

ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA

študijný materiál

Autori:

MUDr. Andrea Petrovičová, PhD., Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

MUDr. Daša Viszlavová, PhD., Neurologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou Nové Zámky

1. Pravda o dávkovaní priamych orálnych antikoagulancií a jej dôsledky.

V dnešnom diele podcastu Vám MUDr. Andrea Petrovičová, PhD. z Neurologickej kliniky, Fakultnej nemocnice v Nitre predstaví tému: „Pravda o dávkovaní priamych orálnych antikoagulancií a jej dôsledky“.

Nevalvulárna fibrilácia predsiení (NVAF) je bežná porucha srdcového rytmu. Predstavuje významný rizikový faktor pre ischemickú cievnu mozgovú príhodu (iCMP). V Európe a USA vznikne fibrilácia predsiení (FP) u jedného zo štyroch dospelých v strednom veku. Predpokladá sa, že v Európe do roku 2030 bude mať FP 14 až 17 miliónov ľudí, s 120 000 až 215 000 novými prípadmi ročne. (Zoni-Berisso et al., 2014)

Na prevenciu cievnej mozgovej príhody pri FP sa bežne predpisujú orálne antikoagulanciá.

Od zavedenia priamych orálnych antikoagulancií (DOAC) do praxe v roku 2009 sa počet pacientov neustále zvyšoval a v roku 2016 dosiahol 38 %. (Lippi et al., 2017)

V súčasnosti sú k dispozícii rôzne DOAC (rivaroxaban, apixaban, dabigatran a edoxaban), s rôznymi režimami dávkovania, ktoré zohľadňujú faktory ako napr. úroveň adherencie pacienta, vek, hmotnosť a funkciu obličiek.

Narastá však znepokojujúce množstvo publikácií o nesprávnom predpisovaní DOAC. Najčastejším problémom je hlavne nedostatočné dávkovanie, ktoré sa vyskytuje u 8 % až 32 % pacientov.

Vo francúzskej celoštátnej multicentrickej prospektívnej štúdií CACAO v primárnej starostlivosti 40 % pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení dostalo aspoň jedno nevhodné doporučenie priameho perorálneho antikoagulancia, v 33,7 % spojené s nevhodným

dávkovaním (pacientov), v 31,3 % poddávkováním. Multicentrický dizajn tejto štúdie a rozsiahla veľkosť vzorky znamenajú, že výsledky je možné spoľahlivo zovšeobecniť.

Nesprávne najmä nedostatočné dávkovanie DOAC je zvyčajne najčastejším problémom, ktorý sa v predchádzajúcich štúdiách pohybuje od 7,7 % do 32 %. Napríklad zodpovedajúce hodnoty boli v kanadskej kohorte primárnej starostlivosti 7,2 % (McAlister et al., 2018), registri ORBIT-AF II 9,4 % (Steinberg et al., 2018) a registri FANTASIA 18 % (Ruiz Ortiz et al., 2018).

Vyšší vek a vyššie skóre CHA₂DS₂-VASc sú faktory spojené s poddávkováním DOAC. To, že vyššie skóre CHA₂DS₂-VASc (t. j. vyššie riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody) bolo spojené s poddávkováním odráža určitý stupeň krehkosti pacientov a strach z predávkovania medzi predpisujúcimi lekármi.

Len málo štúdií zistilo, že zlyhanie obličiek je spojené s predávkováním. Ďalšie podobné faktory spojené s predávkováním v literatúre zahŕňajú vyššie skóre krvácania HAS-BLED a vyšší vek. Skóre krvácania (HAS-BLED) však môže odrážať aj komorbidity a/alebo krehkosť, ako je vyšší vek a zlyhanie obličiek.

Identifikácia podskupín s vyšším rizikom nevhodného dávkovania môže viesť k cieľným zásahom na zlepšenie dodržiavania odporúčaní týkajúcich sa dávkovania. Hoci režim fixných dávok DOAC je pokrokom oproti dávkovaniu warfarínu podľa medzinárodného normalizovaného pomeru (INR), určité zložitosti zostávajú. Dávka DOAC sa musí upraviť na základe indikácie (FA vs. venózy tromboembolizmus) a faktorov špecifických pre pacienta, vrátane veku, hmotnosti a funkcie obličiek, čo môže viesť k zmätku medzi predpisujúcimi lekármi. Po druhé, medzi lekármi aj pacientmi môžu existovať obavy týkajúce sa krvácania. Metaanalýza združujúca výsledky všetkých 4 pilotných klinických štúdií DOAC ukázala, že DOAC v porovnaní s warfarínom boli spojené s významným znížením hemoragickej mozgovej príhody a intrakraniálnych krvácaní (Zeng et al., 2022). Gastrointestinálne krvácanie, dokonca aj v antikoagulačnom prostredí, zvyčajne nespôsobuje smrť alebo trvalé závažné postihnutie. Výber OAC by teda mal byť motivovaný hlavne prevenciou ischemickej cievnej mozgovej príhody (Diener et al., 2016). Nakoniec, existujúce špecifické antidotá pre NOAC, bez protrombotických vedľajších účinkov, umožňujú rýchle ukončenie antikoagulačného účinku. Nevhodné dávkovanie DOAC na prevenciu mozgovej príhody má potenciál významných klinických dôsledkov. Väčšina pacientov je poddávkováná, na základe čoho hrozí ischemická cievna mozgová príhoda. Pravdepodobnosť poddávkovania je vyššia u pacientov s vyšším vekom, ženským pohlavím a vyšším CHA₂DS₂-VASc skóre. Dôvod nevhodného dávkovania a adherenciu pacientov k liečbe nie je vždy možné určiť. Priaznivé je, že väčšine pacientov na

Slovensku predpisuje perorálne antikoagulanciá špecialista - kardiológ a neurológ, čo môže zabezpečiť terapeutickú zotrvačnosť.

Záver:

Je dobre známe, že vyššie než odporúčané dávkové hladiny DOAC sú spojené so zvýšenou mortalitou zo všetkých príčin a nedostatočné dávkovanie je spojené s častejšou hospitalizáciou pre kardiovaskulárne problémy.

Vhodnosť predpisovania DOAC sa môže zlepšiť až u tretiny pacientov, najmä u starších jedincov, u pacientov so zlyhaním obličiek, vyšším rizikom ischemickej cievnej mozgovej príhody a/alebo vyšším rizikom krvácania. Kardiológovia, neurológovia a praktickí lekári zohrávajú kľúčovú úlohu pri zvyšovaní podielu správnych predpisov DOAC prostredníctvom informačných, vzdelávacích a/alebo manažérskych stratégií.

Ďakujeme Vám za pozornosť pri počúvaní odborného podcastu z oblasti kardiológie. Kompletný prepis podcastu spolu s literatúrou nájdete v záložke pod názvom transkript.

Dnešnú tému podporila spoločnosť Pfizer.

Skratky:

FP fibrilácia predsiení

DOAC priame orálne antikoagulanciá

iCMP ischemická cievna mozgová príhoda

Literatúra:

Diener, H.-C., Aisenberg, J., Ansell, J., Atar, D., Breithardt, G., Eikelboom, J., Ezekowitz, M. D., Granger, C. B., Halperin, J. L., Hohnloser, S. H., Hylek, E. M., Kirchhof, P., Lane, D. A., Verheugt, F. W. A., Velthuis, R., & Lip, G. Y. H. (2016). Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *European Heart Journal*, ehw069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069>

Lippi, G., Mattiuzzi, C., Cervellin, G., & Favaloro, E. J. (2017). Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends. *Annals of Translational Medicine*, 5(16), 322. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.65>

McAlister, F. A., Garrison, S., Kosowan, L., Ezekowitz, J. A., & Singer, A. (2018). Use of Direct Oral Anticoagulants in Canadian Primary Care Practice 2010–2015: A Cohort Study From the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *Journal of the American Heart Association*, 7(3). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007603>

Ruiz Ortiz, M., Muñiz, J., Raña Míguez, P., Roldán, I., Marín, F., Asunción Esteve-Pastor, M., Cequier, A., Martínez-Sellés, M., Bertomeu, V., Anguita, M., & FANTASIA study investigators. (2018). Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace : European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology : Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 20(10), 1577–1583. <https://doi.org/10.1093/europace/eux316>

Steinberg, B. A., Shrader, P., Pieper, K., Thomas, L., Allen, L. A., Ansell, J., Chan, P. S., Ezekowitz, M. D., Fonarow, G. C., Freeman, J. v, Gersh, B. J., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Naccarelli, G. v, Reiffel, J. A., Singer, D. E., Peterson, E. D., Piccini, J. P., & Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. (2018). Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *Journal of the American Heart Association*, 7(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007633>

Zeng, S., Zheng, Y., Jiang, J., Ma, J., Zhu, W., & Cai, X. (2022). Effectiveness and Safety of DOACs vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.907197>

Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T., & Domenicucci, S. (2014). Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology*, 6, 213–220. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385>

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Nemám potenciálny konflikt záujmov*

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov*

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

MUDr. ANDREA PETROVIČOVÁ, PhD.

Meno a priezvisko lekára

* označiť príslušnú voľbu

2. Časovanie antikoagulačnej liečby po CMP.

V dnešnom diele podcastu Vám Dr. Dáša Viszlavová, primárka neurologickej kliniky v Nových Zámkoch predstaví tému „Časovanie antikoagulačnej liečby po cievnej mozgovej príhode“.

Kardioembolický mozgový infarkt tvorí cca 20% mozgových infarktov. Viac ako 20 ochorení srdca vedie ku kardioembólii, najčastejšia príčina je FiP. Výskyt kardioembolickej CMP stúpa s vekom, pretože prevalencia FiP rastie u staršej populácie. Riziko CMP asociovanaj s FiP je v populácii vo veku 50-59 rokov 1,5%, u 80-89 ročných 23.5%.

Pacienti po mozgovom infarkte a TIA a FiP profitujú z orálnej antikoagulačnej liečby. Na základe výsledkov viacerých klinických štúdií sú prvou voľnou liečby NOAK – teda apixabán (ARISTOTLE), dabigatran (RE-LY), rivaroxaban (ROCKET-AF) a edoxaban (ENGAGE-AF TIMI 48), ktoré preferujeme pred warfarínom u pacientov po TIA/CMP a nevalvulárnou FiP.

Benefit používania NOAK oproti warfarínu sa preukázal aj v klinickej praxi. V roku 2018 boli publikované výsledky observačnej retrospektívnej štúdie ARISTOPHANES. V tejto štúdii sa porovnával výskyt systémovej embólie a mozgového infarktu oproti závažným krvácaniam u pacientov s nonvalvulárnou FiP, ktorí užívali NOAK (okrem edoxabanu) a warfarín. Zaradených bolo 285 292 pacientov. Porovnávali sa jednotlivito NOAK oproti warfarínu a NOAK oproti NOAK. Treba zdôrazniť, že sa nejednalo o priame porovnanie. Výsledky preukázali, že všetky tri NOAK zaznamenali nižší výskyt SE/stroke oproti warfarínu. U apixabánu a dabigatránu bol zaznamenaný nižší výskyt závažných krvácaní v porovnaní s warfarínom, u rivaroxabánu bol výskyt vyšší.

Kedy zahájiť antikoagulačnú liečbu po CMP u pacientov s FiP zostáva stále kontroverzná.

Okamžité zahájenie OAKL v akútnej fáze iktu nie je odporúčené (AHA/ASA 2019 III/A). Zvažujeme ho iba v špecifických prípadoch (extrakraniálne disekcie, kardiálne tromby, tromby v oblasti aorty, trombotická stenóza/oklúzia ACC/ACI, TIA).

Zahájenie liečby príliš skoro zvyšuje riziko hemoragickej transformácie ischemie, čakať príliš dlho zvyšuje riziko rekurencie iktu. Najvyššie riziko recidívy iCMP a zároveň závažného krvácania vrátane ICH pri liečbe NOAK je medzi 2.-14 dňom po ikte, cca 2,1% (štúdia RAF-NOAC).

Recidíva iCMP je 0,5-1,3% na deň počas prvých 14 dní po ikte. Zároveň je tu riziko symptomatickej hemoragickej transformácie, ktoré závisí od viacerých faktorov. Prvým je podanie **IVT** (6-21% vs 1-7% IVT vs placebo) – dáta viacerých klinických štúdií zameraných na liečbu IVT.

Pacienti s rozsiahlejšími infarktami majú vyššie riziko hemoragickej transformácie a závažnejšieho krvácania vo včasnej fáze po ikte. Preto ju nutné OAKL oddialiť.

Je nutné zdôrazniť, že nie je jednotná definícia **veľkého infarktu**, akceptovaná definícia hovorí o NIHSS nad 15 a ložisko ischémie postihujúce celé 1 cievne teritórium alebo viac ako 1 cievne povodie.

Pacienti so včasnými **známkami hemoragickej transformácie** na zobrazovacom vyšetrení majú tiež vyššie riziko ICH, preto ich OAKL treba oddialiť. Dôvodom je „uzdravenie“ HEB.

Ďalším dôvodom na oddialenie OAKL je nedostatočne kompenzovaná artériová hypertenzia.

TIA

Pacienti s TIA majú relatívne nízke riziko ICH, ale majú vyššie riziko rekurencie iktu. Preto sa zahájenie liečby odporúča vo včasných fázach. Na základe odporúčaní AHA/ASA 2021 (2a/c-EO) je možné OAKL zahájiť ihneď. Pri použití pravidla 1-3-6-12 a 1-2-3-4 je to na 1. deň po TIA.

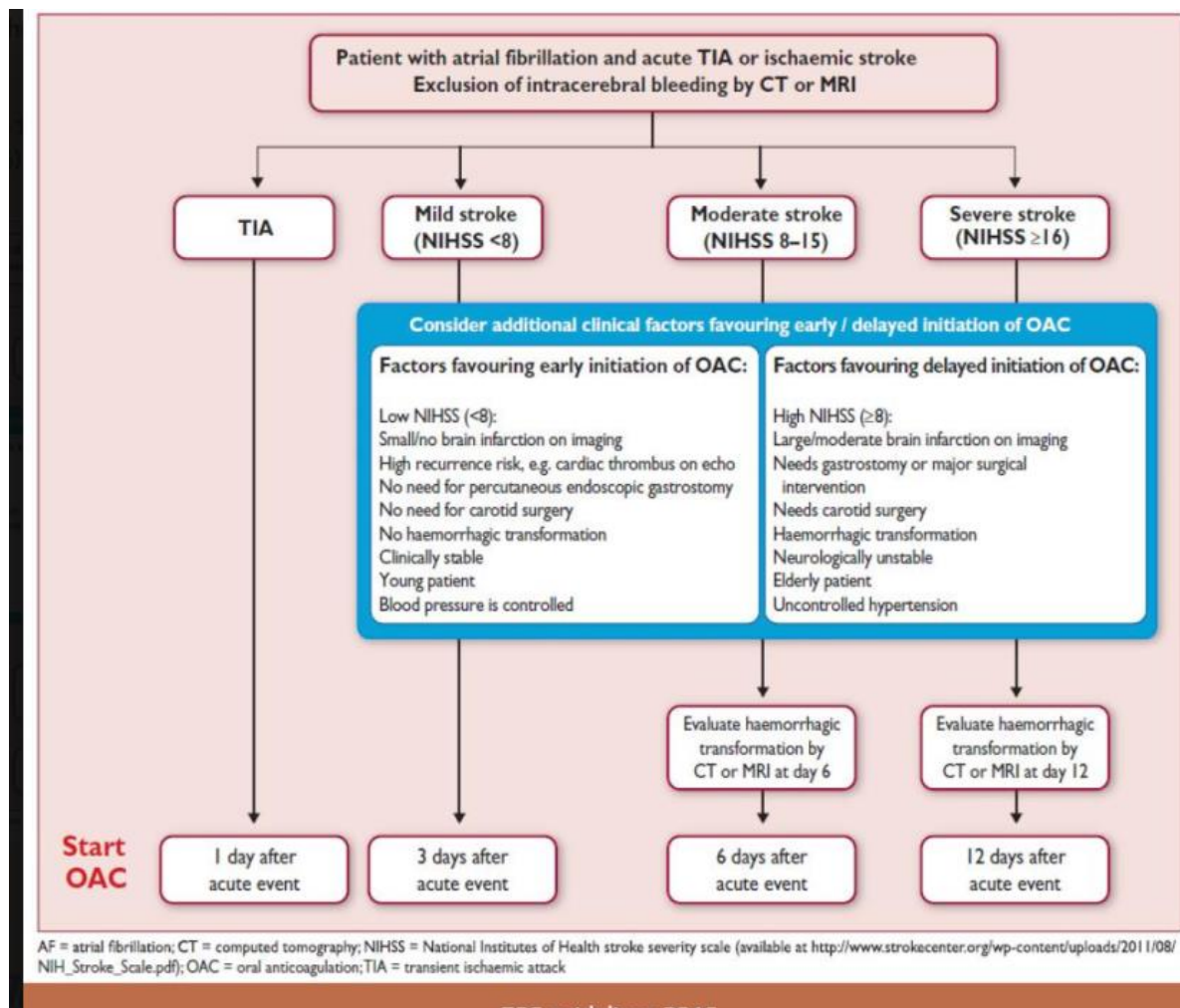
Mozgový infarkt

Zahájenie OAKL sa odporúča medzi 2.-14. dňom po ikte. Ako rýchlo liečbu zahájiť ovplyvňujú viaceré faktory, na jednej strane faktory, ktoré zvyšujú rekurenciu infarktu, na druhej strane rizikové faktory zvyšujúce závažné krvácanie. Preto má byť časovanie liečby prísne individualizované a zohľadnené všetky spomínané faktory.

U pacientov so strednou ťažkou a závažnou CMP (hodnotíme ako klinický tak rádiologický nález) je potrebné pred zahájením OAKL zrealizovať zobrazovacie vyšetrenie mozgu za účelom vylúčenia hemoragickej transformácie. Ak je táto prítomná, je nutné počkať na resorbciu. U malých a asymptomatických nálezov a vysokorizikových pacientov pre rekurenciu iktu je možné liečbu zahájiť.

Pravidlo 1-3-6-12 (Diener)

Je všeobecne používané pravidlo zahájenia OAKL u pacientov po CMP, ktoré je založené najmä na závažnosti neurologického deficitu. European Heart Rhythm Association guidelines/European Society of Cardiology 2016 odporúča antikoagulovať pacientov s TIA na 1.deň alebo pokračovať v OAKL, ak sú antikoagulovaní. Pacienti s ľahkou CMP (NIHSS < 8) na 3.deň, stredne závažným iktom (NIHSS 8-16) 5-7.deň a u ťažkého infarktu (NIHSS > 16) 12.-14. deň.



Pri rozhodovaní o časovaní liečby je potrebné zohľadniť faktory, ktoré nás povzbudzujú zahájiť liečbu skôr pre vysoké riziko recidívy alebo iných embolických komplikácií a na druhej strane sú rizikové faktory, pri ktorých je potrebné liečbu oddialiť. NIHSS menej ako 8, malý rozsah infarktu, vysoké riziko rekurencie iktu (napr. trombus v ušku ľavej predsiene), pacient ktorý nevyžaduje CEA, gastrostomiu, je klinicky stabilný, mladý a má kontrolovanú artériovú hypertenziu, môže mať zahájenú liečbu včasnejšie. Dôvodom oddialiť zahájenie NOAK je

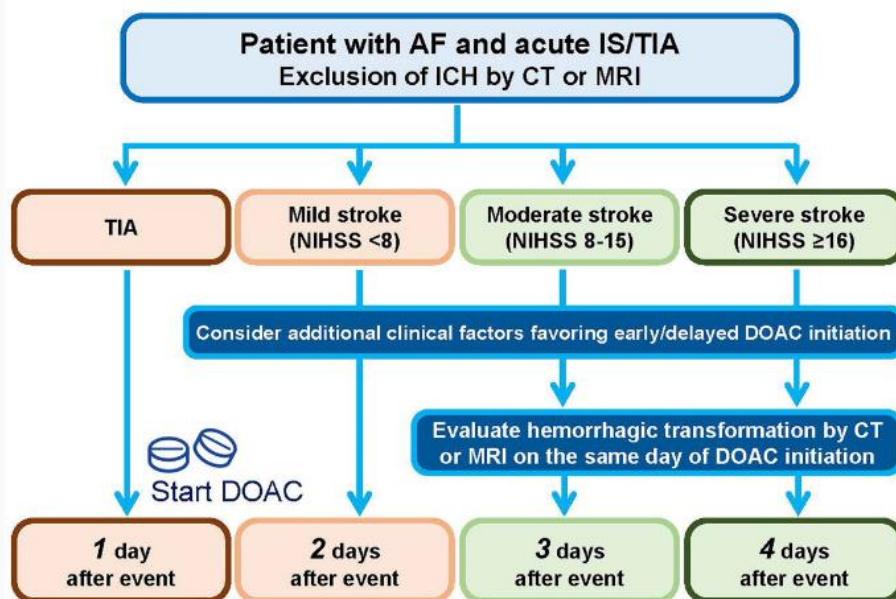
NIHSS 8 a viac, veľký rozsah infarktu, hemoragická transformácia, potreba gastrostomie, veľkého chirurgického zákroku, či CEA, neurologicky nestabilný pacient, vyšší vek a nekontrolovaná hypertenzia.

Observačné dáta však poukazujú na fakt, že skoršie zahájenie OAKL ako pri zaužívanom pravidle 1-3-6-12 je bezpečné a znižuje riziko recidívy stroku a SE.

Pravidlo 1-2-3-4 (Kimura)

V máji 2022 bola publikovaná v časopise Stroke štúdia japonských autorov (Kimura et al.), ktorý použili údaje z dvoch japonských registrov. Pacienti boli zaradení do 4 skupín, kde sa OAKL zahajovala včasnejšie v porovnaní s pravidlom 1-3-6-12 a to v režime medzi 1. a 4. dňom po CMP. U pacientov s TIA na 1.deň po ikte, pacienti s ľahkou CMP (NIHSS < 8) na 2.deň po ikte, so stredne závažným iktom (NIHSS 8-15) 3.deň po ikte a u ťažkého infarktu (NIHSS \geq 16) 4. deň po ikte. Tento postup bol spojený so signifikantne nižším výskytom recidívy iCMP a podobným výskytom hemorágií ako pri oneskorenom zahájení liečby.

Faktory podporujúce alebo oddiaľujúce včasné zahájenie liečby NOAK sa zohľadňujú podobne ako pri pravidle 1-3-6-12, ako aj radiologický nález – teda rozsah infarktu a prítomnosť hemoragickej transformácie.



Development and validation of the practical "1-2-3-4-day" rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke/TIA with atrial fibrillation

Prechodné podávanie LMWH a antiagregancií pred liečbou NOAK – bridging

Heparín a LMWH neznižujú v akútnej fáze iCMP riziko včasnej recidívy iktu, zároveň zvyšujú riziko hemoragických transformácií.

Všeobecne sa podávanie antiagregancií pred zahájením OAKL neodporúča.

iCMP u pacienta liečeného NOAK

Riziko vzniku iCMP na liečbe NOAK je 1-2% ročne. Faktory, ktoré riziko CMP zvyšujú sú zlé dávkovanie, non compliance, liekové interakcie, nevhodný výber NOAK a ďalšie.

Pri vzniku iCMP na liečbe NOAK je potrebné overiť u pacienta, či lieky užíva pravidelne, či nezabudol užiť lieky, je vhodné zrealizovať v akútnej fáze špecifické **koagulačné testy** na

potvrdenie aktivity daného NAOK, čím sa utvrdíme v **anamnéze**, ktorú pacient udáva a v compliance.

Dôležitým faktorom pri minimalizáciu rizika vzniku CMP/SE je správne **dávkovanie** NOAK.

Vždy je potrebné prehodnotiť **etiológiu** iktu, či príčinou iCMP je kardioembólia alebo iná príčina.

Všeobecne sa u pacientov, ktorí OAKL užívajú, odporúča pri akútnej CMP liečbu prerušiť, zrealizovať kontrolné CT/MR mozgu po 24-72h a rozhodnúť o reiniciácii liečby. Pre zahájenie liečby platia už spomínané pravidlá.

O tom, či pri vzniku CMP na NOAK daný NOAK ponechať alebo zmeniť zostáva tiež otvorená. Podľa štúdie RENO-EXTENT bol rovnaký výskyt recidív iktu u pacientov, ktorí pokračovali alebo mali zmenený NOAK.

ZÁVER: Zhrnutie

NOAK preukázali v prevencii stroke/SE porovnateľný efekt a bezpečnejší profil vo vzťahu k závažným krvácaniam v porovnaní z warfarínom v klinických štúdiách aj v reálnej praxi.

Pri časovaní OAKL po ikte je potrebné zohľadniť všetky faktory zvyšujúce riziko iktu a zároveň zvyšujúce riziko hemoragických transformácií. Zaužívaným pravidlom zahájenia OAKL je Dienerovo pravidlo 1-3-6-12. Do klinickej praxe sa postupne uvádza nové Kimurovo pravidlo 1-2-3-4.

Optimalizácia OAKL si vyžaduje výber správneho antikoagulans, dodržanie dávkovania a v neposlednom rade poučenie pacienta a rodiny o tom, aký liek užíva, ako ho treba užívať a prečo je dôležité byť disciplinovaný.

Ďakujeme Vám za pozornosť pri počúvaní odborného podcastu z oblasti kardiológie. Kompletný prepis podcastu spolu s literatúrou nájdete v záložke pod názvom transkript.

Dnešnú tému podporila spoločnosť Pfizer.

Použité skratky

ACC – arteria carotis communis;

ACI – arteria carotis interna;

AHA/ASA – Americká srdcová asociácia/Americká asociácia pre mozgové príhody;

ARISTOPHANES trial – Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients (štúdiá);

ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (štúdiá);

CEA – karotická endarterektómia;

CMP – cievna mozgová príhoda;

CT – počítačová tomografia;

ENGAGE-AF TIMI 48 trial - The effective anti-coagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation (AF)–thrombolysis in myocardial infarction 48 (štúdiá);

FiP - fibrilácia predsiení;

HEB – hematoencefalická bariéra;

ICH – intrakraniálna hemorágia;

IVT – intravenózna trombolýza;

iCMP – ischemická cievna mozgová príhoda;

LMWH – nízkomolekulové heparíny;

MR – magnetická rezonancia;

NIHSS - The National Institute of Health Stroke Scale (škála hodnotiaca neurologický deficit);

NOAK – non vit.K orálne antikoagulanciá;

OAKL – orálna antikoagulačná liečba;

RAF-NOAC trial – Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non–Vitamin K Oral Anticoagulants (štúdia);

RE-LY trial –The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (štúdia);

RENO-EXTENT trial – Recurrent Ischemic Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Who Suffered an Acute Stroke While on Treatment With Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (štúdia);

ROCKET-AF trial – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (štúdia);

SE – systémová embolizácia;

TIA – tranzitórny ischemický atak;

Použitá literatúra.

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Eikelbloom YS, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation; N Engl J Med 2009; 361:1139.
2. Patel MR, Mahaffey KE, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation; N Engl J Med 2011; 365:883.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation; N Engl J Med 2011; 365:981.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369:2093.
5. 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; 383:955.
6. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. Mayo Clin Proc. 2020 May; 95(5):929-943.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From

the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019; 50:e344–e418.

8. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Practical “1-2-3-4-Day” Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. Stroke. 2022;53:1540–1549.
9. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G, et al. Recurrent Ischemic Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Who Suffered an Acute Stroke While on Treatment With Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: The RENO-EXTEND Study. Stroke. 2022; 53(8):2620-2627.
10. cmpmanual.cz

Vyhlasenie o konflikte záujmov autora

Nemám potenciálny konflikt záujmov*

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov*

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	/
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	/
Prednášajúci	BOEHRINGER, IVIG, PFIZER, MERCK
Akcionár	/
Konzultant/odborný poradca	/
Ostatné príjmy (špecifikovať)	/

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

* označiť príslušnú voľbu

DAŠA VÍŠŤALYOVÁ

Meno a priezvisko lekára

