

# Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulansa

za liječnike opće/obiteljske medicine

akademik Davor Miličić

doc. dr. sc. Šime Manola

Ines Balint, dr. med.; prof. dr. sc. Silva Butković Soldo; Darko Počanić, dr. med.;  
prof. dr. sc. Luka Zaputović



Hrvatsko neurološko društvo

**Tisak**

Kerschoffset Zagreb d.o.o.

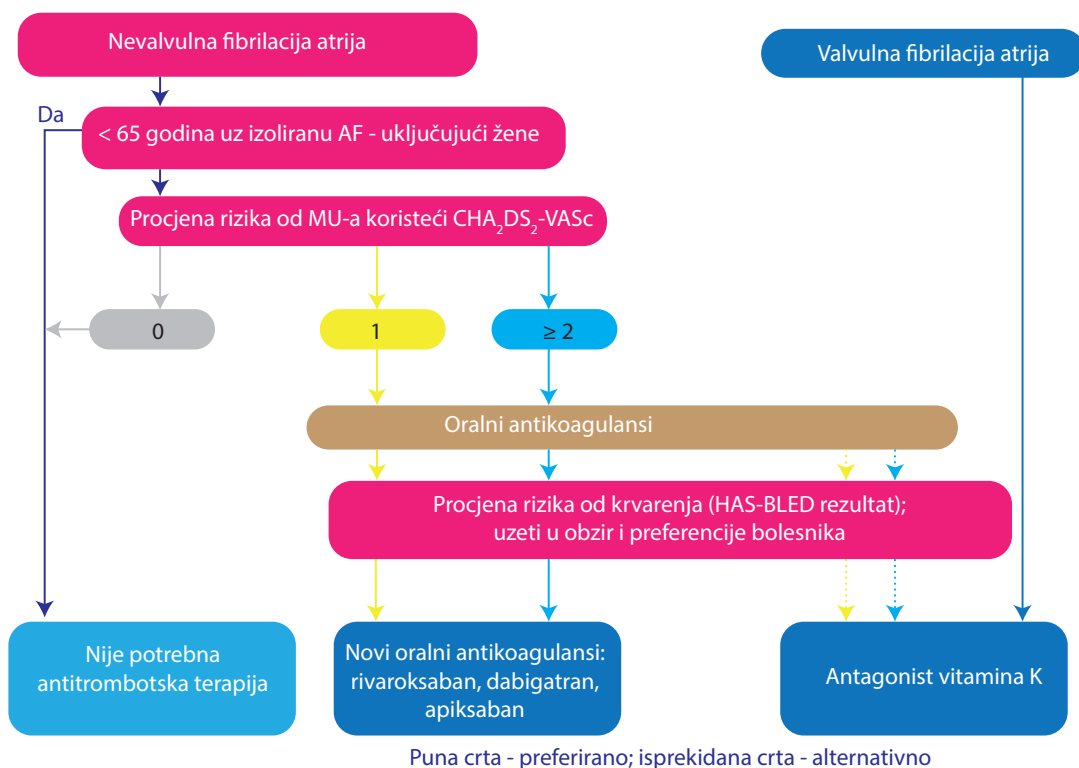
Naklada 3000 komada

Zagreb, listopad 2015.

# SADRŽAJ

1. Odabir bolesnika s nevalvulnom fibrilacijom atrijske za antikoagulantnu terapiju .....	4
2. Novi oralni antikoagulansi (NOAK) - indikacije i doziranje.....	5
3. Pregled farmakoloških karakteristika NOAK-a.....	8
4. Procjena bubrežne funkcije.....	8
5. Kada prekinuti NOAK prije planirane kirurške intervencije?.....	10
6. Kada ponovno započeti s primjenom NOAK-a nakon zahvata?.....	11
7. Sigurnost NOAK-a.....	11
8. Zbrinjavanje krvarenja.....	11
9. Laboratorijski testovi.....	11
10. Interakcije.....	12
11. Prevođenje bolesnika s jednog antikoagulansa na drugi.....	12
12. Što ako bolesnik propusti dozu?.....	13
Literatura.....	14

# 1. Odabir bolesnika s nevalvulnom fibrilacijom atrijske za antikoagulantnu terapiju<sup>1</sup>



AF – fibrilacija atrijske; MU – moždani udar

U obnovljenim smjernicama Europskog kardiološkog društva (u daljnjem tekstu ESC) iz 2012. nevalvulna fibrilacija atrijske je definirana kao fibrilacija atrijske u odsustvu reumatske valvularne bolesti (pretežitom mitralna stenozom) ili umjetnih valvula.

## Što kažu smjernice ESC-a?<sup>1</sup>

Novi oralni antikoagulansi (u daljnjem tekstu NOAK) **se preferiraju u odnosu na antagoniste vitamina K** (u daljnjem tekstu VKA) u većine bolesnika s nevalvulnom fibrilacijom atrijske (u daljnjem tekstu NVAFA), uz strogo pridržavanje odobrenih indikacija.

- Svi NOAK imaju sličnu preporuku. Nema izravnih usporedbi i stoga nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se jedan NOAK preferirao u odnosu na drugi.
- Ograničiti uporabu acetilsalicilatne kiseline samo na bolesnike koji odbijaju antikoagulantnu terapiju.
- Koristiti bodovni sustav CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (umjesto bodovnog sustava CHADS<sub>2</sub>) kao pomoć za otkrivanje bolesnika s povišenim rizikom od moždanog udara.
- Koristiti bodovni sustav HAS-BLED za identifikaciju rizika od krvarenja.
- U bolesnika s HAS-BLED ≥ 3 potreban je oprez i redovita provjera stanja, a potrebno je i pokušati

ispraviti potencijalno reverzibilne čimbenike rizika od krvarenja (npr. nekontrolirana hipertenzija, istodobna uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova, promjenjive vrijednosti INR, konzumiranje alkohola itd.)

- Ako su HAS-BLED bodovi > CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC bodova i postoji dvojba oko uvođenja antikoagulantne terapije, treba se savjetovati s kardiologom.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC		Bodovi	HAS-BLED**		Bodovi
<b>C</b>	Kongestivno srčano zatajivanje/ disfunkcija LK	1	<b>H</b>	Hipertenzija	1
<b>H</b>	Hipertenzija	1	<b>A</b>	Oštećena jetrena i bubrežna funkcija (svako po 1 bod)	1 ili 2
<b>A</b>	Dob ≥ 75 godina	2	<b>S</b>	Moždani udar	1
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1	<b>B</b>	Krvarenje	1
<b>S</b>	Moždani udar/TIA/ tromboembolija	2	<b>L</b>	Labilne vrijednosti INR-a	1
<b>V</b>	Vaskularna bolest*	1	<b>E</b>	Starija dob (na primjer, dob > 65 godina)	1
<b>A</b>	Dob 65 - 74 godine	1	<b>D</b>	Lijekovi ili alkohol (svako po 1 bod)	1 ili 2
<b>Sc</b>	Ženski spol	1			
<b>Maksimalan broj bodova</b>		9	<b>Maksimalan broj bodova</b>		9

\*Prethodni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, plak u aorti

#### \*\*Definicije kliničkih čimbenika rizika

Hipertenzija je definirana kao sistolički krvni tlak > 160 mmHg. Oštećena bubrežna funkcija je definirana kao liječenje kroničnom dijalizom ili presađivanjem bubrega, odnosno vrijednostima serumskog kreatinina ≥ 200 μmol/l. Oštećena jetrena funkcija je definirana kao kronična jetrena bolest (na primjer, ciroza jetre) ili kao biokemijski pokazatelji značajnog smanjenja njene funkcije (na primjer, bilirubin > 2x iznad gornje granice normale, zajedno s aspartat aminotransferazom/alanin aminotransferazom/alkalnom fosfatazom > 3x iznad gornje granice normale). 'Krvarenje' se odnosi na krvarenje u anamnezi i/ili predispoziciju za krvarenje, na primjer, hemoragijska dijateza, anemija itd. 'Labilne vrijednosti INR-a' odnose se na nestabilne/visoke vrijednosti INR-a ili nedovoljno vrijeme u terapijskim granicama (na primjer, < 60%). Primjena lijekova/alkohola odnosi se na istodobnu primjenu lijekova kao što su antitrombocitni lijekovi, nesteroidni protuupalni lijekovi ili neumjereno uživanje alkohola.

INR - internacionalni normalizirani omjer; LK - lijeva klijetka; TIA - tranzitorna ishemijska ataka

## 2. NOAK - indikacije i doziranje<sup>2,3,4</sup>

Novi oralni antikoagulansi se dijele prema mehanizmu djelovanja u dvije skupine: tzv. "ksabani" (izravni inhibitori čimbenika Xa – u RH rivaroksaban, apiksaban) te izravni inhibitori trombina (dabigatran). Odobreni su od regulatornih tijela na temelju velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja u različitim indikacijama i režimima doziranja (tablica u nastavku prikazuje odobrene indikacije u RH s dostupnim jačinama).

Lijek	Indikacija	Doziranje	Trajanje
Rivaroksaban tablete (Xarelto®)	Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om koji imaju jedan ili više čimbenika rizika	20 mg jedanput na dan uz jelo. 15 mg jedanput na dan uz jelo ako je CrCl 15 - 49 ml/min	Dugotrajno ako je korist prevencije MU-a i SE-a veća od rizika od krvarenja
	Liječenje DVT-a i PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika	Prva 3 tjedna 2 x 15 mg, nakon toga nastavak 1 x 20 mg. Smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan treba uzeti u obzir ako za bolesnika procijenjen rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajućeg DVT-a/PE-a. Preporuka za uzimanje 15 mg temelji se na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim uvjetima.	Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (npr. nedavna operacija, trauma, imobilizacija), a dulje trajanje terapije mora se temeljiti na trajnim čimbenicima rizika ili idiopatskom DVT-u/PE-u
	Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena.	10 mg rivaroksabana jedanput na dan. Početnu dozu treba uzeti 6 - 10 sati nakon kirurškog zahvata, pod uvjetom da je postignuta hemostaza	Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na kuku je 5 tjedana; na koljenu 2 tjedna
Apiksaban tablete (Eliquis®)	Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om koji imaju jedan ili više čimbenika rizika	5 mg dvaput na dan. 2,5 mg dvaput na dan u bolesnika s NVAF-om koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob $\geq$ 80 godina, tjelesnu težinu $\leq$ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu $\geq$ 133 mikromola/l	Dugotrajno
	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika	10 mg dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg dvaput na dan. Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a, treba započeti dozom od 2,5 mg dvaput na dan nakon završetka 6-mjesečnog liječenja lijekom Eliquis u dozi 5 mg dvaput na dan ili drugim antikoagulantom	Kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija). Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon detaljne procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja
	Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena	2,5 mg dvaput na dan. Početnu dozu treba uzeti 12 - 24 sata nakon kirurškog zahvata. Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka unutar zadanog vremenskog raspona, liječnici mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulantne terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon kirurškog zahvata	U bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka preporučeno trajanje liječenja je 32 - 38 dana, a kod koljena preporučeno trajanje liječenja je 10 - 14 dana.

Lijek	Indikacija	Doziranje	Trajanje
Dabigatran kapsule (Pradaxa®)	Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om i jednim ili više čimbenika rizika	Preporučena dnevna doza lijeka Pradaxa je 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno. Za sljedeće skupine preporučena dnevna doza lijeka Pradaxa je 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolesnici stariji od 80 godina</li> <li>Bolesnici koji istodobno primaju verapamil</li> </ul> <p>U sljedećim skupinama odabire se dnevna doza lijeka Pradaxa od 300 mg ili 220 mg na osnovi individualne procjene rizika od tromboembolije i krvarenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolesnici između 75 i 80 godina</li> <li>Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega</li> <li>Bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom</li> <li>Drugi bolesnici pod povećanim rizikom od krvarenja</li> </ul>	Dugotrajno
	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba	Preporučena dnevna doza lijeka Pradaxa je 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom od najmanje 5 dana. <p>U bolesnika s DVT-om/PE-om, preporučena doza lijeka Pradaxa od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno zasniva se na farmakokinetičkim i farmakodinamičkim analizama te nije ispitivana u kliničkom okruženju.</p>	Trajanje liječenja mora se prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizike od krvarenja. Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (npr. nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a dulje trajanje se mora temeljiti na trajnim čimbenicima rizika ili idiopatskom DVT-u ili PE-u.
	Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena	220 mg <b>jedanput</b> dnevno, uzeta u obliku 2 kapsule od 110 mg. Liječenje je potrebno započeti peroralnim putem unutar 1 – 4 sata nakon završetka zahvata jednom kapsulom od 110 mg, te se nakon toga nastavlja s 2 kapsule jedanput dnevno.	Koljeno: 10 dana Kuk: 28 – 35 dana

MU - moždani udar; SE - sustavna embolija; DVT - duboka venska tromboza; PE - plućna embolija; VTE - venske tromboembolije (DVT+PE)

### 3. Pregled farmakoloških karakteristika NOAK-a<sup>2,3,4</sup>

NOAK imaju predvidljivu farmakokinetiku i farmakodinamiku, čime nadvladavaju ograničenja terapije varfarinom i ne zahtijevaju rutinsko praćenje. Za razliku od varfarina, brzo počinju djelovati i imaju relativno kratak poluvijek, što su poželjne karakteristike antikoagulansa.

Parametar	Rivaroksaban	Dabigatran	Apiksaban
Ciljno mjesto djelovanja	Čimbenik Xa	Trombin (čimbenik IIa)	Čimbenik Xa
Oralna bioraspoloživost	80 – 100%*	6,5%	~50%
Vežanje za proteine plazme	92 – 95%	34 – 35%	87%
Prolijek	Ne	Da	Ne
Poluvijek (h)	5 – 13	12 – 14	~12
Tmax (h)	2 – 4	2 – 6	3 – 4
Bubrežni klirens	33%	85%	27%

\*15 i 20 mg se trebaju uzimati s hranom

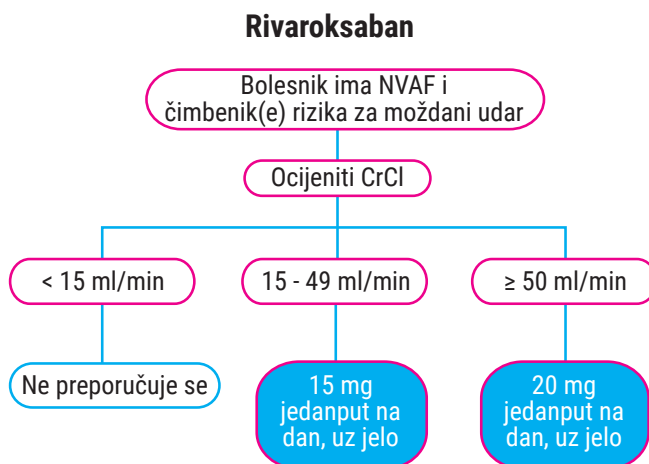
Tmax – vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi

### 4. Procjena bubrežne funkcije

Potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju prije uvođenja NOAK-a. Češće praćenje bubrežne funkcije je potrebno kod potencijalno kompromitiranih bolesnika kao što su stariji, fragilni te ostali kod kojih komorbiditeti mogu utjecati na bubrežnu funkciju, budući da svi NOAK zahtijevaju nižu dozu u ovisnosti o disfunkciji bubrega.<sup>5</sup>

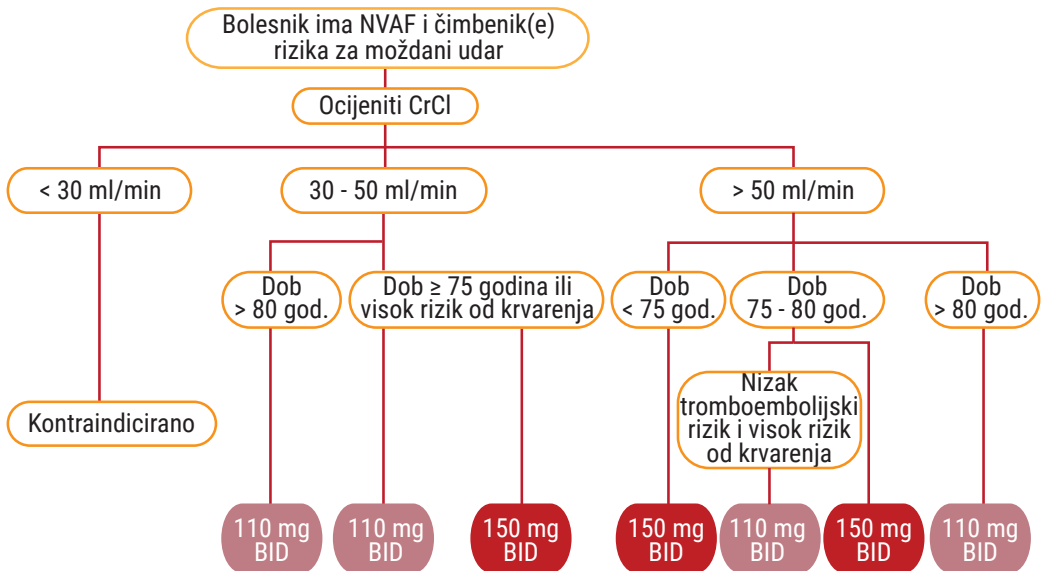
Varfarin je jedina opcija u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) < 15 ml/min.<sup>6</sup>

Kod bolesnika na hemodijalizi NOAK bi se trebali izbjegavati. Prikladnija alternativa u bolesnika s AF-om na hemodijalizi za sada su VKA (varfarin).<sup>5</sup>



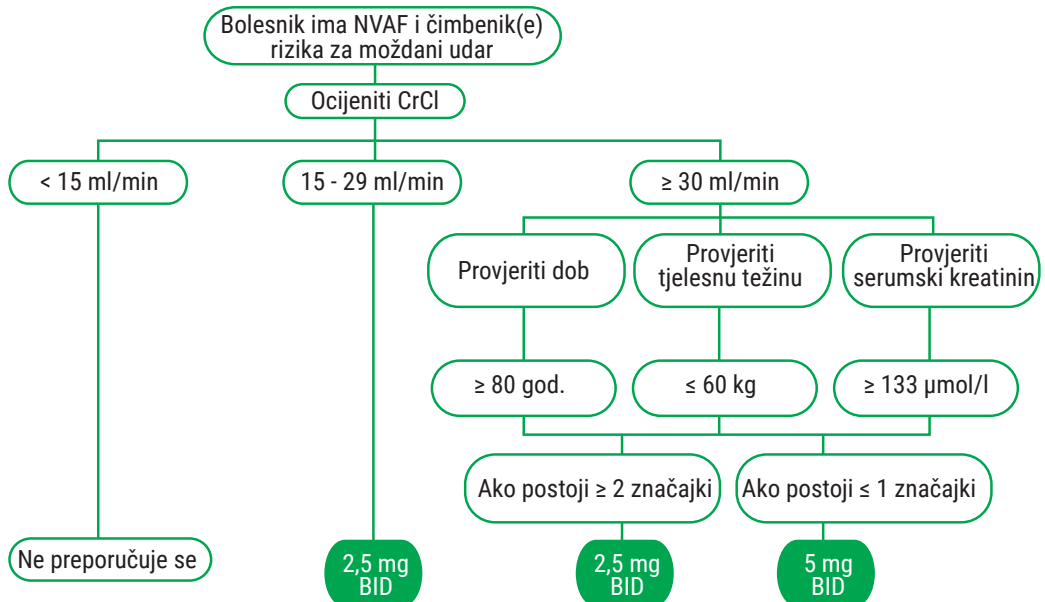


## Dabigatran



BID - dvaput na dan

## Apiksaban



## Preporuke za praćenje bubrežne funkcije bolesnika na NOAK-u<sup>5</sup>

Učestalost praćenja	Stadij kronične bubrežne bolesti
Jednom godišnje	I-II (CrCl ≥ 60 ml/min)
Svakih 6 mjeseci	III (CrCl 30 – 60 ml/min)
Svaka 3 mjeseca	IV (CrCl 15 – 30 ml/min)

### Cockcroft-Gaultova metoda za računanje CrCl-a

Za kreatinin u  $\mu\text{mol/l}$ :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{dob [godine]}) \times \text{težina [kg]} \times 0,85 \text{ za žene}}{\text{kreatinin u serumu } [\mu\text{mol/l}]}$$

Za kreatinin u mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{dob [godine]}) \times \text{težina [kg]} \times 0,85 \text{ za žene}}{72 \times \text{kreatinin u serumu [mg/dl]}}$$

## 5. Kada prekinuti NOAK prije planirane kirurške intervencije<sup>5</sup>

		Dabigatran		Rivaroksaban		Apiksaban	
		Ako nema značajnog rizika od krvarenja i/ili je lokalna hemostaza moguća: izvesti zahvat pri minimalnim koncentracijama lijeka (tj. ≥ 12h ili 24h nakon zadnjeg uzimanja lijeka)					
CrCl	Rizik	Nizak rizik	Visok rizik	Nizak rizik	Visok rizik	Nizak rizik	Visok rizik
	CrCl ≥ 80 ml/min		≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h
CrCl 50 – 80 ml/min		≥ 36h	≥ 72h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
CrCl 30 – 50 ml/min		≥ 48h	≥ 96h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
CrCl 15 – 30 ml/min		Nije indiciran	Nije indiciran	≥ 36h	≥ 48h	≥ 36h	≥ 48h
CrCl < 15 ml/min		Nije indiciran za primjenu					

Nizak rizik: zahvat sa niskim rizikom od krvarenja. Visok rizik: zahvat sa visokim rizikom od krvarenja

Intervencije koje ne nose klinički značajan rizik od krvarenja (kao npr. neki dentalni zahvati; intervencije za kataraktu ili glaukom; ablacijski zahvati; implantacija elektrostimulatora srca itd.) mogu se uraditi pri minimalnim koncentracijama NOAK-a bez prekida terapije.

## 6. Kada ponovno započeti s primjenom NOAK-a nakon zahvata?<sup>5</sup>

Općenito, s NOAK-om se može ponovno krenuti u istoj dozi kao i prije zahvata čim to omogući kliničko stanje i ako je postignuta adekvatna hemostaza.

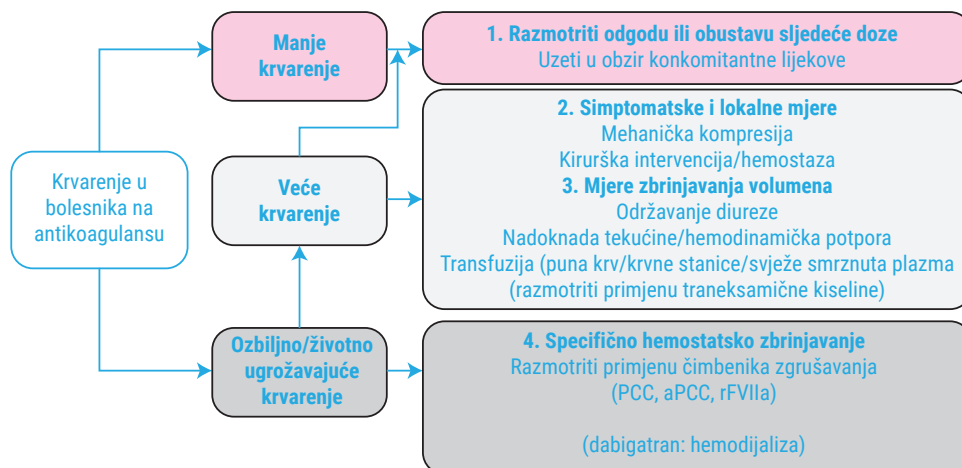
## 7. Sigurnost NOAK-a

NOAK su se u velikim randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazali sigurnijima od VKA u prevenciji moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske, poglavito zbog znatnog smanjenja intrakranijskih i općenito fatalnih krvarenja.<sup>7,8,9</sup>

NOAK imaju kratak poluvijek u plazmi, što je povoljna karakteristika u slučaju krvarenja. Pretpostavka da intravenski vitamin K (koji nije klasični antidot) uspješno i brzo dovodi vrijednost INR-a u normalan raspon u bolesnika liječenog varfarinom kao antikoagulantom, nije sasvim točna. Vitamin K u stvarnoj praksi može normalizirati INR tijekom 3 – 6 sati u manje od 50% bolesnika.<sup>10</sup>

Specifični antidoti za NOAK su andeksanet-alfa za rivaroksaban i apiksaban te idarucizumab za dabigatran. U trenutku pisanja ovog dokumenta andeksanet alfa, rekombinantni čimbenik Xa, nalazi se u fazi III kliničkog ispitivanja, a odobrenje regulatornih tijela se očekuje 2016. Idarucizumab, defragmentirano monoklonsko protutijelo s visokim afinitetom za dabigatran, nedavno je odobreno od FDA, a odobrenje Europske agencije za lijekove očekuje se uskoro. Ovdje valja spomenuti i malu sintetsku molekulu aripazine (PER977) koja se nalazi u fazi II kliničkog ispitivanja, a poništava učinak svih NOAK-a kao i heparina.

## 8. Zbrinjavanje krvarenja<sup>5</sup>



rFVIIa – rekombinantni čimbenik VIIa; PCC – koncentrat protrombinskog kompleksa;  
aPCC – aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa

## 9. Laboratorijski testovi<sup>5</sup>

NOAK ne zahtijevaju rutinsko praćenje koagulacije.

INR je razvijen za varfarin i ne može se koristiti za NOAK.

Bez obzira na promjene laboratorijskih koagulacijskih parametara, niti doza niti intervali doziranja ne smiju se mijenjati.

## 10. Interakcije<sup>2,3,4</sup>

### Inhibitori čimbenika Xa (rivaroksaban i apiksaban):

Ne preporučuje se istodobna primjena rivaroksabana i apiksabana uz lijekove koji su jaki inhibitori i CYP 3A4 i P-gp-a (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir).

### Dabigatran:

Kontraindicirani su sljedeći snažni P-gp inhibitori: sistemski ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol i dronedaron.

Istodobna primjena s takrolimusom se ne preporučuje.

Potreban je oprez s blagim do umjerenim P-gp inhibitorima (npr. amiodaron, posakonazol, kinidin, verapamil i tikagrelor).

Istodobno liječenje sistemskim ketokonazolom je kontraindicirano.

Istodobna primjena sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI-i) ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-i) povećala je rizik od krvarenja u kliničkom ispitivanju RE-LY (dabigatran).

Smatra se da istodobna primjena P-gp induktora (kao rifampicina, gospine trave, karbamazepina ili fenitoina) rezultira smanjenjem koncentracije dabigatrana te ju je potrebno izbjegavati.

Potreban je poman klinički nadzor kada se dabigatran kombinira s klaritromicinom, posebice u slučaju krvarenja, osobito u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenje bubrega.

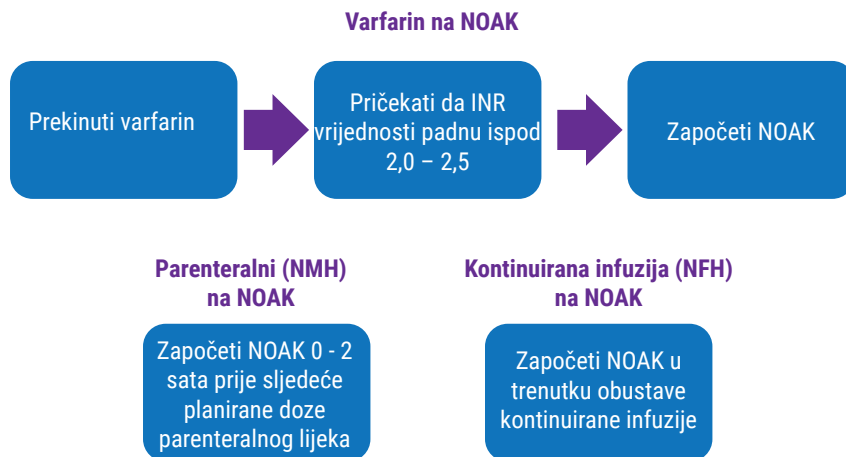
Za dodatne obavijesti o interakcijama pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za pojedini NOAK.

### Posebna upozorenja i mjere opreza

Ne preporučuje se primjena NOAK-a u bolesnika s umjetnim srčanim zalisticima. NOAK se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamički nestabilni ili bi mogli biti podvrgnuti trombolizi ili plućnoj embolektomiji.

Za dodatne obavijesti o posebnim upozorenjima i mjerama opreza pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za pojedini NOAK.

## 11. Prevođenje bolesnika s jednog antikoagulansa na drugi<sup>5</sup>



NOAK - novi oralni antikoagulansi; NMH - niskomolekulski heparin; NFH - nefrakcionirani heparin; INR - internacionalni normalizirani omjer

## 12. Što ako bolesnik propusti dozu?<sup>2,3,4</sup>

Rivaroksaban	Dabigatran	Apiksaban
<p>Ako propusti uzeti dozu, bolesnik odmah mora uzeti rivaroksaban, a potom od idućega dana nastaviti uzimati lijek jedanput na dan kao što mu je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.</p> <p>Liječenje DVT-a/PE-a: Ako propusti dozu u razdoblju uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput dnevno (od 1. do 21. dana), bolesnik mora uzeti rivaroksaban odmah kako bi osigurao unos od 30 mg rivaroksabana u tom danu. U tom slučaju mogu se odjednom uzeti dvije tablete od 15 mg. Sljedeći dan bolesnik mora nastaviti redovito uzimati 15 mg dvaput dnevno, kao što je preporučeno.</p>	<p>Prevenција MU-a i SE-a kod AF-a, DVT/PE:</p> <p>Zaboravljena doza dabigatraneteksilata može se još uvijek uzeti do 6 sati prije sljedeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Nakon 6 sati prije planirane sljedeće doze, propuštena doza se preskače.</p> <p>Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena pojedinačna doza.</p> <p>Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj kirurgiji:</p> <p>Preporučuje se nastaviti s preostalim dnevnim dozama dabigatraneteksilata u isto vrijeme sljedećeg dana.</p> <p>Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena pojedinačna doza.</p>	<p>Ako propusti uzeti dozu, bolesnik što prije mora uzeti apiksaban i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.</p>

DVT – duboka venska tromboza; PE – plućna embolija; MU – moždani udar; SE – sustavna embolija, AF – fibrilacija atrijske; VTE – venske tromboembolije (DVT+PE).

**Edukacija bolesnika i članova njihovih obitelji o važnosti strogog pridržavanja antikoagulantne terapije od ključnog je značaja.**

Literatura:

1. Camm AJ et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-2747.
2. Sažetak opisa svojstava lijeka Xarelto, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)
3. Sažetak opisa svojstava lijeka Pradaxa, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)
4. Sažetak opisa svojstava lijeka Eliquis, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)
5. Heidbuchel H 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 Aug 31. pii: euv309.
6. <http://westberks.formulary.co.uk/docs/NOAC%20guidance%20for%20SPAF%20final%20version.pdf>. Accessed April 2, 2015.
7. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992.
9. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151.
10. Prof. Robert Bernat-Medix, broj 107/108, listopad/studeni 2013





Tiskano uz financijsku potporu tvrtke Bayer d.o.o.  
Tvrtka Bayer d.o.o. nije utjecala na sadržaj ovog priručnika.