

Apixaban v tromboprophylaxii u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení – spoločné odporúčania odborných spoločností

Odborné spoločnosti Slovenskej lekárskej spoločnosti:

¹ Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu

² Slovenská angiologická spoločnosť

Autorský kolektív:

¹ doc. MUDr. Ján Staško, PhD., člen výboru Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

² prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc., predsedníčka Slovenskej angiologickej spoločnosti

¹ doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD., podpredsedníčka Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

¹ prof. MUDr. Beáta Sániová, PhD., členka výboru Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

¹ MUDr. Blanka Kalnášová, členka výboru Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

¹ MUDr. Juraj Chudej, PhD., člen výboru Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

¹ prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc., predseda Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

Apixaban, priamy selektívny inhibítor faktora Xa, patrí do skupiny nových perorálnych antikoagulancií (NOAC). Je indikovaný v prevencii mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi a v prevencii tromboembolických príhod u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon za účelom nahradenia bedrového alebo kolenného kĺbu. Kvôli neustále sa rozširujúcim možnostiam antikoagulačnej liečby pomocou NOAC vypracovali Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy (SSHT) SLS a Slovenská angiologická spoločnosť (SAS) SLS na základe analýzy medzinárodných odporúčaní European Heart Rhythm Association (EHRA, 2013), ESC Guidelines 2012, výsledkov medzinárodných multicentrických štúdií a ďalších literárnych zdrojov súbor odporúčaní „Apixaban v tromboprophylaxii u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení.“

Indikácie liečby apixabanom:

A. Liečba môže byť indikovaná kardiológom, internistom a neurológom v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s aspoň jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, medzi ktoré patria:

a) vek > 75 rokov

b) predchádzajúca iCMP

c) TIA alebo systémová embolizácia v anamnéze

- d) symptomatické srdcové zlyhanie počas predchádzajúcich 3 mesiacov alebo EF ľavej komory $\leq 40\%$
 - e) diabetes mellitus
 - f) hypertenzia vyžadujúca farmakologickú liečbu
- dávkovanie: 5 mg perorálne dvakrát denne dlhodobo

Skupiny pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, pre ktoré sa odporúča indikovať liečbu apixabanom:

1. Pacienti, u ktorých sú indikované všetky NOAC:

vid'. vyššie indikácie apixabanu A. a) – f).

2. Pacienti, ktorí vyžadujú opatrnosť pri podávaní NOAC alebo VKA:

- pacienti s anamnézou krvácania z GITu
- pacienti so stredne ťažkým až ťažkým obličkovým zlyhaním (>15 ml/min.)
- pacienti s anamnézou IM < 1 rok

B. Liečba môže byť indikovaná ortopédom v prevencii tromboembolických príhod u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon za účelom nahradenia bedrového alebo kolenného kĺbu

- dávkovanie:

- 1) 2,5 mg perorálne dvakrát denne 32-38 dní u pacientov po náhrade bedrového kĺbu
- 2) 2,5 mg perorálne dvakrát denne 10-14 dní u pacientov po náhrade kolenného kĺbu

Kontraindikácie liečby apixabanom:

- veľmi ťažké poškodenie obličkových funkcií s klírensom kreatinínu < 15 ml/min alebo potreba hemodialýzy;
- poškodenie funkcie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania;
- zriedkavé dedičné problémy galaktózovej intolerancie, lapónsky deficit laktázy alebo glukózo-galaktózová malabsorpcia (z dôvodu obsahu laktózy)

Liečba apixabanom sa neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pughovo skóre C).

Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania:

- a) vek ≥ 80 rokov
- b) telesná hmotnosť ≤ 60 kg
- c) ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu: 15-29 ml/min.)
- d) súbežná liečba inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp), súbežné podávanie niektorých inhibítorov P-gp je kontraindikované (Tabuľka 2)

e) kyselina acetylsalicylová (ASA), nesteroidné antireumatiká, inhibítory ADP receptora a iné liečivá, ktoré môžu narušiť hemostázu

f) ochorenia/výkony s osobitným rizikom krvácania:

- Vrodené alebo získané poruchy krvnej zrážanlivosti
- Trombocytopenia alebo funkčné poruchy trombocytov
- Nedávna biopsia
- Veľká trauma
- Bakteriálna endokarditída
- Ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux

a) – c) - redukcia dávky v prevencii mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF na 2,5 mg 2x denne;

d) – f) - zvýšená opatrnosť pri indikácii a dávkovaní apixabanu

CHIRURGICKÉ A INVAZÍVNE VÝKONY

Ako postupovať u pacientov vyžadujúcich chirurgický alebo invazívny výkon?

Pacienti podstupujúci invazívny výkon sú vystavení zvýšenému riziku krvácania, preto chirurgické alebo invazívne výkony môžu vyžadovať dočasné prerušenie antikoagulačnej liečby apixabanom. Pred samotným chirurgickým výkonom alebo invazívnou procedúrou je nutné zhodnotiť intervenciu z hľadiska rizika krvácania:

Klasifikácia elektívnych chirurgických a invazívnych výkonov podľa rizika krvácania:

a) Výkony s nízkym rizikom krvácania:

- Zubné intervencie (extrakcia 1-3 zubov, paradentálna zubná chirurgia, incízia abscesu, zubné implantáty)
- Očné výkony (katarakta alebo glaukóm)
- Elektrická kardioverzia
- Endoskopia bez invazívneho výkonu
- Povrchové operácie (napr. incízia abscesu, malé kožné excízie a pod.)

b) Výkony so stredným rizikom krvácania:

- Endoskopia s biopsiou, implantácia biliárneho stentu, endosonografia (bez biopsie)
- Biopsia prostaty alebo močového mechúra
- Elektrofyziológické (intrakardiálne) vyšetrenie srdca, katetrizačná ablácia fibrilácie predsiení (izolácia pľúcnej žily), elektívna katetrizácia srdca
- Angiografia
- Implantácie kardiostimulátora alebo implantabilného kardiovertera-defibrilátora (ICD), napr. pri vrodených chybách srdca
- Blokády periférnych nervov

c) Intervencie s vysokým rizikom krvácania:

- Komplexná ľavostranná ablácia, katetrizačná ablácia pre komorovú tachykardiu (VT catheter ablation)

- Spinálna alebo epidurálna anestézia, diagnostická lumbálna punkcia
- Hrudná chirurgia
- Brušná chirurgia
- Veľké ortopedické operácie
- Biopsia pečene
- Transuretrálna resekcia prostaty
- Biopsia obličky

Prerušenie antikoagulačnej liečby sa odporúča nasledovne:

- nízke riziko krvácania – apixaban vysadiť najmenej 24 hodín pred elektívnou intervenciou
- stredné a vysoké riziko krvácania – apixaban vysadiť najmenej 48 hodín pred elektívnou intervenciou

Apixaban sa môže znovu nasadiť po invazívnej procedúre alebo chirurgickom zákroku za podmienky, že to dovoľuje klinický stav pacienta a je stabilizovaná hemostáza, najskôr však po 12-24 hodinách (v závislosti od typu výkonu a rizika krvácania). Pooperačná profylaxia venózneho tromboembolizmu (VTE) by mala byť v súlade s medzinárodnými odporúčaniami (včasná mobilizácia, lieková tromboprofylaxia).

Monitorovanie antikoagulačného účinku pred plánovanými chirurgickými zákrokmi a invazívnymi procedúrami:

Výkony s nízkym rizikom krvácania zvyčajne nevyžadujú stanovenie antikoagulačného účinku apixabanu (pomocou merania anti-Xa aktivity), pri výkonoch so stredným rizikom krvácania je vhodné zvážiť stanovenie anti-Xa aktivity. Pred výkonom s vysokým rizikom krvácania sa odporúča zmerať anti-Xa aktivitu v plazme pacienta a je nevyhnutné celkové posúdenie stavu hemostázy – pri hodnote protrombínového času vo fyziologickom rozmedzí je vysoko pravdepodobné, že antikoagulačný účinok apixabanu už vymizol.

Špecifické situácie v rámci chirurgických zákrokov a invazívnych procedúr

Endoskopické intervencie gastrointestinálneho traktu:

a) Výkony s nízkym rizikom krvácania:

- napr.: gastrofibroskopia a kolonoskopia s biopsiou:

Prerušenie liečby apixabanom väčšinou nie je nutné, v ideálnom prípade má byť intervencia zrealizovaná v čase najnižšej plazmatickej koncentrácie apixabanu, t.j. > 10 hodín po poslednej užitej dávke. Pacient neužíje apixaban v predvečer a ráno v deň zákroku.

V antikoagulačnej profylaxii po výkonoch s nízkym rizikom krvácania možno pokračovať užitím nasledujúcej dávky apixabanu 12 hodín po intervencii.

b) Výkony s vysokým rizikom krvácania:

- napr.: kolonoskopická polypektómia, endoskopické zavedenie perkutánnej gastrostomickej sondy, drenáž pseudocysty, endoskopicky vedená sfinkterotómia na žľových cestách a i.

Liečba apixabanom má byť pred intervenciou prerušená minimálne počas doby zodpovedajúcej 2-3-násobku biologického polčasu apixabanu ($t_{1/2}$ – 12 h), ideálne 48 hodín vopred. Odporúča sa laboratórne stanovenie anti-Xa aktivity pred výkonom.

V prípade výkonov s vysokým rizikom krvácania má byť rozhodnutie v pokračovaní antikoagulácie výsledkom konsenzu kardiológa, hematológa a gastroenterológa. V ideálnom prípade po ustálení hemostázy do 24-48 hodín.

Spinálna/epidurálna anestéza a lumbálna punkcia

Nakoľko zavedenie epidurálneho katétra a vykonanie spinálnej anestézy a lumbálnej punkcie predstavujú výkon s vysokým rizikom krvácania a vysokým rizikom vzniku epidurálneho alebo spinálneho hematómu, nesmú byť zrealizované skôr ako 20-30 hodín po poslednej dávke apixabanu, čo zodpovedá dvojnásobku jeho biologického polčasu. T.č. neexistujú žiadne klinické skúsenosti s užívaním apixabanu spolu so zavedenými intratekálnymi alebo epidurálnymi katétromi. V prípade takejto potreby vychádzajúc z farmakokinetických vlastností apixabanu, môže byť katéter odstránený až po minimálne 20-30 hodinách po poslednej dávke apixabanu. Nasledujúca dávka apixabanu po odstránení katétra alebo lumbálnej punkcii sa môže podať až po uplynutí minimálne 12 hodín.

Postup v prípade akútnej operácie alebo akútneho krvácania:

- Ak je akútna intervencia nevyhnutná, riziko krvácania môže byť zvýšené a liečba apixabanom by mala byť dočasne prerušená;
- riziko krvácania je potrebné zvážiť oproti naliehavosti výkonu;
- pred akútnym výkonom môže stanovenie antikoagulačnej aktivity apixabanu vhodnými laboratórnymi testami pre apixaban pomôcť v rozhodovaní sa pre ďalšie opatrenia alebo pre oddialenie výkonu;
- ak je to možné, tak výkon by sa mal uskutočniť minimálne 12 hodín od užitia poslednej dávky apixabanu;
- ak bol podaný apixaban pred < 2 hodinami, zvážiť podanie čierneho uhlia;
- vzhľadom k tomu, že až 87% plazmatického apixabanu je naviazaných na plazmatické bielkoviny, hemodialýza nie je vo väčšine prípadov indikovaná.

PREMOSTENIE MEDZI ANTIKOAGULAČNÝMI REŽIMAMI

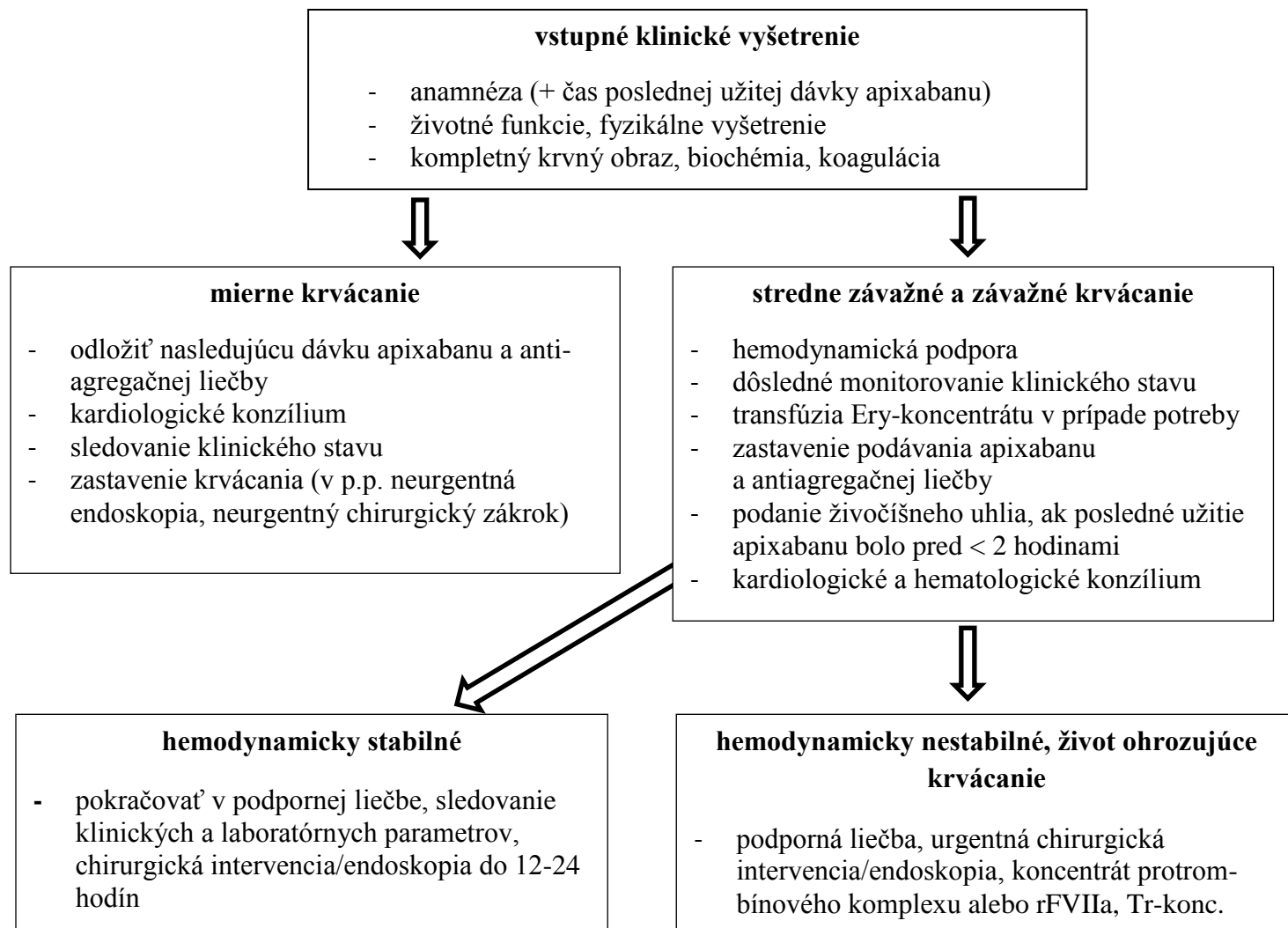
- Prechod z VKA na NOAC je možný ihneď, keď hodnota INR pri vysadení liečby VKA klesne na $\leq 2,0$;
- prechod z UFH na NOAC je možný ihneď po prerušení podávania i.v. UFH (počas - 2 hod.), u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek je však nutná opatrnosť, lebo eliminácia UFH je predĺžená;
- prechod z LMWH na NOAC je možný v predpokladanom čase nasledujúcej dávky LMWH;
- prechod z NOAC na VKA je ovplyvnený pomalým nástupom účinku VKA, keďže dosiahnutie terapeutickej hodnoty INR pri VKA môže trvať 5-10 dní s veľkou individuálnou variabilitou. Preto je potrebné podávať súbežne NOAC a VKA, kým sa INR zvýši na $\geq 2,0$, podobne ako je to s podávaním LMWH keď sa začínajú podávať VKA;
- prechod na UFH alebo LMWH je možný ihneď v predpokladanom čase nasledujúcej dávky NOAC;
- prechod z jedného NOAC na iné NOAC je možný v predpokladanom čase nasledujúcej dávky pôvodného NOAC, s výnimkou situácie keď sa očakáva vyššia než terapeutická plazmatická koncentrácia pôvodného NOAC (napr. u pacienta so závažným poškodením funkcie obličiek);
- prechod z ASA alebo klopidoogrelu na NOAC je možný ihneď po prerušení liečby ASA resp. klopidoogrelom. Výnimkou je potreba kombinovanej liečby NOAC + ASA (resp. klopidoogrel) s vedomím zvýšeného rizika krvácania pri tejto liečbe.

POSTUP V PRÍPADE ŽIVOT OHROZUJÚCEHO KRVÁCANIA

Schéma 1

Manažment krvácania u pacientov liečených apixabanom (NOAC)

Špecifické antidotum t.č. nie je v klinickej praxi k dispozícii!



V prípade život ohrozujúceho krvácania pri liečbe apixabanom môžu byť použité: čerstvá zmrazená plazma, koncentrát protrombínového komplexu alebo rekombinantný aktivovaný faktor FVII (rFVIIa).

Trombocytové koncentráty by sa mali podať v prípade súčasnej trombocytopénie alebo ak boli nedávno podávané inhibitory krvných doštičiek.

AKÚTNA CIEVNA MOZGOVÁ PRÍHODA

Akútna ischemická cievna mozgová príhoda:

- U pacientov užívajúcich apixaban sa môže vyskytnúť ischemická cievna mozgová príhoda.
- Ak je PT u pacienta užívajúceho apixaban predĺžený, malo by sa predpokladať, že pacient je antikoagulovaný a trombolýza by sa nemala podávať.
- Použitie fibrinolytických liekov na liečbu náhlejšej cievnej mozgovej príhody sa môže zvažovať iba vtedy, ak pacient má také hodnoty PT, ktoré podľa lokálneho referenčného rozpätia neprevyšujú normu

1. Ako postupovať pri pacientovi, ktorý pravidelne užíva apixaban, dostane akútnu ischemickú CMP (iCMP), a ak principiálne existuje indikácia pre trombolýzu?

- Ak bol apixaban naposledy použitý minimálne pred 48 hodinami, pacient môže byť trombolýzovaný.
- Ak sú hodnoty PT alebo anti-Xa aktivity vo fyziologickom rozmedzí, je vysoko pravdepodobné, že apixaban v tom čase nedosahuje v plazme koncentrácie s antikoagulačným efektom a pacient môže byť trombolýzovaný.
- Dôležité je zohľadnenie faktorov, ktoré predstavujú zvýšené riziko krvácania aj pri „normálnych“ podmienkach trombolýzy.

2. Reštartovanie apixabanu po akútnej ischemickej mozgovej príhode (iCMP)

Reštartovanie antikoagulačnej liečby je z dôvodu vysokého rizika opakovanej ischemickej príhody indikované čím skôr v závislosti od rozsahu ischemického poškodenia, resp. od závažnosti klinického stavu:

- a) TIA: okamžite (po vylúčení intracerebrálneho krvácania zobrazovacím vyšetrením); rovnaké pravidlo platí aj v prípade TIA z kardioembolickej príčiny; premostenie s LWMH sa zvyčajne nevyžaduje
- b) Ľahká iCMP, resp. malý infarkt - 3-5 dní od začiatku príznakov
- c) Stredne ťažká iCMP, resp. stredne veľký infarkt - 5-7 dní po začiatku iCMP
- d) Ťažká iCMP, resp. veľký infarkt - 10-14 dní po začiatku iCMP

Akútna hemoragická mozgová príhoda

1. Ako postupovať pri pacientovi, ktorý pravidelne užíva apixaban, a dostane akútnu hemoragickú CMP ?

Relevantné údaje vychádzajúce zo záverov klinických štúdií zatiaľ chýbajú.

- Pozastavenie antikoagulácie a podporná liečba.
- Účinné antidotum neexistuje.
- Odporúča sa podanie čerstvej zmrazenej plazmy alebo PCC.

2. Reštartovanie apixabanu po akútnej hemoragickej mozgovej príhode

- Antikoagulačná liečba apixabanom môže byť reštartovaná 10-14 dní po intracerebrálnom krvácaní, ak pretrváva vysoké kardioembolické riziko a riziko novej ataky intracerebrálneho krvácania je nízke.

AKÚTNY KORONÁRNY SYNDRÓM

Odporúčania pre manažment pacientov s fibriláciou predsiení, NOAC a AKS:

- Dočasné prerušenie NOAC po nástupe príznakov
- Začatie DAPT liečby pokiaľ riziko krvácania nie je vysoké
- Podanie nízkej dávky ASA (150-300 mg iníciaľne; 75-100 mg neskôr) pri prijatí, odporúčaná je kombinácia s inhibítorom ADP receptora (tikagrelor alebo prasugrel preferovaný pred klopidoogrelom)
- Začatie parenterálnej antikoagulácie (preferovaný fondaparinux)

V prípade infarktu myokardu s ST eleváciou (STEMI):

- a) Uprednostniť primárnu perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) pred fibrinolýzou
- b) Vyhnúť sa nefrakcionovanému heparínu (UFH) alebo LMWH pokiaľ neozdie účinok NOAC
- c) U vybratých pacientov vyžadujúcich revaskularizáciu, môže byť preferovaný by-pass

V prípade infarktu myokardu bez ST elevácie (NSTE-AKS):

- a) Ak to nie je urgentné, odložiť koronárnu angiografiu, pokiaľ neozdie účinok NOAC
- b) Periprocedurálna antikoagulácia (preferovaný je UFH pred LMWH)

V prípade PCI:

- a) Radiálny prístup
- b) Ak je indikovaná, použiť balónkovú angioplastiku bez zavedenia stentu
- c) Pri použití stentov uprednostniť bare-metal stenty (BMS)
- d) Použiť ďalšiu parenterálnu antikoaguláciu
- e) Periprocedurálne je preferovaný UFH. Podávanie prerušiť ihneď po PCI
- f) Vyhnúť sa inhibítorom glykoproteínu IIb/IIIa

Reštartovanie apixabanu po AKS:

- Pri reštartovaní NOAC zvážiť nižšiu dávku a dĺžku trvania duálnej/“triple“ liečby
- Súbežné užívanie prasugrelu a tikagreloru s NOAC nebolo sledované

Odporúčania pre pacientov s novozistenou fibriláciou predsiení a nedávnym AKS (< 1 rok):

- U pacientov s nízkym aterotrombotickým rizikom sa má zvážiť monoterapia s VKA po dobu 1-3 mesiacov (6 mesiacov v prípade stentov uvoľňujúcich antiproliferačnú látku - drug-eluting stents (DES)), najmä ak je zvýšené riziko krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3)
- U pacientov s vysokým aterotrombotickým GRACE skóre (>118) sa vyžaduje pridanie antiagregačnej liečby (preferovaný je klopidogrel) v prvých 6-12 mesiacoch po akútnej príhode, najmä v prípade akceptovateľného rizika krvácania (HAS-BLED skóre < 3)
- duálna protidoštičková liečba bez pridania antikoagulácie môže byť alternatívou u pacientov s nízkym CHA₂DS₂-VASc – skóre (≤ 1) ale s vysokým reziduálnym aterotrombotickým rizikom (GRACE skóre > 118)
- Ak je indikované použitie NOAC, inhibítory faktora Xa (napr. apixaban) môžu byť preferované pred priamymi inhibítormi trombínu, ktoré mierne, ale nesignifikantne zvyšujú riziko infarktu myokardu.

Odporúčania pre pacientov s novozistenou fibriláciou predsiení a dávnejším AKS (> 1 rok):

- Perorálna antikoagulačná liečba bez súbežného užívania antiagregancií je dostatočná pre väčšinu pacientov s fibriláciou predsiení so stabilnou ischemickou chorobou srdca
- Výhody NOAC vs. VKA sa pravdepodobne zachovávajú: NOAC môžu byť bezpečnou a účinnou alternatívou k VKA
- Žiadne z NOAC nie je v tejto situácii preferované

MONITOROVANIE APIXABANU

- Vo všeobecnosti sa pri apixabane nevyžaduje rutinné monitorovanie antikoagulácie
- Vyšetrenie antikoagulačného účinku sa odporúča najmä v špecifických situáciách:
 - krvácanie/vznik trombózy
 - podozrenie na predávkovanie
 - pred urgentným alebo plánovaným chirurgickým alebo invazívnym zákrokom
 - podozrenie na nedostatočnú spoluprácu pacienta
 - podozrenie na supra-terapeutické hladiny pri poškodení obličkových funkcií/pečene

- podozrenie na sub- alebo supra- terapeutické koncentrácie z dôvodu možných medzilekových interakcií

Tabuľka 1

Koagulačné testy, ktoré možno použiť pri hodnotení antikoagulačného účinku apixabanu:

Názov testu	
PT	<ul style="list-style-type: none"> - vykazuje lineárnu závislosť s koncentráciou apixabanu v plazme - inter-laboratórne porovnávanie nie je možné kvôli absencii tromboplastínu špecifického pre apixaban - pri PT vo fyziologickom rozmedzí je antikoagulačný účinok apixabanu nepravdepodobný
anti-Xa aktivita	<ul style="list-style-type: none"> - lineárna závislosť s koncentráciou apixabanu - test špecifický pre apixaban t.č. nie je ale k dispozícii
INR	- neodporúča sa
aPTT	- neodporúča sa

- hodnoty koagulačných testov, ktoré by jednoznačne svedčili o nadmernom antikoagulačnom účinku zatiaľ nie sú pevne stanovené

Tabuľka 2

Farmakodynamické interakcie liekov s apixabanom

silné inhibítory CYP3A4 a P-gp	azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) a inhibítory HIV proteáz (ritonavir)	súbežné užívanie apixabanu sa neodporúča
stredne silné alebo slabé inhibítory CYP3A4 a P-gp	napr.: diltiazem, naproxén, amiodaron, verapamil, chinidín	súbežné užívanie apixabanu nevyžaduje úpravu dávky, no zvýšenú opatrnosť áno
silné induktory CYP3A4 a P-gp	napr.: rifampicín, fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný	úprava dávky apixabanu sa nevyžaduje, avšak silné induktory sa majú používať s opatrnosťou

Súbežne s apixabanom sa neodporúčajú užívať lieky, ktoré sú spájané s ťažkým krvácaním: trombolytiká, antikoagulanciá, inhibítory receptora GPIIb/IIIa, tienopyridíny (napr. klopidogrel), antidepresíva typu SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) a SNRI (selective norepinephrine reuptake inhibitors), dipyridamol, dextrán a sulfinpyrazón.

Záver:

Usmernenie bolo pripravené v zjednodušenej forme. Detailnejšie informácie sú uvedené v priloženej literatúre.

Literatúra:

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al., European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
2. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J: Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice, *Gastrointestinal endoscopy*, 2013; 78 (2).
3. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, Hart RG: Assessment of anticoagulation intensity in management of bleeding with old and new oral anticoagulants, *Canadian Journal of Cardiology*, 2013; 29: 34-44.
4. Hohnloser SH, Shestakovska O, Eikelboom J et al: The effects of apixaban on hospitalizations in patients with different types of atrial fibrillation: insights from AVERROES trial, *European Heart Journal*, 2013; 34: 2752-2759.
5. Frost C, Nepal S, Wang J et al: Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2013; 75 (5): 776-786.
6. Deedwania P, Huang GW: An evidence-based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evidence* 2012; 7: 49-59.
7. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC et al.: Nonvitamin-K-Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*, 2012; dostupný na:
<http://stroke.ahajournals.org/content/early/2012/11/13/STROKEAHA.112.673558>
8. Weitz JI, Gross PL: New oral anticoagulants: which one should my patient use? *American Society of Hematology*, 2013; 536-640.
9. Súhrn charakteristických vlastností lieku Eliquis, december 2013.
10. Pokorney SD, Sherwood MW, Becker RC: Clinical strategies for selecting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*, 2013; 36:163-174.