

Praktyczny przewodnik *European Heart Rhythm Association* dotyczący stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u pacjentów z migotaniem przedsionków: obszernie streszczenie (2018)

Jan Steffel^{1*}, Peter Verhamme², Tatjana S. Potpara³, Pierre Albaladejo⁴, Matthias Antz⁵, Lien Desteghe⁶, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸, Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve², Ronan Collins¹², A. John Camm¹³, Hein Heidbüchel^{6, 14}

Konsultanci: Martin van Eickels, MD (Bayer Healthcare), Jutta Heinrich-Nols, MD (Boehringer Ingelheim), Markus Müller, MD, PhD (Pfizer), Wolfgang Zierhut, MD (Daiichi-Sankyo), Poushali Mukherjea, PhD (Bristol-Myers Squibb)

Rada Naukowa dokumentu z ramienia ESC: Gregory Y.H. Lip (recenzent koordynujący z ramienia EHRA; Wielka Brytania, Dania), Jeffrey Weitz (Kanada), Laurent Fauchier (Francja), Deirdre Lane (Wielka Brytania), Giuseppe Boriani (Włochy), Andreas Goette (Niemcy), Roberto Keegan (prezes LAHRS w latach 2017–2018, dawniej SOLAECE, Argentyna), Robert MacFadyen (Australia), Chern-En Chiang (Tajwan), Boyoung Joung (Korea), Wataru Shimizu (Japonia)

¹Department of Cardiology, University Heart Center Zurich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zurich, Szwajcaria

²Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgia

³School of Medicine, Belgrade University, Belgrad, Serbia

⁴Grenoble-Alps University Hospital, Grenoble, Francja

⁵City Hospital Braunschweig, Braunschweig, Niemcy

⁶Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgia

⁷Center for Stroke Research Berlin and Department of Neurology, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Niemcy

⁸Uppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Szwecja

⁹Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Münster, Münster, Niemcy

¹⁰University of Murcia, Murcia, Hiszpania

¹¹Middlesbrough, Wielka Brytania

¹²Age-Related Health Care & Stroke-Service, Tallaght Hospital, Dublin, Irlandia

¹³Cardiology Clinical Academic Group, Molecular & Clinical Sciences Institute, St. George's University, Londyn, Wielka Brytania; Imperial College

¹⁴Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgia

***Adres do korespondencji:**

tel.: +41 44 255 15 15; faks: +41 44 255 8701, e-mail: j.steffel@gmx.ch

Przyjęto: 26.02.2018 r. Decyzja redakcji: 27.02.2018 r. Zaakceptowano: 1.03.2018 r.

Opublikowano w imieniu *European Society of Cardiology*. Wszelkie prawa zastrzeżone. © Autorzy 2018.

Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Szyndler, konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas

Streszczenie

Poniższy tekst jest streszczeniem drugiej aktualizacji oryginalnego praktycznego przewodnika opublikowanego w 2013 roku. Leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) stanowią cenną alternatywę dla antagonistów witaminy K (VKA) w zapobieganiu udarom u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) i uznano je za leki preferowane, szczególnie dla osób rozpoczynających leczenie przeciwkrzepliwe. Zarówno lekarze, jak i pacjenci przyzwyczajają się do ich stosowania w praktyce klinicznej, istnieje jednak wiele nierozwiązanych kwestii dotyczących optymalnego stosowania tych leków w określonych sytuacjach klinicznych. Europejskie Stowarzyszenie Zaburzeń Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*) podjęło się koordynacji opracowania jednolitego sposobu komunikowania się z lekarzami na temat stosowania różnych preparatów NOAC. Grupa określiła 20 tematów zawierających konkretne scenariusze kliniczne, w odniesieniu do których sformułowano praktyczne wskazówki na podstawie dostępnych dowodów. Do problemów klinicznych należą: 1) odpowiednia kwalifikacja pacjentów do leczenia; 2) praktyczne schematy rozpoczynania oraz monitorowania terapii za pomocą NOAC; 3) zagwarantowanie przestrzegania zaleceń przyjmowania doustnych leków przeciwkrzepliwych; 4) zmiana schematów leczenia przeciwkrzepliwego; 5) farmakokinetyka oraz interakcje lekowe; 6) stosowanie NOAC u osób z przewlekłą chorobą nerek i zaawansowaną chorobą wątroby; 7) sposoby pomiaru efektu przeciwkrzepliwego NOAC; 8) pomiar stężenia NOAC w surowicy: rzadkie wskazania, środki ostrożności, potencjalne „pułapki”; 9) postępowanie w przypadku pomyłki w dawkowaniu; 10) postępowanie w przypadku (podejrzenia) przedawkowania bez krwawienia lub badania krzepnięcia wskazujące na potencjalne ryzyko krwawienia; 11) postępowanie w przypadku krwawienia w trakcie terapii za pomocą NOAC; 12) postępowanie u pacjentów poddanych planowym zabiegom chirurgicznym, procedurom inwazyjnym czy ablacji; 13) postępowanie u pacjentów wymagających pilnej interwencji chirurgicznej; 14) pacjenci z AF oraz chorobą wieńcową; 15) unikanie pomyłek w dawkowaniu NOAC w różnych wskazaniach; 16) kardiowersja u pacjenta leczonego NOAC; 17) AF u pacjentów z ostrym udarem mózgu leczonych NOAC; 18) NOAC w sytuacjach szczególnych; 19) leczenie przeciwkrzepliwe w przypadku AF u pacjentów z nowotworami złośliwymi; 20) optymalizacja leczenia za pomocą VKA. Dodatkowe informacje oraz materiały do pobrania, jak również karty leczenia przeciwkrzepliwego w kilku językach można znaleźć na stronie internetowej EHRA (www.NOACforAF.eu).

Słowa kluczowe: doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K, antagoniści witaminy K, migotanie przedsionków, udar mózgu

Kardiologia 2018; 76, 9: 1283–1298

WSTĘP

Odpowiednie stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) w prewencji udaru mózgu u osób z migotaniem przedsionków (AF) wymaga ostrożnego postępowania w różnych sytuacjach klinicznych [1]. Niniejszy praktyczny przewodnik, podobnie jak jego poprzednie wersje z 2013 i 2015 roku, uzupełniają pełną wersję wytycznych, udzielając wskazówek na temat stosowania NOAC w różnych sytuacjach klinicznych [1–3]. W niektórych miejscach autorzy zdecydowali o przedstawieniu zaleceń, które nie w pełni odpowiadają wszystkim charakterystykom produktów leczniczych, w celu publikacji bardziej jednolitych i prostszych zaleceń praktycznych. Główne założenia praktycznego przewodnika Europejskiego Stowarzyszenia Zaburzeń Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*) z 2018 roku streszczono w tym podsumowaniu. Pełen tekst aktualizacji opublikowano w *European Heart Journal* [4]. W 2018 roku praktyczny przewodnik EHRA będzie także opublikowany jako nowy zestaw slajdów (do bezpłatnego pobrania przez członków EHRA) oraz jako zestaw *Key Message*, który będzie dostępny dla członków EHRA oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*). W celu uzyskania

najświeższych informacji polecamy odwiedzenie strony www.NOACforAF.eu, na której można również wyrazić opinię na temat wytycznych.

WYBÓR NOAC

Dośłownie pojęcie „niezastawkowe AF” odnosi się do sytuacji, w której AF pojawia się w przypadku braku mechanicznej zastawki lub umiarkowanego do ciężkiego zwężenia zastawki mitralnej (z reguły pochodzenia reumatycznego) [5–9]. Pojęcie „niezastawkowe” wyeliminowano z wytycznych ESC dotyczących leczenia pacjentów z AF w 2016 roku i nie jest również stosowane w tym praktycznym przewodniku [5, 7]. Co więcej, pacjenci z wszystkimi pozostałymi rodzajami zwężeń i niedomykalności zastawek, a także umiarkowanej liczebności grupy pacjentów po plastyce lub wszczepieniu biologicznej zastawki mitralnej włączono do kluczowych badań klinicznych z wykorzystaniem NOAC. W badaniach tych wykazano porównywalne względne bezpieczeństwo i skuteczność NOAC w porównaniu z warfaryną u pacjentów z chorobą zastawkową wobec pacjentów bez tej choroby (poza wyższym ryzykiem krwawienia u osób z wadą zastawkową przyjmujących rivaroksaban vs. warfarynę w analizie *post hoc* badania ROCKET-AF) [7, 10–15]. Doustne leki przeciw-

krzepliwe niebędące antagonistami witaminy K można zatem stosować u tych pacjentów [5, 7, 16]. Jednym wyjątkiem może być AF występujące u pacjenta z protezą biologiczną zastawki mitralnej wszczepioną z powodu poreumatycznej stenozы mitralnej. Jakkolwiek po zabiegu wymiany zastawki przepływ przez zastawkę mitralną jest u tych pacjentów unormowany, ich przedsiionki pozostają powiększone i istotnie uszkodzone. W tej sytuacji VKA mogą być preferowaną opcją u takich osób w porównaniu z NOAC, lecz konieczne jest uzyskanie większej liczby danych. W przypadkach kardiomiopatii przerostowej istnieje ograniczone doświadczenie z NOAC, lecz z perspektywy patofizjologicznej u takich pacjentów można je stosować [17, 18].

PRAKTYCZNE ZASADY ROZPOCZYNANIA I SCHEMATY KONTYNUOWANIA LECZENIA ZA POMOCĄ NOAC

Obecnie, gdy są dostępne 4 preparaty NOAC dawkowane w różny sposób w różnych wskazaniach, z różnymi kryteriami zmiany dawek, odpowiednie dobranie dawki jest skomplikowane i stanowi jedno z podstawowych wyzwań w codziennej praktyce i indywidualizacji terapii [19–23]. Zmniejszanie dawki NOAC zaleca się przede wszystkim jedynie według schematów redukcji dawek opracowanych i zbadanych w dużych badaniach klinicznych III fazy. W każdym możliwym przypadku należy stosować standardowe przebadane dawki NOAC. Na wybór leku wpływają także wiek pacjenta, masa ciała, funkcja nerek, inne stosowane leki oraz choroby współistniejące.

Należy regularnie oceniać ryzyko krwawienia, na przykład z wykorzystaniem skali HAS-BLED lub innych skal do oceny ryzyka krwawienia [24, 25]. Trzeba jednak pamiętać, że samo występowanie wysokiego ryzyka krwawienia nie powinno automatycznie powodować zaniechania leczenia przeciwkrzepliwego, ponieważ ryzyko udaru zwiększa się wraz z ryzykiem krwawienia [5, 26]. Z praktycznego punktu widzenia korekcja lub minimalizowanie modyfikowalnych czynników ryzyka jest niezwykle ważne w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia w czasie terapii NOAC [5].

Proponowaną kartę leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą NOAC (ryc. 1), przedstawioną w tej wersji praktycznego przewodnika, uaktualniono i będzie ona dostępna do pobrania w wielu językach na stronie www.NOACforAT.eu. Najważniejsze elementy postępowania z pacjentem poddanym przewlekłej terapii NOAC (oraz zapewnienie optymalnego przestrzegania zaleceń lekarskich) podsumowano na rycinie 2.

ZNACZENIE INTERAKCJI LEKOWYCH Z NOAC

Mimo mniejszej, w porównaniu z warfaryną, liczby interakcji NOAC z innymi lekami w czasie przepisywania terapii NOAC lekarze powinni wziąć pod uwagę oddziaływanie farmakokinetyczne leków stosowanych równolegle i obecność chorób

współistniejących [2]. Odradza się monitorowanie działania i dawkowania NOAC poprzez pomiar ich stężenia w surowicy u znakomitej większości pacjentów z powodu braku jednoznacznych przesłanek pochodzących z dużych badań klinicznych dla takiego postępowania. Można je rozważyć jedynie w bardzo rzadkich przypadkach potencjalnej istotnej interakcji między stosowanymi lekami lub wskazań do konkretnego preparatu NOAC (np. pacjenci po przeszczepach, pacjenci leczeni z powodu zakażenia ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności [HIV] itp.). Co ważne, takie postępowanie powinno być ograniczone jedynie do ośrodków z dużym doświadczeniem w wykonywaniu i interpretacji oznaczeń, jak również dużym doświadczeniem w opiece nad pacjentami przyjmującymi NOAC.

STOSOWANIE NOAC U OSÓB Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAJĄ NEREK I ZAAWANSOWANĄ CHOROBAJĄ WĄTROBY

U pacjentów stosujących NOAC w ocenie funkcji nerek powinno się posługiwać klirensiem kreatyniny (CrCl) wyliczonym na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta, który wykorzystano w większości badań klinicznych z zastosowaniem NOAC. W pacjentów stosujących NOAC należy regularnie monitorować funkcję nerek, co najmniej raz w roku, w celu dostosowania dawek stosowanych leków. W przypadku upośledzonej funkcji nerek (tj. $CrCl \leq 60$ ml/min) zaleca się częstszą kontrolę (tj. wartość CrCl podzielona przez 10 w celu otrzymania minimalnego odstępu w miesiącach między kolejnymi kontrolami funkcji nerek).

W porównaniu ze stosowaniem warfaryny w przypadku wszystkich 4 NOAC zgodnie wykazano skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z **łagodną do umiarkowanej** przewlekłą chorobą nerek (CKD), w porównaniu z pacjentami bez CKD, w analizach odpowiednich podgrup pacjentów w kluczowych badaniach klinicznych dotyczących NOAC [27–32]. Co więcej, w przypadku badania ARISTOTLE analiza danych sugeruje, że ograniczenie ryzyka krwawienia przy stosowaniu apiksabanu w porównaniu ze stosowaniem warfaryny jest istotnie bardziej widoczne przy niższych wartościach CrCl, przy zachowanych korzyściach w ograniczeniu częstości występowania udarów [29–33]. Przeciwnie, korzyści z ograniczenia ryzyka krwawienia w przypadku zastosowania 110 mg dabigatranu w porównaniu z warfaryną u pacjentów z $CrCl < 50$ ml/min zanikają, przy utrzymywaniu się podobnego ograniczenia ryzyka udaru w porównaniu z VKA [27].

Nie ma randomizowanych badań klinicznych na temat stosowania NOAC lub warfaryny w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF z **zaawansowaną CKD** oraz **poddanych leczeniu nerkozastępczemu**. Skuteczność i bezpieczeństwo NOAC u pacjentów z schyłkową przewlekłą chorobą nerek oraz poddanych dializom nie są jednoznaczne i pozostają przedmiotem toczących się badań klinicznych (np. NCT02942407 oraz NCT 02933697). W obliczu braku

Migotanie przedsionków Karta doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC)

Nazwisko pacjenta: _____
Data urodzenia: _____
Adres: _____

Doustny lek przeciwkrzepliwý: _____
Dawka: _____
Pora przyjęcia leku: _____
Z/bez jedzenia: _____
Rozpoczęcie terapii: _____

Strona 1

Lekarz/poradnia prowadząca terapię NOAC

Nazwisko lekarza: _____
Adres: _____
Tel.: _____

Nagle wypadki

W przypadku nagłego zdarzenia proszę się skontaktować z bliskimi pacjentą lub osobą wskazaną poniżej:

Nazwisko: _____
Tel.: _____
Nazwisko: _____
Tel.: _____

Strona 2

Ważne informacje dla pacjenta

- Doustny lek przeciwkrzepliwý niebędący antagonistą witaminy K (NOAC) rozrzedza krew oraz obniża ryzyko wystąpienia groźnych zatorów
- Nieprzyjmowanie leku oznacza brak ochrony
- Przyjmuj lek dokładnie w sposób zalecony przez lekarza (1 lub 2 razy dziennie)
- Nie omijaj zaleconych dawek, aby zapewnić sobie optymalną ochronę przed zatorami i udarem mózgu
- Nie przerywaj przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem
- W przypadku urazu lub krwawienia skonsultuj się z lekarzem odnośnie do dalszego postępowania
- Nie rozpoczynaj przyjmowania żadnych leków bez konsultacji ze swoim lekarzem, nie przyjmuj nawet doraźnie leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty
- Powiadom o przyjmowanych lekach swojego stomatologa, chirurga i innych lekarzy przed rozpoczęciem jakiegokolwiek procedury

Strona 3

Jak sobie radzić?

Kiedy należy się skontaktować z pracownikiem służby zdrowia?
Krwawienie jest najczęstszym skutkiem niepożądanym przyjmowania doustnych leków przeciwkrzepliwych. Jednak korzyści z obniżenia ryzyka udaru przeważają nad ryzykiem krwawienia. Skontaktuj się z pracownikiem służby zdrowia w przypadku występowania któregokolwiek z poniższych objawów:

- namienne siniaczenie się, trudne do zatamowania krwawienia z nosa, dąsł, ze skaleczeń
- bardziej obfite niż zwykle miesiączki lub krwawienie z dróg rodnych
- krew w moczu, czerwony lub czarny stolec
- odrzuśnięcie krwi lub wymiotowanie krwią
- zawroty głowy, błądosc lub osłabienie

Co zrobić w przypadku pominięcia dawki?
Należy przyjąć tę dawkę mimo opóźnienia, jeśli tylko czas od jej pominięcia jest krótszy niż czas do kolejnej dawki.

Co trzeba zrobić, jeśli przypadkowo przyjmę podwójną dawkę?
• NOAC przyjmowane 2 razy dziennie: możesz pominiąć kolejną dawkę i rozpocząć leczenie w dotychczasowym schemacie po 24 godz.
• NOAC przyjmowane 1 raz dziennie: kontynuuj przyjmowanie leku wg stałego schematu, bez pominięcia dawki.

Strona 4

Informacje dla pracowników służby zdrowia

- NOAC działają jako bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran) lub bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban)
- Sprawdź przeciwwskazania do stosowania NOAC: zastawki mechaniczne serca, reumatyczna wada zastawki mitralnej, ciężka dysfunkcja nerek
- Standardowe oznaczenia (jak INR, PT, aPTT) nie odzwierciedlają ilościowo poziomu działania NOAC
- W przypadku poważnego krwawienia należy natychmiast przerwać przyjmowanie NOAC
- W związku z niektórymi procedurami medycznymi należy odstawić NOAC z wyprzedzeniem (dokładny schemat w praktycznym przewodniku dotyczącym NOAC)

Strona 5

Informacje dla pracowników służby zdrowia Laboratoryjne badania kontrolne

Badania laboratoryjne:

- Nie jest konieczna rutynowa ocena poziomu działania przeciwkrzepliwego
- Co rok: stężenie Hb, funkcja nerek i wątroby
- U osób ≥ 75 . rż. (szczególnie przyjmujących dabigatran lub edoksaban) lub z zespołem kruchości: ocena funkcji nerek co 6 miesięcy
- Jeśli $CrCl \leq 60$ ml/min, to czas między pobraniami krwi = „CrCl:10” (np. co 4 miesiące przy $CrCl = 40$)
- W przypadku współistniejących stanów mogących wpłynąć na leczenie: ocena funkcji nerek i/lub wątroby

Data	Stężenie kreatyniny	Klirens kreatyniny	Hb	Funkcja wątroby

Strona 6

Wizyty planowe i nieplanowane

Proszę podać datę, miejsce (lekarz rodzinny, kardiolog, szpital, apteka...) wizyty, rzeczy do zrobienia lub wyniki badań

Nazwa:	Dawka:

Strona 7

Zalecane postępowanie w przypadku kontynuowania terapii

Podczas każdej wizyty należy sprawdzać:

- Stopecień przestrzegania zaleceń lekarskich (np. przyniesienie pozostałych leków)
- Występowanie powikłań zatorowych
- Występowanie powikłań krwotocznych
- Inne działania niepożądane
- Inne przyjmowane leki, także bez recepty
- Potrzebę oceny laboratoryjnej
- Modyfikowalne czynniki ryzyka
- Czy są stosowane optymalne NOAC i odpowiednie dawkowanie


(więcej informacji: www.NOACforAF.eu)

Strona 8

Dodatkowe leczenie

Dodatkowe leczenie przeciwkrzepliwé: rodzaj, wskazania, data włączenia i odstawienia: _____

Więcej informacji:
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu



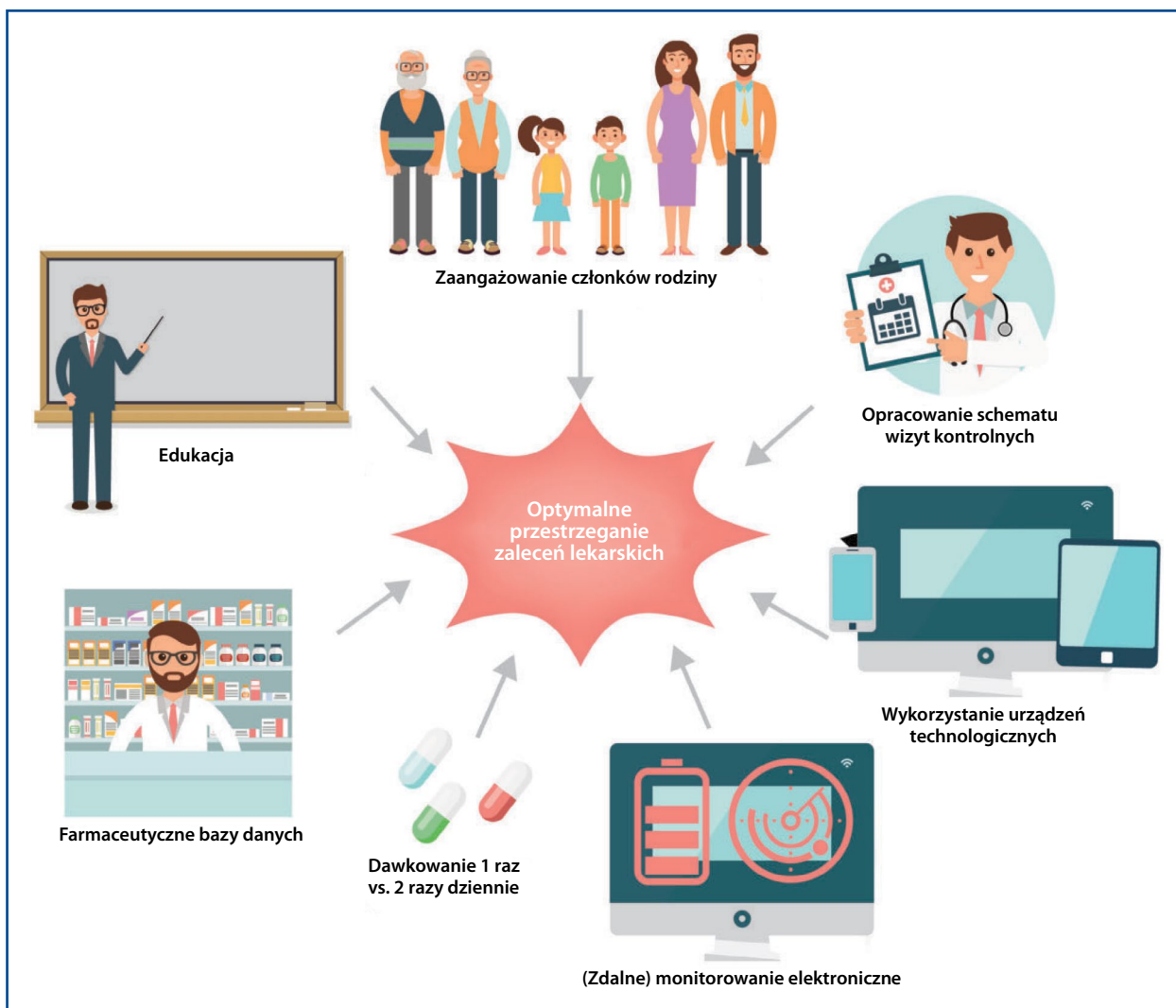
Strona 8

Rycina 1. Kartę EHRA NOAC można złożyć do rozmiaru kieszonkowego. Karta informacyjna jest potrzebna zarówno pacjentom (instrukcje prawidłowego przyjmowania leków, informacje kontaktowe w przypadku wątpliwości), jak i pracownikom służby zdrowia. Taka uniwersalna karta może służyć każdemu pacjentowi podczas terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC); aPTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; CrCl — klirens kreatyniny; EHRA — *European Heart Rhythm Association*; Hb — hemoglobina, INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; PT — czas protrombinowy

silnych dowodów także w odniesieniu do VKA w tych grupach pacjentów decyzja o leczeniu przeciwkrzepliwym musi być podejmowana indywidualnie na podstawie wielodyscyplinarnej analizy uwzględniającej i respektującej preferencje pacjenta [34–36].

Stosowanie VKA u pacjentów z **zaawansowaną chorobą wątroby** i zaburzeniami krzepnięcia jest wyzwaniem z powodu podwyższonego międzynarodowego współczyn-

nika znormalizowanego (INR) w tych stanach, co wiąże się z trudnościami w doborze odpowiedniej dawki VKA [37–41]. Także wszystkie 4 NOAC są przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z zaburzeniami krzepnięcia oraz z istotnym klinicznym ryzykiem krwawienia, jak na przykład marskość wątroby klasy C wg Childa-Turcotte’a-Pugha. Rivaroksaban także nie powinien być stosowany u pacjentów z AF i marskością wątroby klasy B wg skali Childa [42].



Rycina 2. Wybór możliwości sposobów poprawy przestrzegania zaleceń stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K

JAK I KIEDY MIERZYĆ DZIAŁANIE PRZECIWKRZEPLIWE NOAC?

Doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K nie wymagają monitorowania działania przeciwkrzepliwego. Jednak laboratoryjna ocena obecności leku w surowicy i jego efektu przeciwkrzepliwego może pomóc klinicyście w podejmowaniu decyzji w stanach nagłych, takich jak krwawienie, pilne zabiegi, podejrzenie przedawkowania czy ostry udar mózgu. Ocenę laboratoryjną można również wykorzystać przy prowadzeniu długoterminowej terapii u szczególnych chorych. Powinno się to jednak odbyć wyłącznie pod nadzorem specjalisty w dziedzinie zaburzeń krzepnięcia oraz ze świadomością faktu, że nie ma żadnych „twardych” dowodów klinicznych na skuteczność takiego postępowania.

Rutynowo oceniane parametry krzepnięcia (PT oraz aPTT) zasadniczo nie umożliwiają dokładnej oceny efektu

przeciwkrzepliwego NOAC. Inaczej efekt ten można ocenić za pomocą specjalistycznych testów, opracowanych w celu oceny ilościowej stężenia NOAC w surowicy [43–45]. Zastosowanie odpowiednich przeliczników umożliwi określenie stężenia w surowicy każdego NOAC. Zaleca się korzystanie z doświadczonych w tego rodzaju oznaczeniach laboratoriów. Co więcej, sytuacje nagłe będą wymagały dostępności tego rodzaju oceny przez 7 dni w tygodniu 24 godziny na dobę; niestety, obecnie oznaczenia są dostępne jedynie w nielicznych laboratoriach.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU KRWAWIENIA W CZASIE TERAPII NOAC

Strategie postępowania w czasie krwawienia będącego powikłaniem stosowania u pacjenta NOAC zależą od szczegółowej analizy sytuacji klinicznej.

1. Nasilenie krwawienia: niewielkie/małe, poważne niezagrażające życiu, zagrażające życiu;
2. Pacjent i jego (jej) schemat terapeutyczny, w tym dokładny czas przyjęcia ostatniej dawki NOAC, sposób przyjmowania, funkcja nerek, inne czynniki wpływające na stężenie leków w surowicy oraz inne czynniki wpływające na hemostazę (jak równoczesne stosowanie leków przeciwplatek).
Zależnie od scenariusza klinicznego w celu uzyskania efektu przeciwkrzepliwego u pacjenta leczonego NOAC z krwawieniem można stosować następujące strategie:

1. **Oczekiwanie** do czasu, aż efekt przeciwkrzepliwymy osłabnie w wyniku naturalnego klirensu leku.
2. **Swoiste odwrócenie działania.** Jest dostępny wybiórczy antagonistą dabigatranu (idarucizumab — fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, który wybiórczo wiąże dabigatran) [46]. Inne swoiste substancje dla inhibitorów czynnika Xa są testowane w próbach klinicznych, w tym andeksanet alfa [47] oraz ciraparantag (PER 977) [48].
3. **Nieswoiste wspomaganie hemostazy** z zastosowaniem koncentratów czynników krzepnięcia. Wciąż zwiększa się ilość informacji na temat stosowania (aktywowanego) koncentratu czynników zespołu protrombiny w grupach pacjentów z krwawieniem przyjmujących NOAC [49]. Przeciwnie, stosowanie świeżo mrożonego osocza nie jest uznawane za metodę odwracającą działanie NOAC [50]. Można rozważyć zastosowanie leków antyfibrynolitycznych [np. kwas traneksamowy, 1 g dożylnie (*i.v.*), powtarzany co 6 h zależnie od potrzeb] lub desmopresyny 0,3 µg/kg mc. we wlewie *i.v.* (z maksymalną dawką 20 µg), szczególnie w sytuacjach wyjątkowych u pacjentów z towarzyszącą koagulopatią lub zaburzeniami funkcji płytek.

W przypadku **niewielkich** krwawień z reguły jedynym wymaganym postępowaniem jest odroczenie przyjęcia kolejnej dawki lub pominięcie maksymalnie jednej dawki NOAC. **Małe** krwawienia mogą wymagać bardziej zdecydowanego postępowania skoncentrowanego na wyeliminowaniu przyczyny krwawienia (np. inhibitory pompy protonowej w chorobie wrzodowej żołądka, antybiotyki w infekcjach układu moczowego). Krwawienia z nosa lub dziąseł można leczyć miejscowo lekami antyfibrynolitycznymi. W przypadku nawracających niewielkich krwawień bez możliwości leczenia przyczynowego należy rozważyć zmianę NOAC na lek o innym profilu powikłań krwotocznych, zachowując skuteczną prewencję udaru mózgu. Podejrzanie lub wykazanie istnienia utajonego krwawienia powinno skłonić lekarza do wykonania badań w celu poszukiwania przyczyny tego zjawiska i w miarę możliwości włączenia odpowiedniego leczenia. Powinno się ostrzegać pacjentów o zwiększonym ryzyku zatorowo-zakrzepowym związanym z zaprzestaniem przyjmowania lub czasowym odstawieniem leku bez konsultacji z lekarzem. **Poważne i/lub zagrażające życiu krwawienia** wymagają intensywnego leczenia, w tym stosowania celowanych, a także nieswoistych strategii odwracających działanie leków.

PACJENCI PODDAWANI PLANOWYM PROCEDUROM INWAZYJNYM, ZABIEGOM CHIRURGICZNYM LUB ABLACJI

W oczekiwaniu na wyniki trwającego badania *Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation* (PAUSE; NCT 02228798) dostępne są wyniki kilku prospektywnych badań nad postępowaniem u pacjentów stosujących NOAC [51].

Zaleca się nieprzerwanie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego w przypadku większości niewielkich procedur chirurgicznych oraz tych procedur, w czasie których opanowanie krwawienia nie jest trudne. Zasadniczo zabiegi te można wykonywać 12–24 h od ostatniej przyjętej dawki NOAC, z kolejną dawką NOAC przyjętą 6 h po zabiegu.

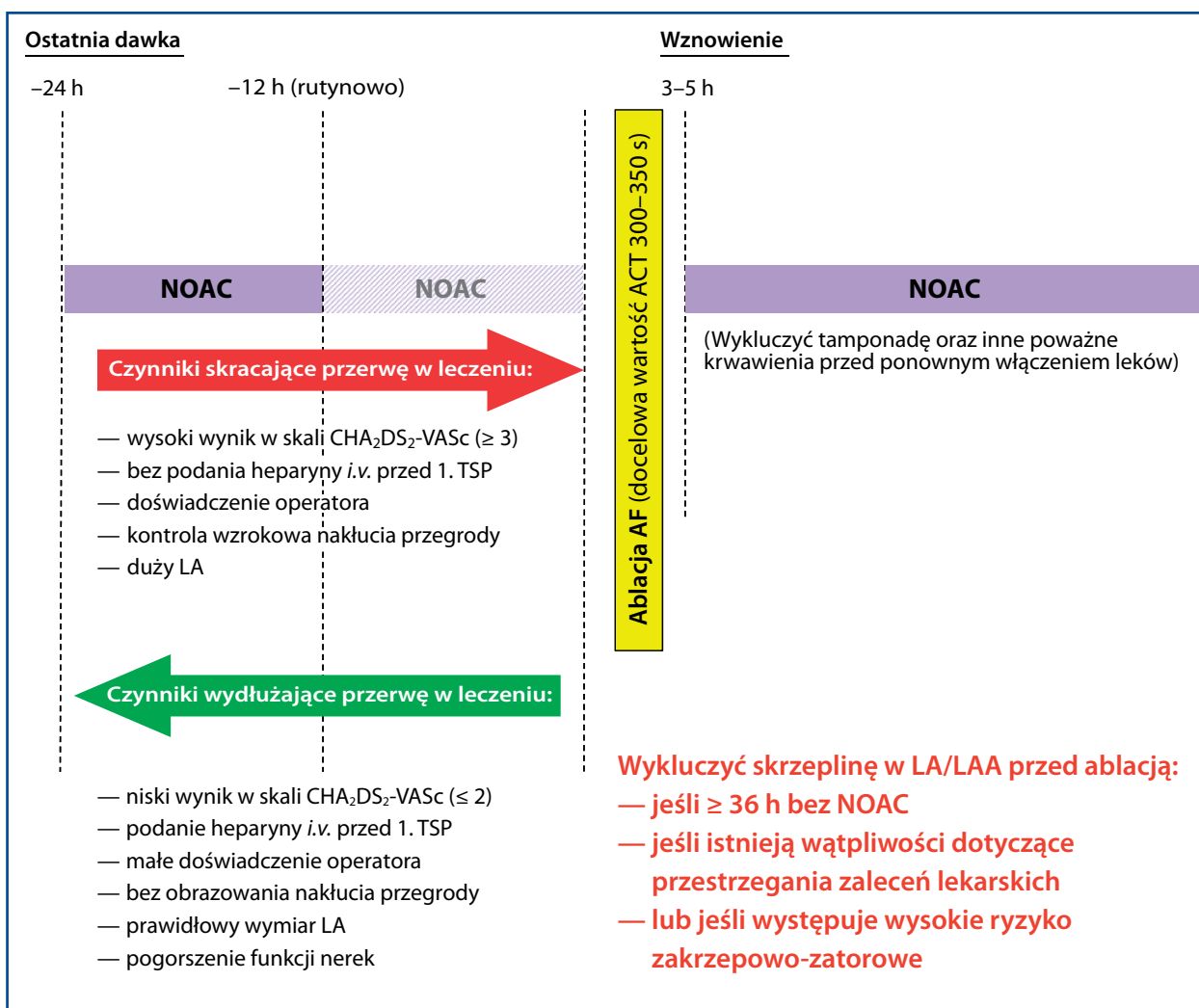
W przypadku procedur inwazyjnych o **niskim ryzyku krwawienia** (w tym implantacja układu stymulującego serca) zaleca się przyjęcie ostatniej dawki NOAC 24 h przed planowaną procedurą u pacjentów z prawidłową funkcją nerek [52]. U chorych przyjmujących dabigatran z CrCl < 80 ml/min należy rozważyć stopniowe odstawienie leku.

W przypadku inwazyjnych procedur obciążonych **wysokim ryzykiem poważnego krwawienia** zaleca się przyjęcie ostatniej dawki NOAC 48 h lub wcześniej przed zabiegiem. W przypadkach, w których istniejące okoliczności uniemożliwiają precyzyjne przewidywanie klirensu NOAC, można rozważyć ocenę ich stężenia w surowicy i wykonać zabieg operacyjny jedynie w przypadku stwierdzenia odpowiednio niskiego stężenia leku w surowicy. Należy jednak pamiętać, że nie ma dowodów opartych na faktach na słuszność takiego postępowania, w tym określenie „bezpiecznej” wartości NOAC w takich okolicznościach ani czasu oczekiwania na obniżenie stężenia do tego poziomu z koniecznością zaakceptowania nieodłącznego ryzyka zakrzepowo-zatorowego w tym czasie.

Terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) lub heparyny niefrakcjonowanej **nie** jest polecana u pacjentów leczonych NOAC.

Po zabiegu operacyjnym, w którym szybko osiągnięto pełną hemostazę, zasadniczo można powrócić do leczenia NOAC 6–8 h po zakończeniu interwencji. W przypadku procedur chirurgicznych, po których osiągnięcie pełnego działania przeciwkrzepliwego w czasie 48–72 h po procedurze wiązałoby się z ryzykiem krwawienia przewyższającym ryzyko zatorowości związanej z AF, można rozważyć zastosowanie rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej 6–8 h po zabiegu i powrót do leczenia NOAC 48–72 h po zakończeniu procedury, ale jednocześnie tak szybko, jak to możliwe.

Podjęcie decyzji o strategii z podaniem ostatniej dawki NOAC krótko przed **procedurą ablacji AF** (tj. prawdziwie nieprzerwana) lub zastosowaniem krótkiego okresu odstawienia (ostatnia dawka NOAC w dzień przed procedurą) może zależeć od wielu czynników (ryc. 3) [2, 53–58]. Podanie ostatniej dawki NOAC 12 h przed rozpoczęciem procedury jest uzasadnione, szczególnie w przypadkach wykonywania



Rycina 3. Postępowanie w przypadku stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC), przed i po ablacji migotania przedsionków (AF); ACT — aktywowany czas krzepnięcia; LA — lewy przedsionek; LAA — uszko lewego przedsionka; TSP — nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej; *i.v.* — dożylnie

punkcji transeptalnej bez obrazowania w czasie zabiegu (co głównie zdarza się w Europie) [53].

PACJENCI WYMAGAJĄCY PILNEJ INTERWENCJI CHIRURGICZNEJ

W przypadku konieczności wykonania pilnej procedury należy natychmiast zaprzestać przyjmowania NOAC. Właściwe postępowanie będzie zależało od stopnia pilności zabiegu [59].

Pilne zabiegi (procedury ratujące życie, kończynę czy narząd, typowo kardiologiczne, naczyniowe, pilne procedury neurochirurgiczne) powinny być wykonane w ciągu minut od podjęcia decyzji o konieczności zabiegu i nie mogą być odwołane. W tych przypadkach należy rozważyć odwrócenie działania idarucizumabem (dla dabigatranu) [46], szczególnie w przypadku zabiegów obciążonych umiarkowanym do

wysokim ryzykiem krwawienia [60]. W przypadku braku dostępności swoistego antidotum należy rozważyć podanie koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC) lub aktywowanego koncentratu czynników zespołu protrombiny (aPCC), mimo braku dowodów klinicznych na skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania (dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach) [61–63].

Nagłe zabiegi (np. zabiegi z powodu nagłego początku czy znacznego pogorszenia stanu w sytuacjach potencjalnie zagrażających życiu, stany mogące grozić utratą kończyny lub narządu, nastawienie złamań, uśmierzenie bólu lub inne niepokojące objawy) powinny być wykonane w ciągu godzin od podjęcia decyzji o konieczności zabiegu. W tych sytuacjach zabieg lub procedurę chirurgiczną powinno się odroczyć, jeśli to możliwe, o co najmniej 12 h, a najlepiej 24 h od przyjęcia ostatniej dawki NOAC. W takich sytuacjach można

także poczekać na wyniki parametrów krzepnięcia (*patrz niżej*) w celu oceny konieczności zastosowania antidotum lub podania (a)PCC.

Procedury przyspieszone (pacjenci wymagający szybkiego leczenia w przypadkach niezagrażających życiu, utratą kończyny czy organu) powinny zostać wykonane w ciągu kilku dni od podjęcia decyzji o zabiegu. W tych sytuacjach przerwanie stosowania NOAC powinno podlegać takim samym zasadom jak przed zabiegami planowymi.

PACJENCI Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I CHOROBA WIEŃCOWĄ

Łączne występowanie AF i choroby wieńcowej jest nie tylko zjawiskiem częstym i złożonym w praktyce klinicznej w kontekście leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekocytowych, ale także wiąże się ze znamienne wyższymi chorobowością i śmiertelnością [64, 65]. Praktyka łącznego stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) lub inhibitora P2Y₁₂ z (N)OAC w literaturze jest nazywana „podwójną terapią”, natomiast łączne stosowanie ASA, inhibitora P2Y₁₂ z (N)OAC to „terapia potrójna”. Podwójna terapia przeciwplatekowa jest określana jako „DAPT”.

W niedawno zakończonych badaniach klinicznych (WOEST, PIONEER AF, RE-DUAL PCI) wykazano o blisko połowę niższe ryzyko klinicznie istotnego krwawienia u pacjentów z AF leczonych podwójną terapią w porównaniu z pacjentami poddanymi potrójnej terapii przeciwkrzepkowej po przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI). Choć badania te indywidualnie miały zbyt małą moc, by mogły wykazać skuteczność takiego postępowania, to ich metaanaliza sugeruje, że prawdopodobieństwo częstszego występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych w czasie terapii podwójnej w porównaniu z potrójną jest niskie [66]. Dwa trwające badania — AUGUSTUS (NCT02415400) oraz ENTRUST-AF PCI (NCT02866175) [67] — przyniosą nowe fakty na temat tego, jak i jak długo (jeśli w ogóle) powinno się stosować potrójną terapię przeciwkrzepkową.

Zasadniczo ryzyko krwawienia wydaje się niższe w czasie terapii NOAC w połączeniu z łączoną terapią przeciwplatekową niż w czasie stosowania VKA z łączoną terapią przeciwplatekową [68–70]. Długość stosowania DAPT/terapii potrójnej nie zależy obecnie od rodzaju wszczepionego stentu [tj. uwalnającego leki (DES) czy metalowego (BMS)], lecz od sytuacji klinicznej pacjenta [5, 71]. Obecnie „standardowo” potrójną terapię można stosować przez zaledwie 3 miesiące po ostrym zespole wieńcowym (ACS) i 1 miesiąc po elektrycznym wszczepieniu stentu, jednak zarówno czas trwania terapii ASA i/lub inhibitorami P2Y₁₂, jak i wybór preparatu NOAC powinien być indywidualizowany — oparty na szczegółowej analizie ryzyka zakrzepowego w porównaniu z ryzykiem krwawienia. W niektórych przypadkach wysokiego szacowanego ryzyka zatorowości, ACS lub zakrzepicy w stencie w wywiadzie celowe może być zastosowanie w terapii podwójnej jednego z nowszych inhibitorów P2Y₁₂ z (N)OAC.

W 2017 roku w wytycznych ESC dotyczących DAPT oraz w 2016 roku w wytycznych dotyczących leczenia AF zalecano przerwanie każdej terapii przeciwplatekowej 12 miesięcy po PCI lub ACS i rozważenie utrzymania tylko jednego leku przeciwplatekowego i (N)OAC dłużej niż 12 miesięcy u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem incydentów wieńcowych [5, 71].

KARDIOWERSJA U PACJENTÓW PRZYJMUJĄCYCH NOAC

Na podstawie obowiązujących wytycznych [5] u pacjentów z AF trwającym ≥ 48 h (lub o nieznanym czasie trwania) poddawanych kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej, należy zapewnić skuteczną antykoagulację co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją lub wykonać echokardiografię przezprzełykową (TEE) w celu wykluczenia skrzepliny w lewym przedsionku. Po kardiowersji obowiązkowa jest nieprzerwana terapia przeciwkrzepliwa przez co najmniej 4 tygodnie, niezależnie od wyniku oceny w skali CHA₂DS₂-VASc [5, 72].

Strategia polegająca na podaniu jednej dawki NOAC ≥ 4 h przed kardiowersją (≥ 2 h po nasycającej dawce apiksabanu) wydaje się skuteczna i bezpieczna u pacjentów z AF trwającym ≥ 48 h pod warunkiem wykonania TEE przed kardiowersją. Alternatywą jest rozpoczęcie od razu leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą NOAC i odroczenie kardiowersji o co najmniej 3 tygodnie [73–77]. Podobną strategię rozpoczęcia leczenia NOAC przed kardiowersją, z wykonaniem TEE zależnie od możliwości ośrodka lub podwyższonego ryzyka udaru u pacjenta, można stosować u chorych z AF trwającym < 48 h.

Pacjenci, u których w TEE zidentyfikowano skrzeplinę w lewym przedsionku, nie powinni być poddani kardiowersji. Leczenie za pomocą VKA jest postępowaniem standardowym w takich sytuacjach, lecz należy pamiętać o możliwości stosowania NOAC, szczególnie u pacjentów źle tolerujących VKA lub z trudnościami w uzyskaniu odpowiedniej kontroli INR.

MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW U PACJENTÓW Z OSTRYM UDAREM W CZASIE TERAPII NOAC

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi oraz oficjalną charakterystyką leku stosowanie leczenia trombolitycznego rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (rt-PA) jest akceptowane w ciągu 4,5 h po pojawieniu się objawów udaru, ale nie powinno się go stosować u chorych w trakcie pełnego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. Dlatego leczenie trombolityczne nie może być stosowane w ciągu 24 h od podania ostatniej dawki NOAC ze względu na ich okresy półtrwania. Sytuacja jest inna jedynie w przypadku dabigatranu ze względu na dostępność szybko działającego swoistego antidotum — idarucizumabu. Po odwróceniu działania leku i ocenie parametrów krzepnięcia, w ciągu 4,5 h od początku objawów umiarkowanego do ciężkiego udaru, możliwe jest zastosowanie dożylnego trombolizy, które w opisanych seriach przypadków było bezpieczne [78–80]. Na podstawie

Tabela 1. Podsumowanie profilu wiekowego i wpływu wieku na ryzyko krwawienia w przypadku stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) w badaniach klinicznych

Badanie	Podgrupa ≥ 75 lat	Poważne krwawienia	Krwawienia wewnątrzczaszkowe
	całkowity % (liczba pacjentów)	(%/pacjentolat NOAC vs. VKA w grupie wiekowej p dla interakcji z wiekiem)	
RE-LY	41% (n = 7258)		
Dabigatran 110 mg BID		≥ 75 : 4,43% vs. 4,37% < 75 : 1,89% vs. 3,04% p dla interakcji < 0,001	≥ 75 : 0,37% vs. 1,00% < 75 : 0,14% vs. 0,61% p dla interakcji = 0,28
Dabigatran 150 mg BID		≥ 75 : 5,10% vs. 4,37% < 75 : 2,12% vs. 3,04% p dla interakcji < 0,001	≥ 75 : 0,41% vs. 0,49% < 75 : 0,26% vs. 0,61% p dla interakcji = 0,91
ROCKET-AF	44% (n = 6229)		
Riwaroksaban 20 mg OD (zgodnie z protokołem zmniejszenie dawki do 15 mg u 20%)		≥ 75 : 4,86% vs. 4,40% < 75 : 2,69% vs. 2,79% p dla interakcji = 0,336	≥ 75 : 0,34% vs. 0,49% < 75 : 0,20% vs. 0,41% p dla interakcji = 0,365
ARISTOTLE	31% (n = 5678)		
Apiksaban 5 mg BID (zgodnie z protokołem zmniejszenie dawki do 2,5 mg BID u 4,7%)		≥ 75 : 3,3% vs. 5,2% 65–74: 2,0% vs. 2,8% < 65 : 1,17% vs. 1,51% p dla interakcji = 0,63 (ciągłe)	≥ 75 : 0,43% vs. 1,29% 65–74: 0,28% vs. 0,81% < 65 : 0,31% vs. 0,35% p dla interakcji = 0,20 (ciągłe)
ENGAGE-AF TIMI 48	40% (n = 8474)		
Większe dawki edoksabanu Edoksaban 60 mg OD (28,6% < 75 lat i 41% ≥ 75 lat dawka zmniejszona do 30 mg)		≥ 75 : 4,0% vs. 4,8% < 75 : 2,0% vs. 2,6% p dla interakcji = 0,57	≥ 75 : 0,5% vs. 1,2% < 75 : 0,3% vs. 0,6% p dla interakcji = 0,34
Mniejsze dawki edoksabanu* Edoksaban 30 mg OD (28,6% < 75 lat i 41% ≥ 75 lat dawka zmniejszona do 15 mg)		≥ 75 : 2,3% vs. 4,8% < 75 : 1,2% vs. 2,6% p dla interakcji = 0,95	≥ 75 : 0,4% vs. 1,2% < 75 : 0,2% vs. 0,6% p dla interakcji = 0,99

*Dawka niezarejestrowana; VKA — antagonistą witaminy K; BID — dwa razy dziennie; OD — raz dziennie

stanowiska ekspertów zastosowanie rt-PA można rozważyć u wybranych pacjentów przyjmujących NOAC w przypadku dostępności bez opóźnień, niezawodnej i specyficznej dla NOAC metody oceny układu krzepnięcia, w której oznaczane stężenie leków wynosi < 30 ng/ml dla riwaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu (wyjaśnienia szczegółowe — patrz dokument główny) [81, 82]

Wykazano istotne korzyści trombektomii wewnątrzczaszkowej wykonanej do 7,3 h po pojawieniu się objawów udaru u wybranych pacjentów niepoddanych leczeniu przeciwkrzepliwemu z zamknięciem dystalnej części tętnicy szyjnej wewnętrznej lub proksymalnego odcinka tętnicy środkowej mózgu [83] i trombektomia wydaje się także korzystna w bardzo wyselekcjonowanej grupie chorych z udarem, których widziano bez jego objawów 6–24 h wcześniej [84, 85]. Trombektomia wewnątrzczaszkowa jest obecnie opisywana jako „leczenie pierwszego rzutu” u pacjentów

z przeciwwskazaniami do dożylnego trombolizy, a jednocześnie w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, American Heart Association) nie podaje się żadnych szczegółowych wytycznych w tym zakresie [86, 87]. Ponieważ w badaniach klinicznych leżących u podstaw wytycznych wykluczano pacjentów w trakcie leczenia VKA lub NOAC albo obejmowały one tylko nielicznych takich chorych, to istniejące skąpe dane sugerują, że trombektomia wewnątrzczaszkowa może być bezpieczna także u tych pacjentów. Należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko krwawienia po reperfuzji związane z przyjmowaniem leków przeciwkrzepliwych [88].

U pacjentów z AF po udarze niedokrwiennym należy rozpoczynać/włączać ponownie NOAC zgodnie z praktyką włączania VKA. Korzyści z rozpoczęcia/włączenia ponownego doustnych leków przeciwkrzepliwych muszą przeważać nad ryzykiem (ponownego) udaru mózgu w porównaniu z ryzykiem ukrwotoczenia udaru [5, 89–91].

Podobnie u pacjentów z **ostрым krwawieniem wewnątrzczaszkowym** (ICB) leczonych warfaryną wymagane są natychmiastowe przerwanie leczenia, pilne wyrównanie wartości ciśnienia tętniczego oraz szybka korekcja parametrów krzepnięcia (najlepiej swoistym antagonistą) w celu zapobieżenia powiększaniu się krwiaka u pacjentów stosujących NOAC [92–94].

Z powodu braku badań klinicznych należy za każdym razem indywidualnie podejmować decyzję o rozpoczęciu lub kontynuacji (każdego typu) terapii przeciwkrzepliwej u osób, które doświadczyły ICB w czasie terapii przeciwkrzepliwej [5, 94–96]. Można rozważyć zamknięcie uszka lewego przedsionka, lecz również w tym przypadku brakuje dowodów z badań randomizowanych, co sprawia, że (idealnie) takie leczenie powinno zostać sprawdzone w warunkach randomizowanego badania zaplanowanego w celu zbierania wiarygodnych danych [97].

NOAC W SYTUACJACH SZCZEGÓLNYCH

Metaanalizy badań z NOAC wskazują na brak zależności bezpieczeństwa i skuteczności leczenia (oprócz zwiększonego ryzyka krwawień pozamózgowych u pacjentów ≥ 75 . vs. < 75 . rż. stosujących obie dawki dabigatranu vs. warfaryna) od **wieku** pacjentów [98, 99]. Co ważne, wyższe bezwzględne ryzyko udaru powoduje większe bezwzględne obniżenie ryzyka w przypadku stosowania NOAC zamiast VKA u starszych pacjentów, powodując, że liczba osób, które należy poddać interwencji (NNT) jest mniejsza niż w młodszej grupie wiekowej (patrz tab. 1) [100].

Upadki i ryzyko krwawienia podtwardówkowego w szczególności lekarze często uznają za przeciwwskazanie do stosowania OAC [101, 102]. Jednak zespół kruchości oraz (zakładane) zwiększone ryzyko upadków *per se* nie powinny stanowić kryterium wyłączonego z leczenia przeciwkrzepliwego, ponieważ osoby z zespołem kruchości oraz starsi pacjenci należą do grupy zwiększonego ryzyka udaru i wykazano, że odnoszą korzyści ze stosowania NOAC (najlepiej wykazane w odniesieniu do edoksabanu i apiksabanu) [103–108].

Otępienia nie należy także traktować jako zasadniczego przeciwwskazania do leczenia przeciwkrzepliwego, szczególnie jeżeli jest możliwa sprawnie zorganizowana opieka. Paradoksalnie fakt, że opiekunowie dbają o przyjmowanie leków przez pacjenta z otępieniem, może gwarantować dobre przestrzeganie zaleceń.

Ogólnie NOAC wydają się lekami porównywalnie bezpiecznymi i skutecznymi u pacjentów z **umiarkowaną otyłością** (do 120 kg) lub **umiarkowanym niedożywieniem** (do 50 kg) [41, 109–123]. W badaniach klinicznych dla osób z małą masą ciała (< 60 kg) wprowadzono specjalne kryteria dostosowywania dawki. Dotyczyło to badań z zastosowaniem edoksabanu oraz apiksabanu, które w miarę możliwości po-

winny być lekami z wyboru w tej grupie chorych. Ze względu na ograniczoną ilość danych o pacjentach z bardzo małą lub dużą masą ciała należy rozważyć stosowanie VKA u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 40 kg/m² (lub masą > 120 kg), jak również tych ważących < 50 kg (zgodnie z zaleceniami *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) [116]. W rzadkich przypadkach konieczności podania NOAC u takich chorych należy rozważyć zastosowanie swoistych metod pomiaru stężenia przed kolejną dawką leku. Postępowanie takie powinno jednak przebiegać wyłącznie pod nadzorem specjalisty w dziedzinie zaburzeń krzepnięcia krwi i ze świadomością, że nie ma żadnych „twardych” dowodów klinicznych na poparcie takiego postępowania.

Wszystkie OAC należy stosować ostrożnie u **kobiet w wieku prokreacyjnym**; przed włączeniem leczenia dowolnym lekiem należy wykonywać odpowiednie testy w celu wykluczenia ciąży oraz udzielić porady dotyczącej metod zapobiegania ciąży. Nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych (AUB, *abnormal uterine bleeding*; nazywane kiedyś **menorrhagią**) występuje u 9–14% populacji ogólnej kobiet w wieku prokreacyjnym [124] i jego częstość może się zwiększyć w przypadku stosowania OAC [125]. We wszystkich przypadkach AUB w trakcie leczenia za pomocą OAC należy się skonsultować z ginekologiem. Co ważne, NOAC są przeciwwskazane zarówno w czasie ciąży, i jak i w okresie karmienia piersią.

U pacjentów z **padaczką** na leczenie przeciwkrzepliwe wpływają leki przeciwdrgawkowe poprzez różne potencjalne interakcje lekowe [126]. Znaczenie tego oddziaływania międzylekowego jest nadal właściwie nieznanne, oprócz pojedynczych dostępnych opisów przypadków.

LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ

Dotychczas jedyne opublikowane dane z randomizowanego badania klinicznego dotyczące tylko pacjentów z chorobą nowotworową pochodzą z badania HOKUSAI-VTE Cancer, w którym porównywano stosowanie edoksabanu ze stosowaniem LMWH u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE) (lecz nie AF) [127]. Podobnie jak we wspomnianym doniesieniu, w metaanalizach małych podgrup pacjentów z VTE z chorobami nowotworowymi wykazano podobną lub większą skuteczność NOAC w porównaniu z VKA czy LMWH w zapobieganiu VTE, aczkolwiek odsetek poważnych krwawień był wyższy w grupie leczonej za pomocą NOAC [128, 129]. Odpowiedź na pytanie, do jakiego stopnia te wyniki dotyczą również pacjentów z AF oraz chorobą nowotworową, wymaga dalszych badań. Istotnie, ciągle jeszcze istnieje wiele niewiadomych dotyczących interakcji międzylekowych między NOAC i poszczególnymi chemioterapeutykami, co skłania do zachowania dużej ostrożności [130].

ODPOWIEDNIE DOSTOSOWYWANIE DAWEK VKA

Dostępne są automatyczne kalkulatory dawek ułatwiające zaplanowanie 'optymalnego' początkowego schematu przyjmowania VKA (np. <http://www.warfarindosing.org>). Wykazano również przydatność stosowania algorytmów ułatwiających odpowiednie dostosowanie dawek w czasie terapii podtrzymującej oraz, ostatecznie, wydłużenie czasu pozostawania w zakresie terapeutycznym (*time in therapeutic range*) [131–133]. Co ważne, zasadniczo dawkowanie VKA powinno być dostosowywane nie na podstawie codziennej korekty dawek warfaryny, lecz na podstawie korekt dawki tygodniowej. Wykazano, że pozostawanie pod opieką poradni zajmującej się leczeniem przeciwkrzepliwym [134, 135], jak również samokontrola i samodzielne dostosowywanie dawek leku [136] poprawiają kontrolę INR u ściśle wybranych pacjentów.

Podziękowania

Rada ds. opracowywania wytycznych z ramienia EHRA: Gregory Y.H. Lip, Laurent Fauchier, David Arnar, Carina Blomstrom-Lundqvist, Zbigniew Kalarus, Gulmira Kudaiberdieva, Georges H. Mairesse, Tatjana Potpara, Irina Savelieva, Jesper Hastrup Svendsen i Vassil B. Traykov.

Konflikt interesów: J.S. — honoraria jako konsultant i/lub za wykłady od firm: Amgen, Astra-Zeneca, Atricure, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Cook Medical, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sorin, St. Jude Medical/Abbott i Zoll; prawo własności: CorXL; dofinansowanie za pośrednictwem swojej instytucji od firm: Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Medtronic i St. Jude Medical/Abbott. P.V. — granty i honoraria od firm: Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Leo Pharma, Daiichi Sankyo oraz honoraria od firm: Pfizer, Medtronic i Portola. T.S.P. — honoraria za wykłady od firm: Pfizer i Bayer. P.A. — honoraria od firm: Boehringer Ingelheim oraz honoraria i niefinansowe wsparcie od firm: Bayer i Portola, a także granty, honoraria i niefinansowe wsparcie od firm: Pfizer/BMS i Csl-Behring. M.A. — honoraria od firm: Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Pfizer, Sanofi Aventis, Medtronic, Biosense Webster, Novartis, Abbott i Biotronik. L.D. — brak konfliktu interesów. K.G.H. — honoraria od firm: Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Medtronic, Edwards Lifesciences, Sanofi, EIP Pharma, niefinansowe wsparcie od firmy Getemed AG i granty od firmy Bayer. J.O. — honoraria dla swojej instytucji od firm: Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer i Sanofi. H.R. — honoraria od firm: BMS, MedUpdate, NephroUpdate, Pfizer i Pluristem oraz granty od German Federal Ministry for Education and Research (BMBF), Bard, Bayer i Biotronik. V.R.S. — honoraria jako konsultant i/lub za wykłady od firm: Bayer

Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Leo Pharma, Pfizer i Rovi. N.R. — honoraria od firm: BMS, Pfizer, Daiichi Sankyo, Bayer i Boehringer Ingelheim. P.S. — granty od firm Daiichi Sankyo i Astra-Zeneca oraz honoraria instytucjonalne od firm: BMS, Pfizer i Boehringer. R.C. — honoraria od firm: Daiichi Sankyo, Pfizer, Bayer i Boehringer Ingelheim. J.C. — granty na badania w swojej instytucji i osobiste honoraria za konsultacje i wykłady od firm: Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo i Pfizer/BMS. H.H. — honoraria otrzymane do czerwca 2017 r. od firm: Abbott, Pfizer/BMS, Daiichi-Sankyo, Boehringer Ingelheim, Cardiome; brak osobistych honorariów po czerwcu 2017 r.; granty na badania od firm: Bayer, Bracco Imaging Europe, Medtronic i St. Jude Medical przez Universities of Hasselt and Antwerp w Belgii.

Finansowanie

Artykuł i materiały dodatkowe (zestaw slajdów, strona internetowa, broszura oraz karta NOAC) wyprodukowane przez i na wyłączną odpowiedzialność European Heart Rhythm Association, przy wsparciu Bayer Pharma AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb oraz Pfizer Alliance i Daiichi-Sankyo Europe GmbH w formie nieograniczonego grantu edukacyjnego. Komitet redakcyjny EHRA współpracował z doradcami medycznymi z różnych firm w celu zapewnienia pełności i rzetelności danych.

Oświadczenie

Wymienienie nazwy handlowej, reklama usług organizacji oraz zamieszczanie w czasopiśmie reklam nie oznacza poparcia przez EP-Europace, redaktorów, radę redakcyjną, Oxford University Press czy organizacje zatrudniające autorów. Redakcja i wydawca dołożyli wszelkich starań w celu zweryfikowania nazw oraz dawek leków, wyników badań doświadczalnych i prób klinicznych prezentowanych w niniejszym piśmie. Niemniej jednak ostateczna odpowiedzialność za stosowanie i dawkowanie leków wspomnianych w czasopiśmie, jak również interpretacja publikowanych wyników spoczywa na lekarzu klinicyście. Redakcja i wydawca nie odpowiadają za szkody wynikające z błędów lub przeoczenia zawartego w publikacji. W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek błędów prosimy o poinformowanie redakcji.

Opinie przedstawione w EP-Europace są opiniami autorów i ich współpracowników i nie muszą być zgodne ze stanowiskiem European Society of Cardiology, redaktorów, rady redakcyjnej, Oxford University Press czy organizacji zatrudniających autorów.

OPL oraz European Society of Cardiology nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za jakość tłumaczenia, ewentualne błędy, przeoczenia lub nieścisłości, a także za konsekwencje z nich wynikające. Całkowita odpowiedzialność w tym zakresie spoczywa na „Kardiologii Polskiej” w imieniu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Opublikowane w imieniu *European Society of Cardiology*
© Autorzy.

W celu uzyskania zgody na publikację prosimy o kontakt pod adresem e-mail: journals.permissions@oup.com.

Wszystkie prawa zastrzeżone, żadna z części tej publikacji pod żadnym pozorem nie może być powielana, udostępniana lub rozpowszechniana w żaden sposób ani w żadnej formie — elektronicznej, kserokopii, nagrania lub innej, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy.

Publikacja dzięki grantowi edukacyjnemu firmy Pfizer, która nie miała wpływu na treść artykułu.

Piśmiennictwo

- 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](https://doi.org/10.1093/europace/euv309), indexed in Pubmed: [26324838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324838/).
- 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/).
- Kotecha D, Breithardt G, Camm AJ, et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace*. 2018; 20(3): 395–407, doi: [10.1093/europace/eux318](https://doi.org/10.1093/europace/eux318), indexed in Pubmed: [29300976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300976/).
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39(16): 1330–1393, doi: [10.1093/eurheartj/ehy136](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136), indexed in Pubmed: [29562325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562325/).
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893–2962, doi: [10.1093/eurheartj/ehw210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210), indexed in Pubmed: [27567408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567408/).
- 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391), indexed in Pubmed: [28886619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886619/).
- 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: 1757–8.
- De Caterina R, John Camm A. 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](https://doi.org/10.1093/europace/euv288), indexed in Pubmed: [26450845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450845/).
- Steffel J, Atar D. Non-vitamin K oral anticoagulants in 'valvular' atrial fibrillation: a call for action. *Europace*. 2016; 18(1): 1–3, doi: [10.1093/europace/euv318](https://doi.org/10.1093/europace/euv318), indexed in Pubmed: [26462701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462701/).
- 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](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807), indexed in Pubmed: [26106009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106009/).
- Ezekowitz MD, 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: 589–598.
- 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu305), indexed in Pubmed: [25148838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148838/).
- De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AFTIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11): 1372–1382, doi: [10.1016/j.jacc.2016.12.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.031), indexed in Pubmed: [28302288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302288/).
- Pan KL, Singer DE, Ovbiagele 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](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005835), indexed in Pubmed: [28720644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720644/).
- 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](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.038), indexed in Pubmed: [28302287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302287/).
- 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](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.005), indexed in Pubmed: [26896618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896618/).
- 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](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.026), indexed in Pubmed: [27339501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339501/).
- 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](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.010), indexed in Pubmed: [28811092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28811092/).
- Ruiz Ortiz M, Muñiz J, Raña Míguez P, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/europace/eux316](https://doi.org/10.1093/europace/eux316), indexed in Pubmed: [29186393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186393/).
- Camm AJ, Fox KAA, Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace*. 2018; 20(1): 1–11, doi: [10.1093/europace/eux086](https://doi.org/10.1093/europace/eux086), indexed in Pubmed: [29040518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040518/).
- Huisman MV, Ma CS, Diener HC, et al. GLORIA-AF Investigators. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. *Europace*. 2016; 18(9): 1308–1318, doi: [10.1093/europace/euw073](https://doi.org/10.1093/europace/euw073), indexed in Pubmed: [27335063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27335063/).
- Fosbøl EL, Vinding NE, Lamberts M, et al. Shifting to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agent from vitamin K antagonist in atrial fibrillation. *Europace*. 2018; 20(6): e78–e86, doi: [10.1093/europace/eux193](https://doi.org/10.1093/europace/eux193), indexed in Pubmed: [28666358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666358/).
- Heidbuchel H, Vrijens B. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC): considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015; 17(8): 1317–1318, doi: [10.1093/europace/euv124](https://doi.org/10.1093/europace/euv124).
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016; 387(10035): 2302–2311, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00741-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00741-8), indexed in Pubmed: [27056738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056738/).
- O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015; 36(46): 3258–3264, doi: [10.1093/eurheartj/ehv476](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv476), indexed in Pubmed: [26424865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424865/).
- Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(9): 1711–1714, doi: [10.1111/jth.13386](https://doi.org/10.1111/jth.13386), indexed in Pubmed: [27296528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296528/).
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal

- function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014; 129(9):961–970, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628, indexed in Pubmed: 24323795.
28. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011; 32(19): 2387–2394, doi: 10.1093/eurheartj/ehr342, indexed in Pubmed: 21873708.
 29. 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.
 30. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016; 134(1): 24–36, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361, indexed in Pubmed: 27358434.
 31. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(4): 451–460, doi: 10.1001/jamacardio.2016.1170, indexed in Pubmed: 27438322.
 32. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-Treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016; 134(1): 37–47, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890, indexed in Pubmed: 27358435.
 33. 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.
 34. 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.2007112207, indexed in Pubmed: 19092127.
 35. 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, indexed in Pubmed: 24008579.
 36. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011; 80(6): 572–586, doi: 10.1038/ki.2011.223, indexed in Pubmed: 21750584.
 37. Efirid LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7(3): 461–467, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000817, indexed in Pubmed: 24823958.
 38. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–1151, doi: 10.1056/nejmoa0905561.
 39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883–891, doi: 10.1056/NEJMoa1009638, indexed in Pubmed: 21830957.
 40. Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981–992, doi: 10.1056/nejmoa1107039.
 41. Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22): 2093–2104, doi: 10.1056/nejmoa1310907.
 42. Kubitzka D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(1): 89–98, doi: 10.1111/bcp.12054, indexed in Pubmed: 23294275.
 43. Douxfils J, Ageno 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, indexed in Pubmed: 29193737.
 44. 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, indexed in Pubmed: 23006523.
 45. 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, indexed in Pubmed: 22438031.
 46. 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, indexed in Pubmed: 28693366.
 47. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016; 375(12): 1131–1141, doi: 10.1056/NEJMoa1607887, indexed in Pubmed: 27573206.
 48. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014; 371(22): 2141–2142, doi: 10.1056/NEJMc1411800, indexed in Pubmed: 25371966.
 49. Beyer-Westendorf J, Forster 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.
 50. 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, indexed in Pubmed: 29203195.
 51. Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, et al. The perioperative anticoagulant use for surgery evaluation (PAUSE) study for patients on a direct oral anticoagulant who need an elective surgery or procedure: design and rationale. *Thromb Haemost*. 2017; 117(12): 2415–2424, doi: 10.1160/TH17-08-0553, indexed in Pubmed: 29212129.
 52. Deharo JC, Sciaraffia E, Leclercq C, et al. Coordinated by the Scientific Initiatives Committee of the European Heart Rhythm Association. Perioperative management of antithrombotic treatment during implantation or revision of cardiac implantable electronic devices: the European Snapshot Survey on Procedural Routines for Electronic Device Implantation (ESS-PREDI). *Europace*. 2016; 18(5): 778–784, doi: 10.1093/europace/euw127, indexed in Pubmed: 27226497.
 53. 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, indexed in Pubmed: 26105732.
 54. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 376(17): 1627–1636, doi: 10.1056/NEJMoa1701005, indexed in Pubmed: 28317415.
 55. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015; 36(28): 1805–1811, doi: 10.1093/eurheartj/ehv177, indexed in Pubmed: 25975659.
 56. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018; 20(1): 157–208, doi: 10.1093/europace/eux275.
 57. Di Biase L, Callans D, Hæusler KG, et al. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Europace*. 2017; 19(1): 132–138, doi: 10.1093/europace/euw368, indexed in Pubmed: 28130378.
 58. Potpara TS, Larsen TB, Deharo JC, et al. Scientific Initiatives Committee of European Heart Rhythm Association (EHRA). Oral anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation undergoing ablation: results from the First European Snapshot Survey on Procedural Routines for Atrial

- Fibrillation Ablation (ESS-PRAFA). *Europace*. 2015; 17(6): 986–993, doi: [10.1093/europace/euv132](https://doi.org/10.1093/europace/euv132), indexed in Pubmed: [26023177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26023177/).
59. Death NCEiPOa. The NCEPOD Classification of Intervention. <http://www.ncepod.org.uk/classification.html> (6 March 2018, date last accessed).
 60. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(3): 623–627, doi: [10.1111/jth.13227](https://doi.org/10.1111/jth.13227), indexed in Pubmed: [26911798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26911798/).
 61. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al. French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017; 36(1): 73–76, doi: [10.1016/j.acpm.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.acpm.2016.09.002), indexed in Pubmed: [27659969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27659969/).
 62. 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/eh557](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh557), indexed in Pubmed: [24394381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24394381/).
 63. 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/).
 64. Gwyn JCV, Thomas MR, Kirchhof P. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017; 3(3): 157–162, doi: [10.1093/ehjcvp/pvx002](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx002), indexed in Pubmed: [28329215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329215/).
 65. Lopes RD, Li Li, Granger CB, et al. Atrial fibrillation and acute myocardial infarction: antithrombotic therapy and outcomes. *Am J Med*. 2012; 125(9): 897–905, doi: [10.1016/j.amjmed.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.006), indexed in Pubmed: [22795814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22795814/).
 66. Piccini JP, Jones WS. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med*. 2017; 377(16): 1580–1582, doi: [10.1056/NEJMe1710753](https://doi.org/10.1056/NEJMe1710753), indexed in Pubmed: [29045197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045197/).
 67. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018; 196: 105–112, doi: [10.1016/j.ahj.2017.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.009), indexed in Pubmed: [29421002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29421002/).
 68. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(4): 224–232, doi: [10.1093/eurheartj/eh445](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh445), indexed in Pubmed: [24144788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24144788/).
 69. 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](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386), indexed in Pubmed: [23271794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271794/).
 70. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, et al. Concomitant Use of Single Antiplatelet Therapy With Edoxaban or Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Analysis From the ENGAGE AF-TIMI48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(2): e002587, doi: [10.1161/JAHA.115.002587](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002587), indexed in Pubmed: [26908401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908401/).
 71. 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/).
 72. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130(23): e199–e267, doi: [10.1161/CIR.0000000000000041](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041), indexed in Pubmed: [24682347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682347/).
 73. Cappato R, Ezekowitz M, Klein A, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014; 35(47): 3346–3355, doi: [10.1093/eurheartj/ehu367](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu367).
 74. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016; 388(10055): 1995–2003, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31474-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31474-X), indexed in Pubmed: [27590218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590218/).
 75. Itäinen S, Lehto M, Vasankari T, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *Europace*. 2018; 20(4): 565–568, doi: [10.1093/europace/eux116](https://doi.org/10.1093/europace/eux116), indexed in Pubmed: [29016758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016758/).
 76. Frederiksen AS, Albertsen AE, Christesen AM, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in a real-world setting: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants ensure a fast and safe strategy compared to warfarin. *Europace*. 2018; 20(7): 1078–1085, doi: [10.1093/europace/eux188](https://doi.org/10.1093/europace/eux188), indexed in Pubmed: [28655151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655151/).
 77. Johansson AK, Juhlin T, Engdahl J, et al. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace*. 2015; 17(10): 1514–1517, doi: [10.1093/europace/euv123](https://doi.org/10.1093/europace/euv123), indexed in Pubmed: [26017466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017466/).
 78. Tse DM, Young L, Ranta A, et al. Intravenous alteplase and endovascular clot retrieval following reversal of dabigatran with idarucizumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(5): 549–550, doi: [10.1136/jnnp-2017-316449](https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316449), indexed in Pubmed: [28986468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986468/).
 79. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke*. 2017; 12(4): 383–391, doi: [10.1177/1747493017701944](https://doi.org/10.1177/1747493017701944), indexed in Pubmed: [28494694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494694/).
 80. Dietzel J, Piper SK, Ruschmann R, et al. Impact of pre-admission oral anticoagulation on ischaemic stroke volume, lesion pattern, and frequency of intracranial arterial occlusion in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/europace/eux333](https://doi.org/10.1093/europace/eux333), indexed in Pubmed: [29165559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165559/).
 81. 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/).
 82. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris AA, et al. Intravenous thrombolysis in patients with stroke taking rivaroxaban using drug specific plasma levels: experience with a standard operation procedure in clinical practice. *J Stroke*. 2017; 19(3): 347–355, doi: [10.5853/jos.2017.00395](https://doi.org/10.5853/jos.2017.00395), indexed in Pubmed: [28877563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877563/).
 83. Saver J, Goyal M, Lutgt Av, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316(12): 1279–1288, doi: [10.1001/jama.2016.13647](https://doi.org/10.1001/jama.2016.13647).
 84. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1706442](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442), indexed in Pubmed: [29129157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129157/).
 85. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378(8): 708–718, doi: [10.1056/NEJMoa1713973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973), indexed in Pubmed: [29364767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364767/).
 86. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016; 11(1): 134–147, doi: [10.1177/1747493015609778](https://doi.org/10.1177/1747493015609778), indexed in Pubmed: [26763029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763029/).
 87. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49(3): e46–e4e110, doi: [10.1161/STR.0000000000000158](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158), indexed in Pubmed: [29367334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367334/).
 88. Purrucker JC, Wolf M, Haas K, et al. Safety of endovascular thrombectomy in patients receiving non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2016; 47(4): 1127–1130, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.012684](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012684), indexed in Pubmed: [26931156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931156/).

89. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-k oral anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12): e007034, doi: [10.1161/JAHA.117.007034](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007034), indexed in Pubmed: [29220330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220330/).
90. Ahmed N, Steiner T, Caso V, et al. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J.* 2017; 2(2): 95-102, doi: [10.1177/2396987317699144](https://doi.org/10.1177/2396987317699144), indexed in Pubmed: [29900406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900406/).
91. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke.* 2015; 46(8): 2175-2182, doi: [10.1161/STROKE-AHA.115.008891](https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.115.008891), indexed in Pubmed: [26130094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130094/).
92. Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16(5): 480, doi: [10.1007/s11886-014-0480-9](https://doi.org/10.1007/s11886-014-0480-9), indexed in Pubmed: [24643903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643903/).
93. Hemphill J, Greenberg S, Anderson C, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2015; 46(7): 2032-2060, doi: [10.1161/str.0000000000000069](https://doi.org/10.1161/str.0000000000000069).
94. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015; 313(8): 824-836, doi: [10.1001/jama.2015.0846](https://doi.org/10.1001/jama.2015.0846), indexed in Pubmed: [25710659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710659/).
95. Brønnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, et al. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest.* 2015; 147(6): 1651-1658, doi: [10.1378/chest.14-2099](https://doi.org/10.1378/chest.14-2099), indexed in Pubmed: [25412369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412369/).
96. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology.* 2017; 89(7): 687-696, doi: [10.1212/WNL.0000000000004235](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004235), indexed in Pubmed: [28724590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28724590/).
97. Nishimura M, Sab S, Reeves RR, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation patients with a contraindication to oral anticoagulation: a focused review. *Europace.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/europace/eux313](https://doi.org/10.1093/europace/eux313), indexed in Pubmed: [29228158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228158/).
98. 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/).
99. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21576658/).
100. 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), 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/).
101. 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/).
102. 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, indexed in Pubmed: [10218746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10218746/).
103. 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/).
104. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Apixaban for Reduction in Stroke Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation 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, 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/).
105. Hanon O, Assayag P, Belmin J, et al. French society of geriatrics and gerontology and the French society of cardiology, 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/).
106. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(12): 2234-2243, doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.02014.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02014.x), indexed in Pubmed: [19093923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19093923/).
107. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, et al. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017; 318(17): 1687-1699, doi: [10.1001/jama.2017.15006](https://doi.org/10.1001/jama.2017.15006), indexed in Pubmed: [29114830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29114830/).
108. 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/).
109. 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/).
110. 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/).
111. 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/).
112. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf 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/).
113. 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/).
114. 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/).
115. Yin OQ, Tetsuya K, Miller R. Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(11): 1339-1351, doi: [10.1007/s00228-014-1736-4](https://doi.org/10.1007/s00228-014-1736-4), indexed in Pubmed: [25168620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168620/).
116. Martin K, 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/).
117. 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/).
118. 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/).
119. 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/).

120. 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw124), indexed in Pubmed: [27071819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071819/).
121. 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/).
122. Balla SR, Cyr DD, Lokhnygina 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](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.028), indexed in Pubmed: [28477860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477860/).
123. 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](https://doi.org/10.1111/jth.13184), indexed in Pubmed: [26514237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514237/).
124. Van Eijkeren MA, Christiaens GC, Sixma JJ, et al. Menorrhagia: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1989; 44(6): 421–429, indexed in Pubmed: [2660036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2660036/).
125. Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, et al. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. *Contraception*. 2011; 84(2): 128–132, doi: [10.1016/j.contraception.2010.12.011](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.12.011), indexed in Pubmed: [21757053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757053/).
126. Stöllberger 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/).
127. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231094/).
128. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015; 136(3): 582–589, doi: [10.1016/j.thromres.2015.07.011](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.011), indexed in Pubmed: [26210891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210891/).
129. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, et al. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol*. 2017; 230: 214–221, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.12.168](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.168), indexed in Pubmed: [28062137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062137/).
130. 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/).
131. Jones M, McEwan P, Morgan CLI, et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*. 2005; 91(4): 472–477, doi: [10.1136/hrt.2004.042465](https://doi.org/10.1136/hrt.2004.042465), indexed in Pubmed: [15772203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772203/).
132. 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/).
133. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *The Lancet*. 2010; 376(9745): 975–983, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)61194-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61194-4).
134. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET, et al. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med*. 2000; 160(15): 2343–2348, indexed in Pubmed: [10927732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10927732/).
135. Wilson SJA, Wells PS, Kovacs MJ, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2003; 169(4): 293–298, indexed in Pubmed: [12925422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12925422/).
136. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7(4): CD003839.

EP Europace article: Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *EP Europace*. 2018; 20(8), 1231–1242, translated and reprinted with permission from Oxford University Press and the ESC.

Cite this article as: Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. Praktyczny przewodnik *European Heart Rhythm Association* dotyczący stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u pacjentów z migotaniem przedsionków: obszernie streszczenie (2018). *Kardiologia Polska*. 2018; 76(9): 1283–1298, doi: [10.5603/KP.2018.0180](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0180).