkrzepliwymi w skojarzeniu zaleca się podawanie inhibitorów pompy protonowej.

Dawkowanie NOAC w kontekście terapii dwulekowej/ trójkowej

Nie wiadomo, czy rywaroksaban 15 mg QD (dawka zmniejszona do 10 mg QD u pacjentów z umiarkowanym pogorszeniem czynności nerek) stosowany w badaniu *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) stanowi wystarczającą profilaktykę przeciwwadrową u pacjentów z ACS i/lub poddawanych PCI, z uwagi na brak mocy statystycznej tego badania (oraz pozostałych trzech badań klinicznych NOAC) do wnioskowania odnośnie do skuteczności [246]. Natomiast dawkowanie NOAC w profilaktyce przeciwwadrowej przebadano w przypadku apiksabanu (5 mg BID), dabigatranu (110/150 mg BID) oraz edoksabanu (60 mg QD) w odnośnych badaniach porównujących terapię dwulekową; we wszystkich trzech badaniach redukcja daw-

ki była zgodna z odnośnymi przyjętymi kryteriami [244, 245, 247]. Dlatego dawkowanie NOAC powinno być zgodne z ogólnymi opublikowanymi i zatwierdzonymi kryteriami, a redukcja dawki powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami redukcji dawki dla poszczególnych NOAC [1].

Włączenie rywaroksabanu w bardzo małej dawce (2,5 mg BID) zmniejszyło liczbę incydentów niedokrwienych, w tym zakrzepicy w stencie, w porównaniu z samą DAPT u pacjentów z ACS bez migotania przedsionków (zwiększając jednakowoż występowanie krwawień) [115]. Taką samą dawkę stosowano w grupie otrzymującej terapię „trójkową” obejmującą NOAC w badaniu PIONEER [246]; jej działanie prewencyjne w odniesieniu do udaru niedokrwiennego związanego z AF pozostaje jednak nieokreślone, co czyni tę strategię nieodpowiednią dla pacjentów z AF po ACS/PCI.

Wybór inhibitora P2Y₁₂

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w AF z roku 2020 nie zalecają stosowania tikagreloru lub prasugrelu w ramach schematu terapii trójkowej [1]. Tikagrelor podwyższa ryzyko krwawienia w porównaniu z kłopidogrelem u pacjentów na terapii dwulekowej [256]. Choć do omówionych powyżej RCT włączono zaledwie kilkoro pacjentów leczonych inhibitorem P2Y₁₂ innym niż kłopidogrel, korzyści w odniesieniu do obniżenia ryzyka krwawienia przy terapii dwulekowej obejmującej NOAC w porównaniu z terapią trójkową z użyciem VKA wydają się utrzymane niezależnie od tego, który z inhibitorów P2Y₁₂ zastosowano [256]. U pacjentów po ACS z wysokim ryzykiem zakrzepicy w tętnicach wieńcowych oraz niskim ryzykiem krwawienia, kwalifikującym się do terapii trójkowej obejmującej VKA lub NOAC, można zastępczo rozważyć terapię dwulekową z użyciem NOAC i tikagreloru. Uzasadnione są dalsze badania, w tym RCT, w tym zakresie. Istotnie, u do 40% pacjentów leczonych kłopidogrelem stwierdza się niewystarczający efekt przeciwpłytkowy [257]. Potencjalne korzyści oceny efektu przeciwpłytkowego jako miary odpowiedzialności na kłopidogrel w przypadku gdy rozważane jest pominięcie kwasu acetylosalicylowego oraz przy zmianie strategii postępowania (np. zmianie sposobu leczenia na tikagrelor lub ponowne włączenie kwasu acetylosalicylowego) w tych warunkach nie są znane.

Leczenie pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Do niedawna istniały jedynie pośrednie dane pochodzące z kluczowych badań klinicznych fazy III nad NOAC, a także pewne dane obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa zmiany sposobu leczenia na NOAC w monoterapii u pacjentów z CCS [258]. Wieloośrodkowe, otwarte badanie *Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease* (AFIRE) prowadzone w Japonii wykazało, że kontynuacja leczenia rywaroksabanem w monoterapii w dawce 15 mg QD po upływie 1 roku od zabiegu rewaskularyzacji u pacjentów

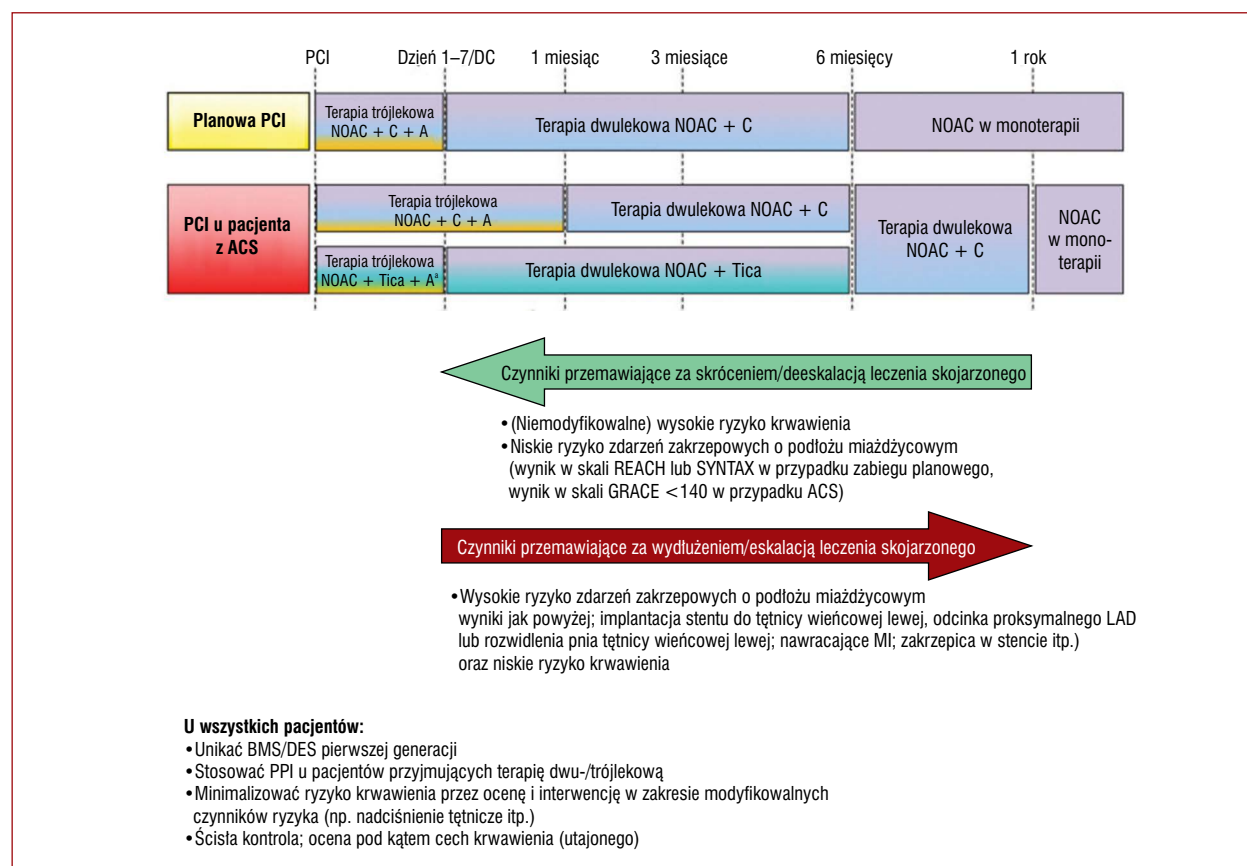
z migotaniem przedsionków nie tylko zmniejszyła ryzyko krwawienia według skali ISTH (pierwszorzędowy wynik dotyczący bezpieczeństwa), ale również okazała się porównywalna z leczeniem skojarzonym obejmującym rywaroksaban i terapię przeciwplatekową w odniesieniu do pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenia sercowo-naczyniowe (udar niedokrwienny mózgu, zatorowość systemowa, MI, dławica piersiowa niestabilna wymagająca rewaskularyzacji) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny [259]. Badanie to zostało przerwane przedwcześnie z powodu podwyższonej śmiertelności w grupie terapii skojarzonej [259]. Chociaż formalnie nie jest jasne, czy wyniki te można odnieść do innych NOAC, innych dawek i innych populacji, dane te sugerują zasadność zmiany sposobu leczenia na NOAC w monoterapii, bez leku przeciwplatekowego, u większości pacjentów z AF i CAD, zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnych wytycznych ESC dotyczących AF (ryc. 17) [1].

Zdecydowanie zaleca się opracowanie przez ośrodki własnych procedur postępowania w przypadku pacjentów z AF i ACS lub CCS, na podstawie dostępnych danych naukowych oraz najnowszych wytycznych ESC dotyczących postępowania w AF oraz NSTEMI-ACS [1, 254].

Scenariusz 1: Interwencje wieńcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K

Zabieg PCI (planowy lub nie) u pacjentów leczonych NOAC różni się od zabiegu u pacjentów leczonych VKA. W ocenie należy uwzględnić szereg aspektów oraz niepewności, między innymi:

- moment przyjęcia ostatniej dawki, przestrzeganie zaleceń oraz czynność nerek;
- zmienność czynności nerek w warunkach doraźnej opieki medycznej;

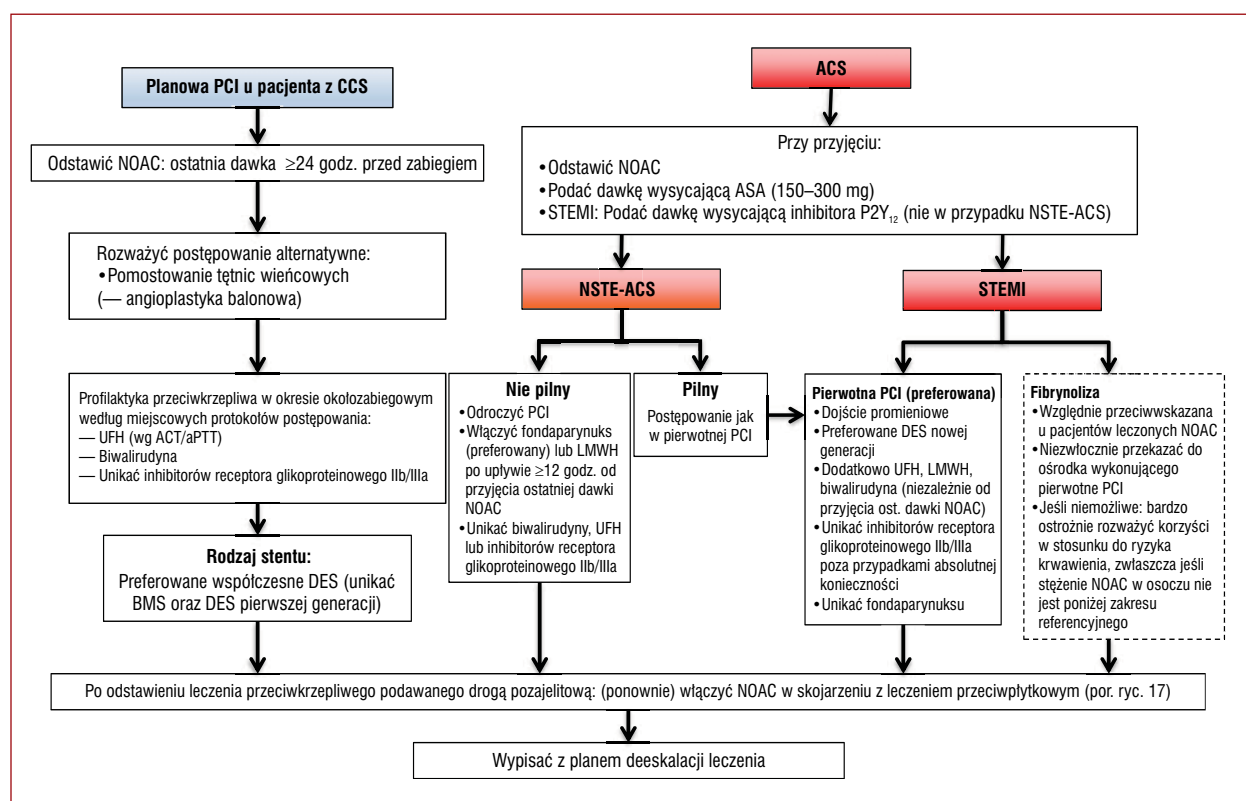


Rycina 17. Leczenie przeciwkrzepliwie po planowych PCI lub ACS u pacjentów z AF „Skróć/zmniejszyć intensywność”: np. odstawić aspirynę lub inhibitor P2Y₁₂ na wcześniejszym etapie. „Wydłuż/zintensyfikować”: tzn. kontynuować terapię potrójną lub kontynuować leczenie inhibitorem P2Y₁₂

A: aspiryna 75–100 mg QD; C: kłopidogrel 75 mg QD; Tica: tikagrelor 90 mg BID

*W przypadku konieczności kontynuacji potrójnej terapii po wypisie kłopidogrel jest preferowany w porównaniu z tikagrelorem (z powodu braku danych)

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; BID, dwa razy dziennie; BMS, stent klasyczny metalowy DES, stent uwalniający leki; LAD, gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; MI, zawał serca; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; PCI, przeszkońska interwencja wieńcowa; PPI, inhibitor pompy protonowej; QD, raz dziennie



Rycina 18. Wczesne postępowanie po planowych PCI lub ACS u pacjentów z AF leczonych NOAC

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; ACT, czas krzepnięcia po aktywacji; AF, migotanie przedsionków; aPTT, czas częściowej trombolastyny po aktywacji; BMS, stent klasyczny metalowy; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; DES, stent uwalniający leki; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; NSTEMI-ACS, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI, przeszczepowa interwencja wieńcowa; STEMI, zawał serca z uniesieniem odcinka ST; UFH, heparyna niefrakcjonowana

- pojedynczy inhibitor czynnika II lub czynnika Xa vs antagonist wieloczynnikowy;
- niepewność dotyczącą efektu przeciwkrzepliowego w związku z brakiem rzetelnych oznaczeń, a w związku z tym
- niepewność dotyczącą podawania dodatkowych leków przeciwkrzepliowych w okresie okołozabiegowym itp.

Przejsiowe odstawienie krótkodziałających NOAC może umożliwić bezpieczne rozpoczęcie leczenia przeciwplatekowego oraz wdrożenie miejscowych standardów profilaktyki przeciwkrzepliwej w okresie okołozabiegowym (ryc. 18). Leczenie NOAC należy natomiast kontynuować u pacjentów z ACS niepoddawanych zabiegom kardiologicznej interwencyjnej.

Preferowane są stenty nowej generacji uwalniające leki, które pozwalają skrócić czas ekspozycji pozabiegowej na terapię dwu- lub trójkową oraz eliminują konieczność ponownych interwencji. Sama angioplastyka balonowa czy pomostowanie tętnic wieńcowych powinny być rozważane jako alternatywa u pacjentów, u których istnieją wskazania do długoterminowego leczenia przeciwkrzepliowego, ograniczają bowiem potrzebę długoterminowego stosowania terapii dwu- lub trójkowej. Nie ma wskazań

do wszczepienia stentu klasycznego metalowego jako strategii skrócenia DAPT [260–262].

Możliwe scenariusze (planowa PCI, NSTEMI-ACS, zawał serca z uniesieniem odcinka ST) omówiono w Materiale dodatkowym online i podsumowano na rycinie 18.

Scenariusz 2: pierwszy epizod migotania przedsionków u pacjenta z niedawnym (<1 rok) ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

Wytyczne dotyczące postępowania w ACS zalecają kontynuację DAPT przez okres do 1 roku od wystąpienia ostrego incydentu u pacjentów bez wskazań do stosowania OAC, natomiast pacjenci z grupy wysokiego ryzyka mogą wymagać jeszcze dłuższej DAPT [263, 264]. Natomiast u chorych z ACS należących do grupy wysokiego ryzyka krwawienia aktualne wytyczne ESC dopuszczają krótszy czas kontynuacji DAPT (3–6 miesięcy) [75, 76, 265]. W przypadku wystąpienia AF w okresie pierwszego roku po ACS i istniejących wskazań do antykoagulacji należy rozpocząć podawanie NOAC i starannie rozważyć konieczność kontynuowania DAPT pod kątem zwiększonego ryzyka krwawienia. Jak omówiono powyżej, po upływie 1 miesiąca od zdarzenia kwas acetylosalicylowy można odstawić u większości pacjentów.

Scenariusz 3: migotanie przedsionków u pacjenta z przewlekłym zespołem wieńcowym (ostry zespół wieńcowy ≥ 1 rok wcześniej)

Pacjent z CCS i migotaniem przedsionków AF powinien otrzymywać leczenie przeciwkrzepliwe zgodnie z wynikiem w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (który z definicji wyniesie ≥ 1). Stosowanie NOAC bez żadnego leku przeciwkrzepliwego wydaje się być preferowaną strategią leczenia tych pacjentów, jak omówiono powyżej, zważywszy wyniki czterech kluczowych badań klinicznych dotyczących NOAC (do których włączono 15%–20% pacjentów z MI w wywiadzie) oraz badania AFIRE [259]. Włączenie dodatkowego leku przeciwkrzepliwego powinno być rozważane wyłącznie w pojedynczych przypadkach pacjentów, u których stwierdza się bardzo wysokie ryzyko niedokrwienia i niskie ryzyko krwawienia.

Postępowanie w przypadku skrzepliny w lewej komorze serca wikłającej zawał serca u pacjentów z migotaniem przedsionków

Przy braku badań klinicznych z randomizacją, pozostaje niejasne czy NOAC są skuteczne w leczeniu skrzepliny w lewej komorze serca (LV, *left ventricular*) wikłającej rozległy zawał serca. Wyniki jednego z badań obserwacyjnych sugerują, że leczenie NOAC wiązało się z wyższym występowaniem incydentów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z VKA u pacjentów ze skrzepliną w LV (głównie bez AF), podczas gdy inne badania wykazały podobny odsetek ustępowania skrzeplin [266–269]. Mimo że w warunkach tych nigdy nie można wykluczyć resztkowych czynników zakłócających, VKA powinny być traktowane jako standard postępowania u pacjentów ze skrzepliną w LV do czasu uzyskania większej ilości danych. Tylko w bardzo szczególnych sytuacjach (np. brak możliwości monitorowania leczenia VKA, brak stabilnego INR pomimo maksymalnych wysiłków itp.) można rozważyć leczenie NOAC po jasnym poinformowaniu pacjenta o braku danych naukowych i wyrażeniu przez pacjenta zgody na pozarejestrowane zastosowanie leku.

KARDIOWERSJA U PACJENTÓW LECZONYCH NOAC

Na podstawie bieżących wytycznych ESC [1] u pacjentów z AF o czasie trwania >48 godzin (lub nieznanym), poddawanych kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej, konieczne jest stosowanie skutecznych OAC przez co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją lub wykonanie przed kardiowersją echokardiografii przezprzełykowej (TOE, *transoesophageal echocardiography*) w celu wykluczenia skrzepliny w lewym przedsionku, niezależnie od wyniku w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ [1, 2, 227]. Należy rozróżnić między odmiennymi scenariuszami: kardiowersja elektryczna u pacjenta, który jest przewlekłe leczony NOAC i obecnie wymaga kardiowersji oraz kardiowersja u pacjenta bez leczenia przeciwkrzepliwego (ryc. 19).

Praktyczne aspekty postępowania po kardiowersji u pacjentów po ≥ 3 tygodniach leczenia NOAC oraz pacjentów z AF utrzymującym się przez >48 godzin lub ≤ 48 godzin bez leczenia NOAC podsumowano na rycinie 19 oraz w Materiale dodatkowym online.

Okres leczenia przeciwkrzepliwego po zabiegu kardiowersji

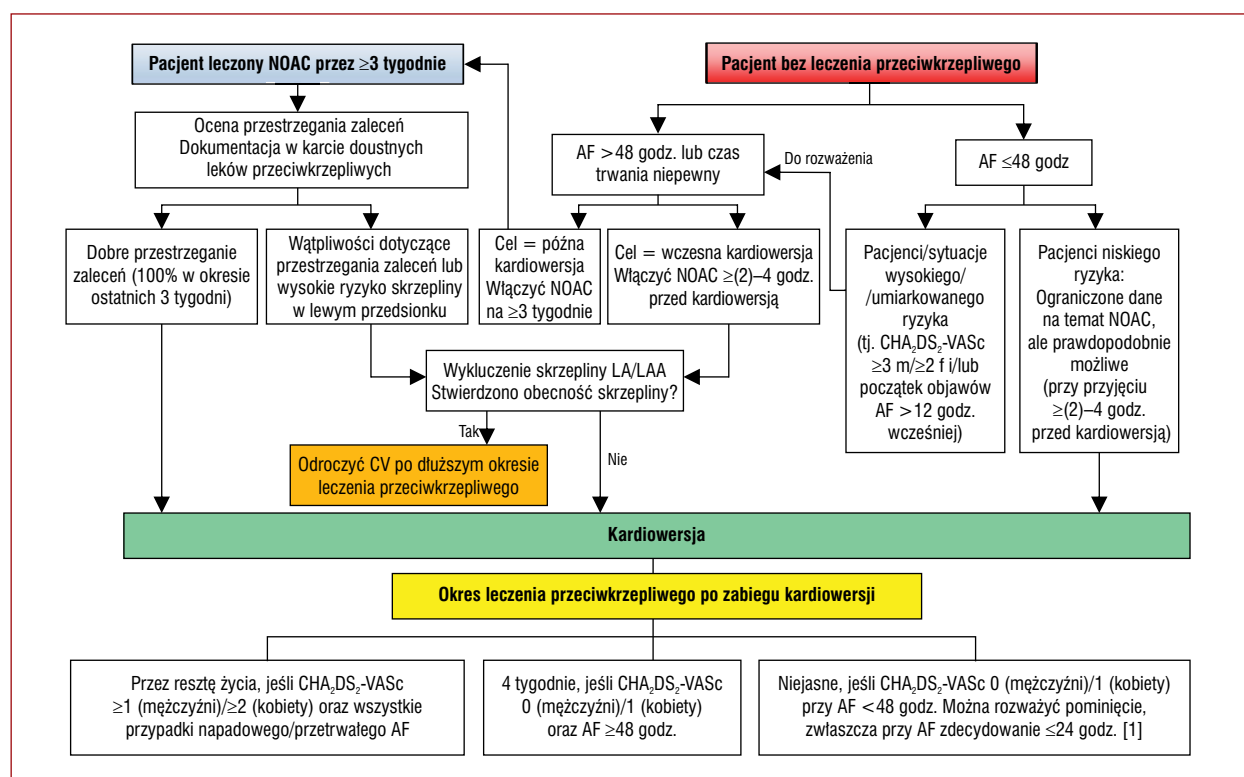
Po kardiowersji należy kontynuować doustne leczenie przeciwkrzepliwe zgodnie z zaleceniami z wytycznych ESC dotyczących AF [1]. Długoterminowe leczenie po kardiowersji uzależnione jest od wyniku w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ u danego pacjenta. W przypadku mężczyzn i kobiet z wynikiem w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ wynoszącym odpowiednio ≥ 2 i ≥ 3 rekomendacja klasy I stanowi o długoterminowym leczeniu przeciwkrzepliwym niezależnie od „powodzenia” kardiowersji [1]. Dotyczy to również AF z wyrażnym „czynnikiem wyzwalamym”, takim jak zatorowość płucna, sepsa lub poważny zabieg chirurgiczny. Czynniki wyzwalamy nie eliminuje czynników strukturalnych lub naczyniowych prowadzących do jego rozwoju, a związanych z podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. W przypadku AF trwającego ≥ 48 godzin oraz niskiego wyniku w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (0 u mężczyzn, 1 u kobiet) leczenie przeciwkrzepliwe należy kontynuować przez okres 4 tygodni po kardiowersji.

Nie wiadomo natomiast, jak długo (jeśli w ogóle) leczenie przeciwkrzepliwe należy kontynuować w ostatniej z grup, jeśli AF trwa krócej (zwłaszcza <12 –24 godzin).

Rzeczywiście, u tych pacjentów mogą dodatkowo występować krótsze, samoograniczające (w mechanizmie spontanicznej kardiowersji) epizody migotania przedsionków, w przypadku których optymalna strategia leczenia przeciwkrzepliwego jest obecnie niejasna. Biorąc pod uwagę ogólnie niskie ryzyko zakrzepowo-zatorowe u tych pacjentów, dłuższe, a w szczególności całożyciowe, leczenie przeciwkrzepliwe nie wydaje się konieczne [227]. Bieżące wytyczne dotyczące AF wskazywały na możliwość rezygnacji z leczenia przeciwkrzepliwego po kardiowersji u pacjentów w przypadku epizodu AF trwającego ≤ 24 godziny oraz przy bardzo niskim ryzyku udaru niedokrwinnego (0 u mężczyzn i 1 u kobiet w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$) [1].

Postępowanie w przypadku pacjentów z udokumentowaną skrzepliną w uszku lewego przedsionka

Nie powinno się wykonywać kardiowersji u pacjentów, u których w TOE stwierdzono skrzeplinę w uszku lewego przedsionka. Dla tego scenariusza obecnie nie ma (i prawdopodobnie nigdy nie będzie) odpowiednio silnych badań prospektywnie oceniających występowanie punktów końcowych w celu określenia najlepszej strategii leczenia przeciwkrzepliwego (w tym NOAC vs VKA). W przeszłości standardowe postępowanie obejmowało leczenie



Rycina 19. Schemat kardiowersji u pacjentów z AF leczonych NOAC, według okresu utrzymywania się arytmii oraz wcześniejszego leczenia przeciwkrzepliwego
Skróty: AF, migotanie przedsionków; LA, przedsionek lewy; LAA, uszko lewego przedsionka; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K

VKA (z terapią pomostową heparyną, jeśli to konieczne) z rygorystyczną obserwacją i monitorowaniem INR aż do ustąpienia skrzepliny. W jednym badaniu prospektywnym uzyskano ustąpienie skrzepliny w 41,5% przypadków (22 z 53 pacjentów) przy podawaniu rywaroksabanu w dawce standardowej (20 mg/d.) [270] — jest to wynik porównywalny z danymi z retrospektywnego badania rejestrowego, w którym ustąpienie skrzepliny w lewym przedsionku zaobserwowano u 60 z 96 pacjentów (62,5%) leczonych heparyną/warfaryną [270]. W niewielkim badaniu potwierdzono również ustąpienie skrzepliny po podawaniu dabigatranu w dawce 150 mg BID u 17 z 19 pacjentów (89,5%) w porównaniu z 17 z 22 pacjentów (77,3%) leczonych warfaryną [271]. W innym badaniu prospektywnym dabigatranu (NCT02256683) zakończono rekrutację i włączanie pacjentów, nie opublikowano natomiast jeszcze jego wyników. W badaniu *Eliquis evaluated in acute cardioversion compared to usual treatments for anticoagulation in subjects with NVAF* (EMANATE) ustąpienie skrzepliny utrzymywało się na poziomie porównywalnym u pacjentów leczonych apiksabanem (52%, 12/23) i LMWH/VKA (56%, 10/18) [272]. Ten porównywalny wynik uzyskany przy leczeniu NOAC wobec LMWH/VKA potwierdzają również

dane z badań obserwacyjnych [227, 273–275]. Dane te łącznie wskazują, że stosowanie NOAC w celu rozpuszczenia skrzepliny w lewym przedsionku może być opcją leczenia (większość dostępnych danych dotyczy apiksabanu i rywaroksabanu), zwłaszcza u pacjentów źle tolerujących VKA lub u których nie można uzyskać należytej kontroli INR.

W przypadku, gdy skrzeplina nie ustępuje w okresie obserwacji pomimo potwierdzonego przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia NOAC, należy opracować indywidualną strategię postępowania. Może ona obejmować zmianę sposobu leczenia na inny lek z klasy NOAC (z bezpośredniego inhibitora trombiny na inhibitor czynnika Xa lub odwrotnie) bądź na VKA z monitorowaniem INR w celu dostosowania dawki. Niektóre ośrodki publikowały doniesienia o przeskórnym zamknięciu LAA u pacjentów z przetrwałą skrzepliną [276]. Przewlekłe skrzepliny przekształcają się w uformowane i utrwalone zakrzepy, umożliwiając kardiowersję, w przypadku gdy przywrócenie rytmu zatokowego uznaje się u danego pacjenta za istotną korzyść przewyższającą resztkowe ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego. Niezbędne są dalsze badania z uwagi na brak silnych dowodów popierających wszystkie omówione powyżej strategie.

PACJENCI Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z OBJAWAMI OSTREGO UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU W TRAKCIE LECZENIA NOAC

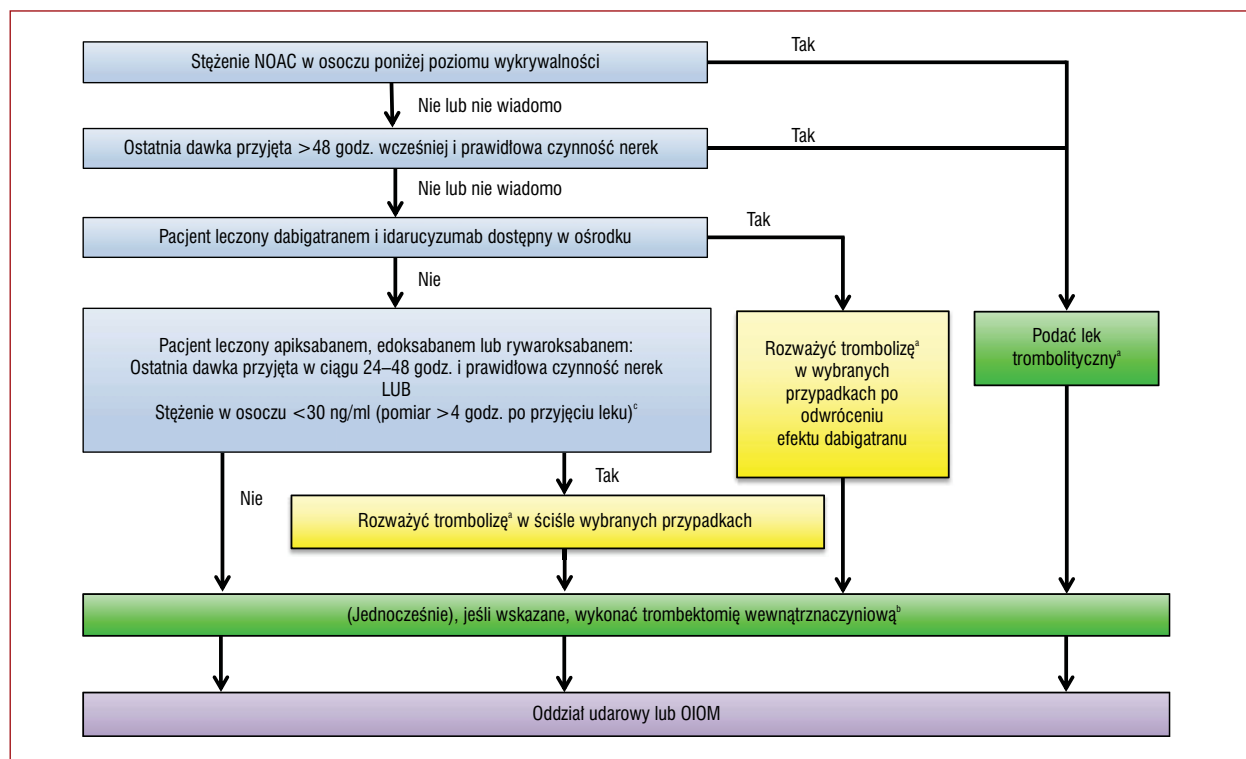
Roczny współczynnik zapadalności na udar niedokrwienny mózgu u pacjentów z AF leczonych NOAC wynosi 1%–2%. Udar niedokrwienny mózgu może wystąpić pomimo stosowania się do zaleceń odnośnie do przyjmowania leków, natomiast stężenia NOAC w osoczu wykazują korelację zarówno z ciężkością udaru (jak w przypadku INR u pacjentów leczonych VKA), jak i niedrożnością dużych naczyń [277]. Serie przypadków oraz wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że właściwe dawkowanie NOAC w momencie wystąpienia udaru niedokrwiennego wiązało się z mniejszym nasileniem objawów oraz lepszymi wynikami leczenia w porównaniu z pacjentami udarowymi z AF nieprzyjmującymi leków przeciwkrzepliwych [278, 279].

Krwotok śródmózgowy (ICB, *intracerebral bleeding*) stanowi 8%–15% wszystkich przypadków udarów mózgu w Europie i Stanach Zjednoczonych. Od 15% do 25% przypadków ICB związana jest ze stosowaniem OAC [280, 281]. Wyniki RCT wskazują, że występowanie ICB u pacjentów z AF leczonych NOAC wynosi 0,13%–0,37% rocznie,

podczas gdy występowanie ICH (obejmującego dodatkowo krwotok podpajęczynówkowy, nadtwardówkowy i podtwardówkowy) wynosi 0,23%–0,55% rocznie [47, 170, 282–284]. Retrospektywna analiza baz danych ze Stanów Zjednoczonych (*Get With the Guidelines-Stroke*) oraz Japonii wykazała korzystniejsze wyniki u pacjentów leczonych NOAC w porównaniu z VKA, co stoi w sprzeczności z wynikami wcześniejszych badań podających porównywalne wyniki oraz wskaźnik śmiertelności na poziomie 25%–40% po ICB związanym z NOAC [285, 286]. Wszyscy pacjenci z udarem leczeni NOAC wymagają natychmiastowej konsultacji lekarza neurologa/specjalisty z zespołu udarowego w celu podjęcia decyzji o optymalnej metodzie leczenia.

Postępowanie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC

Zasady postępowania w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z AF leczonych NOAC podsumowano na **rycinie 20** oraz w Materiale dodatkowym *online*. Zasady postępowania w ostrej fazie krwawienia wewnątrznaczyniowego u pacjentów z AF leczonych NOAC omówiono w Materiale dodatkowym *online*.



Rycina 20. Postępowanie w przypadku ostrego udaru niedokrwiennego z istotnym ubytkiem neurologicznym u pacjenta leczonego NOAC

^aTromboliza ogólnoustrojowa jest wskazana wyłącznie w przypadku braku (innych) przeciwwskazań do podania dożylnego rt-PA według wskazania rejestracyjnego; ^btrombektomia wewnątrznaczyniowa jest wskazana wyłącznie w przypadku ewidentnej niedrożności naczynia, gdy leczenie zabiegowe jest wykonalne i wskazane; ^cwedług konsensusu ekspertów [497]

Skróty: NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K; OIOM, oddział intensywnej opieki medycznej

Postępowanie w fazie podostrej udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków

Pacjenci z migotaniem przedsionków po udarze niedokrwiennym mózgu lub tymczasowym napadzie niedokrwiennym

U każdego pacjenta z AF należy rozważyć alternatywne (możliwe do leczenia) przyczyny udaru niedokrwiennego [279, 287]. Nie istnieją dowody z RCT przemawiające na korzyść stosowania któregośkolwiek z leków z klasy NOAC nad innymi lub potwierdzające zasadność zmiany sposobu leczenia z jednego NOAC na inny u pacjentów po przejściowym napadzie niedokrwiennym (TIA, *transient ischaemic attack*) lub udarze niedokrwiennym leczonych NOAC. Leczenie musi być zindywidualizowane z odpowiednim dawkowaniem i oceną chorób współistniejących oraz przyjmowanych przez pacjenta leków (zob. rozdz. **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC**). Oznaczenie stężenia NOAC w osoczu przy przyjęciu do szpitala może pomóc ocenić przestrzeganie zaleceń w momencie wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu.

Ponieważ związane z udarem niedokrwiennym przewracanie bariery krew–mózg zwiększa ryzyko wtórnej transformacji krwotocznej, czas (ponownego) włączenia OAC musi równoważyć ryzyko nawrotu udaru niedokrwiennego mózgu z ryzykiem krwotoku miąższowego. Brakuje danych z dużych RCT, ponieważ z badań III fazy nad NOAC wyłączono pacjentów w okresie 7–30 dni po udarze niedokrwiennym oraz 3–6 miesięcy po ciężkim udarze niedokrwiennym [280]. Ponieważ RCT nadal trwają, bieżące rekomendacje opierają się na konsensusie ekspertów [11, 288], badaniach obserwacyjnych [289–291] oraz analizie danych pojedynczych pacjentów z prospektywnych badań kohortowych [292]. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w AF z 2020 roku stanowią, że OAC „należy (ponownie) włączyć tak szybko, jak to możliwe z perspektywy neurologicznej (w większości przypadków w okresie pierwszych 2 tygodni)” [1]. Wytyczne AHA/ASA z 2019 roku podsumowują, że „u większości pacjentów z AF (i ostrym udarem niedokrwiennym [AIS, *acute ischemic stroke*]) rozsądnym będzie włączenie OAC w okresie od 4 do 14 dni po wystąpieniu objawów neurologicznych” [288]. Niedawny konsensus ekspertów Europejskiej Organizacji Udarowej (ESO, *European Stroke Organisation*) podsumowuje, że nie jest możliwe wydanie „rekomendacji dotyczących optymalnego momentu rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AIS” [280].

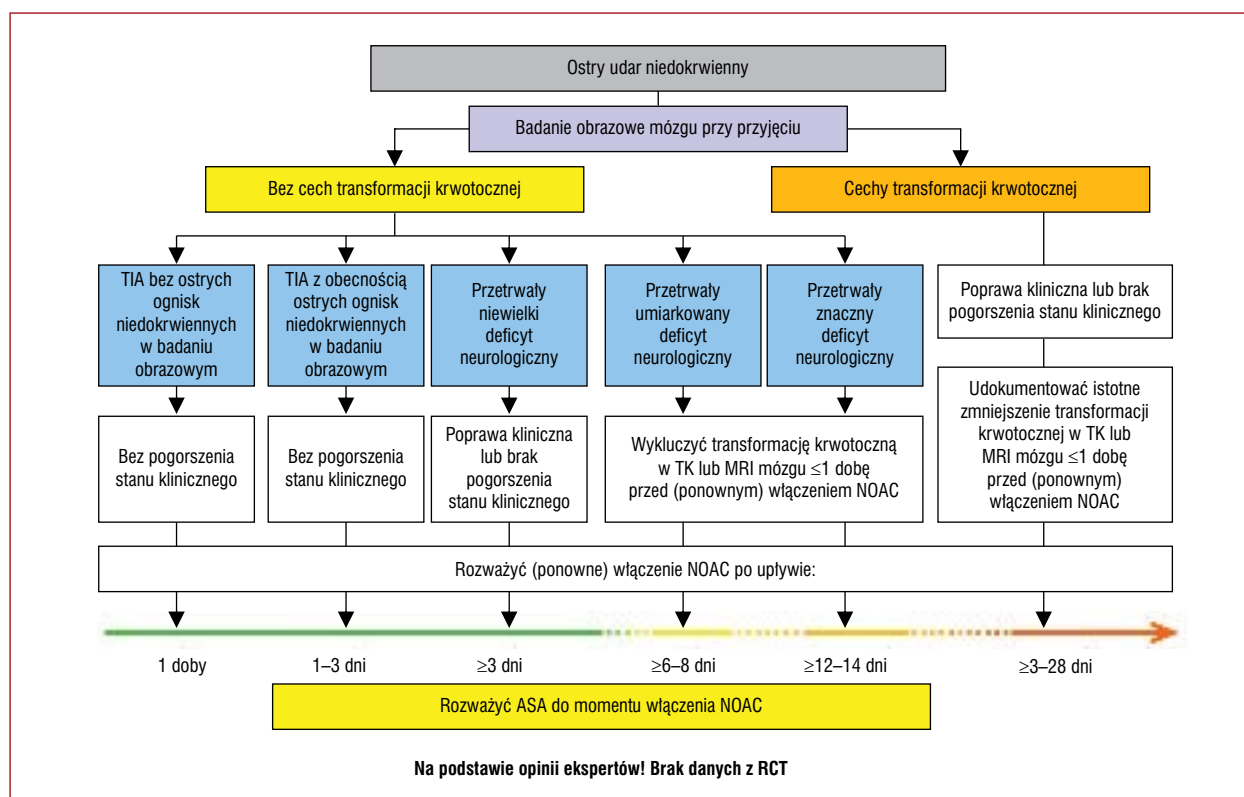
Obecnie prowadzonych jest kilka badań klinicznych z randomizacją (np. ELAN [NCT03148457], OPTIMAS [NCT03759938], TIMING [NCT02961348], START [NCT03021928], AREST [NCT02283294]) porównujących wczesne i późne (ponowne) włączenie NOAC u pacjentów po ostrym udarze niedokrwiennym, a ich wyniki spodziewane są w latach 2021/22 [290]. W międzyczasie potrzebne są praktyczne wskazówki dotyczące tego powszechnego

dylematu klinicznego. Jak podano po raz pierwszy w praktycznym przewodniku EHRA z 2015 roku, leczenie przeciwkrzepliwie NOAC można kontynuować (wg zaleceń i wskazania rejestracyjnego) lub rozpocząć następnego dnia u pacjentów z TIA po wykluczeniu ICB/wtórnej transformacji krwotocznej w badaniu obrazowym, uwzględniając rozległość ostrych zmian niedokrwiennych w obrębie mózgu ocenianą w badaniu obrazowym [9, 11]. Jeśli na podstawie rozległości zmian nie jest spodziewany wzrost ryzyka transformacji krwotocznej u pacjentów z łagodnym udarem niedokrwiennym, OAC można włączyć po upływie ≥ 3 dni od AIS (**ryc. 21**). U chorych z umiarkowanym udarem niedokrwiennym mózgu leczenie przeciwkrzepliwie można rozpocząć po upływie ≥ 6 –8 dni, a u chorych z ciężkim udarem niedokrwiennym mózgu po upływie ≥ 12 –14 dni, po wykluczeniu wtórnej transformacji krwotocznej przez powtórzenie obrazowania mózgu metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Jak wskazano wcześniej, podane ramy czasowe i działania stanowią praktyczne porady oparte na opinii ekspertów, do czasu uzyskania większej ilości danych. W takich sytuacjach, stanowiących wyzwanie kliniczne, konieczna wydaje się współpraca w ramach zespołu wielospecjalistycznego.

Podejmując decyzję o (ponownym) włączeniu OAC, należy również wziąć pod uwagę obecność skrzepliny (w uszku) lewego przedsionka lub cechy mózgowej angiopatii amyloidowej. Niemniej chociaż mikrokrwawienia mózgowe (CMB, *cerebral microbleeds*) uwidocznione w MRI są niezależnie związane z wyższym ryzykiem objawowego ICH, są one również związane z ryzykiem nawrotowego AIS, a znaczenie CMB w odniesieniu do ryzyka ICB wciąż pozostaje nieokreślony [280, 292–294]. Obecność samych CMB nie powinna *per se* determinować decyzji o odstąpieniu od leczenia przeciwkrzepliwego.

Ze względu na szybki początek działania NOAC oraz związane z tym ryzyko krwawienia nie zaleca się terapii pomostowej heparyną przed (ponownym) włączeniem NOAC ani stosowania LMWH w ramach leczenia przeciwkrzepliwego [280]. Jeśli włączenie OAC jest opóźnione u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu, przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z opinią ekspertów, należy podać kwas acetylosalicylowy [280]. W przypadku przyjmowania OAC w okresie okołoudarowym leczenie kwasem acetylosalicylowym należy odroczyć w zależności od okresu półtrwania NOAC i czynności nerek lub powinno być oparte na wynikach (swoistych) oznaczeń układu krzepnięcia. Leki przeciwpyłtkowe stosowane we wtórnej prewencji udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z AF po AIS należy odstawić w momencie (ponownego) włączenia NOAC, chyba że istnieją wyraźne wskazania do ich jednoczesnego stosowania (np. niedawna angioplastyka tętnic wieńcowych lub szyjnych z implantacją stentów).

Zgodnie z wynikami dużego wielośrodkowego badania kohortowego na pacjentach, którzy przeżyli udar, stosowanie NOAC przy wypisie ze szpitala u pacjentów



Rycina 21. (Ponowne) włączenie leczenia przeciwkrzepliwego po TIA/udarze mózgu. Brak danych naukowych/danych z RCT, na podstawie opinii ekspertów. Rozważyć włączenie pacjenta do prowadzonego badania klinicznego. (Ponownie) włączyć leczenie przeciwkrzepliwie wyłącznie przy braku przeciwwskazań oraz jeśli rozległość udaru nie podwyższa istotnie ryzyka wtórnej transformacji krwotocznej. Rozważyć krótszy odstęp do (ponownego) włączenia NOAC w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu udaru (np. zakrzep w LA(A)) przy braku transformacji krwotocznej w kontrolnym badaniu obrazowym mózgu (TK lub MRI)

Skróty: LA, przedsionek lewy; LAA, uszko lewego przedsionka; MRI, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; TIA, przejściowy napad niedokrwienny; TK, tomografia komputerowa

z AF po udarze wiązało się z większą liczbą dni spędzonych w domu i mniejszym odsetkiem poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VKA [295]. Należy zauważyć, że odpowiednie dawkowanie NOAC i przestrzeganie zaleceń przez pacjenta jest niezbędne do zapewnienia optymalnej wtórnej prewencji przeciwudarowej [62, 278, 295].

Udar niedokrwienny i współistniejąca miażdżycą u pacjentów z migotaniem przedsionków

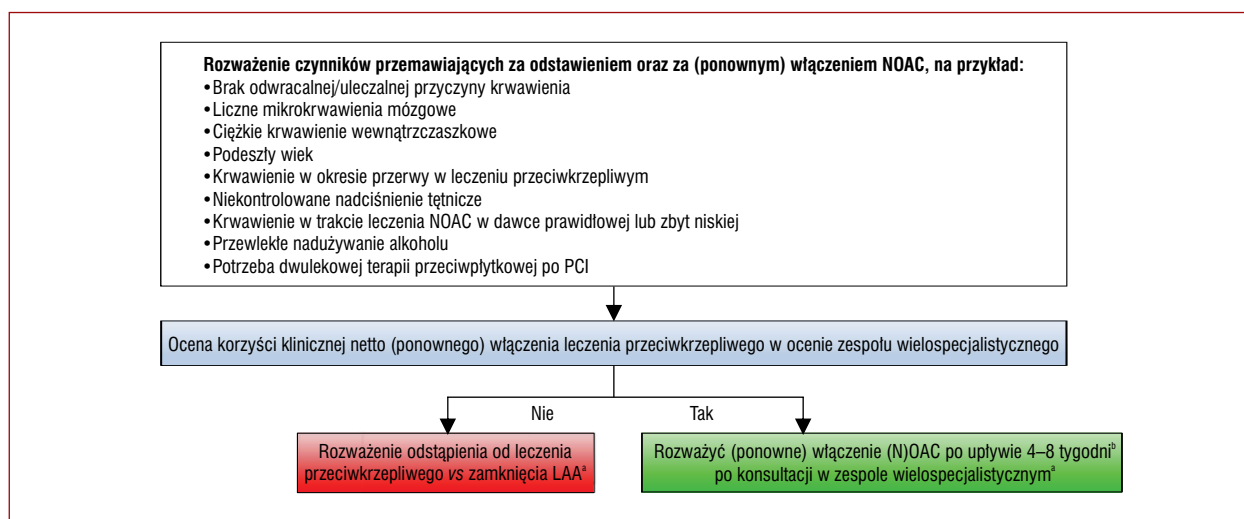
Dołączenie leków przeciwplatek do NOAC na określony czas może być konieczne lub rozważane u wybranych pacjentów z AIS i AF, jeśli etiologia udaru niedokrwiennego jest najprawdopodobniej związana z chorobą dużych naczyń (tj. „objawowym” [wewnątrzczaszkowym] zwężeniem) lub w przypadku niedawnego zabiegu angioplastyki z implantacją stentów przy niskim ryzyku krwawienia. Brakuje jednak dowodów potwierdzających zasadność takiego postępowania, dlatego potrzeba dalszych badań [296]. U pacjentów z AF i ostrym udarem niedokrwiennym mózgu wywołanym „objawowym” zwężeniem tętnicy szyjnej dużego stopnia należy raczej wykonać endarterektomię szyjną (CEA, *carotid endarterectomy*), ponieważ angioplastyka tętnicy szyjnej z implantacją stentu wymaga,

oprócz NOAC, również (dwulekowej) terapii przeciwplatekowej, co wiąże się z wyższym ryzykiem krwawienia [296]. U pacjentów z AF poddawanych CEA rekomenduje się podawanie kwasu acetylosalicylowego przed zabiegiem i w ciągu kilku dni po zabiegu; zwykle należy zaprzestać jego podawania w momencie wznowienia leczenia NOAC. Pacjenci z AF i bezobjawową miażdżycą lub zwężeniem tętnic szyjnych wewnętrznych/tętnic wewnątrzczaszkowych powinni być leczeni statynami w skojarzeniu z OAC, bez konieczności dodatkowego leczenia przeciwplatekowego, podobnie jak pacjenci ze stabilną chorobą naczyń wieńcowych (zob. rozdz. **Pacjenci z migotaniem przedsionków i chorobą naczyń wieńcowych**).

Pacjenci z migotaniem przedsionków po krwawieniu wewnątrzczaszkowym

Pacjenci z migotaniem przedsionków po krwotoku śródmózgowym

Oprócz bezpośredniego rokowania ICB u pacjentów z AF wiąże się również z późniejszym udarem niedokrwiennym mózgu i śmiertelnością, częściowo z powodu odstawienia leczenia przeciwkrzepliwego po ICB. Jednak zgodnie z dokumentacją rejestracyjną VKA i NOAC samoistne



Rycina 22. (Ponowne) włączenie leczenia przeciwkrzepliwego po krwawieniu wewnętrzne

^aBez dowodów z RCT; najlepiej włączyć pacjenta do prowadzonego badania; ^bprzed (ponownym) włączeniem (N)OAC konieczne jest badanie obrazowe mózgu

Skróty: LAA, uszko lewego przedsionka; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; OAC, doustne antykoagulanty; PCI, przeszczepowa interwencja wieńcowa

ICB w wywiadzie stanowi przeciwwskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego, chyba że możliwe było odwrócenie przyczyny krwawienia (np. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, tętniak lub malformacja tętniczo-żylna bądź terapia trójkłowa).

Wytyczne oparte na dowodach dotyczące stosowania NOAC u pacjentów z AF po ICB nie są obecnie dostępne, niemniej prowadzonych jest kilka RCT (PRESTIGE-AF [NCT03996772]; APACHE-AF [NCT02565693]; NASPAF-ICH [NCT02998905]; ASPIRE [NCT03907046]; SoSTART [NCT03153150]; A3ICH [NCT03243175]; ENRICH-AF [NCT03950076]). Obecna wiedza opiera się na danych z badań obserwacyjnych (w większości retrospektywnych), z różnym odsetkiem pacjentów z AF ponownie rozpoczynających terapię OAC, głównie lub wyłącznie od VKA [1, 280, 297–299]. Wyniki badań obserwacyjnych na pacjentach z AF po przebyciu ICB wykazały, że stosowanie NOAC (w porównaniu z VKA) przy ponownym włączeniu OAC wiązało się z podobną lub niższą częstością występowania udaru niedokrwiennego bez różnic (lub z niższym ryzykiem) w zakresie występowania nawrotowego ICB [300, 301]. Jak w przypadku wszystkich badań obserwacyjnych bez randomizacji, należy wziąć pod uwagę błąd systematyczny publikacji (*publication bias*) i selekcji oraz wpływ resztkowych czynników zakłócających [297]. Konsensus ekspertów ESO z *Karolinska Stroke Update Conference* podaje, że u wybranych pacjentów z ICB (ponowne) włączenie OAC może poprawić wyniki leczenia w porównaniu z brakiem OAC (poziom wiarygodności danych C) oraz że „preferuje się stosowanie NOAC zamiast VKA” (poziom wiarygodności danych C) [293]. Ostatnie wytyczne ESO podsumowują, iż „ponowne włączenie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego można rozważyć po ostrożnym wyważeniu ryzyka i korzyści” [280].

Dlatego, jak podają wytyczne ESC 2020 dotyczące postępowania w AF, u pacjentów po ICB związanym z OAC należy indywidualnie rozważyć potencjalne (ponowne) włączenie jakiegokolwiek leczenia przeciwkrzepliwego (ryc. 22) [1]. Odpowiednia kontrola ciśnienia tętniczego odgrywa kluczową rolę w leczeniu wszystkich pacjentów po ICB. Badania prospektywne wyjaśniają, czy obecność polimorfizmów genetycznych, takich jak genotyp apolipoproteiny E lub cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości są predyktorami nawrotu ICB [302–304]. Z uwagi na bardzo wysokie ryzyko nawrotu ICB u pacjentów z mózgową angiopatią amyloidową nie należy włączać leczenia przeciwkrzepliwego [305].

Identyfikacja jak w przypadku ICB związanych z leczeniem VKA leczenie NOAC można wznowić po upływie 4–8 tygodni od ICB w przypadkach wysokiego ryzyka udaru sercowo-zatorowego i niższego ryzyka nawrotowego ICB [281, 297, 306].

Jak podają wytyczne ESC 2020 dotyczące postępowania w AF oraz rekomendacje ESO, chirurgiczne zamknięcie LAA jest potencjalną alternatywą dla długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF po ICB po starannym wyważeniu ryzyka i korzyści [1, 280, 293]. Strategia ta wymaga jednak okresowego leczenia przeciwkrzepliwego lub przeciwkrzepliwego po jej zastosowaniu, co również wiąże się z ryzykiem nawrotowego ICB. Bezpieczeństwo i skuteczność krótszego leczenia przeciwkrzepliwego pozostają nieznane. Nie istnieją dowody z RCT wspierające chirurgiczne zamknięcie LAA po ICB związanym z OAC ze względu na to, że w większości badań nie podano liczby pacjentów z AF i po przebyciu ICB [307]. Pacjenci z AF po ICB, u których rozważane jest chirurgiczne zamknięcie LAA, powinni być włączani do

któregoś z prowadzonych RCT, na przykład CLOSURE-AF (NCT03463317), STROKECLOSE (NCT02830152) lub CLE-ARANCE (NCT04298723).

Pacjenci z migotaniem przedsionków po krwotoku podpajęczynówkowym

Współczynnik zapadalności na krwotok podpajęczynówkowy (SAH, *subarachnoid haemorrhage*) u pacjentów z AF leczonych NOAC wynosi $<0,1\%$ rocznie według wyników RCT [170, 282, 283]. Istnieją ograniczone dane naukowe ukierunkowujące wznowienie leczenia OAC u pacjentów z AF po SAH [308]. Przed rozważeniem wznowienia terapii OAC u pacjenta z AF po SAH konieczna jest staranna ocena angiograficzna, leczenie stwierdzonych tętniaków lub malformacji tętniczo-żylnych oraz współpraca wielospecjalistyczna (neurolog/neurochirurg/radiolog) w celu oceny ryzyka przyszłych krwawień. W przypadku SAH u pacjentów z AF leczonych NOAC przy braku odwracalnego czynnika etiologicznego rozsądne wydaje się niewłączanie OAC po incydencie krwotocznym. Można rozważyć chirurgiczne zamknięcie LAA (brak danych z RCT), najlepiej w ramach badania klinicznego z randomizacją.

Pacjenci z migotaniem przedsionków po krwiaku nad- lub podtwardówkowym

Określone w RCT współczynniki zapadalności na krwiak podtwardówkowy i nadtwardówkowy w populacji pacjentów z AF leczonych NOAC wynosiły odpowiednio $<0,2\%$ i $<0,1\%$ rocznie [170, 282, 283]. Pomimo braku danych badawczych (ponowne) włączenie OAC około 4 tygodnie po chirurgicznym odbarczeniu pourazowego krwiaka nad- lub podtwardówkowego (SDH, *subdural haematoma*) wydaje się bezpieczne, zwłaszcza u pacjentów nienadużywających alkoholu/substancji psychoaktywnych i bez istotnego ryzyka upadków (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC u pacjentów w podeszłym wieku i z zespołem kruchości**) [308]. W zależności od obrazu klinicznego i rozległości krwiaka przed (ponownym) włączeniem OAC rekomenduje się wykonanie badania obrazowego mózgu (TK lub MRI). Natomiast w przypadku leczenia NOAC we właściwej dawce lub braku jakiegokolwiek leczenia przeciwkrzepliwego w momencie stwierdzenia nieurazowego krwiaka nad- lub podtwardówkowego nie rekomenduje się (ponownego) włączania OAC, mimo że według wyników retrospektywnego badania kohortowego ze Stanów Zjednoczonych ryzyko udaru niedokrwinnego wzrasta w okresie pierwszych 4 tygodni po wystąpieniu objawów samoistnego SDH [309].

STOSOWANIE NOAC U PACJENTÓW W PODESZŁYM WIEKU I Z ZESPOŁEM KRUCHOŚCI

Stosowanie NOAC u osób w podeszłym wieku

Zapadalność na AF wzrasta z wiekiem; do 2050 roku 4,4% populacji na całym świecie będzie w wieku powyżej 80 lat [310, 311]. Profilaktyka przeciwudarowa u starszych pacjen-

tów z AF jest niezwykle ważna, ponieważ ryzyko udaru niedokrwinnego wzrasta z wiekiem [312]. Pojawienie się NOAC poprawiło wskaźniki przepisywania leków przeciwkrzepliwych osobom starszym, niemniej OAC są nadal zbyt rzadko stosowane nawet u 30% pacjentów z wysokim ryzykiem udaru [313, 314].

Wszystkie badania dotyczące stosowania NOAC u pacjentów z AF obejmowały znaczne populacje osób starszych (zdefiniowanych jako ≥ 75 lat). Stanowiły one od 31% do 43% wszystkich pacjentów w poszczególnych badaniach, co daje ponad 27 000 pacjentów w podeszłym wieku, u których badano leczenie NOAC. Występowanie udaru niedokrwinnego było podobnie zmniejszone u osób starszych leczonych NOAC w porównaniu z VKA. Co ważne, wyższe ryzyko bezwzględne u tych starszych pacjentów przekładało się na istotnie większe obniżenie ryzyka w następstwie zastosowania NOAC zamiast VKA, w związku z czym liczba NNT (*number needed to treat*) mogła być mniejsza niż NNT u młodszych pacjentów [69, 315–317]. Krwawienia wewnątrzczaszkowe występują rzadziej u pacjentów leczonych NOAC w porównaniu z VKA, zaobserwowano natomiast istotny wpływ wieku na wzrost występowania poważnych krwawień pozaczaszkowych u pacjentów leczonych dabigatranem w wyższej dawce [170, 318]. Z kolei u pacjentów leczonych apiksabanem, edoksabanem i rywaroksabanem nie zaobserwowano istotnej zależności między wiekiem a występowaniem poważnych krwawień pozaczaszkowych w porównaniu z ogólnymi wynikami badania. Ponadto odsetek poważnych krwawień wydawał się niższy w grupach leczonych apiksabanem i edoksabanem w porównaniu z VKA, nawet u pacjentów w podeszłym wieku [47, 69, 316]. Wyniki obserwacyjnych badań rejestrowych w grupach pacjentów w podeszłym wieku wskazują, że zmiana ryzyka krwawienia z wiekiem wydaje się spójna z opublikowanymi dotychczas wynikami badań klinicznych [318–322].

Wyniki leczenia starszych pacjentów z AF są korzystniejsze w przypadku stosowania OAC (w porównaniu z brakiem leczenia) oraz przy leczeniu NOAC (w porównaniu z VKA) [56, 323–326]. A zatem, zgodnie z bieżącymi wytycznymi ESC, preferowane leczenie przeciwkrzepliwie w tej grupie pacjentów obejmuje podawanie NOAC [1, 327, 328]. Korzyść kliniczna netto z OAC maleje z wiekiem ze względu na jednoczesne ryzyko krwawienia i zgonu, niemniej utrzymuje się dłużej u pacjentów leczonych NOAC niż VKA [329]. Chociaż zespół kruchości i zaburzenia poznawcze wiążą się z wyższą śmiertelnością i niewystarczającym stosowaniem OAC, również w tych grupach pacjentów wykazano utrzymanie korzyści z leczenia [330]. Lepsze narzędzia predykcyjne mogą pomóc zidentyfikować osoby, które odniosą najmniejszą korzyść z leczenia ze względu na rychły zgon [331], natomiast nie są obecnie dostępne mocne dane umożliwiające wiarygodną identyfikację osób, u których z założenia nie powinno się stosować OAC.

Badanie ELDERCARE-AF jest jedynym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo z zastosowaniem NOAC

(edoksaban w bardzo małej dawce, 15 mg QD) u pacjentów w podeszłym wieku z AF, niekwalifikujących się do standardowego leczenia OAC. W badaniu tym (prowadzonym w Japonii i ograniczonym do pacjentów japońskich) podawanie edoksabanu 15 mg QD obniżyło ryzyko bezwzględne udaru niedokrwinnego o 4,4% rocznie ($P < 0,001$) kosztem nieistotnego statystycznie wzrostu ryzyka bezwzględnego poważnego krwawienia o 1,5%/rocznie [102, 332]. Nie wiadomo obecnie, czy wyniki te przekładają się na populacje inne niż japońska. W przypadku potwierdzenia w innych grupach etnicznych strategia taka mogłaby stanowić alternatywę u starszych pacjentów niekwalifikujących się do leczenia NOAC w pełnej dawce lub u których jej zastosowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem. Badania służące uzyskaniu potwierdzających to danych naukowych są pożądane, gdyż bardzo podeszły wiek nadal stanowi problem kliniczny. Jak omówiono powyżej, stosowanie edoksabanu w niższej dawce (30 mg/15 mg) w porównaniu z wyższą dawką (60 mg/30 mg) wiązało się w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 z wyższym o 43% ryzykiem udaru niedokrwinnego, podczas gdy ryzyko udaru powodującego niepełnosprawność lub zgon było podobne w obu schematach dawkowania, a ryzyko poważnego krwawienia lub wystąpienia wcześniej zdefiniowanego zdarzenia stanowiącego o korzyści klinicznej netto (udar, zatorowość systemowa, poważne krwawienie lub zgon) było niższe w przypadku stosowania niższej dawki leku. Wyniki te były spójne (a różnica dla zdarzeń stanowiących o korzyści klinicznej netto bardziej wyraźna; P dla interakcji = 0,077) w grupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat w porównaniu z pacjentami w wieku < 75 lat [100].

U starszych pacjentów częstość stwierdza się mózgową angiopatię amyloidową i CMB, a ich obecność zwiększa ryzyko krwotoku śródmózgowego (zob. rozdz. **Pacjenci z AF z objawami ostrego udaru niedokrwinnego mózgu w trakcie leczenia NOAC**) [333]. Mikrokrwawienia mózgowe są wykładnikami choroby małych naczyń mózgowych i mogą być uwidocznione w MRI mózgu w sekwencjach wrażliwych na hemosyderynę. Badanie MRI może być pomocne w ocenie ryzyka krwawienia śródmózgowego u starszych pacjentów, zwłaszcza z ICH w wywiadzie [334, 335]. Pomimo porównywalnego występowania CMB, doniesienia potwierdzają istotnie wyższe znaczenie CMB u pacjentów leczonych VKA w porównaniu z stosującymi NOAC [336]. Jak wskazano w wytycznych ESC 2020 dotyczące postępowania w AF, obecność CMB nie powinna stanowić jedynej przyczyny odstąpienia od leczenia przeciwkrzepliwego [1].

Zespół kruchości i upadki

Zespół kruchości

Zespół kruchości jest powszechnie definiowany jako fenotyp kruchości na podstawie kryteriów oraz oceny klinicznej deficytów funkcjonalnych według odnośnej skali (tab. 13) [337–339]. Oba modele identyfikują pacjentów ze

zmniejszoną rezerwą fizjologiczną, upadkami, depresją i demencją, pogorszeniem sprawności fizycznej i wyższą śmiertelnością (bądź pacjentów w grupie ryzyka ich wystąpienia). Zespół kruchości i poprzedzające go stany kliniczne, powszechne w procesie starzenia, budzą szczególne zastrzeżenia dotyczące profilu korzyści do ryzyka leczenia OAC. Konsensus ekspertów zaleca pełne badanie geriatryczne u wszystkich pacjentów w podeszłym wieku z zespołem kruchości [340]. Zespół kruchości wiąże się z utratą masy ciała oraz ryzykiem pogorszenia czynności nerek. Wobec tego, chcąc zapewnić bezpieczne dawkowanie NOAC, u pacjentów tych należy regularnie kontrolować masę ciała i monitorować czynność nerek (zob. rozdz. **Stosowanie NOAC u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub zaawansowaną chorobą wątroby**). U pacjentów z ciężkim zespołem kruchości lub ograniczoną przewidywaną długością życia korzyść z leczenia OAC może okazać się znikoma (tab. 13).

Ryzyko upadku

Ryzyko upadku można oszacować przy pomocy prostych lub nieco bardziej złożonych narzędzi (tab. 14). U pacjentów w starszym wieku stwierdza się wyższe prawdopodobieństwo upadku. Roczne łączne występowanie upadków oraz występowanie upadków nieprzypadkowych u osób w wieku > 75 lat mieszkających samodzielnie lub w domach rodzinnych może odpowiednio wynosić nawet — odpowiednio — 25% i 8% [341]. Statystyki te są jeszcze wyższe u pacjentów na politerapii oraz w opiece instytucjonalnej [342]. Upadki często uznawano za przeciwwskazanie do leczenia OAC z uwagi na ryzyko ICH [343]. Analityczny model decyzyjny Markowa opublikowany w 1999 roku wykazał jednak, że pacjent musiałby mieć 295 upadków, aby ryzyko SDH przewyższyło korzyść z leczenia przeciwkrzepliwego VKA [344]. Te obliczenia przeglądowe są oczywiście obciążone pewnymi ograniczeniami i nie można stwierdzić, czy mogą one mieć zastosowanie do bieżącej sytuacji. Jednak biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, które jest niższe w przypadku leczenia NOAC w porównaniu z VKA, ta „docelowa liczba upadków” musiałaby być jeszcze większa.

Zagadnienia upadków u pacjentów leczonych NOAC były przedmiotem dodatkowych analiz w dwóch badaniach klinicznych fazy III. W badaniu ENGAGE-AF TIMI 48 pacjentów klasyfikowano prospektywnie do grup wysokiego i niskiego ryzyka upadków na podstawie obecności znanych czynników ryzyka oraz chorób współistniejących [70]. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka występowało większe prawdopodobieństwo złamań kości, poważnych lub zagrażających życiu krwawień oraz zgonu. Leczenie edoksabanem wiązało się z obniżeniem ryzyka poważnego krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz najcięższych zdarzeń stanowiących o korzyści klinicznej netto (drugo- i trzeciorzędowy punkt końcowy w ocenie korzyści klinicznej netto) w porównaniu z VKA w obu grupach pacjentów, zaś bezwzględne zmniejszenie ryzyka

Tabela 13. Stosowanie NOAC u pacjentów w podeszłym wieku

Bardzo sprawni	Osoby silne, aktywne, energiczne i zmotywowane. Najczęściej regularnie uprawiają aktywność fizyczną. Zaliczają się do najsprawniejszych w swojej grupie wiekowej
Zdrowi	Osoby bez aktywnych objawów chorobowych, mniej sprawne niż osoby z kategorii pierwszej. Okazyjnie (np. sezonowo) ćwiczą lub uprawiają aktywność fizyczną
Radzący sobie	Osoby, których schorzenia są dobrze kontrolowane, a które nie wykazują aktywności fizycznej poza chodzeniem
Zagrożenie kruchością	Mimo że pacjent nie polega na innych w zakresie codziennej pomocy, objawy ograniczają jego poziom aktywności. Powszechnie zgłaszaną dolegliwością jest „spowolnienie” lub/ oraz zmęczenie odczuwane w ciągu dnia
Łagodny zespół kruchości	Osoby te są w widoczny sposób spowolnione i wymagają znacznej pomocy w czynnościach dnia codziennego (finanse, transport, cięższe prace domowe, przyjmowanie leków). Łagodny zespół kruchości zwykle stopniowo utrudnia możliwość samodzielnego robienia zakupów, poruszania się poza domem, przygotowywania posiłków i wykonywania prac domowych
Umiarkowany zespół kruchości	Osoby te wymagają pomocy we wszystkich aktywnościach podejmowanych poza domem oraz w prowadzeniu domu. W domu osoby te mają problem z poruszaniem się po schodach, potrzebują pomocy przy kąpieli i minimalnego wsparcia (podpowiedź, gotowość pomocy) przy ubieraniu się
Ciężki zespół kruchości	Całkowita zależność od innych w zakresie czynności samoobsługowych niezależnie od przyczyn (fizycznych czy poznawczych). Poza tym stan tych osób wydaje się stabilny, bez wysokiego prawdopodobieństwa zgonu (w okresie ~ 6 miesięcy)
Bardzo ciężki zespół kruchości	Całkowita zależność, u schyłku życia. Osoby te zwykle nie rokują wyzdrowienia nawet z pomniejszych chorób
W terminalnym stadium choroby	U schyłku życia. Kategoria ta odnosi się do osób, których spodziewana długość życia nie przekracza 6 miesięcy, a które nie są uznane za kruche z innych przyczyn

Kliniczna Skala Kruchości z badania *Canadian Study of Health and Aging* (CHSA), ocena oparta jest na pełnym badaniu geriatrycznym obejmującym między innymi ustrukturyzowany wywiad (<http://www.csha.ca> oraz [338]). Decyzja o zastosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta z zespołem kruchości zależy od wielu czynników (zob. tekst dokumentu). Pacjenci sprawni lub z łagodnym zespołem kruchości (pola zielone) na ogół nie stanowią problemu klinicznego, natomiast ciężki zespół kruchości oraz stan terminalny zwykle stanowią przeciwwskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego (pola czerwone)

Skróty: NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K

było największe w grupie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka upadków leczonych edoksabanem [70].

W badaniu ARISTOTLE pacjenci z upadkami w wywiadzie byli starsi i częściej chorowali na demencję oraz choroby naczyńowo-mózgowe. U pacjentów tych stwierdzano podwyższone ryzyko poważnych krwawień i krwawień wewnętrznych oraz zgonu, same upadki w wywiadzie nie miały wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność apiksabanu w porównaniu z warfaryną [345]. W grupie pacjentów z upadkami w wywiadzie nie odnotowano krwawienia podtwardówkowego podczas leczenia apiksabanem.

Podobnie dane z badań obserwacyjnych wskazują na lepsze wyniki leczenia NOAC w porównaniu z VKA u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka upadków [346–348]. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ opisywano również bardziej opóźnione krwotoki wewnętrzne po upadkach u pacjentów leczonych NOAC [349].

Podsumowując, skłonność do upadków nie jest *per se* przeciwwskazaniem do leczenia NOAC (tab. 14), niezbędne są natomiast środki zaradcze oraz ocena modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia (w tym konieczność jednoczesnego stosowania leków przeciwplatek; zob. rozdz. **Aspekty praktyczne rozpoczynania i monitorowania leczenia**). Ponadto, aby zmniejszyć ryzyko kolejnych upadków, wszystkich pacjentów należy kierować do specjalistycznej poradni zajmującej się oceną ryzyka upadków i działaniami interwencyjnymi w tym zakresie [350].

Tabela 14. Przykłady oceny ryzyka upadku

(A) Wysokie ryzyko upadku^a				
Obecność jednego lub więcej z poniższych czynników:				
•	wcześniejsze upadki w wywiadzie			
•	osłabienie kończyn dolnych			
•	zaburzenia równowagi			
•	pogorszenie czynności poznawczych			
•	hipotensja ortostatyczna			
•	stosowanie leków psychotropowych			
•	ciężkie zapalenie stawów			
•	zawroty głowy			
(B) Ocena prawdopodobieństwa upadku^b				
1 punkt za każdą twierdzącą odpowiedź				
Wcześniejsze upadki				Tak/nie
Leki >4				Tak/nie
Leki psychotropowe				Tak/nie
Niska ostrość wzroku				Tak/nie
Obniżenie czucia				Tak/nie
Próba Romberga 10 s				Tak/nie
Próba chodu naprzemiennego 10 s				Tak/nie
Przejście z pozycji siedzącej do stojącej 12 s				Tak/nie
Wynik	0–1	2–3	4–5	6 +
Prawdopodobieństwo upadku w skali roku	7%	13%	27%	49%

Zaleca się podejście wielospecjalistyczne, w tym formalne badanie geriatryczne

^aAdaptacja za Steffel i wsp. [70]; ^badaptacja za Tiedemann i wsp. [555]

Pogorszenie czynności poznawczych i otępienie

Łagodne zaburzenia poznawcze, jak również demencja (zaburzenia poznawcze o nasileniu, które zaburza funkcjonowanie społeczne i/lub zawodowe pacjenta) występują powszechnie u osób w podeszłym wieku [351, 352]. Migotanie przedsionków samo w sobie jest czynnikiem ryzyka

rozwoju demencji i odwrotnie — dostępne są obiecujące dane wskazujące, że stosowanie OAC może przekładać się na zmniejszenie ryzyka demencji [353–357]. Redukcja ryzyka może być podobna u pacjentów leczonych VKA i NOAC, natomiast krótki czas w zakresie terapeutycznym wiązał się z demencją u pacjentów leczonych VKA [357–359].

Udar niedokrwienny oraz krwotok śródmózgowy to istotne zdarzenia u pacjentów z demencją, u których istnieje wyższe ryzyko pogorszenia poznawczego i czynnościowego, utraty niezależności oraz zależności od opieki instytucjonalnej w porównaniu z pacjentami bez demencji [360, 361]. Migotanie przedsionków u pacjentów z demencją wymaga zatem podobnie starannej oceny w celu określenia optymalnej profilaktyki przeciwudarowej.

Rozważając możliwość leczenia OAC, należy pamiętać o szczególnych aspektach związanych z przestrzeganiem zaleceń i bezpieczeństwem leczenia pacjentów z demencją. U wszystkich pacjentów z demencją należy przeprowadzić dokładną ocenę ich zdolności do zrozumienia i podjęcia decyzji o leczeniu OAC w AF, z podaniem orientacyjnego ryzyka udaru niedokrwiennego i krwawienia. W przypadku niezdolności pacjenta do wyrażenia zgody na leczenie rozsądnym wyjściem jest zarekomendowanie przez lekarza prowadzącego leczenie, które leży w „najlepszym interesie zdrowotnym” pacjenta. Decyzje takie należy udokumentować, udzielając stosownych wyjaśnień pacjentowi oraz jego opiekunowi/przedstawicielowi prawnemu, w miarę możliwości uzyskując ich zgodę.

Przestrzeganie zaleceń odnośnie do przyjmowania OAC jest szczególnie istotne. Zarówno demencja, jak i schemat dawkowania dwa razy na dobę wpływają na przestrzeganie zaleceń przez pacjentów leczonych NOAC [362]; w związku z tym pomocne mogą być zmiana schematu dawkowania na raz dziennie, tygodniowe pojemniki na leki, przypomnienia lub opakowania blistrowe (zob. rozdz. **Aspekty praktyczne rozpoczynania i monitorowania leczenia**). Paradoksalnie, nadzór przyjmowania leków przez pacjentów z demencją przez osoby trzecie może gwarantować wyższy poziom przestrzegania zaleceń [363]. W celu poprawy przestrzegania zaleceń przez pacjentów z demencją pomocne mogą być świadczenia z zakresu telemedycyny oraz inne technologie wspomagające [364]. Wskazana jest regularna kontrola czynności poznawczej u starszych pacjentów z AF, szczególnie biorąc pod uwagę i oceniając ich zdolność do przestrzegania zaleconego schematu leczenia przeciwkrzepliowego.

STOSOWANIE NOAC U PACJENTÓW Z NADWAGĄ I NIEDOWAGĄ

Masa ciała oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) to istotne zmienne wpływające na dystrybucję leków oraz ich stężenie w osoczu. Przy braku łatwo dostępnych metod pomiaru efektu przeciwkrzepliowego NOAC istnieją obawy, że leczenie może nie być tak samo skuteczne czy bezpiecz-

ne u pacjentów ze skrajną masą ciała, w związku z możliwością przedawkowania lub podawania zbyt niskiej dawki. Masa ciała lub BMI nie były czynnikami wyłączenia w badaniach z randomizacją oceniających stosowanie NOAC w AF (lub żylnym incydencie zakrzepowo-zatorowym [VTE, *venous thromboembolic event*]), chociaż u pacjentów z niższą masą ciała (≤ 60 kg) nakazano zmniejszenie dawki zarówno apiksabanu (w przypadku wieku ≥ 80 lat i/lub poziomu kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl), jak i edoksabanu [46–49].

Stosowanie NOAC u pacjentów z nadwagą

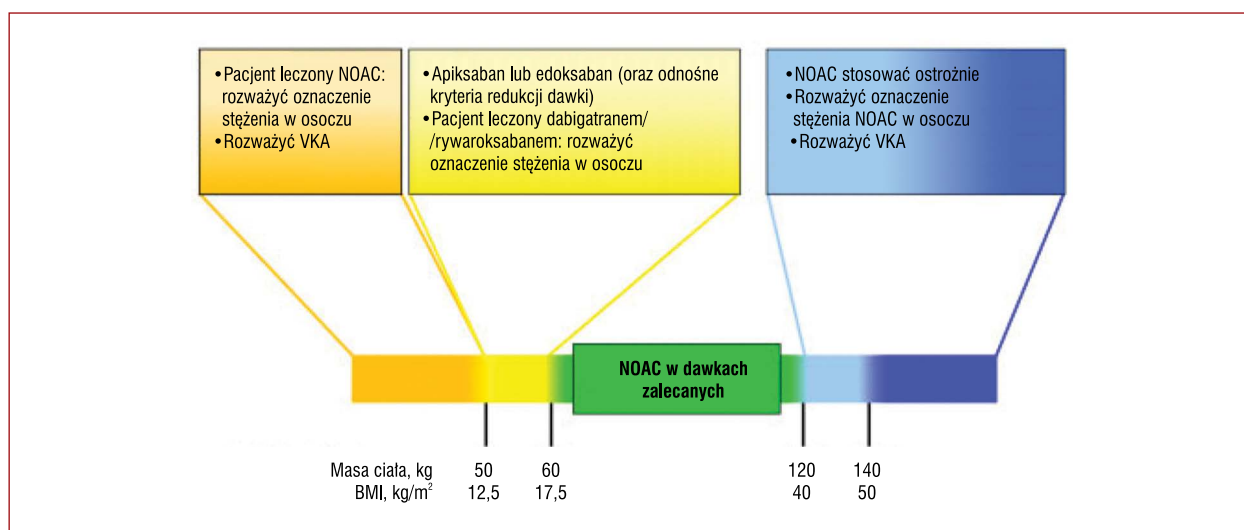
Wpływ otyłości na stężenie NOAC w osoczu

Liczba osób otyłych wzrosła trzykrotnie na całym świecie od roku 1975, dlatego Światowa Organizacja Zdrowia mówi obecnie o epidemii otyłości. Według statystyk z 2016 roku nadwagę (BMI >25 kg/m²) stwierdzono u 1,3 mld osób dorosłych, a 650 mln z nich spełniało kryteria otyłości (BMI >30 kg/m²) [365]. Otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia AF (prawdopodobnie w związku z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowego) oraz nawrotowego AF po wcześniejszym wykonanym z powodzeniem zabiegu ablacji [366–369]. Redukcja masy ciała jest integralnym elementem wielospecjalistycznej strategii profilaktyki i leczenia otyłych pacjentów z AF [370].

Otyłość wpływa na właściwości farmakokinetyczne leków, w tym objętość dystrybucji (zwłaszcza leków lipofilnych) oraz ich eliminację [371]. U pacjentów otyłych stwierdza się zwiększony przepływ krwi w naczyniach nerkowych oraz podwyższony klirens kreatyniny, co może przyspieszać eliminację OAC [372]. Liczne badania VKA wskazywały, że u pacjentów otyłych konieczne jest stosowanie wyższych dawek leków oraz dłuższego okresu wysycenia do uzyskania zakresu terapeutycznego INR [373].

Wstępne badania dabigatranu nie wykazały wpływu masy ciała pacjenta na parametry farmakokinetyczne, chociaż do analizy w grupie zdrowych ochotników w wieku podeszłym nie włączono pacjentów z dużą otyłością [374–376]. Natomiast w badaniu RE-LY u pacjentów z masą ciała >100 kg zaobserwowano o 21% niższe stężenia minimalne skorygowane dla dawki w porównaniu ze stężeniami u pacjentów, których masa ciała mieściła się w przedziale 50–100 kg [97]. Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa były porównywalne w podgrupach pacjentów z masą ciała ≥ 100 kg, mieszczącą się w przedziale 50–99 kg oraz <50 kg (Ezekowitz i wsp., praca przedstawiona na kongresie ESC 2014) [48, 170].

Wczesne dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych rywaroksabanu oraz apiksabanu sugerowały zmiany w objętości dystrybucji oraz okresie półtrwania zależne od masy ciała u pacjentów o różnej masie ciała; zmiany te jednak nie wydają się istotne klinicznie [377–380]. W badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 nie obserwowano różnic w stężeniu edoksabanu w osoczu lub w zakresie jego efektu farmako-



Rycina 23. Stosowanie NOAC u pacjentów z niedowagą i nadwagą. Szczegóły — zob. tekst

Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; VKA, antagoniści witaminy K

dynamicznego na czynnik Xa między grupami pacjentów otyłych oraz z prawidłową masą ciała [381, 382].

Skuteczność i bezpieczeństwo NOAC u pacjentów z otyłością

Zagadnienie rzetelności efektu przeciwkrzepliwego NOAC u pacjentów otyłych budziło zaniepokojenie badaczy [383, 384]. W badaniu RE-LY nie stwierdzono różnic w występowaniu udarów niedokrwiennych ani zatorowości systemowej u pacjentów leczonych dabigatranem w porównaniu z warfaryną, zarówno u pacjentów z otyłością (≥ 100 kg), jak i bez otyłości [48, 385]. Istnieją natomiast doniesienia o „niepowodzeniach” terapeutycznych przy niskim stężeniu dabigatranu w osoczu u pacjentów z dużą otyłością ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) [386, 387].

Nie stwierdzono różnic w leczeniu apiksabanem i warfaryną [388, 389], rywaroksabanem i warfaryną [390] oraz edoksabanem a warfaryną [381] u pacjentów z otyłością (definiowaną odpowiednio jako $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ lub masa ciała 120 kg; $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ oraz $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$). Do badania ROCKET-AF włączono tylko 620 pacjentów z bardzo wysokim BMI ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$), natomiast w badaniu RE-LY dotyczącym stosowania dabigatranu w ogóle nie odniesiono się do tych wartości BMI [385, 390]. Natomiast do badań ARISTOTLE oraz ENGAGE AF-TIMI 48 włączono odpowiednio 1003 oraz 1149 pacjentów z $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$.

Nie stwierdzono różnic w leczeniu dabigatranem w porównaniu z warfaryną, rywaroksabanem w porównaniu z warfaryną oraz edoksabanem w porównaniu z warfaryną w odniesieniu do występowania poważnych krwawień u pacjentów otyłych i bez otyłości [381, 385, 390]. Przy leczeniu apiksabanem w porównaniu z VKA obserwowano względnie więcej poważnych krwawień u pacjentów z $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (w porównaniu z osobami z niższym BMI) oraz z masą ciała > 120 kg (w porównaniu z masą ciała < 120 kg),

choć występowanie krwawień pozostawało niższe u pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z VKA nawet przy otyłości [388, 389].

Wyniki kilku badań z codziennej praktyki klinicznej nie wykazało istotnie wyższego występowania punktów końcowych u pacjentów otyłych leczonych NOAC w porównaniu z pacjentami bez otyłości [391]. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie wpływu masy ciała na skuteczność i bezpieczeństwo NOAC w porównaniu z VKA stwierdzono ogólnie wyższą skuteczność NOAC we wszystkich kategoriach masy ciała (niedowaga, prawidłowa masa ciała, nadwaga, otyłość), przy czym nie odnotowano zwiększonego występowania krwawień u pacjentów z niedowagą lub otyłych, chociaż analiza nie zawierała dodatkowych wysokojakościowych danych poza czterema pierwotnymi kluczowymi badaniami klinicznymi [392]. W dwóch małych retrospektywnych badaniach porównawczych stwierdzono podobną skuteczność i bezpieczeństwo NOAC w porównaniu z VKA u pacjentów z otyłością olbrzymią; większość danych dotyczyła leczenia apiksabanem i rywaroksabanem, w jednym z badań odnotowano większą liczbę TIA i udarów u pacjentów leczonych dabigatranem, w żadnym z badań nie oceniano leczenia edoksabanem [393, 394].

Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne oraz dostępne dowody, wszystkie NOAC wydają się bezpieczne i skuteczne u pacjentów z BMI do 40 kg/m^2 (nie uwzględniając innych istotnych klinicznie czynników). W przypadku pacjentów z $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ dostępne dane badawcze są mniej rzetelne [381, 385, 388–390].

U pacjentów z $\text{BMI} \geq 50 \text{ kg/m}^2$, leczonych którymkolwiek z NOAC, rozsądne może być oznaczenie stężenia leku w osoczu (uwzględniając ograniczenia związane z tymi oznaczeniami, zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**) lub kon-

wersja na VKA (ryc. 23). To, czy preferowane jest stężenie minimalne czy maksymalne w osoczu, jest przedmiotem dalszych badań. Ze względu na lepszą powtarzalność i korelację z wynikami klinicznymi zaleca się oznaczenie poziomu minimalnego, a poziomu maksymalnego — tylko w wybranych przypadkach.

Stosowanie NOAC u pacjentów po zabiegu ominięcia żołądkowego

Operacje bariatryczne stosowane w leczeniu otyłości mogą istotnie oddziaływać na stężenia leków ze względu na wpływ zabiegu na miejsce i powierzchnię wchłaniania, pH, przepływ krwi, czas pasażu jelitowego, a także wpływ diety restrykcyjnej stosowanej w okresie pooperacyjnym [395]. Umiejscowienie (domniemanego) głównego miejsca wchłaniania różni się w zależności od leku przeciwkrzepliwego, ale uważa się, że dochodzi do niego przede wszystkim w proksymalnym odcinku jelita cienkiego i, w mniejszym zakresie, w dystalnej części żołądka [396, 397]. Charakter operacji ominięcia żołądkowego jest również istotny, ponieważ jednoczesowe wyłączenie żołądkowo-jelitowe może skutkować ilością leku przechodzącego do odcinka dystalnego o większej ekspresji P-gp, co zmniejsza jego wchłanianie do krwi [398]. Tygodniowe zapotrzebowanie na VKA jest zmienne po operacji bariatrycznej, przy czym większość doniesień opisuje początkowe zmniejszenie, a następnie stałe zwiększanie dawki w fazie podostrej w okresie pooperacyjnym [399–401]. Chociaż istnieją doniesienia o oporności na warfarynę po zabiegu ominięcia żołądkowego [402], nawet rozległe zabiegi resekcyjne w obrębie przewodu pokarmowego nie mają zwykle znaczącego trwałego wpływu na leczenie przeciwkrzepliwie warfaryną [395].

Wyższe pH oraz stosowanie leków zobojętniających może zmieniać (zmniejszać) wchłanianie dabigatranu (tab. 4) [403, 404]. Chociaż wpływu tego nie uważa się za istotny w normalnych okolicznościach, może on odgrywać pewną rolę u pacjentów po operacji ominięcia żołądkowego. Spożywanie pokarmu zwiększa biodostępność rywaroksabanu w dawce stosowanej w profilaktyce przeciwudarowej u pacjentów z AF (20 mg, 15 mg), prawdopodobnie ze względu na jego lipofilność i ograniczoną rozpuszczalność w wodzie, a podanie rywaroksabanu dystalnie od żołądka może skutkować zmniejszeniem wchłaniania i obniżeniem stężenia rywaroksabanu w osoczu [105, 405]. W związku z tym rywaroksaban (w dawce stosowanej w profilaktyce przeciwudarowej) może nie być preferowanym lekiem pierwszego wyboru po operacji ominięcia żołądkowego ze względu na potencjalnie istotnie zmniejszoną ekspozycję na lek [398]. Wyniki jednego małego badania wykazały spodziewane stężenia leków w osoczu pacjentów leczonych dabigatranem i apiksabanem oraz stężenia poniżej wartości spodziewanych u 5 z 7 pacjentów leczonych rywaroksabanem (w tym u wszystkich 4 pacjentów po rękawowej resekcji żołądka) [406]. Edoksaban jest, odpowiednio, dobrze i słabo rozpuszczalny w warunkach

kwaśnego i neutralnego pH oraz ulega wchłanianiu przede wszystkim w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Jedno z badań wykazało, że bezpośrednie dostarczanie leku do dystalnego odcinka jelita zmniejszało zarówno stężenie maksymalne (C_{max}), jak i całkowite stężenie leku w osoczu (AUC) [407].

Ostatecznie wybór leku przeciwkrzepliwego po operacji bariatrycznej jest kwestią indywidualną z uwagi na brak silnych danych klinicznych, szczególnie dotyczących stosowania NOAC. Ponieważ operacja ominięcia żołądkowego wydaje się mieć najmniejszy wpływ na VKA, a docelowe zakresy INR są dobrze ustalone, zmiana leczenia na VKA może stanowić dobrą alternatywę. Jeżeli zastosowanie NOAC uważa się za niezbędne, stosowne wydaje się oznaczenie stężenia w osoczu (poziomów minimalnych i maksymalnych; zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**). Powinno to być wykonywane w warunkach zespołu wielospecjalistycznego, w ośrodku o dużym doświadczeniu. Ponadto operacja ominięcia żołądkowego powoduje istotne wahania kilku parametrów fizjologicznych, w związku z czym wymagane może być okresowe powtarzanie oznaczeń.

Stosowanie NOAC u pacjentów z niedowagą

Uniwersalna definicja niedowagi nie istnieje, chociaż wiele instytucji w krajach rozwiniętych używa BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$ jako wyznacznika niedowagi [408]. Niska masa ciała może zwiększać ekspozycję na którykolwiek lek z klasy NOAC, a wzrost ten zwiększa ryzyko krwawienia w porównaniu z pacjentami o prawidłowej masie ciała [409, 410]. U pacjentów z niedowagą leczonych VKA stwierdzano podwyższone występowanie krwawień [410, 411]. Co istotne, u pacjentów z niską masą ciała często stwierdza się schorzenia współistniejące i dodatkowe czynniki, takie jak podeszły wiek, zespół kruchości, choroba nowotworowa czy CKD, których obecność zwiększa ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego oraz krwawień. Należy pamiętać, że u pacjentów z niedowagą ze względu na mniejszą masę mięśniową możliwe jest przeszacowanie czynności nerek (zwłaszcza przy użyciu wzoru MDRD).

Leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów z niską masą ciała wymaga szczególnej ostrożności (ryc. 23). Masa ciała $\leq 60 \text{ kg}$ wymaga redukcji dawki apiksabanu (u pacjentów w wieku ≥ 80 lat i/lub ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 133 \mu\text{mol}/[1,5 \text{ mg/dl}]$) oraz edoksabanu (zob. rozdz. **Kwalifikacja do leczenia oraz dawkowanie NOAC**, tab. 2), nie jest sama w sobie natomiast czynnikiem wymagającym redukcji dawki rywaroksabanu lub zastosowania niższej dawki dabigatranu.

Wykazano spójne skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu oraz edoksabanu w porównaniu z warfaryną u pacjentów z niedowagą w odniesieniu do całej grupy badanej [98, 381, 389]. Stężenia leków w osoczu oraz efekt hamowania czynnika Xa nie różniły się istotnie między pacjentami z niską masą ciała (zakres 30–55 kg) a pacjentami ze średnią masą ciała w analizie badania ENGAGE AF-TIMI 48 [382].

Oba leki mogą być zatem preferowanym wyborem u pacjentów z masą ciała ≤ 60 kg.

Przeprowadzono analizę *post hoc* stosowania dabigatranu u pacjentów z niską masą ciała (< 50 kg), wykazując jego spójną skuteczność w porównaniu z pozostałymi pacjentami z grupy badanej, przy sygnale dotyczącym wyższego występowania incydentów krwotocznych u pacjentów z niższym BMI (zwłaszcza < 20 kg/m²; Ezekowitz i wsp., praca przedstawiona na kongresie ESC 2014) [48]. Również badania obserwacyjne sugerują, że niski BMI może być niezależnym czynnikiem predykcyjnym incydentów krwotocznych u pacjentów leczonych dabigatranem, zaś metaanaliza wskazała na trend w kierunku częstszego występowania krwawień u pacjentów z niską masą ciała leczonych dabigatranem w wyższej dawce [392, 412]. Często współwystępująca z niedowagą CKD może również sprawiać, że dabigatran nie będzie preferowaną opcją u tych pacjentów.

Eksploracyjna analiza danych z badania ROCKET-AF wykazała zbliżone skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu u pacjentów z niższą masą ciała, porównywań dokonywano natomiast wyłącznie między pacjentami z masą ciała ≤ 70 kg oraz > 70 kg [46]. Nie opublikowano wyników leczenia rywaroksabanem w pełnej dawce w grupie pacjentów z AF z masą ciała < 60 kg lub < 50 kg. Dane z późniejszych metaanaliz i badań obserwacyjnych wydają się uspokajające w odniesieniu do bezpieczeństwa jego stosowania u pacjentów z niską masą ciała i znaczną niedowagą (< 50 kg), nadal pozostają jednak ograniczenia (w szczególności resztkowe czynniki zakłócające) [392, 413].

W przypadku wskazań do leczenia NOAC u pacjentów z niską i bardzo niską masą ciała można rozważyć oznaczenie stężenia minimalnego w celu wykluczenia potencjalnej akumulacji leku [414]. Nie można jednak wydać żadnych opartych na dowodach rekomendacji dotyczących (dalszej) redukcji dawki w przypadkach, gdy stężenie minimalne jest powyżej oczekiwanego zakresu (zob. rozdz. **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**).

STOSOWANIE NOAC W INNYCH POPULACJACH SZCZEGÓLNYCH

Szczególne aspekty dotyczące stosowania NOAC u osób czynnie uprawiających sport oraz kobiet w wieku rozrodczym omówiono w Materiale dodatkowym *online*.

Padaczka a NOAC

Zakres problemu

Etiologia padaczki jest wieloczynnikowa i może obejmować zarówno czynniki genetyczne, jak i nabyte, takie jak urazy mózgu, udary niedokrwienne, guzy mózgu oraz zakażenia ośrodkowego układu nerwowego. Padaczka nie jest rzadkością u pacjentów po udarze niedokrwiennym [415]. Ryzyko napadów drgawkowych po udarze niedokrwiennym oraz udarze sercowo-zatorowym mieściło się odpowiednio

w zakresie 7%–11,5% oraz 3%–6% [416–420]. Nawracające nieprovokowane napady drgawkowe mogą występować u nawet 71% pacjentów po udarze niedokrwiennym, pożądane jest zapobieganie im przez podawanie leków przeciwpadaczkowych (AED, *antiepileptic drug*), zwłaszcza u pacjentów leczonych OAC [421–423]. Wiele cech udaru niedokrwiennego związanego z AF, takich jak zajęcie kory mózgowej lub obszarów unaczynienia tętnic mózgowych, liczne obszary zawałowe, znaczne ubytki neurologiczne oraz transformacja krwotoczna, to jednocześnie czynniki predykcyjne rozwoju padaczki poudarowej [424, 425].

Leczenie OAC jest szczególnie ryzykowne u pacjentów z padaczką. Podczas gdy większość napadów padaczkowych u osób starszych i po udarze mózgu ma charakter ogniskowy, pacjenci, u których występują napady bez aury lub rzadkie drgawki atoniczne, są szczególnie narażeni na urazy głowy. Przygryzienie języka stanowi ryzyko w fazie tonicznej napadu uogólnionego.

Potencjalne interakcje między lekami

Wiele leków przeciwpadaczkowych wywołuje silną (np. etosuksymid, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon) lub łagodną (np. okskarbazepina, lamotrygina, tiagabina) indukcję enzymów wątrobowych, tym samym potencjalnie zmniejszając skuteczność VKA oraz niektórych NOAC (tab. 7). Inne AED hamują metabolizm wątrobowy (felbamat, topiramata, kwas walproinowy, wiga-batryna) i mogą zwiększać ryzyko krwawienia u pacjentów leczonych VKA. Kwas walproinowy może wywierać nieprzewidywalny wpływ na CYP3A4 [426]. Natomiast wyniki badań na zwierzętach i/lub ludziach wykazały, że karbamazepina, lewetyracetam, fenobarbital, fenytoina oraz kwas walproinowy mogą osłabiać działanie NOAC, indukując aktywność P-gp. Nowsze AED trzeciej generacji, takie jak brywaracetam, lakozamid oraz eslikarbazepina charakteryzują się niższym potencjałem interakcji z innymi lekami [427]. Ponadto AED mogą wywierać pośredni wpływ na układ krzepnięcia, na przykład wywołując małopłytkowość lub płytkowe skazy krwotoczne [428].

Istnieją pojedyncze doniesienia kazuistyczne dotyczące interakcji między NOAC a AED (tab. 7) [429, 430]. Większość opisanych interakcji wskutek swojego mechanizmu zmniejszała skuteczność NOAC [431]. Opublikowano jedną serię przypadków podwyższonego ryzyka krwawienia u pacjentów leczonych fenytoiną [432]. W retrospektywnym badaniu kohortowym prowadzonym w Tajwanie na grupie pacjentów leczonych NOAC i 11 różnymi AED podano istotną zależność między występowaniem krwawień a jednoczesnym stosowaniem fenytoiny, kwasu walproinowego lub lewetyracetamu; wnioski te mogą jednak nie przekładać się na inne populacje [433]. Po przeprowadzeniu wyszukiwania, w tym we współpracy z producentem leku, niestety nie znaleziono badania, które rzetelnie oceniałoby wpływ lewetyracetamu na stężenia NOAC w osoczu oraz istotne zdarzenia kliniczne w wystarczająco dużej grupie pacjentów leczonej oboma

lekami w warunkach „rzeczywistej praktyki klinicznej”. Zdecydowanie zaleca się przeprowadzenie takich badań (nie tylko lewetyracetamu, ale także innych AED), aby umożliwić lepsze podejmowanie decyzji klinicznych w tej trudnej do leczenia populacji.

Wskazówki praktyczne

Brak jest rzetelnych dowodów na występowanie interakcji między NOAC i AED, a międzynarodowe kompendia leków nie są zgodne w tym zakresie [434]. W przypadku wskazań do leczenia AED u pacjentów z AF i padaczką leczonych NOAC niezbędne są zachowanie czujności pod kątem potencjalnych interakcji między lekami (zob. rozdz. **Farmakokinetyka NOAC oraz interakcje z innymi lekami**) oraz regularna opieka współpracujących ze sobą w ramach zespołu wielospecjalistycznego kardiologa, neurologa, lekarza POZ i farmaceuty klinicznego. Zwłaszcza w kontekście jednoczesowego stosowania leków przeciwdrgawkowych podnosi się zagadnienie oznaczania stężenia NOAC w osoczu, analogicznie do ustalania dawkowania leków przeciwpadaczkowych na podstawie ich stężenia w osoczu [435–438]. Jak jednak wskazano i omówiono w rozdziale **Pomiary stężeń NOAC w osoczu: zagadnienia techniczne, wskazania, zagrożenia**, w odróżnieniu od oznaczania stężeń leków przeciwpadaczkowych, podejście takie nie jest wspierane żadnymi dowodami z badań klinicznych, zwłaszcza w odniesieniu do korekty dawki NOAC na podstawie oznaczonego stężenia w osoczu [437, 438]. Leczenie takich pacjentów należy zatem prowadzić w ośrodkach wysokospecjalistycznych z rozległym doświadczeniem w oznaczaniu i interpretacji stężeń NOAC w osoczu.

Stosowanie NOAC u pacjentów pochodzenia azjatyckiego oraz pozostałych grup etnicznych innych niż rasa kaukaska

W przeszłości wykazano, że pochodzenie etniczne jest czynnikiem wpływającym na niedostateczne stosowanie VKA, słabą kontrolę INR oraz zwiększone występowanie udarów i zgonów w populacjach ras innych niż biała w porównaniu z rasą białą [439–442]. Sugeruje się, że różnice w masie ciała, polimorfizm genów kodujących enzymy cytochromu P450 wpływający na metabolizm leków są istotnymi czynnikami wyjaśniającymi różnice w skuteczności i bezpieczeństwie profilaktyki przeciwudarowej u pacjentów z AF. Czynniki środowiskowe, takie jak dieta i styl życia, status społeczno-ekonomiczny i wykształcenie, stanowią ważne czynniki zakłócające, które nie zawsze łatwo jest oddzielić od skutków biologicznych [443–445]. Niemniej często pojawiają się obawy, że wyniki dużych badań NOAC mogą nie mieć przełożenia na wszystkie grupy etniczne spotykane w codziennej praktyce klinicznej.

Większość pacjentów włączonych do wszystkich czterech badań fazy III dotyczących stosowania dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu w AF należała do rasy białej (kaukaskiej), stanowiąc w nich odpowiednio

70%, 82,9%, 62,7%, i 76,5%. Wprawdzie do badań tych włączono stosunkowo dużą liczbę pacjentów pochodzenia azjatyckiego (odpowiednio 16%, 12,7%, 14,5% i 13,6% w badaniach RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE oraz ENGAGE AF-TIMI 48), włączono do nich względnie mniejszą liczbę pacjentów pochodzenia latynoskiego (odpowiednio 6,9%, brak w badaniu ROCKET-AF, 19,8% i 12,4%) i jeszcze mniejszą pacjentów rasy czarnej (odpowiednio 1%, 1,3%, 1,2%; brak w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48) [46–49].

Stosowanie NOAC u pacjentów pochodzenia azjatyckiego

Pacjenci pochodzenia azjatyckiego stanowią niezwykle różnorodną grupę etniczną. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego występuje podwyższone ryzyko zarówno udaru niedokrwiennego, jak i krwawień. Najnowsze dane wskazują, że ryzyko udaru może wzrastać od wieku 50–55 lat, a w ocenie ryzyka u pacjentów pochodzenia azjatyckiego należy stosować zmodyfikowaną skalę CHA₂DS₂-VASc [1, 446–448]. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych VKA wykazano zmniejszoną skuteczność profilaktyki przeciwudarowej oraz wyższe ryzyko krwotoku śródmózgowego w porównaniu z pacjentami o innym pochodzeniu etnicznym [445, 449, 450], co może być związane z krótszym TTR oraz częstszym występowaniem udarów pochodzenia innego niż sercowo-zatorowe. Azjatyckie pochodzenie etniczne może mieć również wpływ na metabolizm i eliminację NOAC, stężenia minimalne oraz aktywność anty-Xa z uwagi na niższą masę ciała oraz częstsze występowanie przewlekłej choroby nerek w tej populacji, co zarazem potencjalnie ogranicza ekstrapolację danych z badań prowadzonych na pacjentach rasy białej [451, 452].

Do wszystkich czterech badań klinicznych dotyczących NOAC fazy III włączono >8600 pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach, u pacjentów pochodzenia azjatyckiego stwierdzano wyższe występowanie krwotoków śródmózgowych oraz udarów niedokrwiennych w porównaniu z pacjentami o innym pochodzeniu etnicznym [452–455]. Zmniejszenie występowania poważnych krwawień (zwłaszcza wewnętrzkrążaskowych) było co najmniej porównywalne, o ile nie znaczniejsze, u pacjentów leczonych NOAC w porównaniu z VKA, co wskazuje możliwą wyższość profilu bezpieczeństwa NOAC u pacjentów pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z pacjentami o innym pochodzeniu etnicznym [450, 452–455]. Ponadto, co istotne, nie stwierdzono niższej skuteczności profilaktyki przeciwudarowej oraz zatorowości systemowej przy podawaniu NOAC w dawkach rejestracyjnych. Wnioski te potwierdzają w większości również wyniki obserwacyjnych badań rejestrowych [55, 456, 457].

Podsumowując, dane te wskazują, że NOAC mogą stanowić preferowaną opcję leczenia przeciwkrzepliwego również u pacjentów pochodzenia azjatyckiego [450, 452], co można również odnieść do pacjentów tej rasy z niską masą ciała [413].

Rasa czarna, latynoska oraz inne grupy etniczne

U pacjentów rasy czarnej wykazano niższą zapadalność na AF, natomiast ryzyko udaru niedokrwinnego wydaje się u nich wyższe [458–460]. Zapadalność na udar niedokrwiny u pacjentów z AF również wydaje się wyższa, a wyniki leczenia mogą być gorsze u pacjentów pochodzenia latynoskiego w porównaniu z innymi grupami etnicznymi [461, 462]. Pacjenci tacy stanowiliby przedmiot zainteresowania badawczego odnośnie do wyników leczenia NOAC, niemniej (jak wskazano powyżej) liczba pacjentów rasy czarnej i latynoskiej włączonych do czterech kluczowych badań klinicznych NOAC była względnie mała.

Analiza podgrup dla poszczególnych grup etnicznych wykazała:

Dabigatran (RE-LY):

- Utrzymana skuteczność i obniżenie występowania ICH w różnych grupach etnicznych w porównaniu z VKA [48, 453].
- Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z warfaryną utrzymane u pacjentów włączonych do badania w krajach Ameryki Łacińskiej [463].

Rywaroksaban (ROCKET-AF):

- Skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z warfaryną porównywalne w różnych grupach etnicznych i rejonach prowadzenia badania [46].
- Obniżenie występowania ICH we wszystkich grupach etnicznych w porównaniu z VKA (występowanie ICH wyższe u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z rasą białą) [464].

Apiksaban (ARISTOTLE):

- Brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z VKA między pacjentami włączanymi w krajach Ameryki Łacińskiej, Ameryki Północnej lub Europy [47].
- Ryzyko ICH wyższe u pacjentów włączanych w krajach Ameryki Łacińskiej w porównaniu z krajami Europy [283].

Edoksaban (ENGAGE AF-TIMI 48):

- Wyższe ryzyko ICH u pacjentów z Ameryki Łacińskiej w porównaniu z pozostałymi [465].
- Po zastosowaniu edoksabanu istotne obniżenie ryzyka ICH w obu populacjach w porównaniu z VKA [465].

Dane te wskazują łącznie, że NOAC powinny być preferowaną metodą leczenia również u pacjentów rasy czarnej lub latynoskiej, szczególnie ze względu na często trudną i nieoptymalną alternatywę w postaci VKA (co może, przynajmniej częściowo, wynikać z czynników zakłócających, jak wskazano powyżej). Niemniej, podobnie do innych populacji (zob. rozdz. **Aspekty praktyczne rozpoczynania i monitorowania leczenia**), działania mające na celu poprawę opieki, w tym zwiększenie świadomości choroby i jej następstw, optymalna kontrola chorób współistniejących

(zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, cukrzycy itp.), częsta rewizja leczenia farmakologicznego i staranna ocena pod kątem kryteriów redukcji dawki są kluczowe dla uzyskania korzyści w codziennej opiece klinicznej. Ponadto wyniki te wskazują na ewidentną potrzebę danych wysokiej jakości, które pomogą lepiej zrozumieć profil skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w populacjach różnorodnych etnicznie.

Pacjenci z małopłytkowością

Stosowanie NOAC u pacjentów z małopłytkowością

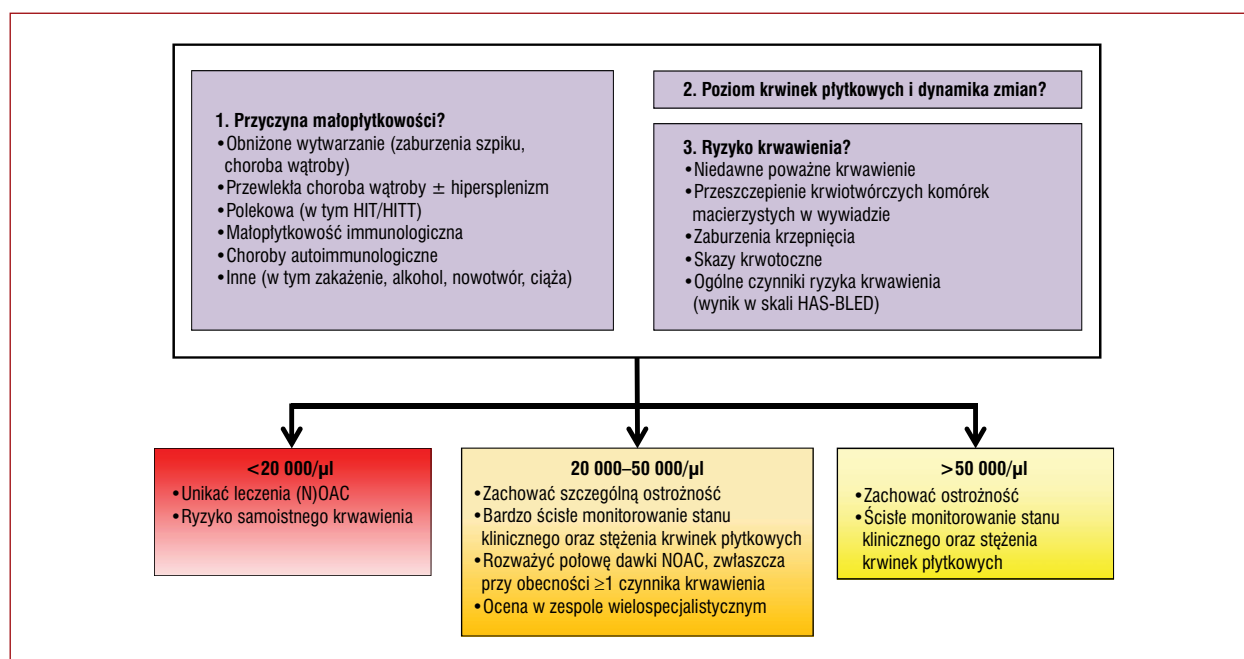
Liczba krwinek płytkowych $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ stanowiła kryterium wyłączenia w badaniach RE-LY (dabigatran w porównaniu z VKA) oraz ENGAGE AF-TIMI 48 (edoksaban w porównaniu z VKA), zaś w badaniu ROCKET-AF (rywaroksaban w porównaniu z VKA) kryterium tym była liczba krwinek płytkowych $<90 \times 10^3/\mu\text{l}$ [46, 48, 49]. Małopłytkowość nie stanowiła kryterium wyłączenia w badaniu ARISTOTLE (apiksaban w porównaniu z VKA) [47]. Pacjenci z liczbą krwinek płytkowych wynoszącą odpowiednio $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ [466, 467] oraz $75 \times 10^3/\mu\text{l}$ [468] byli włączani do badań klinicznych edoksabanu i rywaroksabanu oraz apiksabanu w leczeniu VTE w przebiegu choroby nowotworowej.

Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że leczenie NOAC wiązało się ze zbliżonym odsetkiem udarów niedokrwiniennych i zatorowości systemowej oraz niższą zapadalnością na krwawienia w porównaniu z VKA u pacjentów z AF i małopłytkowością [469]. W niewielkim badaniu prospektywnym na pacjentach z AF i łagodną małopłytkowością ($50\text{--}100 \times 10^3/\mu\text{l}$) leczonych dabigatranem w zmniejszonej dawce (110 mg BID), apiksabanem (2,5 mg BID) i rywaroksabanem (15 mg QD) nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku poważnych krwawień lub udarów niedokrwiniennych mózgu w porównaniu z pacjentami z prawidłową liczbą krwinek płytkowych przyjmującymi wyżej wymienione leki w zalecanych dawkach [470].

Nie ma „bezpiecznego” punktu odcięcia, powyżej którego leczenie NOAC jest pozbawione ryzyka u pacjentów z małopłytkowością. Oprócz bezwzględnej liczby krwinek płytkowych należy uwzględnić dynamikę zmian ich stężenia, przyczynę małopłytkowości oraz szczególne czynniki ryzyka (w tym prawdopodobieństwo skazy krwotocznej lub innych zaburzeń krzepliwości) [471]. Ogólne zalecenia podsumowuje **rycina 24**. Biorąc pod uwagę brak danych naukowych dających podstawę do sformułowania wytycznych, leczenie NOAC należy prowadzić w sposób zindywidualizowany w partnerskiej relacji z pacjentem, z uwzględnieniem jego/jej potrzeb i oczekiwań (i wspólnie podejmując decyzje).

NOAC a małopłytkowość poheparynowa

Małopłytkowość wymieniona jest w ChPL poszczególnych NOAC jako „rzadko występujące” ($\geq 1/1000$ do $<1/100$ pacjentów) działanie niepożądane [403, 405, 472, 473], zgłoszono jednak izolowane przypadki [474–479]. W przypadku małopłytkowości \pm zakrzepicy poheparynowej (HIT/HITT, *heparin-induced thrombocytopenia* \pm *thrombosis*) rosnąca



Rycina 24. Stosowanie NOAC u pacjentów z trombocytopenią

Skróty: HIT/HITT, małopłytkowość ± zakrzepica wywołane przez heparynę; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; OAC, doustne antykoagulanty

liczba danych wskazuje, że NOAC nie są rozpoznawane przez przeciwciała typu HIT, nie tworzą kompleksów z czynnikiem płytkowym 4 i nie wywołują agregacji płytek [480–482]. Leczenie NOAC może zatem stanowić realną, mniej kosztowną i łatwą do podania alternatywę dla podawanych pozajelitowo substytutów heparyny (np. argatrobanu, fondaparinyksu), zwłaszcza gdy substytuty heparyny są niedostępne bądź niewskazane [483, 484]. Te wczesne pozytywne doświadczenia muszą jednak zostać potwierdzone i wzmocnione w dalszych badaniach.

STOSOWANIE NOAC U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I CHOROBA NOWOTWOROWĄ

Zakres problemu

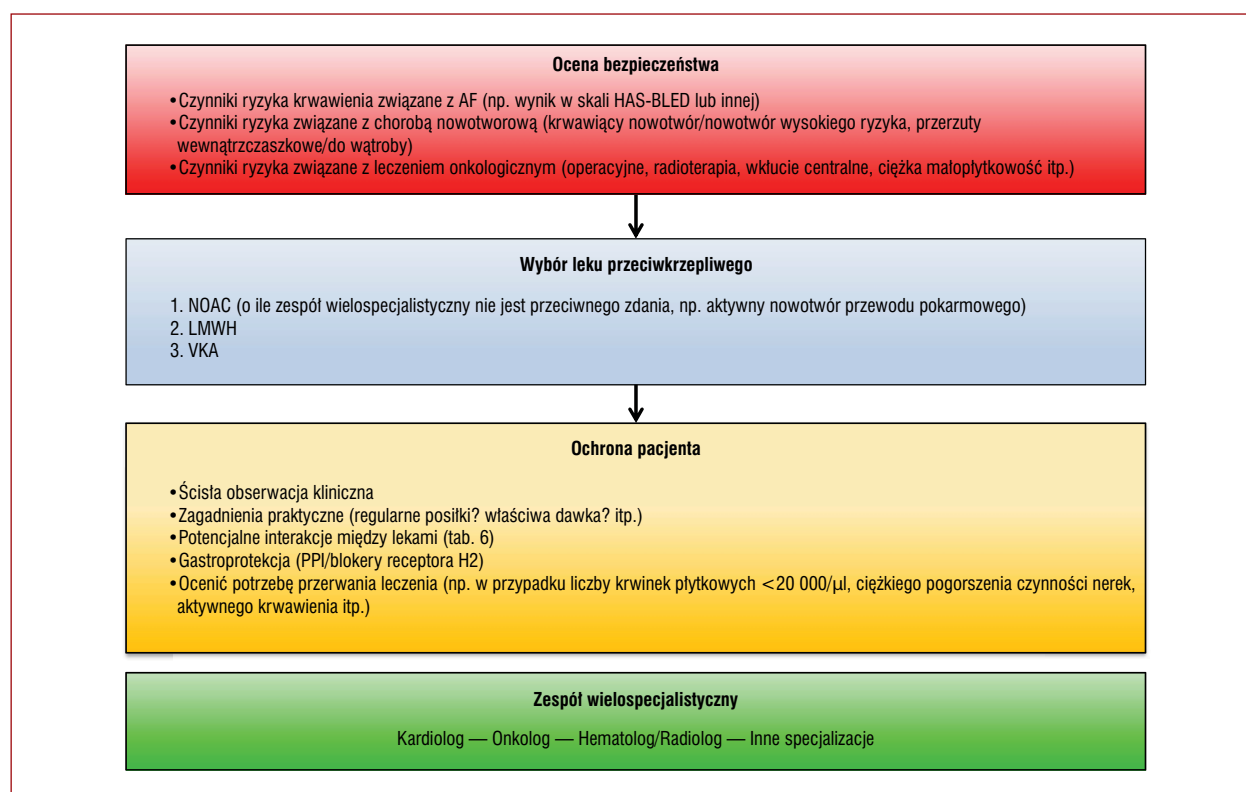
Choroba nowotworowa, podobnie jak AF, nie jest rzadkością u pacjentów w podeszłym wieku [485]. Choroba nowotworowa i leczenie onkologiczne mogą wywoływać AF, zaś zarówno wiek, jak i choroba nowotworowa stanowią niezależne czynniki ryzyka zakrzepicy i krwawienia. Problemy związane z AF i chorobą nowotworową omówiono szczegółowo w Materiale dodatkowym [online](#).

Leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów z chorobą nowotworową

W badaniach fazy III oceniających NOAC w profilaktyce VTE u pacjentów z chorobą nowotworową wykazano równorzędność edoksabanu (Hokusai Cancer) [466], rywaroksabanu (Select-D) [467] oraz apiksabanu (Caravaggio) [486] wobec dalteparyny w profilaktyce nawrotowej VTE.

Pomimo obserwowanej poprawy skuteczności edoksabanu i rywaroksabanu w porównaniu z dalteparyną krwawienia częściej występowały u pacjentów leczonych oboma NOAC w porównaniu z leczonymi dalteparyną, w szczególności zaś u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. W przypadku apiksabanu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były zasadniczo podobne pomiędzy NOAC a LMWH.

Jeśli chodzi o profilaktykę przeciwudarową i zapobieganie zatorowości systemowej u pacjentów z AF i chorobą nowotworową, dostępne dane naukowe są mniej silne, gdyż czynna choroba nowotworowa stanowiła kryterium wyłączenia w większości badań klinicznych NOAC fazy III. W niedawnej metaanalizie [487] pięciu badań (analiza *post hoc* badań klinicznych ROCKET AF [488], ENGAGE AF-TIMI [489] i ARISTOTLE [490] oraz dwóch retrospektywnych populacyjnych badań kohortowych) [491, 492] leczenie NOAC w porównaniu z warfaryną wiązało się ze znacznie niższym ryzykiem udaru niedokrwiennego, zatorowości systemowej oraz VTE, z silnym trendem w kierunku mniejszej liczby udarów niedokrwiennych ($P=0,05$) oraz niższej liczbowo zapadalności na MI, a także śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Zaobserwowano silny trend w kierunku mniejszej liczby ciężkich krwawień ($P=0,05$), istotnie mniejszej liczby krwawień wewnętrzkrążkowych lub z przewodu pokarmowego oraz porównywalnej liczby istotnych klinicznie poważnych lub ograniczonych krwawień u pacjentów leczonych NOAC. Analiza *post hoc* wyników trzech badań łącznie wykazała podobne wskaźniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NOAC w porównaniu z warfaryną u pacjentów z AF i chorobą nowotworową oraz bez choroby nowotworowej.



Rycina 25. Istotne aspekty leczenia pacjentów z AF i chorobą nowotworową

Skróty: AF, migotanie przedsionków; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K; PPI, inhibitor pompy protonowej; VKA, antagoniści witaminy K

Duże badanie rejestrowe oparte na historii recept wystawianych pacjentom z AF leczonym VKA lub NOAC z i bez choroby nowotworowej wykazało równoważność w odniesieniu do incydentów krwotocznych i incydentów zakrzepowo-zatorowych według stanu onkologicznego, chociaż współczynniki zapadalności były niższe u pacjentów leczonych NOAC [493]. Niemniej, nadal niewiele wiadomo o interakcjach między NOAC a poszczególnymi lekami cytostatycznymi, w związku z czym zalecana jest ostrożność (tab. 6) [494].

Ogółem, leczenie przeciwkrzepliwie NOAC może wydawać się wartościową opcją u pacjentów z AF i chorobą nowotworową, zważywszy dane z kilku RCT oraz ekstrakcję danych z badań nad profilaktyką VTE u pacjentów z chorobą nowotworową. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z AF i chorobą nowotworową wymaga podejścia wielospecjalistycznego (ryc. 25) [495]. Złaszcza w przypadku planowanego leczenia mielosupresyjnego lub radioterapii należy rozważyć konieczność tymczasowej redukcji dawki lub odstawienia NOAC, biorąc pod uwagę parametry morfologii krwi, w tym liczbę krwinek płytkowych, parametry czynnościowe nerek/wątroby oraz cechy krwawienia stwierdzone w badaniu przedmiotowym. U wszystkich pacjentów należy rozważyć leczenie osłonne PPI lub blokerami receptora H2.

Tabela 15. Dawkowanie warfaryny w leczeniu podtrzymującym w przypadku INR poza zakresem terapeutycznym

INR	Zmiana dawki na tydzień
≤1,5	↑ o 15%/tydzień
1,6–1,9	↑ o 10%/tydzień
2–2,9	Bez zmian
3–3,9	↓ o 10%/tydzień
4–4,9	Pomiń 1 dawkę, następnie wznowić leczenie, ↓ dawkę o 10%/tydzień
≥5	Pomijaj kolejne dawki do momentu uzyskania INR na poziomie 2–3, następnie wznowić leczenie, ↓ dawkę o 15%/tydzień

Sugerowana zmiana dawkowania w przypadku INR poza zakresem terapeutycznym [556]. Optymalizacja dawkowania warfaryny nie opiera się na zmianie przyjmowanych dawek dobowych, ale na zmianie dawki przyjętej w danym tygodniu
Skróty: INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany

OPTIMALIZACJA DAWKOWANIA ANTAGONISTÓW WITAMINY K

Aspekty dotyczące optymalizacji dawkowania VKA omówiono w Materiale dodatkowym *online*. Jeden z możliwych algorytmów optymalizacji dawkowania VKA, zaczerpnięty z badania RE-LY (grupa leczona warfaryną) [556], przedstawiono w tabeli 15.

MATERIAŁY DODATKOWE

Materiały dodatkowe dostępne są *online* na stronie internetowej „Europe”.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania Komitetowi Naukowemu EHRA w składzie: Dr Nikolaos Dagres, Prof. Thomas Deneke, Prof. Arthur Wilde, Prof. Frank R. Heinzel, Prof. Christian Meyer, Prof. Lucas Boersma, Prof. Radosław Lenarczyk, Prof. Luigi Di Biase, Dr Elena Arbelo, Dr Avi Sabbag, Prof. Pierre Jais, Prof. Milos Taborsky oraz Prof. Markus Stuhlinger.

Finansowanie

Niniejszy artykuł i towarzyszące mu materiały dodatkowe (zestaw slajdów, strona internetowa, broszura oraz „Informacja o leczeniu przeciwkrzepliwym”) zostały opracowane przez Europejskie Stowarzyszenie Zaburzeń Rytmu Serca oraz na jego wyłączną odpowiedzialność, przy wsparciu finansowym w postaci nieograniczonego grantu edukacyjnego od firm Bayer Pharma AG, Bristol-Myers Squibb i Pfizer, a także Daiichi-Sankyo Europe GmbH.

Konflikt interesów: JS pobierał wynagrodzenie jako konsultant i/lub wykładowca od firm Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Medscape, Medtronic, Merck/MSD, Novartis, Portola, Roche Diagnostics, Pfizer, Portola, Saja, Servier, oraz WebMD. Zgłasza również prawo współwłasności do firmy CorXL. JS uzyskał wsparcie finansowe w postaci grantów za pośrednictwem swojej instytucji od firm Abbott, Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo oraz Medtronic. RC pobierał wynagrodzenie jako wykładowca od firm Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo oraz Pfizer. MA pobierał wynagrodzenie na mocy umów zawartych jako osoba fizyczna z firmami Bayer, Biosense Webster, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo oraz Pfizer, jak również wynagrodzenie za pośrednictwem swojego ośrodka macierzystego od firm Abbott, Bayer, Berlin-Chemie, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Novartis, Medtronic, Pfizer oraz Sanofi Aventis. KGH otrzymał grant badawczy przyznany przez firmę Bayer oraz pobierał wynagrodzenie jako wykładowca/doradca od firm Abbott, AstraZeneca, Bayer, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Daiichi-Sankyo, Edwards Lifesciences, Medtronic, Pfizer, Premier Research, oraz W. L. Gore & Associates. JO pobierał wynagrodzenie za pośrednictwem swojego ośrodka macierzystego od firm Alexion, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Pfizer, Roche Diagnostics oraz Sanofi. HR pobierał wynagrodzenie na mocy umów zawartych jako osoba fizyczna z firmami Daiichi, Pfizer, MedUpdate, DiaPlan, NeoVasc, Pluristem, NovoNordisk oraz Corvia. Otrzymał ponadto granty badawcze od firm Pluristem, BMS, Pfizer, Bard oraz Biotronik. NR pobierał wynagrodzenie na mocy umów zawartych jako osoba fizyczna z firmami Bristol-Myers Squibb i Pfizer. PS pobierał za pośrednictwem swojego ośrodka macierzystego

niewielkie wynagrodzenia jako wykładowca i/lub doradca od firm Daiichi-Sankyo, Boehringer Ing, BMS/Pfizer, Bayer oraz AstraZeneca. Jest również współbeneficjentem jako kierownik katedry Uniwersytetu w Leuven sponsorowanej przez firmę Bayer. TV pobierał honoraria z tytułu zasiadania w panelach doradczych, konsultacji oraz jako wykładowca od firm Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Sanofi Aventis oraz Leo Pharma. TP współpracował z firmami Bayer i Pfizer w roli konsultanta (bez wynagrodzenia). AJC pobierał wynagrodzenie na mocy umów zawartych jako osoba fizyczna z firmami Bayer, Daiichi-Sankyo oraz Pfizer/BMS. HH pobierał pomniejsze wynagrodzenia na mocy umów zawartych jako osoba fizyczna z firmami BMS, Pfizer, Biotronik and Daiichi-Sankyo, otrzymał bezwarunkowe wsparcie badawcze za pośrednictwem Uniwersytetu w Antwerpii lub Uniwersytetu w Hasselt od firm Bayer, Daiichi-Sankyo, Boehringer-Ingelheim, Bracco Imaging Europe, Medtronic, Boston-Scientific, Biotronik oraz St. Jude Medical. PC, LD oraz VRS nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: [32860505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/).
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019; 140(2): e125–e151, doi: [10.1161/CIR.0000000000000665](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665), indexed in Pubmed: [30686041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686041/).
- Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, et al. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018; 34(11): 1371–1392, doi: [10.1016/j.cjca.2018.08.026](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.08.026), indexed in Pubmed: [30404743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30404743/).
- Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2017; 33(4): 345–367, doi: [10.1016/j.joa.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.05.004), indexed in Pubmed: [28765771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28765771/).
- Barnes GD, Ageno W, Ansell J, et al. 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(6): 1154–1156, doi: [10.1111/jth.12969](https://doi.org/10.1111/jth.12969), indexed in Pubmed: [25880598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880598/).
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921): 955–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0), indexed in Pubmed: [24315724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315724/).
- Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J*. 2011; 32(16): 1968–1976a, doi: [10.1093/eurheartj/ehr052](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr052), indexed in Pubmed: [21421599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421599/).
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. 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(5): 625–651, doi: [10.1093/europace/eut083](https://doi.org/10.1093/europace/eut083), indexed in Pubmed: [23625942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625942/).

9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, 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(10): 1467–1507, doi: [10.1093/europace/euv309](#), indexed in Pubmed: [26324838](#).
10. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39(16): 1330–1393, doi: [10.1093/eurheartj/ehy136](#), indexed in Pubmed: [29562325](#).
- 10a. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018; 20(8): 1231–1242, doi: [10.1093/europace/euy054](#), indexed in Pubmed: [29562331](#).
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016; 18(11): 1609–1678, doi: [10.1093/europace/euw295](#), indexed in Pubmed: [27567465](#).
12. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. 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(11): 1757–1758, doi: [10.1093/europace/eux240](#), indexed in Pubmed: [29096024](#).
13. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(36): 2739–2791, doi: [10.1093/eurheartj/ehx391](#), indexed in Pubmed: [28886619](#).
14. De Caterina R, Camm AJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation accompanying mitral stenosis: the concept for a trial. *Europace*. 2016; 18(1): 6–11, doi: [10.1093/europace/euv288](#), indexed in Pubmed: [26450845](#).
15. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013; 369(13): 1206–1214, doi: [10.1056/NEJMoa1300615](#), indexed in Pubmed: [23991661](#).
16. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Schonhofen IS, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with mechanical heart valves: open-label, proof-of-concept trial-the RIWA study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021; 21(3): 363–371, doi: [10.1007/s40256-020-00449-3](#), indexed in Pubmed: [33150497](#).
17. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. 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(8): 624–632, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807](#), indexed in Pubmed: [26106009](#).
18. Ezekowitz M, Nagarakanti R, Noack H, et al. 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(8): 589–598, doi: [10.1161/circulationaha.115.020950](#).
19. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. 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(47): 3377–3385, doi: [10.1093/eurheartj/ehu305](#), indexed in Pubmed: [25148838](#).
20. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11): 1372–1382, doi: [10.1016/j.jacc.2016.12.031](#), indexed in Pubmed: [28302288](#).
21. Pan KL, Singer DE, Oviagele B, et al. Effects of non-vitamin 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(7): e005835, doi: [10.1161/JAHA.117.005835](#), indexed in Pubmed: [28720644](#).
22. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11): 1363–1371, doi: [10.1016/j.jacc.2016.12.038](#), indexed in Pubmed: [28302287](#).
23. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, et al. 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.02.005](#), indexed in Pubmed: [26896618](#).
24. Guimarães H, Lopes R, Silva Pd, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med*. 2020; 383(22): 2117–2126, doi: [10.1056/nejmoa2029603](#), indexed in Pubmed: [33196155](#).
25. Nijenhuis V, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1696–1707, doi: [10.1056/nejmoa1915152](#), indexed in Pubmed: [32223116](#).
26. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(1): 66–74, doi: [10.1016/j.jcin.2016.10.023](#), indexed in Pubmed: [27916486](#).
27. Kawashima H, Watanabe Y, Hioki H, et al. OCEAN-TAVI Investigator. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation after TAVR. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13(22): 2587–2597, doi: [10.1016/j.jcin.2020.09.013](#), indexed in Pubmed: [33129818](#).
28. Collet JP, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: the randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J*. 2018; 200: 44–50, doi: [10.1016/j.ahj.2018.03.008](#), indexed in Pubmed: [29898848](#).
29. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Valgimigli M, et al. Edoxaban versus standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone transcatheter aortic valve implantation in atrial fibrillation-rationale and design of the ENVISAGE-TAVI AF trial. *Am Heart J*. 2018; 205: 63–69, doi: [10.1016/j.ahj.2018.07.006](#), indexed in Pubmed: [30172099](#).
30. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020; 382(2): 120–129, doi: [10.1056/NEJMoa1911425](#), indexed in Pubmed: [31733180](#).
31. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2017; 136(25): 2420–2436, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267](#), indexed in Pubmed: [28916640](#).
32. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, et al. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a review. *Heart Rhythm*. 2021; 18(2): 297–302, doi: [10.1016/j.hrthm.2020.09.018](#), indexed in Pubmed: [33022393](#).
33. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, et al. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(25): 3020–3021, doi: [10.1016/j.jacc.2016.04.026](#), indexed in Pubmed: [27339501](#).
34. Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; 248: 232–238, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.08.010](#), indexed in Pubmed: [28811092](#).
35. Jung H, Yang PS, Jang E, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest*. 2019; 155(2): 354–363, doi: [10.1016/j.chest.2018.11.009](#), indexed in Pubmed: [30472021](#).
36. Lee HJ, Kim HK, Jung JH, et al. Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2019; 50(9): 2582–2586, doi: [10.1161/STROKEAHA.119.026048](#), indexed in Pubmed: [31340730](#).
37. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(4): 740–747, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212](#), indexed in Pubmed: [23723250](#).

38. McMurray JJV, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. 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(3): 451–460, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143](#), indexed in Pubmed: [23575255](#).
39. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, et al. 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(9): 1153–1161, doi: [10.1002/ehf.595](#), indexed in Pubmed: [27349698](#).
40. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020; 7(1): e18–e27, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30219-4](#), indexed in Pubmed: [31699660](#).
41. Brandão L, Albisetti M, Halton J, et al. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood*. 2020; 135(7): 491–504, doi: [10.1182/blood.2019000998](#), indexed in Pubmed: [31805182](#).
42. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018; 132(13): 1365–1371, doi: [10.1182/blood-2018-04-848333](#), indexed in Pubmed: [30002145](#).
43. Chan YH, Chao TF, Lee HF, et al. Impacts of different renal function estimation formulas on dosing of DOACs and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(15): 1808–1810, doi: [10.1016/j.jacc.2020.08.025](#), indexed in Pubmed: [33032742](#).
44. Kirchhof P, Haas S, Amarenco P, et al. XANTUS Investigators*. Impact of modifiable bleeding risk factors on major bleeding in patients with atrial fibrillation anticoagulated with rivaroxaban. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(5): e009530, doi: [10.1161/JAHA.118.009530](#), indexed in Pubmed: [32079476](#).
45. Guo Y, Lane DA, Chen Y, et al. mAF-App II Trial investigators. Regular bleeding risk assessment associated with reduction in bleeding outcomes: the mAF-II randomized trial. *Am J Med*. 2020; 133(10): 1195–1202.e2, doi: [10.1016/j.amjmed.2020.03.019](#), indexed in Pubmed: [32289310](#).
46. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883–891, doi: [10.1056/NEJMoa1009638](#), indexed in Pubmed: [21830957](#).
47. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981–992, doi: [10.1056/nejmoa1107039](#), indexed in Pubmed: [21870978](#).
48. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/NEJMoa0905561](#), indexed in Pubmed: [19717844](#).
49. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22): 2093–2104, doi: [10.1056/NEJMoa1310907](#), indexed in Pubmed: [24251359](#).
50. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(6): e003725, doi: [10.1161/JAHA.116.003725](#), indexed in Pubmed: [27412905](#).
51. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. GARFIELD-AF, ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017; 194: 132–140, doi: [10.1016/j.ahj.2017.08.011](#), indexed in Pubmed: [29223431](#).
52. Cowan JC, Wu J, Hall M, et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018; 39(32): 2975–2983, doi: [10.1093/eurheartj/ehy411](#), indexed in Pubmed: [29982405](#).
53. Forslund T, Komen JJ, Andersen M, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2018; 49(9): 2122–2128, doi: [10.1161/STROKEAHA.118.021990](#), indexed in Pubmed: [30354995](#).
54. Lee SR, Choi EK, Kwon S, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in relation to temporal changes in their use. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020; 13(3): e005894, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005894](#), indexed in Pubmed: [32160790](#).
55. Lee SR, Choi EK, Kwon S, et al. Effectiveness and safety of contemporary oral anticoagulants among asians with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2019; 50(8): 2245–2249, doi: [10.1161/STROKEAHA.119.025536](#), indexed in Pubmed: [31208303](#).
56. Haas S, Camm AJ, Bassand JP, et al. GARFIELD-AF Investigators. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF. *Am Heart J*. 2019; 213: 35–46, doi: [10.1016/j.ahj.2019.03.013](#), indexed in Pubmed: [31128503](#).
57. Maura G, Billionnet C, Drouin J, et al. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016. *BMJ Open*. 2019; 9(4): e026645, doi: [10.1136/bmjopen-2018-026645](#), indexed in Pubmed: [31005934](#).
58. Mazurek M, Halperin JL, Huisman MV, et al. Antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in relation to patient age: the GLORIA-AF registry programme. *Europace*. 2020; 22(1): 47–57, doi: [10.1093/europace/euz278](#), indexed in Pubmed: [31651951](#).
59. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018; 49(12): 2933–2944, doi: [10.1161/STROKEAHA.118.020232](#), indexed in Pubmed: [30571400](#).
60. Hess PL, Kim S, Fonarow GC, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Patients and Investigators. Absence of oral anticoagulation and subsequent outcomes among outpatients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2017; 130(4): 449–456, doi: [10.1016/j.amjmed.2016.11.001](#), indexed in Pubmed: [27888051](#).
61. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(24): 2597–2604, doi: [10.1016/j.jacc.2016.09.966](#), indexed in Pubmed: [27978942](#).
62. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(4): e007633, doi: [10.1161/JAHA.117.007633](#), indexed in Pubmed: [29453305](#).
63. Xing LY, Barcella CA, Sindet-Pedersen C, et al. Dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study. *Thromb Res*. 2019; 178: 101–109, doi: [10.1016/j.thromres.2019.04.007](#), indexed in Pubmed: [31004965](#).
64. Amarenco P, Haas S, Hess S, et al. Outcomes associated with non-recommended dosing of rivaroxaban: results from the XANTUS study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019; 5(2): 70–79, doi: [10.1093/ehjcvp/pvy041](#), indexed in Pubmed: [30423165](#).
65. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Vora P, et al. Appropriateness of initial dose of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation in the UK. *BMJ Open*. 2019; 9(9): e031341, doi: [10.1136/bmjopen-2019-031341](#), indexed in Pubmed: [31542760](#).
66. Chan YH, Chao TF, Chen SW, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and clinical outcomes in Asian patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2020; 17(12): 2102–2110, doi: [10.1016/j.hrthm.2020.07.022](#), indexed in Pubmed: [32702416](#).
67. Yu HT, Yang PS, Jang E, et al. Label adherence of direct oral anticoagulants dosing and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(12): e014177, doi: [10.1161/JAHA.119.014177](#), indexed in Pubmed: [32495677](#).
68. Lee SoR, Lee YS, Park JiS, et al. Label adherence for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in a prospective cohort of asian patients with atrial fibrillation. *Yonsei Med J*. 2019; 60(3): 277–284, doi: [10.3349/ymj.2019.60.3.277](#), indexed in Pubmed: [30799590](#).
69. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial.

- J Am Heart Assoc. 2016; 5(5): e003432, doi: [10.1161/JAHA.116.003432](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003432), indexed in Pubmed: [27207971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207971/).
70. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(11): 1169–1178, doi: [10.1016/j.jacc.2016.06.034](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.034), indexed in Pubmed: [27609678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609678/).
 71. Chao TF, Chiang CE, Lin YJ, et al. Evolving changes of the use of oral anticoagulants and outcomes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in taiwan. *Circulation*. 2018; 138(14): 1485–1487, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036046](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036046), indexed in Pubmed: [30354355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354355/).
 72. Moudallel S, van den Bemt BJF, Zwicker H, et al. Association of conflicting information from healthcare providers and poor shared decision making with suboptimal adherence in direct oral anticoagulant treatment: a cross-sectional study in patients with atrial fibrillation. *Patient Educ Couns*. 2021; 104(1): 155–162, doi: [10.1016/j.pec.2020.06.016](https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.06.016), indexed in Pubmed: [32622691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622691/).
 73. Rush KL, Burton L, Schaab K, et al. The impact of nurse-led atrial fibrillation clinics on patient and healthcare outcomes: a systematic mixed studies review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019; 18(7): 526–533, doi: [10.1177/1474515119845198](https://doi.org/10.1177/1474515119845198), indexed in Pubmed: [31046431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046431/).
 74. Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, et al. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol*. 2018; 41(6): 855–861, doi: [10.1002/clc.122971](https://doi.org/10.1002/clc.122971), indexed in Pubmed: [29696664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696664/).
 75. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 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 Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39(3): 213–260, doi: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419), indexed in Pubmed: [28886622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886622/).
 76. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 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(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/).
 77. Undas A, Drabik L, Potpara T. Bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: practical considerations. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130(1): 47–58, doi: [10.20452/pamw.15136](https://doi.org/10.20452/pamw.15136), indexed in Pubmed: [31933483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31933483/).
 78. Moayyedi P, Eikelboom J, Bosch J, et al. Pantoprazole to prevent gastro-duodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019; 157(2): 403–412.e5, doi: [10.1053/j.gastro.2019.04.041](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041), indexed in Pubmed: [31054846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054846/).
 79. Chan EW, Lau WCY, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015; 149(3): 586–595.e3, doi: [10.1053/j.gastro.2015.05.002](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002), indexed in Pubmed: [25960019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25960019/).
 80. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA*. 2018; 320(21): 2221–2230, doi: [10.1001/jama.2018.17242](https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242), indexed in Pubmed: [30512099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30512099/).
 81. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. SIF-AIGO-FIMMG Group, Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. 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(1): 179, doi: [10.1186/s12916-016-0718-z](https://doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z), indexed in Pubmed: [27825371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825371/).
 82. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2016; 151(6): 1105–1112.e10, doi: [10.1053/j.gastro.2016.08.054](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.054), indexed in Pubmed: [27639805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639805/).
 83. Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res*. 2015; 136(6): 1074–1081, doi: [10.1016/j.thromres.2015.10.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.016), indexed in Pubmed: [26508464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508464/).
 84. Shields AM, Lip GYH. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2015; 278(1): 1–18, doi: [10.1111/joim.12360](https://doi.org/10.1111/joim.12360), indexed in Pubmed: [25758241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758241/).
 85. Okumura K, Hori M, Tanahashi N, et al. Special considerations for therapeutic choice of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2017; 40(2): 126–131, doi: [10.1002/clc.22596](https://doi.org/10.1002/clc.22596), indexed in Pubmed: [27716968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716968/).
 86. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anti-coagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017; 38(12): 852–859, doi: [10.1093/eurheartj/ehv643](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv643), indexed in Pubmed: [26848149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848149/).
 87. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anti-coagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017; 38(12): 860–868, doi: [10.1093/eurheartj/ehw069](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069), indexed in Pubmed: [26848150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848150/).
 88. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Lavie CJ. Should atrial fibrillation be considered a cardiovascular risk factor for a worse prognosis in COVID-19 patients? *Eur Heart J*. 2020; 41(32): 3092–3093, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa509](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa509), indexed in Pubmed: [32688380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32688380/).
 89. Bae S, Kim SR, Kim MN, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021; 107(5): 373–380, doi: [10.1136/heartjnl-2020-317901](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317901), indexed in Pubmed: [33334865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334865/).
 90. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and the risk of 30-day incident thromboembolic events, and mortality in adults ≥ 50 years with COVID-19. *J Arrhythm*. 2021; 37(1): 231–237, doi: [10.1002/joa3.12458](https://doi.org/10.1002/joa3.12458), indexed in Pubmed: [33664908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664908/).
 91. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(16): 1815–1826, doi: [10.1016/j.jacc.2020.08.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041), indexed in Pubmed: [32860872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860872/).
 92. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> (30.08.2020).
 93. Gnath MJ, Buethorn U, Muenster U, et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 338(1): 372–380, doi: [10.1124/jpet.111.180240](https://doi.org/10.1124/jpet.111.180240), indexed in Pubmed: [21515813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21515813/).
 94. 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(3): 455–466, doi: [10.1111/bcp.12075](https://doi.org/10.1111/bcp.12075), indexed in Pubmed: [23305158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305158/).
 95. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(3): 448–458, doi: [10.1124/dmd.109.029694](https://doi.org/10.1124/dmd.109.029694), indexed in Pubmed: [19940026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940026/).
 96. LaHaye SA, Gibbens SL, Ball DG, et al. A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33(17): 2163–2171, doi: [10.1093/eurheartj/ehs167](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs167), indexed in Pubmed: [22752615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752615/).
 97. Reilly P, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(4): 321–328, doi: [10.1016/j.jacc.2013.07.104](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104), indexed in Pubmed: [24076487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24076487/).
 98. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015; 385(9984): 2288–2295, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61943-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61943-7), indexed in Pubmed: [25769361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25769361/).
 99. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014; 111(5): 933–942, doi: [10.1160/TH13-09-0734](https://doi.org/10.1160/TH13-09-0734), indexed in Pubmed: [24326736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24326736/).

100. Steffel J, Ruff CT, Yin O, et al. Randomized, double-blind comparison of half-dose versus full-dose edoxaban in 14,014 patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(9): 1197–1207, doi: [10.1016/j.jacc.2020.12.053](#), indexed in Pubmed: [33663737](#).
101. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation — the J-ROCKET AF study. *Circ J*. 2012; 76(9): 2104–2111, doi: [10.1253/circj.cj-12-0454](#), indexed in Pubmed: [22664783](#).
102. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020; 383(18): 1735–1745, doi: [10.1056/nejmoa2012883](#), indexed in Pubmed: [32865374](#).
103. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al. 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(6): 673–681, doi: [10.1001/jamacardio.2016.1829](#), indexed in Pubmed: [27463942](#).
104. Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G, et al. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45(4): 543–549, doi: [10.1007/s11239-018-1643-0](#), indexed in Pubmed: [29532414](#).
105. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, et al. 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(5): 549–558, doi: [10.1177/0091270006286904](#), indexed in Pubmed: [16638738](#).
106. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36(2): 386–399, doi: [10.1124/dmd.107.019083](#), indexed in Pubmed: [18006647](#).
107. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47(5): 285–295, doi: [10.2165/00003088-200847050-00001](#), indexed in Pubmed: [18399711](#).
108. Mendell J, Tachibana M, Shi M, et al. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51(5): 687–694, doi: [10.1177/0091270010370974](#), indexed in Pubmed: [20534818](#).
109. Upreti VV, Song Y, Wang J, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol*. 2013; 5: 59–66, doi: [10.2147/CPAA.S41999](#), indexed in Pubmed: [23637566](#).
110. Song Y, Chang M, Suzuki A, et al. Evaluation of crushed tablet for oral administration and the effect of food on apixaban pharmacokinetics in healthy adults. *Clin Ther*. 2016; 38(7): 1674–1685.e1, doi: [10.1016/j.clinthera.2016.05.004](#), indexed in Pubmed: [27292282](#).
111. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ, et al. 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(2): 221–228, doi: [10.1007/s40262-017-0554-0](#), indexed in Pubmed: [28512699](#).
112. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, et al. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014; 3(4): 321–327, doi: [10.1002/cpdd.123](#), indexed in Pubmed: [27128839](#).
113. Odell K, Costello J. Safety of apixaban administered via nasogastric tube. *Cardiology*. 2019; 142(1): 39, doi: [10.1159/000495577](#), indexed in Pubmed: [30982047](#).
114. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013; 127(5): 634–640, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386](#), indexed in Pubmed: [23271794](#).
115. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(1): 9–19, doi: [10.1056/NEJMoa1112277](#), indexed in Pubmed: [22077192](#).
116. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. APPRAISE Steering Committee and Investigators. 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(22): 2877–2885, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832139](#), indexed in Pubmed: [19470889](#).
117. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. 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(9): 1386–1398, doi: [10.2215/CJN.01860217](#), indexed in Pubmed: [28798221](#).
118. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. ATRIA Study Investigators. 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(10): 1363–1369, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082](#), indexed in Pubmed: [19255343](#).
119. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010; 159(6): 1102–1107, doi: [10.1016/j.ahj.2010.03.027](#), indexed in Pubmed: [20569726](#).
120. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009; 158(4): 629–636, doi: [10.1016/j.ahj.2009.06.031](#), indexed in Pubmed: [19781424](#).
121. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(4): 705–711, doi: [10.1681/ASN.2007111207](#), indexed in Pubmed: [19092127](#).
122. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *Eur Heart J*. 2012; 33(22): 2766–2768, doi: [10.1093/eurheartj/ehs267](#), indexed in Pubmed: [22933566](#).
123. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Circulation*. 2020; 141(17): 1384–1392, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059](#), indexed in Pubmed: [32160801](#).
124. Weir MR, Ashton V, Moore KT, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV–V chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2020; 223: 3–11, doi: [10.1016/j.ahj.2020.01.010](#), indexed in Pubmed: [32112872](#).
125. Hanni C, Petrovitch E, Ali M, et al. Outcomes associated with apixaban vs warfarin in patients with renal dysfunction. *Blood Adv*. 2020; 4(11): 2366–2371, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000972](#), indexed in Pubmed: [32463871](#).
126. Fazio G, Dentamaro I, Gambacurta R, et al. Safety of edoxaban 30 mg in elderly patients with severe renal impairment. *Clin Drug Investig*. 2018; 38(11): 1023–1030, doi: [10.1007/s40261-018-0693-6](#), indexed in Pubmed: [30191509](#).
127. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. 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(22): 2821–2830, doi: [10.1093/eurheartj/ehs274](#), indexed in Pubmed: [22933567](#).
128. Fanaroff AC, Steffel J, Alexander JH, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining ‘real-world data’ within the broader data universe. *Eur Heart J*. 2018; 39(32): 2932–2941, doi: [10.1093/eurheartj/ehy236](#), indexed in Pubmed: [29688403](#).
129. Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; 367(7): 625–635, doi: [10.1056/NEJMoa1105594](#), indexed in Pubmed: [22894575](#).
130. Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, et al. 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(23): 2471–2482, doi: [10.1016/j.jacc.2014.09.051](#), indexed in Pubmed: [25500231](#).

131. Friberg L, Benson L, Lip GYH. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2015; 36(5): 297–306, doi: [10.1093/eurheartj/ehu139](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu139), indexed in Pubmed: [24722803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722803/).
132. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014; 129(11): 1196–1203, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777), indexed in Pubmed: [24452752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24452752/).
133. Pokorney SD, Black-Maier E, Piccini JP, et al. Oral anticoagulation and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(11): 1299–1308, doi: [10.1016/j.jacc.2020.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.019), indexed in Pubmed: [32192656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192656/).
134. Kuno T, Takagi H, Ando T, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term dialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(3): 273–285, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.059), indexed in Pubmed: [31976865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976865/).
135. Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron*. 2015; 129(3): 197–201, doi: [10.1159/000371449](https://doi.org/10.1159/000371449), indexed in Pubmed: [25720849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25720849/).
136. Mavrakas T, Samer C, Nessim S, et al. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 28(7): 2241–2248, doi: [10.1681/asn.2016090980](https://doi.org/10.1681/asn.2016090980), indexed in Pubmed: [28302754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302754/).
137. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, et al. Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J*. 2015; 79(7): 1486–1495, doi: [10.1253/circj.CJ-14-0942](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0942), indexed in Pubmed: [25925842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925842/).
138. De Vriese AnS, Caluwé R, Baillieu E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(1): 91–98, doi: [10.1053/j.ajkd.2015.01.022](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.022), indexed in Pubmed: [25804678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25804678/).
139. Dias C, Moore KT, Murphy J, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2016; 43(4): 229–236, doi: [10.1159/000445328](https://doi.org/10.1159/000445328), indexed in Pubmed: [27100875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100875/).
140. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015; 131(11): 972–979, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113), indexed in Pubmed: [25595139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595139/).
141. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*. 2018; 52(11): 1078–1084, doi: [10.1177/1060028018781853](https://doi.org/10.1177/1060028018781853), indexed in Pubmed: [29871510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871510/).
142. Siontis KC, Zhang X, Schaubel DE, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018; 138(15): 1519–1529, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418), indexed in Pubmed: [29954737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954737/).
143. Miao B, Sood N, Bunz TJ, et al. Rivaroxaban versus apixaban in non-valvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease or receiving dialysis. *Eur J Haematol*. 2020; 104(4): 328–335, doi: [10.1111/ejh.13383](https://doi.org/10.1111/ejh.13383), indexed in Pubmed: [31925840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31925840/).
144. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 2018; 8(9): e022690, doi: [10.1136/bmjopen-2018-022690](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022690), indexed in Pubmed: [30206088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206088/).
145. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in Patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(24): 2888–2899, doi: [10.1016/j.jacc.2016.02.082](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.082), indexed in Pubmed: [27311528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311528/).
146. Reinecke H, Engelbertz C, Schäbitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke*. 2013; 44(10): 2935–2941, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.001701](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001701), indexed in Pubmed: [24008579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24008579/).
147. Douxfils J, Agno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(2): 209–219, doi: [10.1111/jth.13912](https://doi.org/10.1111/jth.13912), indexed in Pubmed: [29193737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193737/).
148. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. 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(6): 956–966, doi: [10.1016/j.thromres.2012.09.004](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.09.004), indexed in Pubmed: [23006523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006523/).
149. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2012; 107(5): 985–997, doi: [10.1160/TH11-11-0804](https://doi.org/10.1160/TH11-11-0804), indexed in Pubmed: [22438031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438031/).
150. van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med*. 2012; 125(4): 417–420, doi: [10.1016/j.amjmed.2011.10.017](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.10.017), indexed in Pubmed: [22306274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22306274/).
151. Harenberg J, Schreiner R, Hetjens S, et al. Detecting anti-IIa and anti-Xa direct oral anticoagulant (DOAC) agents in urine using a DOAC dipstick. *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45(3): 275–284, doi: [10.1055/s-0038-1668098](https://doi.org/10.1055/s-0038-1668098), indexed in Pubmed: [30134449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134449/).
152. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017; 3(1): 42–47, doi: [10.1093/ehjcvp/pvw032](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw032), indexed in Pubmed: [28025213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28025213/).
153. Altman R, Gonzalez CD. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs. *Thromb J*. 2014; 12(1): 7, doi: [10.1186/1477-9560-12-7](https://doi.org/10.1186/1477-9560-12-7), indexed in Pubmed: [24656069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656069/).
154. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(11): 1128–1139, doi: [10.1016/j.jacc.2014.05.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.065), indexed in Pubmed: [25212648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212648/).
155. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(4): 756–760, doi: [10.1111/jth.12149](https://doi.org/10.1111/jth.12149), indexed in Pubmed: [23347120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347120/).
156. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018; 118(3): 437–450, doi: [10.1055/s-0038-1627480](https://doi.org/10.1055/s-0038-1627480), indexed in Pubmed: [29433148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433148/).
157. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2013; 110(2): 283–294, doi: [10.1160/TH12-12-0898](https://doi.org/10.1160/TH12-12-0898), indexed in Pubmed: [23765180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23765180/).
158. Patel JP, Byrne RA, Patel RK, et al. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*. 2019; 184(6): 912–924, doi: [10.1111/bjh.15756](https://doi.org/10.1111/bjh.15756), indexed in Pubmed: [30697708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697708/).
159. Favaloro EJ, Lippi G. Interference of direct oral anticoagulants in haemostasis assays: high potential for diagnostic false positives and false negatives. *Blood Transfus*. 2017; 15(6): 491–494, doi: [10.2450/2017.0301-16](https://doi.org/10.2450/2017.0301-16), indexed in Pubmed: [28287385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28287385/).
160. Jacquemin M, Toelen J, Feyen L, et al. The adsorption of dabigatran is as efficient as addition of idarucizumab to neutralize the drug in routine coagulation assays. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40(4): 442–447, doi: [10.1111/ijlh.12807](https://doi.org/10.1111/ijlh.12807), indexed in Pubmed: [29573340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573340/).
161. Favresse J, Lardinois B, Sabor L, et al. Evaluation of the DOAC-stop® procedure to overcome the effect of DOACs on several thrombophilia screening tests. *TH Open*. 2018; 2(2): e202–e209, doi: [10.1055/s-0038-1657785](https://doi.org/10.1055/s-0038-1657785), indexed in Pubmed: [31249943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249943/).
162. Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017; 38(31): 2431–2439, doi: [10.1093/eurheartj/ehx403](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx403), indexed in Pubmed: [28821169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821169/).
163. Suzuki S, Yamashita T, Akao M, et al. J-ELD AF investigators. Clinical implications of assessment of apixaban levels in elderly atrial fibrillation patients: J-ELD AF registry sub-cohort analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020; 76(8): 1111–1124, doi: [10.1007/s00228-020-02896-y](https://doi.org/10.1007/s00228-020-02896-y), indexed in Pubmed: [32451850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32451850/).

164. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J, et al. Laboratory monitoring of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(5): 566–574, doi: [10.1001/jamacardio.2017.0364](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0364), indexed in Pubmed: 28355459.
165. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. 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(20): 2141–2147, doi: [10.1016/j.jacc.2014.02.549](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.549), indexed in Pubmed: 24657685.
166. Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. 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(28): 1873–1880, doi: [10.1093/eurheartj/ehu083](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu083), indexed in Pubmed: 24658769.
167. Majeed A, Hwang HG, Connolly S, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation.* 2013; 128(21): 2325–2332, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332), indexed in Pubmed: 24081972.
168. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Am J Med.* 2016; 129(8): 850–857.e2, doi: [10.1016/j.amjmed.2016.02.028](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.028), indexed in Pubmed: 26994510.
169. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, et al. Characteristics of symptomatic intracerebral hemorrhage in patient receiving direct oral anticoagulants: comparison with warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27(5): 1338–1342, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020), indexed in Pubmed: 29397310.
170. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. 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(21): 2363–2372, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747), indexed in Pubmed: 21576658.
171. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), phase II trial. *Ann Intern Med.* 1991; 115(4): 256–265, doi: [10.7326/0003-4819-115-4-256](https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-4-256), indexed in Pubmed: 1906692.
172. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(4): 692–694, doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x), indexed in Pubmed: 15842354.
173. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329(10): 673–682, doi: [10.1056/NEJM199309023291001](https://doi.org/10.1056/NEJM199309023291001), indexed in Pubmed: 8204123.
174. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(5): 594–622, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053), indexed in Pubmed: 32680646.
175. Lee SB, Manno EM, Layton KF, et al. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology.* 2006; 67(7): 1272–1274, doi: [10.1212/01.wnl.00000238104.75563.2f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.00000238104.75563.2f), indexed in Pubmed: 17030765.
176. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Canadian PCC Registry (CanPro) Investigators. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke.* 2012; 43(7): 1812–1817, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.652065](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.652065), indexed in Pubmed: 22556194.
177. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(1): 202–204, doi: [10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x), indexed in Pubmed: 19878532.
178. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015(1): 117–124, doi: [10.1182/asheducation-2015.1.117](https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.117), indexed in Pubmed: 26637710.
179. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016; 375(12): 1131–1141, doi: [10.1056/NEJMoa1607887](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887), indexed in Pubmed: 27573206.
180. Enriquez A, Lip GYH, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace.* 2016; 18(7): 955–964, doi: [10.1093/europace/euv030](https://doi.org/10.1093/europace/euv030), indexed in Pubmed: 25816811.
181. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017; 377(5): 431–441, doi: [10.1056/NEJMoa1707278](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278), indexed in Pubmed: 28693366.
182. Fanikis J, Murwin D, Gruenenfelder F, et al. Global use of idarucizumab in clinical practice: outcomes of the RE-VECTO surveillance program. *Thromb Haemost.* 2020; 120(1): 27–35, doi: [10.1055/s-0039-1695771](https://doi.org/10.1055/s-0039-1695771), indexed in Pubmed: 31470445.
183. European Medicines Agency ISOPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_en (31.10.2020).
184. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. 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(4): 259–268, doi: [10.2165/11318170-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11318170-000000000-00000), indexed in Pubmed: 20214409.
185. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2019; 380(14): 1326–1335, doi: [10.1056/NEJMoa1814051](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051), indexed in Pubmed: 30730782.
186. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014; 124(6): 955–962, doi: [10.1182/blood-2014-03-563577](https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563577), indexed in Pubmed: 24859362.
187. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. RE-LY Investigators. 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(3): 343–348, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464), indexed in Pubmed: 22700854.
188. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke.* 2011; 42(12): 3594–3599, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.624650](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.624650), indexed in Pubmed: 21998060.
189. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(9): 1841–1848, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04859.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04859.x), indexed in Pubmed: 22812619.
190. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology.* 2012; 116(1): 94–102, doi: [10.1097/ALN.0b013e318238c036](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238c036), indexed in Pubmed: 22042412.
191. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015; 131(1): 82–90, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445), indexed in Pubmed: 25403645.
192. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011; 124(14): 1573–1579, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017), indexed in Pubmed: 21900088.
193. Song Y, Wang Z, Perlstein I, et al. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(11): 2125–2137, doi: [10.1111/jth.13815](https://doi.org/10.1111/jth.13815), indexed in Pubmed: 28846831.
194. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. 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(9): 1428–1436, doi: [10.1111/jth.12599](https://doi.org/10.1111/jth.12599), indexed in Pubmed: 24811969.

195. Albaladejo P, Samama CM, Sié P, et al. GIHP-NACO Study Group. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology*. 2017; 127(1): 111–120, doi: [10.1097/ALN.0000000000001631](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001631), indexed in Pubmed: [28410272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410272/).
196. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017; 130(15): 1706–1712, doi: [10.1182/blood-2017-05-782060](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782060), indexed in Pubmed: [28835439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835439/).
197. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Study Investigators. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2018; 118(5): 842–851, doi: [10.1055/s-0038-1636541](https://doi.org/10.1055/s-0038-1636541), indexed in Pubmed: [29564837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564837/).
198. Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D, et al. Bleeding Effectuated by Direct Oral Anticoagulants (BLED-AC) Study Group. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest*. 2017; 152(1): 81–91, doi: [10.1016/j.chest.2017.02.009](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.009), indexed in Pubmed: [28219635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219635/).
199. Zada I, Wang S, Akerman M, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of direct oral anticoagulants. *J Intensive Care Med*. 2021; 36(1): 58–62, doi: [10.1177/0885066619882909](https://doi.org/10.1177/0885066619882909), indexed in Pubmed: [31746285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746285/).
200. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. RETRACE II (German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage II) Investigators. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018; 83(1): 186–196, doi: [10.1002/ana.25134](https://doi.org/10.1002/ana.25134), indexed in Pubmed: [29314216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314216/).
201. Frontera JA, Bhatt P, Lalchan R, et al. Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 49(1): 121–131, doi: [10.1007/s11239-019-01973-z](https://doi.org/10.1007/s11239-019-01973-z), indexed in Pubmed: [31664662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664662/).
202. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, et al. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood*. 2012; 119(9): 2172–2174, doi: [10.1182/blood-2011-11-393587](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-393587), indexed in Pubmed: [22383791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383791/).
203. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 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(24): 3042–3067, doi: [10.1016/j.jacc.2017.09.1085](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085), indexed in Pubmed: [29203195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203195/).
204. Kubitz D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(10): 2757–2765, doi: [10.1185/03007990802361499](https://doi.org/10.1185/03007990802361499), indexed in Pubmed: [18715524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715524/).
205. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*. 2012; 107(5): 838–847, doi: [10.1160/TH11-10-0718](https://doi.org/10.1160/TH11-10-0718), indexed in Pubmed: [22318514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318514/).
206. Green R, Grierson R, Sitar DS, et al. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective? *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39(6): 601–605, doi: [10.1081/clt-100108492](https://doi.org/10.1081/clt-100108492), indexed in Pubmed: [11762668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11762668/).
207. The NCEPOD Classification of Intervention. <https://www.ncepod.org.uk/classification.html> (25.03.2021).
208. Douketis J, Spyropoulos A, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019; 179(11): 1469–1478, doi: [10.1001/jamainternmed.2019.2431](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2431), indexed in Pubmed: [31380891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31380891/).
209. Colonna P, von Heymann C, Santamaria A, et al. Routine clinical practice in the periprocedural management of edoxaban therapy is associated with low risk of bleeding and thromboembolic complications: The prospective, observational, and multinational EMIT-AF/VTE study. *Clin Cardiol*. 2020; 43(7): 769–780, doi: [10.1002/clc.23379](https://doi.org/10.1002/clc.23379), indexed in Pubmed: [32406557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406557/).
210. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: reply. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(12): 2559–2561, doi: [10.1111/jth.13513](https://doi.org/10.1111/jth.13513), indexed in Pubmed: [27662099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662099/).
211. Shaw JR, Li N, Vanassche T, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv*. 2020; 4(15): 3520–3527, doi: [10.1182/bloodadvances.2020002335](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335), indexed in Pubmed: [32756938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756938/).
212. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 823–833, doi: [10.1056/NEJMoa1501035](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501035), indexed in Pubmed: [26095867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095867/).
213. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014; 124(25): 3692–3698, doi: [10.1182/blood-2014-08-595496](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595496), indexed in Pubmed: [25320240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25320240/).
214. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. ROCKET AF Investigators. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from 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; 129(18): 1850–1859, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754), indexed in Pubmed: [24552831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552831/).
215. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014; 35(28): 1888–1896, doi: [10.1093/eurheartj/ehy557](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy557), indexed in Pubmed: [24394381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24394381/).
216. Darvish-Kazem S, Douketis JD, Douketis JD, et al. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood*. 2011; 117(19): 5044–5049, doi: [10.1182/blood-2011-02-329979](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-329979), indexed in Pubmed: [21415266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415266/).
217. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2018; 168(4): 237–244, doi: [10.7326/m17-2341](https://doi.org/10.7326/m17-2341), indexed in Pubmed: [29132159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132159/).
218. Albaladejo P, Marret E, Samama CM, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart*. 2011; 97(19): 1566–1572, doi: [10.1136/hrt.2011.224519](https://doi.org/10.1136/hrt.2011.224519), indexed in Pubmed: [21791513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791513/).
219. Devereaux PJ, Mrkoberda M, Sessler D, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014; 370(16): 1494–1503, doi: [10.1056/nejmoa1401105](https://doi.org/10.1056/nejmoa1401105), indexed in Pubmed: [24679062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679062/).
220. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2017; 20(1): e1–e160, doi: [10.1093/europace/eux274](https://doi.org/10.1093/europace/eux274), indexed in Pubmed: [29016840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016840/).
221. Haessler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43(1): 265–270, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.627067](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.627067), indexed in Pubmed: [22156699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156699/).
222. DiBiase L, Burkhardt J, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management. *Circulation*. 2014; 129(25): 2638–2644, doi: [10.1161/circulationaha.113.006426](https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.006426), indexed in Pubmed: [24744272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24744272/).
223. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018; 39(32): 2942–2955, doi: [10.1093/eurheartj/ehy176](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy176), indexed in Pubmed: [29579168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579168/).
224. Hohnloser SH, Calkins H, Willems S, et al. RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 376(17): 1627–1636, doi: [10.1056/NEJMoa1701005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701005), indexed in Pubmed: [28317415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317415/).
225. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. 2019; 40(36): 3013–3021, doi: [10.1093/eurheartj/ehz190](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz190), indexed in Pubmed: [30976787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30976787/).
226. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015; 36(28): 1805–1811, doi: [10.1093/eurheartj/ehv177](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv177), indexed in Pubmed: [25975659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975659/).
227. Steffel J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants therapy for atrial fibrillation patients undergoing electrophysiologic procedures. *Eur*

- Heart J Suppl. 2020; 22(Suppl I):I32–I37, doi: [10.1093/eurheartj/suaa102](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa102), indexed in Pubmed: [33088232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33088232/).
228. Ge Z, Faggioni M, Baber U, et al. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2018; 36(5): e12457, doi: [10.1111/1755-5922.12457](https://doi.org/10.1111/1755-5922.12457), indexed in Pubmed: [29971964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29971964/).
229. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. 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(8): 1197–1214, doi: [10.1093/europace/euv190](https://doi.org/10.1093/europace/euv190), indexed in Pubmed: [26105732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26105732/).
230. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace.* 2017; 20(1): 157–208, doi: [10.1093/europace/eux275](https://doi.org/10.1093/europace/eux275), indexed in Pubmed: [29016841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016841/).
231. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol.* 2003; 123(4): 676–682, doi: [10.1046/j.1365-2141.2003.04652.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04652.x), indexed in Pubmed: [14616972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616972/).
232. Hussein AA, Gadre A, Wazni OM, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013; 6(3): 460–466, doi: [10.1161/CIRCEP.113.000320](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000320), indexed in Pubmed: [23553523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553523/).
233. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. 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(6): 1162–1168, doi: [10.1016/j.hrthm.2015.02.028](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.02.028), indexed in Pubmed: [25728754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728754/).
234. Dincq AS, Lessire S, Chatelain B, et al. Impact of the direct oral anticoagulants on activated clotting time. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(1): e24–e27, doi: [10.1053/j.jvca.2016.09.002](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.09.002), indexed in Pubmed: [27884610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884610/).
235. Sousa-Uva M, Milojevic M, Head SJ, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53(1): 5–33, doi: [10.1093/ejcts/ezx314](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314), indexed in Pubmed: [29029110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029110/).
236. Eche IM, Elsamadisi P, Wex N, et al. Intraoperative unfractionated heparin unresponsiveness during endovascular repair of a ruptured abdominal aortic aneurysm following administration of andexanet alfa for the reversal of rivaroxaban. *Pharmacotherapy.* 2019; 39(8): 861–865, doi: [10.1002/phar.2306](https://doi.org/10.1002/phar.2306), indexed in Pubmed: [31251821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31251821/).
237. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, et al. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7(12): 1333–1351, doi: [10.1016/j.jcin.2014.06.014](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.014), indexed in Pubmed: [25523529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523529/).
238. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2016; 374(20): 1911–1921, doi: [10.1056/NEJMoa1602002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602002), indexed in Pubmed: [27043047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27043047/).
239. Lin MH, Kamel H, Singer DE, et al. Perioperative/Postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke.* 2019; 50(6): 1364–1371, doi: [10.1161/STROKEAHA.118.023921](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023921), indexed in Pubmed: [31043148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043148/).
240. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg.* 2015; 15: 112, doi: [10.1186/s12893-015-0096-z](https://doi.org/10.1186/s12893-015-0096-z), indexed in Pubmed: [26467661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467661/).
241. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2013; 28(2): 109–116, doi: [10.1111/jocs.12074](https://doi.org/10.1111/jocs.12074), indexed in Pubmed: [23488578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23488578/).
242. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 53(1): 34–78, doi: [10.1093/ejcts/ezx334](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx334), indexed in Pubmed: [29045581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045581/).
243. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–77, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: [31504439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/).
244. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019; 380(16): 1509–1524, doi: [10.1056/NEJMoa1817083](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083), indexed in Pubmed: [30883055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883055/).
245. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2019; 394(10206): 1335–1343, doi: [10.1016/s0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31872-0), indexed in Pubmed: [31492505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492505/).
246. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016; 375(25): 2423–2434, doi: [10.1056/NEJMoa1611594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594), indexed in Pubmed: [27959713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959713/).
247. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377(16): 1513–1524, doi: [10.1056/NEJMoa1708454](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454), indexed in Pubmed: [28844193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844193/).
248. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome treated medically or with percutaneous coronary intervention or undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the AUGUSTUS trial. *Circulation.* 2019; 140(23): 1921–1932, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308), indexed in Pubmed: [31557056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31557056/).
249. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(5): 582–589, doi: [10.1001/jamacardio.2019.6175](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.6175), indexed in Pubmed: [32101251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101251/).
250. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019; 40(46): 3757–3767, doi: [10.1093/eurheartj/ehz732](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732), indexed in Pubmed: [31651946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31651946/).
251. Khan SU, Osman M, Khan MU, et al. Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020; 172(7): 474–483, doi: [10.7326/M19-3763](https://doi.org/10.7326/M19-3763), indexed in Pubmed: [32176890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176890/).
252. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace.* 2020; 22(1): 33–46, doi: [10.1093/europace/euz259](https://doi.org/10.1093/europace/euz259), indexed in Pubmed: [31603196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603196/).
253. Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, et al. Safety and efficacy of double vs triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021; 7(FI 1): f50–f60, doi: [10.1093/ehjcvp/pvaa116](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa116), indexed in Pubmed: [33119069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119069/).
254. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021; 42(14): 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575), indexed in Pubmed: [32860058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860058/).
255. Alexander J, Wojdyla D, Vora A, et al. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2020; 141(20): 1618–1627, doi: [10.1161/circulationaha.120.046534](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046534), indexed in Pubmed: [32223444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223444/).
256. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J.* 2019; 40(19): 1553–1562, doi: [10.1093/eurheartj/ehz059](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz059), indexed in Pubmed: [30793734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30793734/).
257. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with

- acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017; 390(10104): 1747–1757, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4), indexed in Pubmed: 28855078.
258. Lee SR, Rhee TM, Kang DY, et al. Meta-analysis of oral anticoagulant monotherapy as an antithrombotic strategy in patients with stable coronary artery disease and nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019; 124(6): 879–885, doi: [10.1016/j.amjcard.2019.05.072](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.072), indexed in Pubmed: 31311662.
 259. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019; 381(12): 1103–1113, doi: [10.1056/NEJMoa1904143](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904143), indexed in Pubmed: 31475793.
 260. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015; 373(21): 2038–2047, doi: [10.1056/NEJMoa1503943](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503943), indexed in Pubmed: 26466021.
 261. Windecker S, Latib A, Kedhi E, et al. ONYX ONE Investigators. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2020; 382(13): 1208–1218, doi: [10.1056/NEJMoa1910021](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910021), indexed in Pubmed: 32050061.
 262. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018; 391(10115): 41–50, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32713-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32713-7), indexed in Pubmed: 29102362.
 263. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014; 371(23): 2155–2166, doi: [10.1056/NEJMoa1409312](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312), indexed in Pubmed: 25399658.
 264. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372(19): 1791–1800, doi: [10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857), indexed in Pubmed: 25773268.
 265. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Scientific Document Group. 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(3): 267–315, doi: [10.1093/eurheartj/ehv320](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320), indexed in Pubmed: 26320110.
 266. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(6): 685–692, doi: [10.1001/jamacardio.2020.0652](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0652), indexed in Pubmed: 32320043.
 267. Kajjy M, Shokr M, Ramappa P. Use of direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombus: systematic review of current literature. *Am J Ther*. 2020; 27(6): e584–e590, doi: [10.1097/MJT.0000000000000937](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000937), indexed in Pubmed: 30730331.
 268. Ali Z, Isom N, Dalia T, et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. *Thromb J*. 2020; 18: 29, doi: [10.1186/s12959-020-00242-x](https://doi.org/10.1186/s12959-020-00242-x), indexed in Pubmed: 33132763.
 269. Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2021; 19(1): 7, doi: [10.1186/s12959-021-00259-w](https://doi.org/10.1186/s12959-021-00259-w), indexed in Pubmed: 33517885.
 270. Lip G, Hammerstingl C, Marin F, et al. 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, doi: [10.1016/j.ahj.2016.05.007](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.007), indexed in Pubmed: 27502860.
 271. Hao L, Zhong JQ, Zhang W, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin in the treatment of intracardiac thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015; 190: 63–66, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.04.104](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.104), indexed in Pubmed: 25912125.
 272. Ezekowitz MD, Pollack CV, Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018; 39(32): 2959–2971, doi: [10.1093/eurheartj/ehy148](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy148), indexed in Pubmed: 29659797.
 273. Lee WC, Fang CY, Chen HC, et al. Left atrial or left atrial appendage thrombus resolution after adjustment of oral anticoagulant treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28(1): 90–96, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.015](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.015), indexed in Pubmed: 30301596.
 274. Niku AD, Shiota T, Siegel RJ, et al. Prevalence and resolution of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation and flutter with oral anticoagulation. *Am J Cardiol*. 2019; 123(1): 63–68, doi: [10.1016/j.amjcard.2018.09.027](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.027), indexed in Pubmed: 30360887.
 275. Yang Y, Du X, Dong J, et al. Outcome of anticoagulation therapy of left atrial thrombus or sludge in patients with nonvalvular atrial fibrillation or flutter. *Am J Med Sci*. 2019; 358(4): 273–278, doi: [10.1016/j.amjms.2019.07.013](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.07.013), indexed in Pubmed: 31543101.
 276. Lee OH, Kim JS, Pak HN, et al. Feasibility of left atrial appendage occlusion for left atrial appendage thrombus in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018; 121(12): 1534–1539, doi: [10.1016/j.amjcard.2018.02.045](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.02.045), indexed in Pubmed: 29631803.
 277. Macha K, Marsch A, Siedler G, et al. Cerebral ischemia in patients on direct oral anticoagulants. *Stroke*. 2019; 50(4): 873–879, doi: [10.1161/STROKEAHA.118.023877](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023877), indexed in Pubmed: 30852963.
 278. Hellwig S, Grittner U, Audebert H, et al. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have a positive impact on ischaemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018; 20(4): 569–574, doi: [10.1093/europace/eux087](https://doi.org/10.1093/europace/eux087), indexed in Pubmed: 28460024.
 279. Meinel TR, Frey S, Arnold M, et al. Clinical presentation, diagnostic findings and management of cerebral ischemic events in patients on treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants — a systematic review. *PloS One*. 2019; 14(3): e0213379, doi: [10.1371/journal.pone.0213379](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213379), indexed in Pubmed: 30925155.
 280. Klijn CJM, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019; 4(3): 198–223, doi: [10.1177/2396987319841187](https://doi.org/10.1177/2396987319841187), indexed in Pubmed: 31984228.
 281. Nguyen NY, Frishman WH. Restarting oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation after an intracranial hemorrhage. *Cardiol Rev*. 2020; 28(4): 190–196, doi: [10.1097/CRD.0000000000000288](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000288), indexed in Pubmed: 31985523.
 282. Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke*. 2014; 45(8): 2372–2378, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.006025](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006025), indexed in Pubmed: 24947287.
 283. Lopes RD, Guimarães PO, Kolls BJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood*. 2017; 129(22): 2980–2987, doi: [10.1182/blood-2016-08-731638](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-731638), indexed in Pubmed: 28356246.
 284. Connolly SJ, Eikelboom JW, Joyner CD, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 806–817, doi: [10.1056/NEJMoa1007432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432), indexed in Pubmed: 21309657.
 285. Inohara T, Xian Y, Liang Li, et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA*. 2018; 319(5): 463–473, doi: [10.1001/jama.2017.21917](https://doi.org/10.1001/jama.2017.21917), indexed in Pubmed: 29372247.
 286. Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, et al. J-ASPECT Study Collaborators. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology*. 2018; 90(13): e1143–e1149, doi: [10.1212/WNL.0000000000005207](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005207), indexed in Pubmed: 29490916.
 287. Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Angiology*. 2019; 70(4): 299–304, doi: [10.1177/0003319718791711](https://doi.org/10.1177/0003319718791711), indexed in Pubmed: 30064257.
 288. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(12): e344–e418, doi: [10.1161/STR.0000000000000211](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211), indexed in Pubmed: 31662037.
 289. Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, et al. SAMURAI Study Investigators. Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short- and long-term outcomes of patients with nonvalvular

- atrial fibrillation. *Stroke*. 2020; 51(3): 883–891, doi: [10.1161/STROKEA-HA.119.028118](#), indexed in Pubmed: [31964290](#).
290. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019; 18(1): 117–126, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30356-9](#), indexed in Pubmed: [30415934](#).
291. Escudero-Martinez I, Mazya M, Teutsch C, et al. SITS Investigators. Dabigatran initiation in patients with non-valvular AF and first acute ischaemic stroke: a retrospective observational study from the SITS registry. *BMJ Open*. 2020; 10(5): e037234, doi: [10.1136/bmjopen-2020-037234](#), indexed in Pubmed: [32434935](#).
292. Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, et al. CROMIS-2, RAF, RAF-DOAC, SAMURAI, NOACISP LONGTERM, Erlangen and Verona registry orators. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol*. 2019; 85(6): 823–834, doi: [10.1002/ana.25489](#), indexed in Pubmed: [30980560](#).
293. Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11–13 November 2018. *Eur Stroke J*. 2019; 4(4): 307–317, doi: [10.1177/2396987319863606](#), indexed in Pubmed: [31903429](#).
294. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. CROMIS-2 collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018; 17(6): 539–547, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30145-5](#), indexed in Pubmed: [29778365](#).
295. Xian Y, Xu H, O'Brien EC, et al. Clinical effectiveness of direct oral anticoagulants vs warfarin in older patients with atrial fibrillation and ischemic stroke: findings from the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *JAMA Neurol*. 2019; 76(10): 1192–1202, doi: [10.1001/jamaneurol.2019.2099](#), indexed in Pubmed: [31329212](#).
296. Wang Z, Korantzopoulos P, Liu T, et al. Carotid atherosclerosis in patients with atrial fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2019; 21(12): 55, doi: [10.1007/s11883-019-0808-4](#), indexed in Pubmed: [31781980](#).
297. Hawkes MA, Rabinstein AA. Anticoagulation for atrial fibrillation after intracranial hemorrhage: a systematic review. *Neurol Clin Pract*. 2018; 8(1): 48–57, doi: [10.1212/CPJ.0000000000000425](#), indexed in Pubmed: [29517050](#).
298. Chao TF, Liu CJ, Liao JN, et al. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation*. 2016; 133(16): 1540–1547, doi: [10.1161/circulationaha.115.019794](#), indexed in Pubmed: [26969761](#).
299. Lee SR, Choi EK, Kwon S, et al. Oral anticoagulation in Asian patients with atrial fibrillation and a history of intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2020; 51(2): 416–423, doi: [10.1161/STROKEA-HA.119.028030](#), indexed in Pubmed: [31813363](#).
300. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2019; 50(4): 939–946, doi: [10.1161/STROKEA-HA.118.023797](#), indexed in Pubmed: [30869568](#).
301. Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, et al. Association of ischemic stroke, major bleeding, and other adverse events with warfarin use vs non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation with a history of intracranial hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6): e206424, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.6424](#), indexed in Pubmed: [32478848](#).
302. Biffi A, Urday S, Kubiszewski P, et al. Combining imaging and genetics to predict recurrence of anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2020; 51(7): 2153–2160, doi: [10.1161/STROKEA-HA.120.028310](#), indexed in Pubmed: [32517581](#).
303. Chen YC, Chang KH, Chen CM. Genetic polymorphisms associated with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(12): 3879, doi: [10.3390/ijms19123879](#), indexed in Pubmed: [30518145](#).
304. Falcone GJ, Kirsch E, Acosta JN, et al. International Stroke Genetics Consortium. Genetically elevated LDL associates with lower risk of intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2020; 88(1): 56–66, doi: [10.1002/ana.25740](#), indexed in Pubmed: [32277781](#).
305. Cannistraro RJ, Meschia JF. The clinical dilemma of anticoagulation use in patients with cerebral amyloid angiopathy and atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20(11): 106, doi: [10.1007/s11886-018-1052-1](#), indexed in Pubmed: [30209626](#).
306. Pappas MA, Burke JF. Net clinical benefit of anticoagulation for atrial fibrillation following intracerebral hemorrhage. *Vasc Med*. 2020; 25(1): 55–59, doi: [10.1177/1358863X19883027](#), indexed in Pubmed: [31928394](#).
307. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(25): 3122–3135, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.067](#), indexed in Pubmed: [32586585](#).
308. Lu V, Phan K, Rao P, et al. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: a systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 181: 76–81, doi: [10.1016/j.clineuro.2019.04.013](#), indexed in Pubmed: [31015061](#).
309. Murthy SB, Wu X, Diaz I, et al. Non-traumatic subdural hemorrhage and risk of arterial ischemic events. *Stroke*. 2020; 51(5): 1464–1469, doi: [10.1161/STROKEA-HA.119.028510](#), indexed in Pubmed: [32178587](#).
310. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, et al. 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(1): 57–64, doi: [10.1016/j.ahj.2008.03.010](#), indexed in Pubmed: [18585497](#).
311. 2019 UNDOEaSADWpp. <https://population.un.org/wpp/Download/Probabilistic/Population/> (29.08.2020).
312. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22(8): 983–988, doi: [10.1161/01.str.22.8.983](#), indexed in Pubmed: [1866765](#).
313. Fohrting 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(11): 2405–2412, doi: [10.1111/jgs.15058](#), indexed in Pubmed: [28832920](#).
314. Henard S, Vandenabeele C, Marien S, et al. Underuse of anticoagulation in older patients with atrial fibrillation and CHADS score ≥ 2 : are we doing better since the marketing of direct oral anticoagulants? *Drugs Aging*. 2017; 34(11): 841–850, doi: [10.1007/s40266-017-0493-3](#), indexed in Pubmed: [29086350](#).
315. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. 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(2): 138–146, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008](#), indexed in Pubmed: [24895454](#).
316. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. 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(28): 1864–1872, doi: [10.1093/eurheartj/ehu046](#), indexed in Pubmed: [24561548](#).
317. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103(13): 1015–1023, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310358](#), indexed in Pubmed: [28213368](#).
318. Graham DJ, Reichman ME, Werneck M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; 131(2): 157–164, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061](#), indexed in Pubmed: [25359164](#).
319. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(11): 1662–1671, doi: [10.1001/jamainternmed.2016.5954](#), indexed in Pubmed: [27695821](#).
320. de Groot JR, Weiss TW, Kelly P, et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021; 7(FI 1): f30–f39, doi: [10.1093/ehjcvp/pvaa079](#), indexed in Pubmed: [32790837](#).
321. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28 628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of

- atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191592, doi: [10.1371/journal.pone.0191592](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191592), indexed in Pubmed: [29370229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370229/).
322. Kwon S, Lee SR, Choi EK, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in very elderly east Asians with atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Am Heart J*. 2020; 229: 81–91, doi: [10.1016/j.ahj.2020.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.08.006), indexed in Pubmed: [32927313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927313/).
 323. Bai Y, Guo SD, Deng H, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing*. 2018; 47(1): 9–17, doi: [10.1093/ageing/afx103](https://doi.org/10.1093/ageing/afx103), indexed in Pubmed: [28985259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985259/).
 324. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. GLORIA-AF Investigators. The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF registry phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 777–785, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.061), indexed in Pubmed: [28209218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209218/).
 325. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2018; 138(1): 37–47, doi: [10.1161/circulationaha.117.031658](https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.031658), indexed in Pubmed: [29490992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490992/).
 326. Chao TF, Chiang CE, Liao JN, et al. Comparing the effectiveness and safety of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in elderly Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest*. 2020; 157(5): 1266–1277, doi: [10.1016/j.chest.2019.11.025](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.025), indexed in Pubmed: [31809694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31809694/).
 327. Fumagalli S, Potpara TS, Bjerregaard Larsen T, et al. 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(11): 1896–1902, doi: [10.1093/europace/eux288](https://doi.org/10.1093/europace/eux288), indexed in Pubmed: [29040554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040554/).
 328. Pazan F, Collins R, Gil VM, et al. A structured literature review and international consensus validation of FORTA labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020; 37(7): 539–548, doi: [10.1007/s40266-020-00771-0](https://doi.org/10.1007/s40266-020-00771-0), indexed in Pubmed: [32500503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500503/).
 329. Shah SJ, Singer DE, Fang MC, et al. Net clinical benefit of oral anticoagulation among older adults with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12(11): e006212, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212), indexed in Pubmed: [31707823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707823/).
 330. Madhavan M, Holmes DN, Piccini JP, et al. ORBIT AF Investigators. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019; 211: 77–89, doi: [10.1016/j.ahj.2019.01.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.01.005), indexed in Pubmed: [30901602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901602/).
 331. Bassand JP, Virdone S, Goldhaber SZ, et al. Early risks of death, stroke/systemic embolism, and major bleeding in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Circulation*. 2019; 139(6): 787–798, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035012](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035012), indexed in Pubmed: [30586740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586740/).
 332. Okumura K, Lip GYH, Akao M, et al. 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, doi: [10.1016/j.ahj.2017.08.017](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.017), indexed in Pubmed: [29223441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223441/).
 333. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *J Stroke*. 2017; 19(1): 3–10, doi: [10.5853/jos.2016.00864](https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864), indexed in Pubmed: [28178408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178408/).
 334. Purrucker JC, Wolf M, Haas K, et al. the RASUNOA Investigators. Microbleeds in ischemic vs hemorrhagic strokes on novel oral anticoagulants. *Acta Neurol Scand*. 2018; 138(2): 163–169, doi: [10.1111/ane.12934](https://doi.org/10.1111/ane.12934), indexed in Pubmed: [29663313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663313/).
 335. Soo Y, Abrigo J, Leung KT, et al. Correlation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant exposure and cerebral microbleeds in Chinese patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(7): 680–686, doi: [10.1136/jnnp-2017-317151](https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317151), indexed in Pubmed: [29599284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599284/).
 336. Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH, et al. Microbleed prevalence and burden in anticoagulant-associated intracerebral bleed. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6(8): 1546–1551, doi: [10.1002/acn3.50834](https://doi.org/10.1002/acn3.50834), indexed in Pubmed: [31402613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31402613/).
 337. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(3): M146–M156, doi: [10.1093/gerona/56.3.m146](https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146), indexed in Pubmed: [11253156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156/).
 338. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet*. 1999; 353(9148): 205–206, doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)04402-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04402-X), indexed in Pubmed: [9923878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9923878/).
 339. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005; 173(5): 489–495, doi: [10.1503/cmaj.050051](https://doi.org/10.1503/cmaj.050051), indexed in Pubmed: [16129869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129869/).
 340. Hanon O, Assayag P, Belmin J, et al. French Society of Geriatrics and 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(5): 303–323, doi: [10.1016/j.acvd.2013.04.001](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.04.001), indexed in Pubmed: [23769405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769405/).
 341. Bhangu J, King-Kallimanis BL, Donoghue OA, et al. Falls, non-accidental falls and syncope in community-dwelling adults aged 50 years and older: implications for cardiovascular assessment. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0180997, doi: [10.1371/journal.pone.0180997](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180997), indexed in Pubmed: [28732008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732008/).
 342. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006; 35(Suppl 2): ii37–ii41, doi: [10.1093/ageing/af1084](https://doi.org/10.1093/ageing/af1084), indexed in Pubmed: [16926202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926202/).
 343. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006; 37(4): 1075–1080, doi: [10.1161/01.STR.0000209239.71702.ce](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000209239.71702.ce), indexed in Pubmed: [16527999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16527999/).
 344. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999; 159(7): 677–685, doi: [10.1001/archinte.159.7.677](https://doi.org/10.1001/archinte.159.7.677), indexed in Pubmed: [10218746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10218746/).
 345. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. 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(3): 269–275.e2, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.10.036](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.036), indexed in Pubmed: [29122636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122636/).
 346. Connolly BJ, Pearce LA, Hart RG. Vitamin K antagonists and risk of subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. 2014; 45(6): 1672–1678, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.005430](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005430), indexed in Pubmed: [24876259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876259/).
 347. Scotti P, Séguin C, Lo BWY, et al. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. *J Neurosurg*. 2019 [Epub ahead of print]: 1–10, doi: [10.3171/2019.4.JNS19252](https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS19252), indexed in Pubmed: [31277068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277068/).
 348. Feeney JM, Santone E, DiFiori M, et al. Compared to warfarin, direct oral anticoagulants are associated with lower mortality in patients with blunt traumatic intracranial hemorrhage: a TQIP study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 81(5): 843–848, doi: [10.1097/TA.0000000000001245](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001245), indexed in Pubmed: [27602897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602897/).
 349. Cocca AT, Privette A, Leon SM, et al. Delayed intracranial hemorrhage in anticoagulated geriatric patients after ground level falls. *J Emerg Med*. 2019; 57(6): 812–816, doi: [10.1016/j.jemermed.2019.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.09.011), indexed in Pubmed: [31735656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735656/).
 350. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med*. 1994; 331(13): 821–827, doi: [10.1056/NEJM199409293311301](https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311301), indexed in Pubmed: [8078528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8078528/).
 351. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2014; 30(3): 421–442, doi: [10.1016/j.cger.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001), indexed in Pubmed: [25037289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037289/).
 352. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, et al. ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA)/ Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Europace*. 2018; 20(9): 1399–1421, doi: [10.1093/europace/euy046](https://doi.org/10.1093/europace/euy046), indexed in Pubmed: [29562326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562326/).
 353. Friberg L, Andersson T, Rosengqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2019; 40(28): 2327–2335, doi: [10.1093/eurheartj/ehz304](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz304), indexed in Pubmed: [31095295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095295/).

354. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017; 38(34): 2612–2618, doi: [10.1093/eurheartj/ehx208](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx208), indexed in Pubmed: [28460139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460139/).
355. Kim D, Yang PS, Yu HT, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J*. 2019; 40(28): 2313–2323, doi: [10.1093/eurheartj/ehz386](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz386), indexed in Pubmed: [31212315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212315/).
356. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2020; 23(2): 184–195, doi: [10.1093/eupace/euaa192](https://doi.org/10.1093/eupace/euaa192), indexed in Pubmed: [33063123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33063123/).
357. Sogaard M, Skjøth F, Jensen M, et al. Nonvitamin k antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(11): e011358, doi: [10.1161/JAHA.118.011358](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011358), indexed in Pubmed: [31138001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31138001/).
358. Mongkhon P, Fanning L, Lau WCY, et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Heart Rhythm*. 2020; 17(5 Pt A): 706–713, doi: [10.1016/j.hrthm.2020.01.007](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.01.007), indexed in Pubmed: [31931172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31931172/).
359. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Atrial fibrillation patients treated with long-term warfarin anticoagulation have higher rates of all dementia types compared with patients receiving long-term warfarin for other indications. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7): e003932, doi: [10.1161/JAHA.116.003932](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003932), indexed in Pubmed: [27402230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402230/).
360. Garcia-Ptacek S, Contreras Escamez B, Zupanec E, et al. 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(2): 154–161, doi: [10.1016/j.jamda.2017.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.08.014), indexed in Pubmed: [28993049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993049/).
361. Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res*. 2017; 120(3): 573–591, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.308426](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426), indexed in Pubmed: [28154105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154105/).
362. Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, et al. Drug adherence in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(3): 525–531, doi: [10.1177/1076029617693940](https://doi.org/10.1177/1076029617693940), indexed in Pubmed: [28301907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301907/).
363. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, et al. Determinants of medication adherence in older people with dementia from the caregivers' perspective. *Int Psychogeriatr*. 2019; 31(3): 331–339, doi: [10.1017/S1041610218000583](https://doi.org/10.1017/S1041610218000583), indexed in Pubmed: [29747719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747719/).
364. Goodman-Casanova JM, Guzmán-Parra J, Guerrero G, et al. TV-based assistive integrated service to support European adults living with mild dementia or mild cognitive impairment (TV-AssistDem): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2019; 19(1): 247, doi: [10.1186/s12877-019-1267-z](https://doi.org/10.1186/s12877-019-1267-z), indexed in Pubmed: [31492113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492113/).
365. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (01.2021).
366. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004; 292(20): 2471–2477, doi: [10.1001/jama.292.20.2471](https://doi.org/10.1001/jama.292.20.2471), indexed in Pubmed: [15562125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562125/).
367. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10(1): 90–100, doi: [10.1016/j.hrthm.2012.08.043](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.08.043), indexed in Pubmed: [23063864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23063864/).
368. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(16): 2022–2035, doi: [10.1016/j.jacc.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.002), indexed in Pubmed: [29025560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025560/).
369. Sivasambu B, Balouch MA, Zghaib T, et al. Increased rates of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in overweight and obese patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29(2): 239–245, doi: [10.1111/jce.13388](https://doi.org/10.1111/jce.13388), indexed in Pubmed: [29131442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29131442/).
370. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. 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(19): 2050–2060, doi: [10.1001/jama.2013.280521](https://doi.org/10.1001/jama.2013.280521), indexed in Pubmed: [24240932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240932/).
371. Wang SY, Giugliano RP. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant for atrial fibrillation in obese patients. *Am J Cardiol*. 2020; 127: 176–183, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.04.016](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.016), indexed in Pubmed: [32423697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423697/).
372. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000; 278(5): F817–F822, doi: [10.1152/ajprenal.2000.278.5.F817](https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.5.F817), indexed in Pubmed: [10807594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807594/).
373. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2013; 36(1): 96–101, doi: [10.1007/s11239-012-0811-x](https://doi.org/10.1007/s11239-012-0811-x), indexed in Pubmed: [23015280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23015280/).
374. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47(1): 47–59, doi: [10.2165/00003088-200847010-00005](https://doi.org/10.2165/00003088-200847010-00005), indexed in Pubmed: [18076218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076218/).
375. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. 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(11): 2168–2175, doi: [10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x), indexed in Pubmed: [21972820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21972820/).
376. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64(3): 292–303, doi: [10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x), indexed in Pubmed: [17506785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17506785/).
377. Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, et al. 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(10): 675–686, doi: [10.2165/11595320-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11595320-000000000-00000), indexed in Pubmed: [21895039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21895039/).
378. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, et al. 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(2): 218–226, doi: [10.1177/0091270006296058](https://doi.org/10.1177/0091270006296058), indexed in Pubmed: [17244773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17244773/).
379. Upreti VV, Wang J, Barrett YuC, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(6): 908–916, doi: [10.1111/bcp.12114](https://doi.org/10.1111/bcp.12114), indexed in Pubmed: [23488672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23488672/).
380. Barsam SJ, Patel JP, Roberts LN, et al. The impact of body weight on rivaroxaban pharmacokinetics. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1(2): 180–187, doi: [10.1002/rth2.12039](https://doi.org/10.1002/rth2.12039), indexed in Pubmed: [30046688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046688/).
381. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2019; 40(19): 1541–1550, doi: [10.1093/eurheartj/ehy861](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy861), indexed in Pubmed: [30624719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624719/).
382. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation at the extremes of body weight: an analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Thromb Haemost*. 2021; 121(2): 140–149, doi: [10.1055/s-0040-1716540](https://doi.org/10.1055/s-0040-1716540), indexed in Pubmed: [32920808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920808/).
383. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(6): 1308–1313, doi: [10.1111/jth.13323](https://doi.org/10.1111/jth.13323), indexed in Pubmed: [27299806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27299806/).
384. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 206–232, doi: [10.1007/s11239-015-1310-7](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1310-7), indexed in Pubmed: [26780747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780747/).
385. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, et al. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke*. 2017; 48(4): 857–866, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.015984](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015984), indexed in Pubmed: [28265017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265017/).
386. Breuer L, Ringwald J, Schwab S, et al. Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2440–2442, doi: [10.1056/nejmc1215900](https://doi.org/10.1056/nejmc1215900), indexed in Pubmed: [23782198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782198/).
387. Safouris A, Demulder A, Triantafyllou N, et al. Rivaroxaban presents a better pharmacokinetic profile than dabigatran in an obese non-diabetic stroke patient. *J Neurol Sci*. 2014; 346(1-2): 366–367, doi: [10.1016/j.jns.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.09.008), indexed in Pubmed: [25240443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240443/).

388. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. 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(38): 2869–2878, doi: [10.1093/eurheartj/ehw124](#), indexed in Pubmed: [27071819](#).
389. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight. *Circulation*. 2019; 139(20): 2292–2300, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955](#), indexed in Pubmed: [30773022](#).
390. Balla SR, Cyr DD, Likhnygina Y, et al. 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(12): 1989–1996, doi: [10.1016/j.amjcard.2017.03.028](#), indexed in Pubmed: [28477860](#).
391. Tittl L, Endig S, Marten S, et al. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care — results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol*. 2018; 262: 85–91, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.03.060](#), indexed in Pubmed: [29622509](#).
392. Malik AH, Yandrapalli S, Shetty S, et al. MAGIC (Meta-analysis And oriGinal Investigations in Cardiology) Investigators. Impact of weight on the efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2020; 22(3): 361–367, doi: [10.1093/eurpace/euz361](#), indexed in Pubmed: [31985781](#).
393. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2019; 53(2): 165–170, doi: [10.1177/1060028018796604](#), indexed in Pubmed: [30130979](#).
394. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol*. 2019; 6(7): e359–e365, doi: [10.1016/s2352-3026\(19\)30086-9](#), indexed in Pubmed: [31133411](#).
395. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, et al. Oral anticoagulant use after bariatric surgery: a literature review and clinical guidance. *Am J Med*. 2017; 130(5): 517–524, doi: [10.1016/j.amjmed.2016.12.033](#), indexed in Pubmed: [28159600](#).
396. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JL. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48(1): 1–22, doi: [10.2165/0003088-200948010-00001](#), indexed in Pubmed: [19071881](#).
397. Byon W, Nepal S, Schuster AE, et al. Regional gastrointestinal absorption of apixaban in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58(7): 965–971, doi: [10.1002/jcph.1097](#), indexed in Pubmed: [29578609](#).
398. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 43(3): 343–351, doi: [10.1007/s11239-016-1465-x](#), indexed in Pubmed: [28050755](#).
399. Chan LN. Warfarin dosing changes after bariatric surgery: implications on the mechanism for altered dose requirements and safety concerns — an alternative viewpoint. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(4): e26–e28, doi: [10.1002/phar.1417](#), indexed in Pubmed: [24753156](#).
400. Bechtel P, Boorse R, Rovito P, et al. Warfarin users prone to coagulopathy in first 30 days after hospital discharge from gastric bypass. *Obes Surg*. 2013; 23(10): 1515–1519, doi: [10.1007/s11695-013-0972-5](#), indexed in Pubmed: [23645479](#).
401. Schullo-Feulner AM, Stoecker Z, Brown GA, et al. Warfarin dosing after bariatric surgery: a retrospective study of 10 patients previously stable on chronic warfarin therapy. *Clin Obes*. 2014; 4(2): 108–115, doi: [10.1111/cob.12046](#), indexed in Pubmed: [25826733](#).
402. Sobieraj DM, Wang F, Kirtan OC. Warfarin resistance after total gastrectomy and Roux-en-Y esophagojejunostomy. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(12): 1537–1541, doi: [10.1592/phco.28.12.1537](#), indexed in Pubmed: [19025435](#).
403. European Medicines Agency DSOPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf (26.08.2020).
404. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45(5): 555–563, doi: [10.1177/0091270005274550](#), indexed in Pubmed: [15831779](#).
405. European Medicines Agency RSoPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf (26.08.2020).
406. Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, et al. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res*. 2018; 163: 190–195, doi: [10.1016/j.thromres.2017.11.006](#), indexed in Pubmed: [29157916](#).
407. Parasrampur DA, Kanamaru T, Connor A, et al. Evaluation of regional gastrointestinal absorption of edoxaban using the enterion capsule. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55(11): 1286–1292, doi: [10.1002/jcph.540](#).
408. World Health Organization. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (10.08.2020).
409. Braekkan SK, van der Graaf Y, Visseren FLJ, et al. Obesity and risk of bleeding: the SMART study. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(1): 65–72, doi: [10.1111/jth.13184](#), indexed in Pubmed: [26514237](#).
410. Park CS, Choi EK, Kim HM, et al. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm*. 2017; 14(4): 501–507, doi: [10.1016/j.hrthm.2016.12.036](#), indexed in Pubmed: [28042092](#).
411. Barba R, Marco J, Martín-Alvarez H, et al. RIETE investigators. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost*. 2005; 3(5): 856–862, doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01304.x](#), indexed in Pubmed: [15869577](#).
412. Lee CH, Lin TY, Chang SH, et al. 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.11.277](#), indexed in Pubmed: [27888754](#).
413. Lee SR, Choi EK, Park C, et al. Direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and Low Body Weight. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(8): 919–931, doi: [10.1016/j.jacc.2018.11.051](#), indexed in Pubmed: [30819360](#).
414. De Caterina R, Lip GH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight — a systematic literature review. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106(8): 565–572, doi: [10.1007/s00392-017-1102-5](#), indexed in Pubmed: [28396988](#).
415. Myint PK, Staufenberg EFA, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J*. 2006; 82(971): 568–572, doi: [10.1136/pgmj.2005.041426](#), indexed in Pubmed: [16954451](#).
416. Burn J, Dennis M, Bamford J, et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ*. 1997; 315(7122): 1582–7, doi: [10.1136/bmj.315.7122.1582](#), indexed in Pubmed: [9437276](#).
417. Zou S, Wu X, Zhu B, et al. The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Top Stroke Rehabil*. 2015; 22(6): 460–467, doi: [10.1179/1074935715Z.000000000062](#), indexed in Pubmed: [25920619](#).
418. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al. Epistroke Group. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011; 77(20): 1785–1793, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182364878](#), indexed in Pubmed: [21975208](#).
419. Stefanidou M, Das RR, Beiser AS, et al. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Seizure*. 2017; 47: 105–110, doi: [10.1016/j.seizure.2017.03.009](#), indexed in Pubmed: [28364691](#).
420. Wang JZ, Vyas MV, Saposnik G, et al. Incidence and management of seizures after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2017; 89(12): 1220–1228, doi: [10.1212/WNL.0000000000004407](#), indexed in Pubmed: [28835405](#).
421. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J*. 2017; 2(2): 103–115, doi: [10.1177/2396987317705536](#), indexed in Pubmed: [31008306](#).
422. van Tuijl JH, van Raak EPM, de Krom MC, et al. Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: a report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis. *Seizure*. 2011; 20(4): 285–291, doi: [10.1016/j.seizure.2010.12.012](#), indexed in Pubmed: [21277231](#).

423. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1102–1108, doi: [10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x), indexed in Pubmed: [19374657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19374657/).
424. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 143–152, doi: [10.1016/s1474-4422\(17\)30404-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30404-0), indexed in Pubmed: [29413315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413315/).
425. Leung T, Leung H, Soo YO, et al. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(1): 86–94, doi: [10.1136/jnnp-2015-311849](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311849), indexed in Pubmed: [26818728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818728/).
426. Stöhlberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016; 126: 98–101, doi: [10.1016/j.eplepsyres.2016.06.003](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.06.003), indexed in Pubmed: [27450623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450623/).
427. de Biase S, Nilo A, Bernardini A, et al. Timing use of novel anti-epileptic drugs: is earlier better? *Expert Rev Neurother*. 2019; 19(10): 945–954, doi: [10.1080/14737175.2019.1636649](https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1636649), indexed in Pubmed: [31257949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257949/).
428. Manohar C, Avitsian R, Lozano S, et al. The effect of antiepileptic drugs on coagulation and bleeding in the perioperative period of epilepsy surgery: the Cleveland Clinic experience. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(9): 1180–1184, doi: [10.1016/j.jocn.2011.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.02.018), indexed in Pubmed: [21757355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757355/).
429. Gennaro LD, Lancellotti S, Cristofaro RDe, et al. Carbamazepine interaction with direct oral anticoagulants: help from the laboratory for the personalized management of oral anticoagulant therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 48(3): 528–531, doi: [10.1007/s11239-019-01866-1](https://doi.org/10.1007/s11239-019-01866-1), indexed in Pubmed: [31041653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041653/).
430. Langenbruch L, Meuth SG, Wiendl H, et al. Clinically relevant interaction of rivaroxaban and valproic acid — a case report. *Seizure*. 2020; 80: 46–47, doi: [10.1016/j.seizure.2020.05.024](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.024), indexed in Pubmed: [32521502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521502/).
431. Taha M, Li W, Schmidt CM, et al. The interactions between anticonvulsants and non-vitamin K antagonist oral anticoagulant agents: a systematic review. *Epilepsy Res*. 2020; 162: 106304, doi: [10.1016/j.eplepsyres.2020.106304](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106304), indexed in Pubmed: [32155540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155540/).
432. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA*. 2017; 318(13): 1250–1259, doi: [10.1001/jama.2017.13883](https://doi.org/10.1001/jama.2017.13883), indexed in Pubmed: [28973247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973247/).
433. Wang CL, Wu VCC, Chang KH, et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020; 6(3): 147–154, doi: [10.1093/ehjcvp/pvz035](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz035), indexed in Pubmed: [31384926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384926/).
434. Acton EK, Willis AW, Gelfand MA, et al. Poor concordance among drug compendia for proposed interactions between enzyme-inducing antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019; 28(11): 1534–1538, doi: [10.1002/pds.4896](https://doi.org/10.1002/pds.4896), indexed in Pubmed: [31517414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517414/).
435. von Oertzen TJ, Trinka E, Bornstein NM. Levetiracetam and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and epilepsy: a reasonable combination. *Eur Heart J*. 2019; 40(46): 3800–3801, doi: [10.1093/eurheartj/ehz657](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz657), indexed in Pubmed: [31539052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31539052/).
436. Mathy FX, Dohin E, Bonfitto F, et al. Drug-drug interaction between levetiracetam and non-vitamin K antagonist anticoagulants. *Eur Heart J*. 2019; 40(19): 1571, doi: [10.1093/eurheartj/ehy780](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy780), indexed in Pubmed: [30500876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500876/).
437. Potpara T, Steffel J. Strategies in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and co-medications with possible drug-drug interaction. *Eur Heart J*. 2019; 40(46): 3802, doi: [10.1093/eurheartj/ehz659](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz659), indexed in Pubmed: [31539040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31539040/).
438. Steffel J, Potpara TS. Challenges in clinical decision-making on concomitant drug therapies in patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulants. *Eur Heart J*. 2019; 40(19): 1569–1570, doi: [10.1093/eurheartj/ehy784](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy784), indexed in Pubmed: [30500883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500883/).
439. Piccini JP, Hernandez AF, Zhao X, et al. Get With The Guidelines Steering Committee and Hospitals. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(14): 1280–1289, doi: [10.1016/j.jacc.2009.04.091](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.091), indexed in Pubmed: [19778670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19778670/).
440. Thomas KL, Piccini JP, Liang L, et al. The Get With the Guidelines Steering Committee and Hospitals. Racial differences in the prevalence and outcomes of atrial fibrillation among patients hospitalized with heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(5): e000200, doi: [10.1161/JAHA.113.000200](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000200), indexed in Pubmed: [24072530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072530/).
441. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*. 2013; 144(5): 1555–1563, doi: [10.1378/chest.13-0054](https://doi.org/10.1378/chest.13-0054), indexed in Pubmed: [23669885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669885/).
442. Corbalán R, Conejeros C, Rey C, et al. Features, management and prognosis of Chilean patients with non valvular atrial fibrillation: GARFIELD AF registry [article in Spanish]. *Rev Med Chil*. 2017; 145(8): 963–971, doi: [10.4067/s0034-98872017000800963](https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000800963), indexed in Pubmed: [29189853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189853/).
443. Birman-Deych E, Radford M, Nilasena D, et al. Use and effectiveness of warfarin in medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006; 37(4): 1070–1074, doi: [10.1161/01.str.0000208294.46968.a4](https://doi.org/10.1161/01.str.0000208294.46968.a4), indexed in Pubmed: [16528001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16528001/).
444. Sholzberg M, Gomes T, Juurlink D, et al. The influence of socioeconomic status on selection of anticoagulation for atrial fibrillation. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0149142, doi: [10.1371/journal.pone.0149142](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149142), indexed in Pubmed: [26914450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26914450/).
445. Shen AYJ, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in ischemic stroke rates and the efficacy of warfarin among patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2008; 39(10): 2736–2743, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.508580](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.508580), indexed in Pubmed: [18635860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635860/).
446. Chao TF, Wang KL, Liu CJ, et al. Age threshold for increased stroke risk among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(12): 1339–1347, doi: [10.1016/j.jacc.2015.07.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.026), indexed in Pubmed: [26383720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383720/).
447. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Validation of a modified CHA2DS2-vasc score for stroke risk stratification in asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Stroke*. 2016; 47(10): 2462–2469, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.013880](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013880), indexed in Pubmed: [27625386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27625386/).
448. Kim TH, Yang PS, Yu H, et al. Age threshold for ischemic stroke risk in atrial fibrillation. *Stroke*. 2018; 49(8): 1872–1879, doi: [10.1161/strokeaha.118.021047](https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.021047), indexed in Pubmed: [30012820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012820/).
449. Shen AYJ, Chen W, Yao JF, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(4): 309–315, doi: [10.1016/j.jacc.2007.01.098](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.098), indexed in Pubmed: [17659197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659197/).
450. Steffel J, Eikelboom JW. Stroke prevention in AF: of Asians and non-Asians. *Eur Heart J*. 2019; 40(19): 1528–1530, doi: [10.1093/eurheartj/ehy776](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy776), indexed in Pubmed: [30590518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590518/).
451. Byon W, Sweeney K, Frost C, et al. Population pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory exposure-response analyses of apixaban in subjects treated for venous thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(5): 340–349, doi: [10.1002/psp4.12184](https://doi.org/10.1002/psp4.12184), indexed in Pubmed: [28547774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547774/).
452. Chao TF, Chen SA, Ruff CT, et al. Clinical outcomes, edoxaban concentration, and anti-factor Xa activity of Asian patients with atrial fibrillation compared with non-Asians in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2019; 40(19): 1518–1527, doi: [10.1093/eurheartj/ehy807](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy807), indexed in Pubmed: [30590425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590425/).
453. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke*. 2013; 44(7): 1891–1896, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.000990](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.000990), indexed in Pubmed: [23743976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743976/).
454. Wong KaS, Hu DYI, Oomman A, et al. Executive Steering Committee and the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke*. 2014; 45(6): 1739–1747, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.002968](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002968), indexed in Pubmed: [24763930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24763930/).
455. Goto S, Zhu J, Liu L, et al. ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial

- Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J*. 2014; 168(3): 303–309, doi: [10.1016/j.ahj.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.005), indexed in Pubmed: 25173541.
456. Cha MJ, Choi EK, Han KD, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017; 48(11): 3040–3048, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.018773](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018773), indexed in Pubmed: 28974629.
 457. Lee SR, Choi EK, Han KD, et al. Edoxaban in Asian patients with atrial fibrillation: effectiveness and safety. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(8): 838–853, doi: [10.1016/j.jacc.2018.05.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.066), indexed in Pubmed: 30115222.
 458. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009; 158(1): 111–117, doi: [10.1016/j.ahj.2009.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.05.010), indexed in Pubmed: 19540400.
 459. Magnani JW, Norby FL, Agarwal SK, et al. Racial differences in atrial fibrillation-related cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(4): 433–441, doi: [10.1001/jamacardio.2016.1025](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1025), indexed in Pubmed: 27438320.
 460. Ross JS, Halm EA, Bravata DM. Use of stroke secondary prevention services: are there disparities in care? *Stroke*. 2009; 40(5): 1811–1819, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.539619](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.539619), indexed in Pubmed: 19265044.
 461. Simpson JR, Zahuranec DB, Lisabeth LD, et al. Mexican Americans with atrial fibrillation have more recurrent strokes than do non-Hispanic whites. *Stroke*. 2010; 41(10): 2132–2136, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.589127](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589127), indexed in Pubmed: 20829515.
 462. Healey J, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. RE-LY Atrial Fibrillation Registry and Cohort Study Investigators. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet*. 2016; 388(10050): 1161–1169, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)30968-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30968-0), indexed in Pubmed: 27515684.
 463. Avezum A, Oliveira GB, Diaz R, et al. Efficacy and safety of dabigatran versus warfarin from the RE-LY trial. *Open Heart*. 2018; 5(1): e000800, doi: [10.1136/openhrt-2018-000800](https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000800), indexed in Pubmed: 30018769.
 464. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014; 45(5): 1304–1312, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.004506](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004506), indexed in Pubmed: 24743444.
 465. Corbalán R, Nicolau JC, López-Sendon J, et al. Edoxaban versus warfarin in Latin American patients with atrial fibrillation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(13): 1466–1475, doi: [10.1016/j.jacc.2018.07.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.037), indexed in Pubmed: 30236308.
 466. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 615–624, doi: [10.1056/nejmoa1711948](https://doi.org/10.1056/nejmoa1711948), indexed in Pubmed: 29231094.
 467. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2017–2023, doi: [10.1200/JCO.2018.78.8034](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034), indexed in Pubmed: 29746227.
 468. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Caravaggio Study Investigators. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the caravaggio study. *Thromb Haemost*. 2018; 118(9): 1668–1678, doi: [10.1055/s-0038-1668523](https://doi.org/10.1055/s-0038-1668523), indexed in Pubmed: 30103252.
 469. Wang CL, Wu VCC, Lee CH, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 47(4): 512–519, doi: [10.1007/s11239-018-1792-1](https://doi.org/10.1007/s11239-018-1792-1), indexed in Pubmed: 30565148.
 470. Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, Łukaszuk R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and thrombocytopenia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018; 72(3): 153–160, doi: [10.1097/FJC.0000000000000607](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000607), indexed in Pubmed: 29985282.
 471. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 149(2): 315–352, doi: [10.1016/j.chest.2015.11.026](https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026), indexed in Pubmed: 26867832.
 472. European Medicines Agency ASoPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elixis-epar-product-information_en.pdf (26.08.2020).
 473. European Medicines Agency ESoPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf (26.08.2020).
 474. Kang HG, Lee S, Chung J, et al. Thrombocytopenia induced by dabigatran: two case reports. *BMC Neurol*. 2017; 17(1): 124, doi: [10.1186/s12883-017-0900-8](https://doi.org/10.1186/s12883-017-0900-8), indexed in Pubmed: 28662704.
 475. He XY, Bai Y. Acute thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban: a case report. *World J Clin Cases*. 2020; 8(5): 928–931, doi: [10.12998/wjcc.v8.i5.928](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i5.928), indexed in Pubmed: 32190629.
 476. Pop MK, Farokhi F, Iduna L. Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(3): 531.e1–531.e2, doi: [10.1016/j.ajem.2017.12.052](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.12.052), indexed in Pubmed: 29306643.
 477. Mima Y, Sangatsuda Y, Yasaka M, et al. Acute thrombocytopenia after initiating anticoagulation with rivaroxaban. *Intern Med*. 2014; 53(21): 2523–2527, doi: [10.2169/internalmedicine.53.2890](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2890), indexed in Pubmed: 25366015.
 478. Snellgrove O. Case report: apixaban-induced thrombocytopenia. *Clin Case Rep*. 2017; 5(3): 268–269, doi: [10.1002/ccr3.809](https://doi.org/10.1002/ccr3.809), indexed in Pubmed: 28265388.
 479. Sadaka F. Thrombocytopenia: a possible side effect of apixaban. *Clin Case Rep*. 2019; 7(12): 2543–2544, doi: [10.1002/ccr3.2532](https://doi.org/10.1002/ccr3.2532), indexed in Pubmed: 31893097.
 480. Krauel K, Hackbarth C, Füll B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood*. 2012; 119(5): 1248–1255, doi: [10.1182/blood-2011-05-353391](https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-353391), indexed in Pubmed: 22049520.
 481. Walenga JM, Prechel M, Hoppensteadt D, et al. Apixaban as an alternate oral anticoagulant for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19(5): 482–487, doi: [10.1177/1076029613492876](https://doi.org/10.1177/1076029613492876), indexed in Pubmed: 23780399.
 482. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, et al. Rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor — has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2008; 143(1): 92–99, doi: [10.1111/j.1365-2141.2008.07300.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07300.x), indexed in Pubmed: 18671707.
 483. Tran PN, Tran MH. Emerging role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(2): 201–209, doi: [10.1177/1076029617696582](https://doi.org/10.1177/1076029617696582), indexed in Pubmed: 28301915.
 484. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood*. 2017; 130(9): 1104–1113, doi: [10.1182/blood-2017-04-778993](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778993), indexed in Pubmed: 28646118.
 485. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol*. 2013; 165(2): 355–357, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.08.036](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.08.036), indexed in Pubmed: 22989607.
 486. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1599–607.
 487. Deng Y, Tong Y, Deng Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(14): e012540, doi: [10.1161/JAHA.119.012540](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012540), indexed in Pubmed: 31310583.
 488. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5(2): 145–152, doi: [10.1093/ehjqcco/qcy040](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy040), indexed in Pubmed: 30219887.
 489. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(16): e008987, doi: [10.1161/JAHA.118.008987](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008987), indexed in Pubmed: 30369307.

490. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. 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(12): 1440–1448.e1, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.06.026](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.026), indexed in Pubmed: [28739198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739198/).
491. Lutsey PL, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv.* 2018; 2(3): 200–209, doi: [10.1182/bloodadvances.2017010694](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010694), indexed in Pubmed: [29378726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378726/).
492. Kim K, Lee YJ, Kim TH, et al. Effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with newly diagnosed cancer. *Korean Circ J.* 2018; 48(5): 406–417, doi: [10.4070/kcj.2017.0328](https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0328), indexed in Pubmed: [29671285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671285/).
493. Ording AG, Horváth-Puhó E, Adelborg K, et al. 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(6): 1165–1172, doi: [10.1002/cam4.1054](https://doi.org/10.1002/cam4.1054), indexed in Pubmed: [28544489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544489/).
494. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist.* 2014; 19(1): 82–93, doi: [10.1634/theoncologist.2013-0239](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0239), indexed in Pubmed: [24319019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24319019/).
495. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Mu, et al. ESC Scientific Document Group. 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(36): 2768–2801, doi: [10.1093/eurheartj/ehw211](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211), indexed in Pubmed: [27567406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567406/).
496. European Medicines Agency AaSoPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf (12.09.2020).
497. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, et al. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: when is it appropriate and which methods should be used? *Int J Stroke.* 2016; 11(7): 748–758, doi: [10.1177/1747493016659671](https://doi.org/10.1177/1747493016659671), indexed in Pubmed: [27412190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412190/).
498. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 799–808, doi: [10.1056/NEJMoa1302507](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507), indexed in Pubmed: [23808982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23808982/).
499. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24): 2342–2352, doi: [10.1056/NEJMoa0906598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598), indexed in Pubmed: [19966341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966341/).
500. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(15): 1406–1415, doi: [10.1056/NEJMoa1306638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638), indexed in Pubmed: [23991658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991658/).
501. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363(26): 2499–2510, doi: [10.1056/NEJMoa1007903](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903), indexed in Pubmed: [21128814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21128814/).
502. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366(14): 1287–1297, doi: [10.1056/NEJMoa1113572](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572), indexed in Pubmed: [22449293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449293/).
503. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(8): 699–708, doi: [10.1056/NEJMoa1207541](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541), indexed in Pubmed: [23216615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216615/).
504. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(8): 709–718, doi: [10.1056/NEJMoa1113697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113697), indexed in Pubmed: [23425163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425163/).
505. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol.* 2016; 3(5): e228–e236, doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)00023-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00023-5), indexed in Pubmed: [27132697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132697/).
506. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 376(13): 1211–1222, doi: [10.1056/NEJMoa1700518](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518), indexed in Pubmed: [28316279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316279/).
507. Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost.* 2011; 105(2): 245–253, doi: [10.1160/TH10-08-0552](https://doi.org/10.1160/TH10-08-0552), indexed in Pubmed: [20941455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20941455/).
508. Dahl O, Huo M, Kurth A, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2017; 105(4): 721–729, doi: [10.1160/th10-10-0679](https://doi.org/10.1160/th10-10-0679), indexed in Pubmed: [21225098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225098/).
509. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. RE-MODEL Study Group. 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(11): 2178–2185, doi: [10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x), indexed in Pubmed: [17764540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17764540/).
510. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. 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(6): 1198–1204, doi: [10.1016/j.thromres.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.011), indexed in Pubmed: [25294589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294589/).
511. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, et al. 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, doi: [10.1186/s12959-015-0057-x](https://doi.org/10.1186/s12959-015-0057-x), indexed in Pubmed: [26269694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26269694/).
512. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358(26): 2765–2775, doi: [10.1056/NEJMoa0800374](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800374), indexed in Pubmed: [18579811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579811/).
513. Kakkar A, Brenner B, Dahl O, et al. 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(9632): 31–39, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60880-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60880-6), indexed in Pubmed: [18582928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582928/).
514. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358(26): 2776–2786, doi: [10.1056/NEJMoa076016](https://doi.org/10.1056/NEJMoa076016), indexed in Pubmed: [18579812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579812/).
515. Turpie A, Lassen M, Davidson B, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009; 373(9676): 1673–1680, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60734-0), indexed in Pubmed: [19411100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19411100/).
516. Eikelboom J, Connolly S, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1319–1330, doi: [10.1056/nejmoa1709118](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118), indexed in Pubmed: [28844192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844192/).
517. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37(1): 74–81, doi: [10.1124/dmd.108.023143](https://doi.org/10.1124/dmd.108.023143), indexed in Pubmed: [18832478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832478/).
518. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50(7): 743–753, doi: [10.1177/0091270009351883](https://doi.org/10.1177/0091270009351883), indexed in Pubmed: [20081065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081065/).
519. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(1): 1–16, doi: [10.1007/s40262-013-0100-7](https://doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7), indexed in Pubmed: [23999929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999929/).
520. Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78(4): 412–421, doi: [10.1016/j.clpt.2005.06.011](https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.06.011), indexed in Pubmed: [16198660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198660/).
521. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2012; 107(5): 925–936, doi: [10.1160/TH11-08-0566](https://doi.org/10.1160/TH11-08-0566), indexed in Pubmed: [22398655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22398655/).

522. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. 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(33): 2239–2245, doi: [10.1093/eurheartj/ehv201](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv201), indexed in Pubmed: 25971288.
523. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. 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(5): 331–342, doi: [10.1007/s40256-013-0029-0](https://doi.org/10.1007/s40256-013-0029-0), indexed in Pubmed: 23784266.
524. Frost C, Song Y, Yu Z, et al. The effect of apixaban on the pharmacokinetics of digoxin and atenolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol*. 2017; 9: 19–28, doi: [10.2147/cpaa.s115687](https://doi.org/10.2147/cpaa.s115687), indexed in Pubmed: 28260951.
525. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. No interaction between the novel, oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 and digoxin. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46: 702.
526. Frost C, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(5): 838–846, doi: [10.1111/bcp.12541](https://doi.org/10.1111/bcp.12541), indexed in Pubmed: 25377242.
527. Greenblatt DJ, Patel M, Harmatz JS, et al. Impaired rivaroxaban clearance in mild renal insufficiency with verapamil coadministration: potential implications for bleeding risk and dose selection. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58(4): 533–540, doi: [10.1002/jcph.1040](https://doi.org/10.1002/jcph.1040), indexed in Pubmed: 29194698.
528. Pham P, Schmidt S, Lesko L, et al. Association of oral anticoagulants and verapamil or diltiazem with adverse bleeding events in patients with nonvalvular atrial fibrillation and normal kidney function. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(4): e203593, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.3593](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3593), indexed in Pubmed: 32329770.
529. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009; 9(1): 59–68, doi: [10.1007/BF03256595](https://doi.org/10.1007/BF03256595), indexed in Pubmed: 19178132.
530. Kubitz D, Becka M, Roth A, et al. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor — and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. *J Int Med Res*. 2012; 40(5): 1688–1707, doi: [10.1177/030006051204000508](https://doi.org/10.1177/030006051204000508), indexed in Pubmed: 23206451.
531. Parasrampur DA, Mendell J, Shi M, et al. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82(6): 1591–1600, doi: [10.1111/bcp.13092](https://doi.org/10.1111/bcp.13092), indexed in Pubmed: 27530188.
532. Mendell J, Chen S, He L, et al. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban in HIV-negative healthy volunteers. *Circulation*. 2015; 35(7): 447–453, doi: [10.1007/s40261-015-0298-2](https://doi.org/10.1007/s40261-015-0298-2), indexed in Pubmed: 26068927.
533. Kumar P, Gordon LA, Brooks KM, et al. Differential influence of the antiretroviral pharmacokinetic enhancers ritonavir and cobicistat on intestinal p-glycoprotein transport and the pharmacokinetic/pharmacodynamic disposition of dabigatran. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(11): e01201-17, doi: [10.1128/AAC.01201-17](https://doi.org/10.1128/AAC.01201-17), indexed in Pubmed: 28848011.
534. Gordon LA, Kumar P, Brooks KM, et al. Antiretroviral boosting agent cobicistat increases the pharmacokinetic exposure and anticoagulant effect of dabigatran in HIV-negative healthy volunteers. *Circulation*. 2016; 134(23): 1909–1911, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025257](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025257), indexed in Pubmed: 27920076.
535. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(4): 877–885, doi: [10.1111/bcp.12393](https://doi.org/10.1111/bcp.12393), indexed in Pubmed: 24697979.
536. Mendell J, Lee F, Chen S, et al. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 62(2): 212–221, doi: [10.1097/FJC.0b013e3182970991](https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3182970991), indexed in Pubmed: 23615159.
537. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Rivaroxaban (BAY 59-7939) — an oral, direct Factor Xa inhibitor — has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(4): 469–476, doi: [10.1111/j.1365-2125.2006.02776.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02776.x), indexed in Pubmed: 17100983.
538. Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen An, et al. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 58(6): 581–588, doi: [10.1097/FJC.0b013e31822f6c2b](https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31822f6c2b), indexed in Pubmed: 21822144.
539. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, et al. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64(10): 930–942, doi: [10.1016/j.addr.2011.12.003](https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.003), indexed in Pubmed: 22197850.
540. Schelleman H, Pollard JR, Newcomb C, et al. Exposure to CYP3A4-inducing and CYP3A4-non-inducing antiepileptic agents and the risk of fractures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20(6): 619–625, doi: [10.1002/pds.2141](https://doi.org/10.1002/pds.2141), indexed in Pubmed: 21538673.
541. Galgani A, Palleria C, Iannone LF, et al. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol*. 2018; 9: 1067, doi: [10.3389/fneur.2018.01067](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01067), indexed in Pubmed: 30581412.
542. Lutz JD, Kirby BJ, Wang Lu, et al. Cytochrome P450 3A induction predicts P-glycoprotein induction; part 2: prediction of decreased substrate exposure after rifabutin or carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 104(6): 1191–1198, doi: [10.1002/cpt.1072](https://doi.org/10.1002/cpt.1072), indexed in Pubmed: 29569712.
543. Wiggins BS, Northup A, Johnson D, et al. Reduced anticoagulant effect of dabigatran in a patient receiving concomitant phenytoin. *Pharmacotherapy*. 2016; 36(2): e5–e7, doi: [10.1002/phar.1698](https://doi.org/10.1002/phar.1698), indexed in Pubmed: 26846610.
544. Stöhlberger C, Finsterer J. Prolonged anticoagulant activity of rivaroxaban in a polymorbid elderly female with non-convulsive epileptic state. *Heart Lung*. 2014; 43(3): 262–263, doi: [10.1016/j.hrtlung.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2014.03.004), indexed in Pubmed: 24794785.
545. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017; 31(4): 193–203, doi: [10.1016/j.blre.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001), indexed in Pubmed: 28196633.
546. Mousa SA. Antithrombotic effects of naturally derived products on coagulation and platelet function. *Methods Mol Biol*. 2010; 663: 229–240, doi: [10.1007/978-1-60761-803-4_9](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-803-4_9), indexed in Pubmed: 20617421.
547. Tsai HH, Lin HW, Lu YH, et al. A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines. *PLoS One*. 2013; 8(5): e64255, doi: [10.1371/journal.pone.0064255](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064255), indexed in Pubmed: 23671711.
548. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. 2007; 100(9): 1419–1426, doi: [10.1016/j.amjcard.2007.06.034](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.06.034), indexed in Pubmed: 17950801.
549. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103(6): 1116–1127, doi: [10.1160/TH09-11-0758](https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758), indexed in Pubmed: 20352166.
550. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(5): 776–786, doi: [10.1111/bcp.12106](https://doi.org/10.1111/bcp.12106), indexed in Pubmed: 23451769.
551. Girgis IG, Patel MR, Peters GR, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF. *J Clin Pharmacol*. 2014; 54(8): 917–927, doi: [10.1002/jcph.288](https://doi.org/10.1002/jcph.288), indexed in Pubmed: 24668660.
552. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit*. 2010; 32(6): 673–679, doi: [10.1097/FTD.0b013e3181f2f264](https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181f2f264), indexed in Pubmed: 20844464.
553. Mani H, Herth N, Kasper A, et al. Point-of-care coagulation testing for assessment of the pharmacodynamic anticoagulant effect of direct oral anticoagulant. *Ther Drug Monit*. 2014; 36(5): 624–631, doi: [10.1097/FTD.0000000000000064](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000064), indexed in Pubmed: 24577124.
554. Kaess BM, Ammar S, Reents T, et al. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous

- anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol.* 2015; 115(1): 47–51, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.10.005](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.005), indexed in Pubmed: [25456870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456870/).
555. 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(8): 896–903, doi: [10.1093/gerona/gfq067](https://doi.org/10.1093/gerona/gfq067), indexed in Pubmed: [20522529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20522529/).
556. Van Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, et al. 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(19): 2309–2316, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808), indexed in Pubmed: [23027801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027801/).