

Xarelto (rivaroksaban) – redefinirajmo sigurnost

Hrvoje Jurin

Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb

SAŽETAK Fibrilacija atrijsa (AF) s obzirom na svoje posljedice znatno je opterećenje za cijeli zdravstveni sustav. Posljednje smjernice Europskoga kardiološkoga društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) ponovo naglašuju važnost liječenja bolesnika s AF-om oralnim antikoagulantima (OAK) u svrhu sprječavanja, u prvome redu, moždanog udara. Prije dolaska izravnih (tzv. direktnih) oralnih antikoagulacijskih lijekova (DOAK) na tržište, primjena OAK-a bila je nedostatna, posebno u starijih bolesnika te su potrebni kontinuirani napor da bi se i liječnike i bolesnike educiralo o sigurnosti primjene DOAK-a, odnosno o važnosti njihove primjene u sprječavanju neželjenih posljedica AF-a. Temeljem rezultata dosadašnjih analiza koje pokazuju povoljan omjer koristi i rizika te određene dodatne koristi i povrh same prevencije moždanog udara, a osobito temeljem nedavno objavljene analize praćenja nuspojava DOAK-a u kliničkoj praksi prema podacima talijanske nacionalne farmakovigilancijske mreže, možemo slobodno tvrditi da je rivaroksaban, kao lijek s najmanjim indeksom rizika (prema ovoj analizi) i najjednostavnijom primjenom s obzirom na učestalost primjene i kriterije za odabir doze, korak naprijed u odnosu na zastarjelu terapiju varfarinom, koju je potrebno ograničiti na malo odabranih slučajeva.

KLJUČNE RIJEČI farmakovigilancija; oralni antikoagulansi; rivaroksaban; sigurnost

U posljednja dva desetljeća zbrinjavanje fibrilacije atrijsa (AF) postalo je jedno od najvažnijih pitanja javnoga zdravstva. Naime, AF znači znatno opterećenje kako za bolesnike i liječnike, tako i za zdravstvene sustave globalno, jer znatno utječe na kvalitetu života pojedinca s obzirom na anatomske, hemodinamičke i koagulacijske posljedice. Osim ponekad uznemirujućih simptoma, ne smiju se zanemariti ni vrlo važni socioekonomski problemi poput trajne invalidnosti, kognitivnih poremećaja, ponavljajućih hospitalizacija i odsutnosti s radnoga mjesta. U posljednjih nekoliko godina postignut je znatan napredak u dijagnosticiranju i liječenju AF-a, a unaprjeđenje skrbi o bolesnicima s AF-om u svakodnevnoj kliničkoj praksi i dalje je izazovan zadatak. Smjernice Europskoga kardiološkoga društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) iz 2016. godine, predstavile su pet domena kako bi se olakšao integrirani strukturirani pristup skrbi o bolesnicima s AF-om, a iste su nastavljene u novijim ESC smjernicama iz 2020. godine u svrhu daljnjega unaprjeđenja skrbi i poboljšanja ishoda u bolesnika.¹

Jednostavan ABC-put (engl. *Atrial fibrillation Better Care*, ABC) holistički je pristup liječenju bolesnika s AF-om. Jednostavnije rečeno, „A“ je antikoagulacijsko liječenje u svrhu sprječavanja moždanog udara, „B“ znači bolju kontrolu simptoma, a „C“ označuje optimizaciju liječenja komorbiditeta. U usporedbi s uobičajenim pristupom, provedba ABC-puta povezana je sa znatno nižom smrtnošću, nižom stopom složenijih ishoda

moždanog udara i velikih krvarenja, redukcijom kardiovaskularne smrtnosti i prvih hospitalizacija te nižim troškovima liječenja.^{2,3}

ANTIKOAGULACIJSKO LIJEČENJE I SIGURNOST U BOLESNIKA S FIBRILACIJOM ATRIJE

Fibrilacija atrijsa povećava rizik za moždani udar 5 puta, no taj rizik nije homogen i ovisan je o prisutnosti specifičnih čimbenika rizika. Moždani udar i smrt su važni nepovoljni događaji u opservacijskim istraživanjima s obzirom na to da neke smrti nisu izravna posljedica moždanog udara. Smatra se da bi 2/3 tih moždanih udara moglo biti spriječeno adekvatnim liječenjem oralnim antikoagulacijskim lijekovima (OAK). Prije dolaska izravnih (tzv. direktnih) oralnih antikoagulacijskih lijekova (DOAK) na tržište, primjena OAK-a bila je nedostatna, osobito u starijih bolesnika s AF-om, a kao najčešći uzrok tomu liječnici su navodili povećan rizik za krvarenje i pad u takvih bolesnika.⁴ Posebno ranjiva skupina u koje je primjena OAK-a često nedostatna jesu stariji bolesnici s kognitivnim poremećajima, koji su uz to i skloniji padovima, no upravo u takvih bolesnika rizik za ishemijski moždani udar često premašuje rizik za krvarenje te u njih nema razloga za izostavljanje liječenja OAK-ima. Već više od desetak godina u širokoj je primjeni sustav bodovanja za procjenu rizika za moždani udar CHA₂DS₂-VASC.⁵ Bolesnicima s visokim rizikom (CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 u muškaraca ili ≥ 3 u žena) potrebno

je uvesti oralno antikoagulacijsko liječenje u svrhu sprječavanja tromboembolijskih komplikacija AF-a.

Razlika preporuka smjernica iz 2016. godine, u usporedbi sa smjernicama iz 2020. godine, jest da za procjenu rizika za krvarenje trebamo koristiti bodovne tablice rizika (HAS-BLED) kako bi odredili promjenjive i nepromjenjive čimbenike rizika za krvarenje u svih bolesnika te tako identificirali one bolesnike s visokim rizikom, koje je potrebno češće klinički pratiti, a ne istima inicijalno uskratiti OAK-e. Važno je naglasiti da je procjena rizika za krvarenje promjenjiva i da postoji tek nekoliko apsolutnih kontraindikacija za oralno antikoagulacijsko liječenje koje uključuje aktivno krvarenje, pridružene komorbiditete (trombocitopenija <50 trombocita/IL, teška anemija) ili nedavno veliko krvarenje.¹

Pivotalno ispitivanje rivaroksabana u indikaciji prevencije moždanog udara u bolesnika s AF-om (tzv. SPAF-indikacija, engl. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) bilo je ispitivanje ROCKET AF, objavljeno 2011. godine.⁶ U tome je ispitivanju zabilježeno 50% manje fatalnih i za oko trećinu manje intrakranijalnih te krvarenja u kritični organ u bolesnika koji su uzimali rivaroksaban u usporedbi s onima koji su u terapiji imali varfarin, čime se rivaroksaban profilirao kao lijek s povoljnim profilom sigurnosti.

Vjetar u leđa i potvrdu ispitivanju ROCKET AF dalo je prospektivno praćenje XANTUS. To je bilo prvo, do tada objavljeno, prospektivno, međunarodno praćenje jednoga DOAK-a, rivaroksabana, nakon njegova dolaska na tržište u SPAF-indikaciji. Prvi su rezultati objavljeni 2015. godine, na ESC kongresu. Inicijalno praćenje, u prvome redu sigurnosti, uključilo je 6784 bolesnika s NVAF-om, koji su započeli liječenje rivaroksabanom sukladno standardnoj praksi, u 311 centara u Europi, Kanadi i Izraelu.⁷ Poslije je praćenje dopunjeno bolesnicima i s drugih kontinenata (Azija, Latinska Amerika itd.) te je u zbirnu analizu bilo uključeno 11.121 bolesnika iz 47 zemalja, i pokazalo se da više od 96% bolesnika liječenih rivaroksabanom nije doživjelo ni jedan od tih znatnih neželjenih događaja: veliko krvarenje, moždani udar ili sustavnu embolizaciju ili smrt zbog bilo kojeg uzroka, dok je samo 0,7% bolesnika doživjelo gastrointestinalno krvarenje.⁸ Ispitivanja su potaknula prikupljanje brojnih podataka iz kliničke prakse o učinkovitosti i sigurnosnome profilu rivaroksabana u prevenciji moždanog udara u bolesnika s AF-om, što je rezultiralo objavom rezultata neovisnog istraživanja koje je donio FDA (engl. *Food and Drug Administration*) u siječnju 2018. godine, a koje je potvrdilo učinkovitost i povoljan profil sigurnosti rivaroksabana u usporedbi s varfarinom u rutinskoj kliničkoj praksi. Zaključak toga istraživanja bio je da bolesnici koji su liječeni rivaroksabanom imaju znatno manje ishemijskih moždanih udara i intrakranijalnih krvarenja od bolesnika koji su u terapiji uzimali varfarin.⁹

Većina opservacijskih ispitivanja objavljenih iz stvarne kliničke prakse, retrospektivnoga su dizajna uz sva svoja ograničenja, no uz XANTUS, još jedno od prospektivnih bilo je i španjolsko istraživanje koje je

uspoređivalo učinkovitost i sigurnost DOAK-a, a koje su proveli Cerda i suradnici. U navedeno su istraživanje bili uključeni bolesnici koji su počinjali liječenje DOAK-om u SPAF-indikaciji. To je istraživanje pokazalo sigurnost i učinkovitost primjene DOAK-a u skladu s pivotalnim istraživanjima, uz naglasak da su stope intrakranijalnih krvarenja i moždanih udara bile slične među svim DOAK-ima, dok su stope većih krvarenja bile najniže uz rivaroksaban.¹⁰

Neto klinička korist od primjene rivaroksabana gotovo je univerzalna, s posebnim naglaskom na stariju populaciju, što je i potvrđeno u opservacijskom, prospektivnom SAFIR istraživanju koje su proveli Hanon i suradnici u gerijatrijskim centrima u Francuskoj. U tom smo istraživanju dobili odgovor koji je nedostajao u prijašnjim ispitivanjima – riječ je naime o sigurnosti primjene DOAK-a u bolesnika starijih od 80 godina, koji su općenito relativno nedovoljno bili zastupljeni u registracijskim istraživanjima. Primjena rivaroksabana bila je povezana s nižim stopama velikih krvarenja, fatalnih krvarenja i intrakranijalnih krvarenja u odnosu na primjenu varfarina, dok se stope gastrointestinalnoga krvarenja nisu znatno razlikovale, no ipak su bile nešto niže u skupini koja je u terapiji imala rivaroksaban (3% vs 3,7%). Nakon statističkih prilagodbi u smislu uparivanja prema početnim karakteristikama bolesnika, rivaroksaban je za 34% smanjio rizik za velika krvarenja i za 41% rizik za intrakranijalna krvarenja u usporedbi s varfarinom, a nije bilo znatne razlike u smrtnosti među kohortama.¹¹ Terapija OAK-ima u starijoj populaciji izazov je zbog, kako smo već napomenuli, rizika za pad u takvih bolesnika, međutim, rezultati su nas SAFIR istraživanja ohrabрили pokazavši da rivaroksaban ima bolji sigurnosni profil od varfarina upravo u takvoj skupini bolesnika. Potvrdu o sigurnosti primjene DOAK-a u starijih bolesnika, odnosno bolju neto kliničku korist pokazali su PREFER_AF i PREFER_AF PROLONGATION registri, koje je sponzorirala kompanija Daiichi Sankyo, a rezultati kojih su objavljeni zaključno 2019. godine. Za razliku od SAFIR istraživanja, u PREFER_AF registar bili su uključeni bolesnici liječeni varfarinom, dabigatranom, apiksabanom i rivaroksabanom, gdje je upravo rivaroksaban pokazao trend za bolji rezultat u odnosu na varfarin, u smislu neto zbirnog ishoda koji su sačinjavali veće krvarenje i ishemijski kardiovaskularni događaji.¹²

Osim starijih bolesnika, posebnu pozornost moramo obratiti na bolesnike koji uz AF imaju i kroničnu bubrežnu bolest (KBB), ili potencijal za istu, što su mahom i stariji bolesnici. Naime, ta su dva entiteta međusobno blisko povezana – u 50% bolesnika s AF-om prisutan je određeni stupanj oštećenja bubrežne funkcije, što nas vodi do začaranoga kruga gdje KBB povećava rizik za razvoj i progresiju AF-a i obrnuto.¹³

Paradoksalno, KBB je povezan s povećanim rizikom i za tromboembolizam i za krvarenja.¹⁴ S obzirom na limitirane podatke iz kliničkih istraživanja, preporuke temeljene na dokazima za liječenje bolesnika s AF-om i teškim oblicima KBB-a su nedostatne. Opservacijska

istraživanja pružila su relativno zbunjujuće informacije te je liječenje te posebno vulnerabilne skupine bolesnika i dalje izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi.¹⁴ Odabir OAK-a od iznimne je važnosti i mimo zaštite od moždanog udara jer pretjerana antikoagulacija uz varfarin može izazvati akutnu ozljedu bubrega i time izravno utjecati na progresiju KBB-a. No i bez obzira na vrijednosti INR-a, odnosno stupanj antikoagulacije, varfarin potiče kalcifikaciju medije i intime stijenki krvnih žila – visoko prevalentno patološko stanje u bolesnika s KBB-om.^{15,16} S obzirom na navedeno, u posljednjih je nekoliko godina stavljen naglasak na ispitivanje utjecaja pojedinih DOAK-a u takvih bolesnika. Takvu retrospektivnu analizu proveli su Yao i suradnici, u koju su uključili bolesnike iz američke baze podataka te u takvih bolesnika pratili razlike u bubrežnim ishodima koji se odnose na smanjenje procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) za >30%, udvostručenje serumске vrijednosti kreatinina ili akutnu ozljedu bubrega. Ta je analiza pokazala da je rivaroksaban povezan s nižim rizikom za te štetne bubrežne ishode u odnosu na varfarin.¹⁷ Potencijalna korist rivaroksabana u toj skupini vulnerabilnih bolesnika s KBB-om spominje se i u posljednjim američkim smjernicama.¹⁸

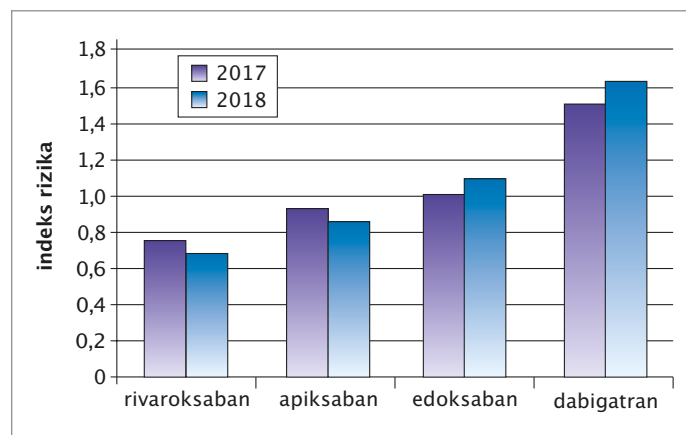
PRAĆENJE NUSPOJAVA DOAK-A U KLINIČKOJ PRAKSI PREMA PODATCIMA TALIJANSKE NACIONALNE FARMAKOVIGILANCIJSKE MREŽE

Do današnjega dana nije provedeno kliničko ispitivanje koje bi izravno uspoređivalo pojedine vrste DOAK-a. S obzirom na navedeno, učinjeno je retrospektivno deskriptivno istraživanje kojim su evaluirane spontano prijavljene nuspojave iz farmakovigilancijske baze podataka talijanske agencije za lijekove AIFA (tal. *Agenzia Italiana del Farmaco*) u razdoblju od 2013. do 2018. godine. Ta je talijanska baza podataka povezana s *Eudravigilance* (baza podataka koju koordinira EMA (engl. *European Medicines Agency*)). U razmatranje su od DOAK-a uzeti dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban.

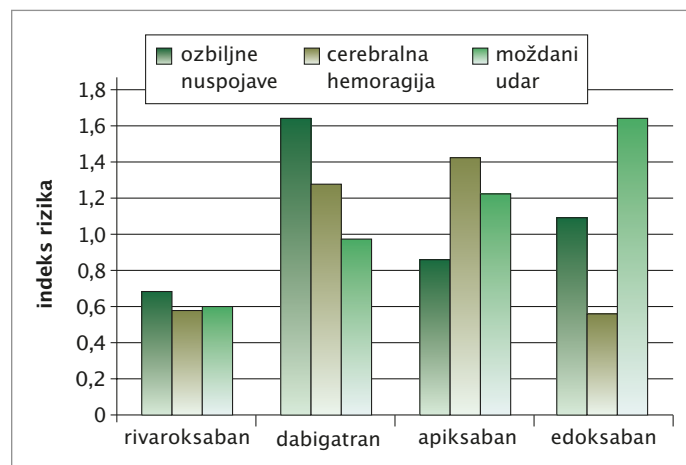
Talijansko je ministarstvo zdravstva 30. travnja 2015. donijelo poseban zakon koji je potvrdio obvezu žurnoga prijavljivanja nuspojava lijekova i cjepiva u točno određenim vremenskim rokovima. Uzeta su dva razdoblja, od 2013. godine do 2018. godine te od 2016. godine do 2018. godine s obzirom na činjenicu da je edoksaban na tržištu postao dostupan tek 2016. godine. U tome razdoblju primijećen je trend porasta prijavljenih nuspojava za dabigatran u 2018. godini, dok je za ostale DOAK-e ostao relativno stabilan (slika 1).

Indeks rizika (RI – engl. *risk index*) izračunan je za svaki lijek, gdje $RI = 1$ upućuje na ravnotežu između udjela nuspojava za pojedini DOAK (u odnosu na sve DOAK-e, %) i udjela na tržištu za svaki DOAK (%), a $RI < 1$ pokazuje da je udio nuspojava manji od udjela na tržištu (sigurniji DOAK). Temeljem navedenog indeksa rizika (RI), rivaroksaban je u toj analizi identificiran kao DOAK s najboljim profilom sigurnosti (slika 2).

SLIKA 1. Indeks rizika za pojedine DOAK-e tijekom 2017. i 2018. godine (prilagođeno prema 19)



SLIKA 2. Indeks rizika vezano uz ozbiljne nuspojave te posebno cerebralnu hemoragiju ili ishemijski moždani udar u 2018. godini (prilagođeno prema 19)



Iako se zamjećuje trend opadanja, svejedno je broj prijava nuspojava (apsolutni broj) za varfarin mnogo veći (11.000 za razdoblje 2013. – 2018.), nego za DOAK-e za isto razdoblje (prosjeck 2500–3000 za svaki od četiriju DOAK-a). Autori vjeruju da je broj prijavljenih nuspojava za varfarin i manji nego stvaran broj nuspojava, jer je to lijek koji se primjenjuje desetljećima i zato je njegov profil dobro poznat (pa se mnoge nuspojave više i ne prijavljuju).¹⁹

Temeljem podataka iz toga talijanskoga istraživanja te analize registara PREFER i XANTUS^{7,8,12}, sasvim je jasno da se terapija DOAK-ima, uz ovdje poseban osvrt na rivaroksaban, može smatrati revolucionarnom u liječenju bolesnika s AF-om. Cilj istraživanja bio je prikazati stvarnu sliku talijanskoga scenarija, prikazujući primjer stvarne učinkovitosti i sigurnosti svih DOAK-a. Kako nedostaju stvarna prospektivna istraživanja izravne usporedbe učinkovitosti i sigurnosti pojedinih DOAK-a, to nam je istraživanje pružilo dodatne informacije identificirajući rivaroksaban kao DOAK s najboljim sigurnosnim profilom. Temeljem rezultata te analize, možemo slobodno tvrditi da je rivaroksaban korak naprijed, osobito u odnosu na zastarjelu terapiju varfarinom, koju je potrebno ograničiti na manji broj

odabranih slučajeva (npr. AF u bolesnika s umjetnim mehaničkim zaliscima ili bolesnika s ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije).¹⁹

ZAKLJUČAK

Primarni cilj primjene antikoagulacijske terapije u bolesnika s fibrilacijom atrijske je sprječavanje ishemijskoga moždanog udara. Istodobno, neodvojivo od prethodnoga cilja jest i osiguranje sigurnosti – minimiziranje

neželjenih, u ovome slučaju primarno hemoragijskih, komplikacija. Međutim, sigurnost je i više od toga – povoljan učinak na bubrežnu funkciju, učinkovitost uz zadržanu nisku stopu velikih krvarenja u starijih i fragilnih bolesnika te jednostavnost doziranja rivaroksabana, značajke su od posebne važnosti kako za bolesnike tako i za liječnike. U konačnici, tako redefinirana sigurnost zalag je dobre suradljivosti i ustrajnosti bolesnika s fibrilacijom atrijske liječenih oralnim antikoagulansom rivaroksabanom.

Xarelto (rivaroxaban) – redefining safety

Hrvoje Jurin

Clinic for Cardiovascular Diseases, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

SUMMARY Atrial fibrillation (AF) due to its consequences represents a significant burden for the entire health system. Recent ESC guidelines reiterate the importance of treating AF patients with oral anticoagulants (OAC) in order to prevent, primarily, stroke. Prior to the introduction of direct oral anticoagulant drugs (DOAC) into the market, the use of OAC was insufficient, especially in elderly patients, and continuous efforts are needed to educate both physicians and patients about the safe use of DOACs and the importance of their use for the prevention of adverse effects of AF. Based on the results of previous analyses, showing favourable benefit-risk profile and certain additional benefits even beyond stroke protection, and especially on the basis of the recently published analysis on monitoring adverse drug effects during real-life use of DOACs based on the data from the Italian National Pharmacovigilance Network, we can claim that rivaroxaban as the drug with the lowest risk index (according to this analysis) and the simplest application with regards to frequency of administration and criteria for dose selection, represents a step forward in relation to outdated warfarin therapy that needs to be limited to a few selected cases.

KEY WORDS oral anticoagulant; pharmacovigilance; rivaroxaban; safety

LITERATURA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
2. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. Am J Med. 2018 Nov;131(11):1359–1366.e6.
3. Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. Thromb Haemost. 2019 Oct;119(10):1695–703.
4. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. Am Heart J. 2011 Feb;161(2):241–6.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace. 2010 Oct;12(10):1360–420.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
7. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016 Apr;37(14):1145–53.
8. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. J Am Coll Cardiol. 2018 Jul;72(2):141–53.
9. Chrischilles EA, Gagne JJ, Fireman B, et al. Prospective surveillance pilot of rivaroxaban safety within the US Food and Drug Administration Sentinel System. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 Mar;27(3):263–71.
10. Cerdá M, Cerezo-Manchado JJ, Johansson E, et al. Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population. J Comp Eff Res. 2019 Feb;8(3):165–78.
11. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al; SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Heart. 2020 Dec 1;he-artjnl-2020-317923.
12. Patti G, Pecun L, Lucerna M, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. Am J Med. 2019 Jun;132(6):749–757.e5.
13. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. Nat Rev Nephrol. 2018 May;14(5):337–51.
14. Arnsen Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Cardiology. 2020;145(3):178–86.
15. Brodsky SV, Collins M, Park E, et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2010;115(2):c142–6.
16. van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Nutrients. 2015 Nov 17;7(11):9538–57.
17. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 28;70(21):2621–32.
18. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 9;74(1):104–32.
19. Lavallo C, Di Lullo L, Bellasi A, et al. Adverse Drug Reactions during Real-Life Use of Direct Oral Anticoagulants in Italy: An Update Based on Data from the Italian National Pharmacovigilance Network. Cardiorespir Med. 2020;10(4):266–76.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Hrvoje Jurin, dr. med.
Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
E-mail: hrvoje.jurin@kbc-zagreb.hr
Telefon: +385 1 2367 515