

## Indikacije za prekid uzimanja NOAK-a kod elektivnih kirurških zahvata - prikaz slučaja

### *Indications for NOAC discontinuation according to bleeding risks - case report*

Nada Ivičević<sup>1</sup>, Marion Tomičić<sup>2</sup>

#### Sažetak

Antagonisti vitamina K (varfarin) i novi oralni antikoagulansi (NOAK) indicirani su u prevenciji tromboembolijskog događaja kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, te u liječenju i prevenciji venske tromboze i tromboembolizma. Prije uvođenja NOAK treba procijeniti bubrežnu funkciju određivanjem klirensa kreatinina, jer o tome ovisi izbor i doziranje lijeka. Izuzetno je važno obratiti pozornost na bolesnike s pridruženim stanjima te izbjegavati moguće interakcije. Antikoagulantno liječenje NOAK-om je izazov, posebno pri nepovoljnim stanjima, poput krvarenja ili elektivnih dijagnostičkih ili terapijskih zahvata.

**Ključne riječi:** antikoagulansi, vitamin K-antagonisti, varfarin, moždani udar, fibrilacija atrijske, prijeoperacijsko zbrinjavanje

#### Summary

Vitamin K antagonists (eg warfarin) and new oral anticoagulants (NOAC) are used to prevent stroke and other embolic accidents in patients with non-valvular atrial fibrillation and in the management and prevention of venous thromboembolism. The choice and dosage of NOACs depends on renal function. Therefore it is necessary to determine creatinine clearance before their introduction. Special caution must be paid to patients with comorbidity and to drug interactions. Treatment with NOACs is particular challenge in the cases such as a major bleeding or surgical intervention.

**Key words:** anticoagulants, vitamin K – antagonists, warfarin, stroke, atrial fibrillation, preoperative care

<sup>1</sup> Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Kavanjinova 2, Split, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

**Kontakt:** [nada.ivicevic@mail.com](mailto:nada.ivicevic@mail.com)

## Uvod

Atrijska fibrilacija (FA) najučestalija je postojana aritmija srca, koja zahvaća 1-2% opće populacije. Kod bolesnika s AF se mogu razviti teške posljedice (moždani udar – hemoragijski i ishemijski, hospitalizacija i smanjena kvaliteta života) i smrtni ishod, pa je njihovo sprječavanje glavni terapijski cilj u liječenju.

Zbog mogućnosti nastanka tromba u lijevom atriju i njegove mobilizacije, najvažnija, preventabilna posljedica jest smanjiti mogućnost nastanka moždanog udara i tromboembolijskih komplikacija, zbog čega ovim bolesnicima dajemo antikoagulantnu terapiju<sup>1,2</sup>. Osim FA indikacije za antikoagulantnu terapiju su liječenje te prevencija duboke venske tromboze i plućne tromboembolije<sup>3</sup>.

Prvi su se u te svrhe primjenjivali, a i danas se daju varfarin i slični peroralni antikoagulansi, poput acenokumarola, etilbiskumacetata ili fen-prokumona. Varfarin se početka koristio kao rodenticid, no već se gotovo sedamdeset godina primjenjuje u humanoj medicini. Ovi lijekovi suzbijaju učinke K vitamina na sintezu niza čimbenika zgrušavanja (osobito faktor II, VII, IX i X). Primjerenost liječenja varfarinom provjerava se mjerenjem razine INR-a (eng. *International Normalized Ratio*, INR, tj. omjer protrombinskih vremena) radi prilagođavanja doze zbog nepredvidivog učinka, genetskog polimorfizma razgradnje, brojnih interakcija s drugim lijekovima i hranom, kao i sporog nastupa djelovanja uz produljen učinak<sup>2,4</sup>.

Za prosudbu rizika nastanka moždanog udara i potrebe antikoagulantnog liječenja kod bolesnika sa

AF koristimo pristup temeljen na izračunu rizičnih čimbenika, odnosno bodovnu listu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VaSc. Istovremeno procjenjujemo rizik krvarenja koristeći HAS-BLED bodovni sustav<sup>2-6</sup>. Nakon početka indiciranog antikoagulantnog liječenja varfarinom (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VaSc  $\geq$  2), ponekad je teško održavati ciljne vrijednosti INR-a (većinom između 2 i 3,5) u  $\geq$  70% mjerenja. Ukoliko je vrijednost INR-a  $<$  2,0 značajno raste rizik od ishemijskog moždanog udara, a vjerojatnost krvarenja se povećava pri vrijednostima  $>$  3,5. Najveći broj hitnih hospitalizacija vezan je upravo uz terapiju varfarinom (20%), posebno u starijih bolesnika koji istodobno uzimaju nesteroidne antireumatike ili antimikrobne lijekove<sup>7</sup>. Nizak postotak vremena u ciljnoj vrijednosti INR-a (eng. *Time Therapeutic Range*, TTR), većinom ispod 60%, izravno je povezan s lošijom prognozom i nastankom moždanog udara, krvarenja ili smrtnog ishoda<sup>8</sup>.

Fiksno doziranje, širok terapijski raspon i predvidiv učinak bez rutinskog monitoriranja karakteristike su novih oralnih antikoagulansa (NOAK)<sup>2</sup>. NOAK imaju brži nastup djelovanja od varfarina, manji broj interakcija uključujući i interakcije s hranom, a djeluju kraće od varfarina<sup>9,10</sup>. Danas su dostupna četiri NOAK-a: dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Ciljna mjesta djelovanja su različita pa je za dabigatran trombin, a za ostale aktivirani faktor X, koji ima ključnu ulogu u procesu koagulacije. Apiksaban i dabigatran uzimaju se dvaput na dan, dok se rivaroksaban i edoksaban uzimaju jedanput dnevno (Tablica 1). Brojne studije ukazuju da su svi NOAK podjednako učinkoviti kao varfarin u

**Tablica 1.** Pregled trenutno dostupnih peroralnih antikoagulansa u Hrvatskoj

**Table 1.** Currently available anticoagulants in Croatia

Generičko ime	Zaštićeno ime	Pripravak	Prosječna doza
apiksaban	Eliquis "BMS/Pfizer"	tbl. po 2,5 i 5 mg	5 mg 2x dnevno
edoksaban	Lixiana "Daiichi Sankyo"	tbl. po 30 mg	60 mg 1x dnevno
dabigatran	Pradaxa "Boehringer Ingelheim"	kaps. 75, 110, 150 mg	150 mg 2x dnevno
rivaroksaban	Runaplast "Sandoz", Xarelto "Bayer"	tbl. po 10, 15 i 20 mg	20 mg 1x dnevno
Varfarin	Martefarin "Medis Adria"	tbl. po 3 i 5 mg	5 mg 1x dnevno

prevenciji moždanog udara i tromboembolijskih incidenata, uz upola manju učestalost fatalnih krvarenja, za trećinu manje intrakranijskih ili krvarenja u kritične organe, te manju smrtnost od bilo kojeg uzroka za 15%<sup>11-15</sup>. Prije započinjanja antikoagulantnog liječenja važno je procijeniti glomerularnu filtraciju jer se svi NOAK-i u određenim postocima odstranjuju putem bubrega: dabigatran > 80%, edoksaban 50%, rivaroksaban 35%, apiksaban 25%<sup>2,16</sup>.

## Prikaz slučaja

Bolesnik star 84 godine liječi se zbog AF i arterijske hipertenzije. Posljednje dvije godine po preporuci kardiologa redovito uzima rivaroksaban á 20 mg 1x1, te perindopril/indapamid á 5/1,25 mg 1x1 dan. Nema tegoba, u ordinaciju dolazi na redovne kontrole ili zbog narudžbe kronične terapije. Početkom 2019. godine dogovorio je kolonoskopiju u privatnoj specijalističkoj gastroenterološkoj ordinaciji, a o tome nas nije obavijestio. Početkom veljače supruga dolazi na konzultaciju te donosi otpusno pismo Klinike za neurologiju, KBC Split gdje je bolesnik liječen zbog moždanog udara. Iz otpusnog pisma saznajemo da je zbog dogovorene kolonoskopije prekinuo uzimati rivaroksaban tri dana pred hospitalizaciju.

Iz statusa kod prijema: pri svijesti, dobrog verbalnog kontakta, orijentiran u vremenu i prostoru. Kranium bez znakova akutne traume. Znakovi podražaja meninga negativni. Karotide auskultacijski uredne. Izokorija, zjenice uredne fotomotorike. Bulbusi ortoponirani. Bulbomotorika uredna, dvoslike ne javlja, nema nistagmusa. Centralna faciopareza lijevo. Vidno polje uredno. Jezik medioponiran, bez tragova zagriža. U antigravitacijskim testovima srednje izražena lijeva hemipareza. Tonus miškulature uredan. Miotatski refleksi na lijevim udovima oslabljeni. Hemihipestezija lijevo. Govor blaže dizartričan. Afebrilan, eupnoičan, koža urednog kolorita, sluznice uredno prokrvljene. Auskultacijski uredan šum disanja, srčana akcija

aritmična, tonovi jasni, bez šumova. RR 180/90 mm Hg. Trbušna stijenka mekana, na palpaciju bezbolna, bez organomegalije. Peristaltika čujna. Udovi jednaki, simetrični, bez edema, urednih perifernih pulzacija. PET/CT-om detektiran demarkirani infarkt u opskrbnom području *a. calcarinae* i *a. perietno occipitalis dex.*

Tijekom hospitalizacije je liječen niskomolekularnim heparinom te fizikalnom terapijom. Tijekom boravka dolazi do postupnog povlačenja deficita, na razinu srednje do blaže lijeve hemipareze (noga 3-4/5, ruka 2-3/5). Od lijekova se nakon otpusta savjetuje uzimati: rivaroksaban á 15 mg 1x1, atorvastatin á 20 mg 1x1, perindopril/indapamid/amlodipin á 5/1,25/5 1x1 te nebivolol á 5mg 1x1/2 tbl.

## Rasprava

Prema ESC smjernicama (eng. *European Society of Cardiology*) NOAK imaju prednost pred antagonistima vitamina K (VKA) u većine bolesnika s nevalvulnom AF koji prema bodovnoj listi CHA2DS2-VaSc imaju zbir  $\geq 2$ . U koliko je rizik krvarenja koristeći HAS-BLED bodovni sustav  $\geq 3$  potreban je povećan oprez i provjera stanja, uz pokušaj korekcije promjenjivih čimbenika rizika, kao što su liječenje nekontrolirane hipertenzije, izbjegavanje istodobne uporabe nesteroidnih protuupalnih lijekova, promjenjive vrijednosti INR ili konzumiranje alkohola<sup>16-18</sup>.

Kod intervencija koje ne nose klinički značajan rizik od krvarenja, kao što su neki dentalni zahvati, operacije katarakte ili glaukoma, ablacijski zahvati ili implantacija elektrostimulatora srca nije potrebno prekinuti uzimanje NOAK-a<sup>18</sup>. U tablici 2 prikazana je klasifikacija kirurških zahvata s obzirom na rizik krvarenja<sup>18,19</sup>.

Za zahvate s minimalnim rizikom od krvarenja kirurški zahvat treba planirati u vrijeme najniže koncentracije lijeka (12-24 sata nakon prethodne doze). Za zahvate s umjerenim i visokim rizikom

**Tablica 2.** Klasifikacija kirurških zahvata prema riziku krvarenja<sup>18,19</sup>**Table 2.** Classification of surgical procedures according to bleeding risk<sup>18,19</sup>

Zahvati koji nužno ne zahtijevaju prekid antikoagulantne terapije	Zahvati s niskim rizikom krvarenja	Zahvati s visokim rizikom krvarenja
<ul style="list-style-type: none"> <li>- dentalni zahvati</li> <li>- ekstrakcija 1-3 zuba, paradontalna kirurgija, incizija apscesa, postavljanje implantata</li> <li>- oftalmologija</li> <li>- operacija katarakte, glaukoma</li> <li>- površinski zahvati (npr. incizija apscesa, manje dermatološke ekscizije, itd)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- endoskopija s biopsijom</li> <li>- biopsija prostate ili mokraćnog mjehura</li> <li>- elektrofiziološko ispitivanje ili kateterska ablacija desnostrane supraventrikulske tahikardije</li> <li>- ne koronarna angiografija</li> <li>- ugradnja elektrostimulatora ili ICD-a (osim u slučaju kompleksne anatomije, npr. prirođena bolest srca)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kompleksna lijevostrana ablacija (izolacija plućnih vena, ablacija ventrikulske tahikardije)</li> <li>- spinalna ili epiduralna anestezija, dijagnostička lumbalna punkcija</li> <li>- torakalni, abdominalni ili veliki ortopedski kirurški zahvat</li> <li>- biopsija jetre, transuretralna resekcija prostate, biopsija bubrega, ESWL</li> </ul>

prekida se terapija ovisno o bubrežnoj funkciji (Tablica 3)<sup>2,18</sup>.

U bolesnika s niskim rizikom od krvarenja moguće je nastaviti terapiju NOAK-om najranije 6 sati poslije zahvata ili uvečer istog dana. U bolesnika s povišenim rizikom od krvarenja potrebno je odgoditi ponovno uvođenje NOAK-a za 48 (do 72 sata), tj. do smanjenja rizika od krvarenja, ponovno u istoj dozi kao i prije zahvata. Ukoliko se uvođenje antikoagulantne terapije odgađa više od 24 h, treba započeti s prevencijom duboke venske tromboze/plućne embolije prema lokalnom

protokolu, preporučljivo istim NOAK-om rabljenim za antikoagulantnu terapiju. Međutim, ukoliko je CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VaSc > 4 i prekinuto je davanje NOAK-a dulje od 5 dana, treba uvesti niskomolekulski heparin<sup>2</sup>.

Metaanaliza Caldeira i suradnika 2015. godine o učinkovitosti i sigurnosti NOAK-a na više od 100.000 bolesnika pokazuje da je krvarenje uz primjenu NOAK-a klinički manje izraženo nego uz varfarin i uglavnom blažeg tijeka<sup>20</sup>. Osim toga, NOAK imaju razmjerno kratak poluvijek u plazmi, što je tada povoljna osobina.

**Tablica 3.** Uzimanje posljednje doze NOAK-a prije planiranoga kirurškog zahvata, ovisno o riziku od krvarenja i bubrežnoj funkciji<sup>2,12</sup>**Table 3.** Last dose of NOAC before the planned surgical procedure, depending on bleeding risk and kidney function<sup>2,12</sup>

Bubrežna funkcija (e-GFR)	Dabigatran		Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban	
	umjeren rizik	visoki rizik	umjeren rizik	visoki rizik
>80ml/min	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
50-80 ml/min	≥ 36	≥ 72	≥ 24	≥ 48
30-50 ml/min	≥ 48	≥ 96	≥ 24	≥ 48
15-30 ml/min	-	-	≥ 36	≥ 48

e-GFR – procijenjena glomerularna filtracija; umjereni rizik- zahvati s predvidljivim niskim rizikom od krvarenja; visoki rizik- zahvati s predvidljivim visokim rizikom od krvarenja

U liječenih varfarinom se u slučaju krvarenja uz opće i lokalne mjere primjenjuje vitamin K, obično u obliku fitomenadiona iv. (Konaktion MM "Roche" amp. po 10 mg), koji dovodi do normalizacije INR-a unutar 3-6 h u do 50% bolesnika<sup>2,21</sup>. Ponekad, radi bržeg učinka valja dati svježe smrznutu plazmu ili aktivirani F VII (NovoSeven "Novo Nordisk" boč. Po 1, 2 i 5 mg).

Specifični antidoti za NOAK su idarucizumab (monoklonsko protutijelo, Praxibind "Boehringer Ingelheim", daje se 2x2,5 g iv. u razmaku od 15 min, cijena jedne doze kreće se oko 3.500 US dolara) za dabigatran, odnosno andeksanet-alfa (rekombinantni analog FXa bez enzimske aktivnosti, još nam nije dostupan), koji veže apiksaban, edoksaban i rivaroksaban. Treba spomenuti i malu sintetsku molekulu aripazin (ciraparantag, PER-977) koja izravno veže FXa pa suzbija učinak svih NOAK, kao i heparina, ali je još u kliničkom ispitivanju.

### Laboratorijsko praćenje NOAK

Rutinsko laboratorijsko praćenje utjecaja na koagulaciju uz NOAK nije potrebno. INR služi samo za praćenje učinka varfarina i neprimjeren je za druge antikoagulanse. Bez obzira na promjene standardnih koagulacijskih parametara, ni dozu niti intervale doziranja ne treba mijenjati<sup>17</sup>. U hitnim stanjima se za dabigatran može određivati aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), a protrombinsko vrijeme (PV) i testovi anit-FXa aktivnosti za rivaroksaban i apiksaban<sup>18,22,23</sup>.

### Interakcije i kontraindikacije

Kod svih NOAK postoji povećan rizik krvarenja ako se uzimaju zajedno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, drugim antikoagulansima, heparinima, fibrinolitikima i antiagregacijskim agensima. Također, povećan rizik od krvarenja ima istodobna primjena NOAK s jakim inhibitorima CYP3A4 i G-glikoproteina (P-gp), kao što su antifungici itrakonazol, ketokonazol, posakonazol ili vorikonazol, zatim ritonavir, ciklosporin i

dronedaron. Do smanjenog učinka NOAK dovodi istodobna primjena induktora P-glikoproteina i CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, gospina trava). Davanje dabigatrana je opasno uz takrolimus, a potreban je oprez i uz amiodaron, kinidin, verapamil i tikagrelol<sup>16-18</sup>. Primjene dabigatrana uz klaritromicin u bolesnika s oštećenjem bubrega nalaže pomno praćenje. U kliničkoj studiji RE-LY kombiniranje dabigatrana sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SSNRI) povećalo je rizik od krvarenja, stoga je i tu potreban oprez<sup>10,22,24</sup>. NOAK su kontraindicirani u bolesnika s mehaničkim, umjetnim srčanim zaliscima. Kod tih bolesnika varfarin je glavni preventivni lijek i jedina opcija. Varfarin je također lijek izbora kod antifosfolipidnog sindroma i trombofilije, dok je niskomolekulski heparin lijek izbora u bolesnika s malignim bolestima i trombozom<sup>2</sup>. Ipak NOAK imaju prednost pred VKA, odnosno varfarinom, jer ne dolaze u brojne interakcije s hranom i lijekovima, koje remete i dozu i učinak tih lijekova<sup>18</sup>.

### Prednosti i nedostaci NOAK u odnosu na VKA

U posljednjih nekoliko godina odobravaju se novi lijekovi za liječenje ili profilaksu tromboembolijskih događaja u stanjima kao što su fibrilacija atrija, akutni koronarni sindrom, plućna embolija, duboka venska tromboza, pa i periferna arterijska bolest. Varfarin, iako klinički dokazane učinkovitosti u liječenju i u prevenciji, ima niz nedostataka kao što su nuspojave, brojne interakcije s hranom, alkoholom i drugim lijekovima, zbog čega zahtijeva pažljivo i učestalo praćenje antikoagulacijskog učinka pomoću INR-a pa dovodi do nesuradljivosti bolesnika s jedne, te do nedovoljnog propisivanja, s druge strane<sup>25</sup>.

NOAK pokazuju stanovite prednosti pred VKA, ali nisu idealni: uz spomenute nedostatke u odnosu na varfarin, izazivaju, iako rjeđe, niz nuspojava i interakcija. Dosadašnja klinička ispitivanja

uspoređivala su NOAK s do tada standardnom VKA terapijom<sup>11-15</sup>. Za sada nema izravnih usporedbi dvaju ili više NOAK. Čini se kako dabigatran u dozi od 150 mg dva puta dnevno u usporedbi s varfarinom smanjuje učestalost kako ishemijskih, tako i hemoragijskih moždanih udara, dok su rivaroksaban i apiksaban u odgovarajućim kliničkim pokusima pokazali neutralan učinak u tom smislu<sup>19</sup>. Zato neke smjernice preporučuju da se bolesnicima na drugim NOAK u slučaju ishemijskog moždanog udara razmotri primjena dabigatrana u spomenutoj dozi<sup>21</sup>.

NOAK imaju razmjerno kratak poluvijek u plazmi, što predstavlja određenu prednost u slučaju predoziranja ili krvarenja. Nedostatak im je što je registriran i dostupan samo veoma skup antidot za dabigatran, dok su antagonisti apiksabana, edoksabana i rivaroksabana još u kliničkom istraživanju.

Limitirajući čimbenik primjene NOAK je visoka cijena u bilo kojoj indikaciji, posebno u Hrvatskoj<sup>2</sup>. Prosječna cijena jednogodišnjeg liječenja varfarinom iznosi oko 115 kuna, dok za dabigatran valja izdvojiti gotovo 3.500 kuna, tj. preko 30 puta više<sup>26</sup>. Svi NOAK se trenutno nalaze na Dopunskoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), što znači da HZZO djelomično participira u plaćanju. Dio koji plaća pacijent trenutno iznosi, ovisno o vrsti i pakiranju, oko 260 kuna po pakovanju, što si neki pacijenti ne mogu priuštiti, dok se varfarin nalazi na Osnovnoj listi lijekova i punu cijenu snosi HZZO. Dopunska lista lijekova u primjeni je od 23. 02. 2017. godine, a Osnovna od 22. 04. 2017.<sup>26</sup>

## Zaključak

Nova generacija peroralnih antikoagulansa predstavlja određeni napredak u prevenciji tromboembolijskih incidenata u bolesnika s fibrilacijom atrijske u odnosu na donedavno jedini, varfarin. Potrebna su daljnja klinička istraživanja, kao i duže kliničko iskustvo, koji će unaprijediti današnja znanja o NOAK. Od ključne je važnosti

edukacija bolesnika i članova njihovih obitelji o primjerenosti provedbi antikoagulantne terapije. Treba težiti što boljoj komunikaciji između liječnika obiteljske medicine i bolničkih specijalista, uz redovito praćenje stručne literature i smjernica, radi postizanja što bolje prevencije tromboembolijskih komplikacija i neželjenog invaliditeta.

U konkretnom, ovdje prikazanom slučaju, uzimanje rivaroksabana prije kolonoskopije nije uopće trebalo prekidati ako se nije predviđala biopsija odnosno ablacija eventualnog polipa; u potonjem bi slučaju bio dostatan prekid od jedan do dva dana.

## Literatura

1. Lip G, Lane D. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;313:1950–62.
2. Gornik I, Prkačin I, Neseček Adam V, Grabovac V, Giljača V, Šikić A. Postupnici za periproceduralno zbrinjavanje i zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantnim lijekovima. *Lijec Vjesn.* 2017;139:67–71.
3. Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, i sur. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149:315–52.
4. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, i sur. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patient with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170:1433–41.
5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093–100.
6. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Jasuja GK, Rose AJ. Improving quality measurement for anticoagulation: adding international normalized ratio variability to percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:664–9.
7. Prkačin I, Cerkez-Habek J. Adverse drug events with warfarin in older patients. *Thromb Res.* 2014;133:S46.
8. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2012;129:32–5.

9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, i sur. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625–51.
10. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother*. 2013;47: 1478–87.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
12. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340–7.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, i sur. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, i sur. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365: 981–92.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, i sur. Endoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
16. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, i sur. 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. *Europace*. 2012;14:1385–413.
17. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, i sur. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38:2137–49.
18. Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulansa. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; Koordinacija hrvatske obiteljske medicine; Hrvatsko neurološko društvo; 2015.
19. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, i sur. 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;39:1330–93.
20. Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Gonçalves N, i sur. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2015;101:1204–11.
21. Bernat R. Novi oralni antikoagulansi i ishemijski moždani udar kod atrijske fibrilacije - nove smjernice Europskog kardiološkog društva. *Medix*. 2012;18(101/102):145-9.
22. Eliquis. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eliquis> (12. prosinac 2019.)
23. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, i sur. 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;33:2719–47.
24. Pradax. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search\\_api\\_views\\_fulltext=Pradax](https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=Pradax) (12. prosinac 2019.)
25. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2. dop. promj. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 346-8.
26. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. Dostupno na: <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/> (12. prosinac 2019.)