

วิธีใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว

Practical Use of Non-Vitamin K Antagonist in Atrial Fibrillation

วิพัชร พันธวิมล พ.บ.

หน่วยโรคหัวใจ

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลตำรวจ

พีรพัฒน์ เทตุดังพลู พ.บ.

หน่วยสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

กลุ่มงานอายุรศาสตร์หัวใจ

สถาบันโรคทรวงอก

บทนำ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่หรือ Non-vitamin K Antagonist (NOAC) ประกอบด้วยยาในกลุ่ม Direct Thrombin Inhibitor (Dabigatran) และ Factor Xa inhibitor (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่า NOAC สามารถป้องกันการเกิด Stroke ในผู้ป่วย Atrial Fibrillation ได้ไม่ต่างกับ Warfarin หรืออาจจะเหนือกว่า ข้อดีที่เด่นชัดกว่า Warfarin คือ ลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองและไม่ต้องเจาะเลือดคุ้ระดับ INR¹ อย่างไรก็ตาม NOAC เป็นยาที่ออกฤทธิ์เร็วหมดฤทธิ์เร็วจำเป็นต้องกินยาอย่างเคร่งครัด หากลืมกินยาจะมีความเสี่ยงในการเกิด Stroke มากขึ้น American College of Cardiology (ACC) American Heart Association (AHA) Heart Rhythm Society (HRS)² และ European Society of Cardiology (ESC)³ แนะนำให้ใช้ NOAC เป็นตัวเลือกแรกหรือทดแทน Warfarin โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับการแข็งตัวของเลือดได้เข้าเป้า NOAC เป็นยากกลุ่มใหม่ ประสิทธิภาพใช้ยาในประเทศไทยยังไม่มากเท่า Warfarin ขนาดยา กลไกการออกฤทธิ์ คุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ ปฏิสัมพันธ์กับยากกลุ่มอื่น การจัดการกับภาวะเลือดออก รวมถึงการใช้ยาในกรณีเฉพาะต่างๆ เช่น การใช้ NOAC ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยหลังทำการซ่อมแซมหลอดเลือดหัวใจ การใช้ NOAC ในกรณีที่จำเป็นต้องทำการกลับจังหวะหัวใจ การใช้ NOAC ในกรณีที่ทำ AF ablation หรือ Left Atrial Catheter Ablation มีรายละเอียดที่แตกต่างจาก Warfarin

แพทย์และพยาบาลรวมถึงบุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องเรียนรู้ เพราะปัจจุบันมีการใช้ยา NOAC มากขึ้นเรื่อยๆ ในประเทศไทย

หลักพิจารณาเริ่มการรักษาด้วย NOAC ในผู้ป่วย Atrial Fibrillation

ขั้นตอนแรก พิจารณาว่าผู้ป่วย Atrial Fibrillation จำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือไม่ ผู้ป่วย Atrial Fibrillation ที่มี Moderate-Severe Mitral Stenosis หรือผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ Mechanical Prosthetic Heart Valve ถือว่ามีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากลิ่มเลือด (thromboembolic complication) หรือการทำงานผิดปกติของลิ้นหัวใจจากการเกิดลิ่มเลือด จำเป็นต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดชีวิต หากไม่มีโรคหรือภาวะข้างต้น แต่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากลิ่มเลือดสูง CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 1 หรือ 2 ในเพศหญิง⁴

C = Congestive Heart Failure or LVEF $\leq 40\%$, score = 1

H = Hypertension, score = 1

A₂ = Age ≥ 75 , score = 2

D = Diabetes Mellitus, score = 1

S₂ = Stroke/TIA/Thromboembolism, score = 2

V = Vascular Disease, score = 1

Sc = Sex Category for Female, score = 1

เป็นต้องใช้อย่างระมัดระวังในการใช้ตัวของเลือดเช่นเดียวกัน และสามารถ
ใช้ได้ทั้ง Warfarin และ NOAC โดยพิจารณาเลือกใช้ NOAC เป็นตัวเลือก
แรกโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับการแข็งตัวของเลือด
ให้เข้าเป้าได้สำเร็จด้วย Warfarin หรือมีแนวโน้มที่จะคุมระดับการแข็งตัว
ของเลือดได้ไม่ดีด้วย Warfarin ด้วยการประเมินจากประวัติและปัจจัย
ทางคลินิกต่างๆ หรือใช้ SAME-TT₂R₂ Score⁵ ช่วยประกอบการตัดสินใจ

S = Sex Category for Female, score = 1

A = Age < 60, score = 1

Me = Medical History (Hypertension, DM, CAD, MI, PAD, CHF,
previous stroke, pulmonary, hepatic or renal disease),
score = 1

T = Treatment and interacting medication, score = 1

T₂ = Tobacco Use, score = 2

R₂ = Race for Non-Caucasian, score = 2

หากคะแนน SAME-TT₂R₂ = 0-2 มีแนวโน้มที่ Time in Therapeutic
Range (TTR) ของค่า INR > 65% แต่ถ้าคะแนน SAME-TT₂R₂ > 2
มีแนวโน้มที่จะไม่สามารถคุมระดับการแข็งตัวของเลือดได้ดีด้วย Warfarin
การใช้ NOAC ในกรณีมีแนวโน้มจะได้ประโยชน์มากกว่า

ขั้นตอนต่อมา เมื่อมีข้อบ่งชี้ในการใช้ NOAC ให้พิจารณาว่าผู้ป่วย
สามารถใช้ยา NOAC ได้หรือไม่ (NOAC Eligibility) เนื่องจากเป็นยาใหม่
กลุ่มประชากรที่มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์จากการศึกษาหลักไม่ครอบคลุม
เท่า Warfarin ผู้ป่วย Atrial Fibrillation ที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย
(CrCl < 15 mL/min) มี Moderate-Severe Mitral Stenosis หรือผ่าตัด
เปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ Mechanical Prosthetic Valve ถูกตัดออกจาก
การศึกษาหลักของ NOAC ทั้งสี่ตัว (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE,
ENGAGE AF-TIMI 48) จึงไม่แนะนำให้ใช้ NOAC ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
แต่ให้ใช้ Warfarin แทน

European Heart Rhythm Association⁶ แบ่งกลุ่มของ NOAC
Eligibility ออกเป็นสองกลุ่มโดยใช้ functional EHRA (Evaluated
Heartvalves, Rheumatic or Artificial) เป็น EHRA type 1 และ
type 2 โดย EHRA type 1 คือกลุ่มที่ต้องใช้ Vitamin K Antagonist
อย่าง Warfarin เท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้ NOAC ได้แก่ ผู้ป่วย Atrial
Fibrillation ที่มี Moderate-Severe Mitral Stenosis และเป็นโรคลิ้น
หัวใจรูมาติกหรือหลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ Mechanical
Prosthetic Valve อีกกลุ่มคือ EHRA type 2 ได้แก่ ผู้ป่วย Atrial Fibrillation
ที่มีโรคลิ้นหัวใจตีบและรูขุมอื่น ๆ หลังผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจไมตรัล
(Mitral Valve Repair) หลังผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดเนื้อเยื่อ
(Bioprosthetic Valve) หรือการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกผ่านสายสวน
(Transcatheter Aortic Valve Replacement, TAVR) กลุ่มนี้สามารถใช้
NOAC ได้

การเลือกขนาด NOAC

Dabigatran มีสองขนาดให้เลือกใช้สำหรับข้อบ่งชี้ป้องกัน Stroke
ในผู้ป่วย AF คือ 110 และ 150 มก. กินวันละสองครั้งต่อวัน ขนาด 150 มก.
ลดการเกิด ischemic stroke ได้ดีกว่า Warfarin แต่การเกิดภาวะเลือดออก
รุนแรงไม่ต่างจาก Warfarin ขณะที่ 110 มก. ลดการเกิด ischemic
stroke ไม่ต่างจาก Warfarin แต่ลดการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้ดีกว่า
Warfarin ขนาด 110 มก. ไม่ใช่ reduced dose ของ Dabigatran
การศึกษาหลักของ Dabigatran (RE-LY) ทำการศึกษาทั้งสองขนาด
ไปพร้อมๆ กัน สามารถเลือกใช้ได้ทั้งสองขนาดยกเว้นผู้ป่วย อายุ ≥ 80 ปี

มี high risk of bleeding หรือ CrCl < 50 mL/min อย่างใดอย่างหนึ่ง
แนะนำให้ขนาด 110 มก. และไม่แนะนำให้ใช้ Dabigatran

Rivaroxaban มีสองขนาดให้เลือกใช้สำหรับข้อบ่งชี้ป้องกัน Stroke
ในผู้ป่วย AF คือ 20 และ 15 มก. กินวันละหนึ่งครั้ง ขนาด 15 มก.
ถือเป็น reduced dose ของ Rivaroxaban พิจารณาเลือกใช้ถ้า
CrCl < 50 mL/min ไม่แนะนำให้ใช้ Rivaroxaban หาก CrCl < 15 mL/min
หรือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการล้างไต

Apixaban มีสองขนาดให้เลือกใช้สำหรับข้อบ่งชี้ป้องกัน Stroke
ในผู้ป่วย AF คือ 5 มก. และ 2.5 มก. กินวันละสองครั้ง ขนาด 2.5 มก.
ถือเป็น reduced dose ของ Apixaban พิจารณาเลือกใช้ถ้ามี 2 ใน 3 ข้อ
ต่อไปนี้ อายุ ≥ 80 ปี น้ำหนัก ≤ 60 กก. หรือ Serum Cr ≥ 1.5 mg/dL
มีหลักฐานการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าสามารถใช้ Apixaban
ในขนาด 5 มก. สองครั้งต่อวันได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการ
ล้างไตแต่ข้อมูลยังไม่ชัดเจน⁷

Edoxaban มีสองขนาดให้เลือกใช้สำหรับข้อบ่งชี้ป้องกัน Stroke
ในผู้ป่วย AF คือ 60 มก. และ 30 มก. กินวันละหนึ่งครั้ง ขนาด 30 มก.
ถือเป็น reduced dose ของ Edoxaban พิจารณาเลือกใช้ถ้ามี 1 ใน 3 ข้อ
ต่อไปนี้ น้ำหนัก ≤ 60 กก. CrCl < 50 mL/min หรือ ใช้ยาในกลุ่ม
P-glycoprotein Inhibitor ไม่แนะนำให้ใช้ Edoxaban หาก CrCl > 95 mL/min
หรือ < 15 mL/min ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการล้างไต

การใช้ NOAC ร่วมกับยาอื่น

NOAC ทั้ง 4 ตัวเป็น substrate ของ P-glycoprotein แต่มี 2 ตัว
ที่ metabolized ผ่าน cytochrome P450 enzyme CYP3A4 ด้วย
คือ Apixaban กับ Rivaroxaban ยาที่เป็น strong P-glycoprotein
inhibitor จะเพิ่มฤทธิ์ของ NOAC ทั้ง 4 ตัว ยกเว้นได้แก่ Amiodarone,
Dronedarone, Ciclosporin, Tacrolimus, Verapamil, Clarithromycin,
Quinidine, Itraconazole Ketoconazole, Posaconazole,
Voriconazole และ Anit-HIV drug ในกลุ่ม Protease Inhibitors
(Ritonavir Telaprevir) ยาทั้งหมดข้างต้นมักจะมี weak to moderate
CYP3A4 inhibition ร่วมด้วย ดังนั้นการใช้ยา Apixaban และ Rivaroxaban
จึงต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ ในทางตรงข้ามยาที่เป็น P-glycoprotein และ
CYP3A4 inducer จะลดฤทธิ์ของ NOAC ได้แก่ ยา Carbamazepine,
Phenobarbital Phenytoin, Primidone, Rifampicin และ St John's Wort

ข้อพิจารณาสำหรับยาที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ⁸

Amiodarone เป็น moderate P-glycoprotein inhibitor
สามารถใช้ร่วมกับ NOAC ทั้ง 4 ตัวได้โดยไม่ต้องลดขนาดยา NOAC
เว้นแต่ใช้ยาอื่นที่เป็น P-glycoprotein และ CYP3A4 inhibitor

Digoxin เป็น P-glycoprotein inhibitor สามารถใช้ร่วมกับ NOAC
ทั้ง 4 ตัวได้โดยไม่ต้องลดขนาดยา NOAC

Atorvastatin เป็น P-glycoprotein และ CYP3A4 inhibitor
สามารถใช้ร่วมกับ NOAC ทั้ง 4 ตัวได้โดยไม่ต้องลดขนาดยา NOAC

Dronedarone เป็น P-glycoprotein และ CYP3A4 inhibitor
สามารถใช้ได้กับ Apixaban ขนาดปกติ ห้ามใช้ร่วมกับ Dabigatran
Rivaroxaban สามารถใช้ร่วมกับ Edoxaban แต่ให้ลดขนาดเป็น 30 มก.
วันละครั้ง

Verapamil เป็น P-glycoprotein และ weak CYP3A4 inhibitor
สามารถใช้ร่วมกับ NOAC ทั้ง 4 ตัวได้โดยไม่ต้องลดขนาดยา NOAC
ยกเว้น Dabigatran แนะนำให้ใช้ขนาด 110 มก. วันละสองครั้ง

Naproxen เป็น P-glycoprotein inhibitor สามารถใช้ร่วมกับ NOAC ทั้ง 4 ตัวได้โดยไม่ต้องลดขนาดยา NOAC ยกเว้น Apixaban อาจต้องลดขนาดยาลงหากใช้ยาอื่นที่เป็น P-glycoprotein และ CYP3A4 inhibitor

Clarithromycin และ Erythromycin เป็น moderate P-glycoprotein และ strong CYP3A4 inhibitor สามารถใช้ร่วมกับ NOAC ทั้ง 4 ตัวได้โดยไม่ต้องลดขนาดยา NOAC เว้นแต่ใช้ยาอื่นที่เป็น P-glycoprotein และ CYP3A4 inhibitor ยกเว้น Edoxaban แนะนำให้ลดขนาดเป็น 30 มก. วันละครั้ง

HIV protease inhibitors เป็น P-glycoprotein และ BRCP competition หรือ inducer และ CYP3A4 inhibitor ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ NOAC ทั้ง 4 ตัว

Itraconazole Ketoconazole Voriconazole เป็น potent P-glycoprotein และ CYP3A4 inhibitor ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ NOAC ทุกตัวยกเว้น Edoxaban สามารถให้ได้แต่ต้องลดขนาดลงเป็น 30 มก. วันละครั้ง

Ticagrelor เป็น substrate และ inhibitor ของ P-glycoprotein ในผู้ป่วย acute MI ที่มี AF ไม่ควรให้ Ticagrelor 180 mg loading ทันทีพร้อมกับ Dabigatran แนะนำให้เว้นห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง การให้พร้อมกันจะเพิ่ม Cmax ของ Dabigatran +65% เมื่อเว้นห่างกัน 2 ชั่วโมง ระดับการเพิ่ม Cmax ของ Dabigatran ลดลงเหลือ +23% พอๆ กับระดับที่เพิ่มขึ้นระหว่างให้ maintenance dose 90 mg bid ด้วยวิธีการให้ตามคำแนะนำ ไม่จำเป็นต้องลดขนาดยา Dabigatran ลงขณะที่ใช้ร่วมกับ Ticagrelor ข้อมูลจาก RE-DUAL PCI แสดงให้เห็นแนวโน้มว่า การให้ Dabigatran 110 mg ร่วมกับ Ticagrelor ลดอัตราการเกิด MI และ stent thrombosis ลงได้เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ร่วมกับ Clopidogrel ใน Dual Therapy⁹

วิธีเริ่ม NOAC

1. การเริ่มยา NOAC โดยที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดตัวใดมาก่อน สามารถเริ่มได้เลย ยา Rivaroxaban ในขนาด 15 และ 20 มก. ควรกินพร้อมอาหารเพราะมีผลต่อการดูดซึม (Bioavailability) ในขณะที่ NOAC ตัวอื่นอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม ยา Apixaban, Rivaroxaban และ Edoxaban สามารถบดให้ทาง NG tube ได้โดยไม่เปลี่ยน Bioavailability ยา Dabigatran ห้ามเปิดแคปซูลยาเพื่อนำยาออกมาผสมให้ทาง NG tube

2. การเริ่มยา NOAC โดยที่ผู้ป่วยได้รับยา Warfarin มาก่อน ให้หยุด Warfarin และเจาะ INR ทุกวัน สามารถเริ่มยา Rivaroxaban ได้เมื่อ INR ≤ 3 เริ่มยา Edoxaban ได้เมื่อ INR ≤ 2.5 เริ่มยา Apixaban และ Dabigatran ได้เมื่อ INR ≤ 2

3. การเริ่มยา NOAC โดยที่ผู้ป่วยได้รับ Heparin หรือ Low Molecular Weight Heparin (LMWH) เช่น Enoxaparin มาก่อน สามารถเริ่ม NOAC ได้ 2-4 ชม. หลังหยุด Heparin หรือเริ่ม NOAC แทน LMWH dose ต่อไปได้เลย

ถ้าผู้ป่วยลืมนกินยา NOAC สามารถกินได้ทันทีที่นึกออกแต่ไม่เกิน 6 ชั่วโมงสำหรับ Dabigatran และ Apixaban ไม่เกิน 12 ชั่วโมงสำหรับ Rivaroxaban และ Edoxaban หากเกินช่วงเวลาดังกล่าวให้รอกินยาในครั้งถัดไป

การหยุด NOAC ก่อนทำหัตถการหรือผ่าตัด

1. หัตถการหรือการผ่าตัดฉุกเฉิน ให้หยุด NOAC และทำการผ่าตัดทันที ในผู้ป่วยที่ใช้ Dabigatran พิจารณาให้ยาต้านฤทธิ์ Idarucizumab

IV bolus 2.5 กรัม ใน 5-10 นาที flush ด้วย 0.9% Normal Saline Solution เว้น 10 นาทีก่อนให้ซ้ำอีก 1 ครั้งด้วยวิธีการเดียวกัน รวมเป็น 5 กรัม หรือถ้าไม่มี Idarucizumab สามารถใช้ Prothrombin Complex Concentrated (PCC) หรือ Activated Prothrombin Complex Concentrated (aPCC) ก่อนหรือระหว่างทำการผ่าตัดในขนาด 50 units/Kg ทดแทนได้

2. หัตถการหรือการผ่าตัดเร่งด่วนพิจารณาหยุดยาล่วงหน้าก่อนผ่าตัดออกไป 12-24 ชั่วโมงนับจากการกินยา NOAC ครั้งสุดท้าย

3. หัตถการไม่เร่งด่วนที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่ำมาก ได้แก่ หัตถการทางทันตกรรม Cataract และ Glaucoma Surgery การส่องกล้องที่ไม่ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อ Abscess Incision หรือ Small Dermatologic Excision แนะนำให้ทำหัตถการหลังกินยา NOAC ครั้งสุดท้าย 18-24 ชั่วโมง หมายความว่าว่างยา 1 ครั้งสำหรับ Dabigatran และ Apixaban และ ไม่ต้องงดยาเลยสำหรับ Rivaroxaban และ Edoxaban หลังทำหัตถการ 6 ชั่วโมง หากไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง ให้กลับมากินยา NOAC ได้ตามปกติ

4. หัตถการไม่เร่งด่วนที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกต่ำ ได้แก่ การส่องกล้องที่ทำการตัดชิ้นเนื้อ การผ่าตัดต่อมลูกหมากหรือกระเพาะปัสสาวะ การตรวจสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ (EP study) การฝังเครื่องกระตุ้นหัวใจ (Permanent Pacemaker) การฝังเครื่องกระตุกหัวใจ (Implantable Cardioverter Defibrillator) แนะนำให้หยุด NOAC ก่อนทำหัตถการ 24 ชั่วโมง ยกเว้น Dabigatran ถ้า CrCl 50-79 mL/min ให้หยุด Dabigatran ก่อนทำหัตถการ 36 ชั่วโมง ถ้า CrCl 30-49 mL/min ให้หยุด Dabigatran ก่อนทำหัตถการ 36 ชั่วโมง

5. หัตถการไม่เร่งด่วนที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูง ได้แก่ การผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์ (Orthopaedic Surgery) การผ่าตัดช่องท้อง (Abdominal Surgery) การผ่าตัดทรวงอก (Thoracic Surgery) หัตถการตัดชิ้นเนื้อของตับ (Liver Biopsy) การเจาะน้ำไขสันหลัง (Epidural anaesthesia) แนะนำให้หยุด NOAC ก่อนทำหัตถการ 48 ชั่วโมง ยกเว้น Dabigatran ถ้า CrCl 50 - 79 mL/min ให้หยุด Dabigatran ก่อนทำหัตถการ 72 ชั่วโมง ถ้า CrCl 30 - 49 mL/min ให้หยุด Dabigatran ก่อนทำหัตถการ 96 ชั่วโมง

การรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ใช้ยา NOAC

1. กรณีที่ผู้ป่วยใช้ Dabigatran และเกิดภาวะเลือดออก หลังจากตรวจสัญญาณชีพเปิดเส้นเลือดให้สารน้ำให้ทำการซักประวัติวันและเวลาสุดท้ายที่ผู้ป่วยกินยา เจาะเลือดตรวจ CBC PT INR aPTT Thrombin Time Bun Cr จากนั้นประเมินความรุนแรงของภาวะเลือดออกเป็นสามระดับ

ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง เช่น เลือดกำเดาไหล ปัสสาวะมีเลือดปน ให้หยุด Dabigatran ทันที สืบค้นหาสาเหตุรวมถึงตำแหน่งเลือดออกที่ซ่อนอยู่ และให้การรักษาก่อนการคงที่และภาวะเลือดออกได้รับการรักษาแล้วสามารถกลับมาใช้ Dabigatran ต่อได้

ภาวะเลือดออกรุนแรงแต่ไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต ให้หยุด Dabigatran ทันที สืบค้นหาสาเหตุรวมถึงตำแหน่งเลือดออกที่ซ่อนอยู่ และให้การรักษาก่อนการคงที่และภาวะเลือดออกได้รับการรักษาแล้ว ให้ยาขับปัสสาวะหรือพิจารณาล้างไต จองเลือดให้ packed red cell ถ้า Hb < 10 g/dL และ platelet transfusion ถ้า platelet < 60000 ให้ Fresh Frozen Plasma เพื่อช่วยเพิ่มปริมาณสารน้ำในเลือด เมื่ออาการคงที่และภาวะเลือดออกได้รับการรักษาแล้ว ให้ประเมินความเสี่ยงรวมถึงข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอีกครั้งก่อนกลับมาใช้ Dabigatran ต่อภาวะเลือดออกรุนแรงที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต

ให้หยุด Dabigatran สืบค้นหาสาเหตุรวมถึงตำแหน่งเลือดออกที่ซ่อนอยู่ และให้การรักษ ให้อาชีพปัสสาวะหรือพิจารณาล้างไต จงเลือดให้ packed red cell ถ้า Hb < 10 g/dL และ platelet transfusion ถ้า platelet < 60000 ให้ Fresh Frozen Plasma เพื่อช่วยเพิ่มปริมาณ สารน้ำในเลือด พิจารณาให้ยาต้านฤทธิ์ Idarucizumab IV bolus 2.5 กรัม ใน 5-10 นาที flush ด้วย 0.9% Normal Saline Solution เว้น 10 นาที ก่อนให้ซ้ำอีก 1 ครั้งด้วยวิธีการเดียวกัน รวมเป็น 5 กรัม หรือถ้าไม่มี Idarucizumab ใช้ Prothrombin Complex Concentrated (PCC) หรือ Activated Prothrombin Complex Concentrated (aPCC) ในขนาด 50 units/Kg ทดแทนได้ เมื่ออาการคงที่และภาวะเลือดออก ได้รับการรักษาแล้วให้ประเมินความเสี่ยงรวมถึงข้อบ่งชี้ในการให้ยา ด้านการแข็งตัวของเลือดอีกครั้งก่อนพิจารณากลับมาใช้ Dabigatran ต่อ

2. กรณีที่ผู้ป่วยใช้ Rivaroxaban Apixaban Edoxaban และ เกิดภาวะเลือดออก หลังจากตรวจสัญญาณชีพเปิดเส้นเลือดให้สารน้ำ ให้ทำการซักประวัติวันและเวลาสุดท้ายที่ผู้ป่วยกินยา เจาะเลือดตรวจ CBC PT INR aPTT Thrombin Time Bun Cr จากนั้นประเมินความรุนแรง ของภาวะเลือดออกเป็นสามระดับ

ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง เช่น เลือดกำเดาไหล ปัสสาวะมีเลือดปน ให้หยุด Rivaroxaban Apixaban และ Edoxaban สืบค้นหาสาเหตุ และตำแหน่งของเลือดออกให้การรักษและเริ่มกลับมาให้ Rivaroxaban Apixaban และ Edoxaban ทันทีที่อาการคงที่และภาวะเลือดออก ได้รับการรักษาแล้ว

ภาวะเลือดออกรุนแรงแต่ไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต ให้หยุด Rivaroxaban Apixaban Edoxaban สืบค้นหาสาเหตุรวมถึงตำแหน่งเลือดออกที่ซ่อนอยู่ และให้การรักษ ให้อาชีพปัสสาวะ จงเลือดให้ packed red cell ถ้า Hb < 10 g/dL และ platelet transfusion ถ้า platelet < 60,000 ให้ Fresh Frozen Plasma เพื่อช่วยเพิ่มปริมาณสารน้ำในเลือด เมื่ออาการ คงที่และภาวะเลือดออกได้รับการรักษาแล้วให้ประเมินความเสี่ยงรวมถึง ข้อบ่งชี้ในการให้ยา ด้านการแข็งตัวของเลือดอีกครั้งก่อนกลับมาใช้ Rivaroxaban Apixaban และ Edoxaban ต่อ

ภาวะเลือดออกรุนแรงที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต ให้หยุด Rivaroxaban Apixaban Edoxaban สืบค้นหาสาเหตุรวมถึงตำแหน่งเลือดออกที่ซ่อนอยู่ และให้การรักษ ให้อาชีพปัสสาวะ จงเลือดให้ packed red cell ถ้า Hb < 10 g/dL และ platelet transfusion ถ้า platelet < 60,000 ให้ Fresh Frozen Plasma เพื่อช่วยเพิ่มปริมาณสารน้ำในเลือด พิจารณาให้ยาต้านฤทธิ์ Andexanet Alfa (ยังไม่มีใช้ในประเทศไทย)¹⁰ วิธีการใช้ยาต้านฤทธิ์ขึ้นกับชนิดของ Factor Xa inhibitors และระยะเวลา ที่กินยาครั้งสุดท้าย

สำหรับ Rivaroxaban ระยะเวลาที่กินยาครั้งสุดท้ายเกิน 7 ชั่วโมง ให้ Adexanet Alfa 400 มก. IV bolus ต่อด้วย 480 มก. IV infusion 4 มก. ต่อมาที่ ระยะเวลาที่กินยาครั้งสุดท้ายไม่เกิน 7 ชั่วโมง ให้ Adexanet Alfa 800 มก. IV bolus ต่อด้วย 960 มก. IV infusion 8 มก. ต่อมาที่

สำหรับ Apixaban ให้ Adexanet Alfa 400 มก. IV bolus ต่อด้วย 480 มก. IV infusion 4 มก. ต่อมาที่

สำหรับ Edoxaban ให้ Adexanet Alfa 800 มก. IV bolus ต่อด้วย 960 มก. IV infusion 8 มก. ต่อมาที่

การใช้ NOAC ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วย ที่ได้รับการซ่อมแซมหลอดเลือดหัวใจผ่านสายสวน

ยาต้านเกล็ดเลือดไม่สามารถป้องกันการเกิด Stroke ในผู้ป่วย Atrial Fibrillation ได้ จากการศึกษา ACTIVE W¹¹ เช่นเดียวกันยาด้าน

การแข็งตัวของเลือดก็ไม่สามารถป้องกันการตันหรือภาวะแทรกซ้อน ในหลอดเลือดหลังซ่อมแซมหลอดเลือดหัวใจได้จากการศึกษา STARS¹² ในผู้ป่วย Atrial Fibrillation ที่ได้รับการซ่อมแซมหลอดเลือดหัวใจ ผ่านสายสวนจำเป็นต้องได้รับยาทั้งสองกลุ่มอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ทำให้เพิ่ม ความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก การให้ยาต้านเกล็ดเลือดสองตัวเรียกว่า Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) การให้ยาต้านเกล็ดเลือด 1 ตัว ร่วมกับยาด้านการแข็งตัวของเลือดเรียกว่า Dual Therapy การให้ยาต้าน เกล็ดเลือด 2 ตัวร่วมกับยาด้านการแข็งตัวของเลือดเรียกว่า Triple Therapy ข้อมูลจากการศึกษา WOEST, PIONEER AF-PCI RE-DUAL PCI¹³ และ AUGUSTUS¹⁴ แสดงให้เห็นว่าภาวะแทรกซ้อนในหลอดเลือด หลังซ่อมแซมหลอดเลือดหัวใจใน Dual และ Triple Therapy ใกล้เคียงกัน แต่การใช้ NOAC ทำให้เกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่าการใช้ Warfarin

American College of Cardiology (ACC) American Heart Association (AHA) Heart Rhythm Society (HRS)² Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)¹⁵ และ European Heart Rhythm Association (EHRA)⁸ แนะนำการพิจารณาใช้ NOAC ร่วมกับยา ด้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหลังได้รับการซ่อมแซม หลอดเลือดหัวใจผ่านสายสวนและผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดฉับพลัน ที่ไม่ได้รับการซ่อมแซมหลอดเลือดหัวใจด้วยการประเมินความเสี่ยง ในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดหัวใจ (Ischemic Risk) ร่วมกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (Bleeding Risk)

1. ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดหัวใจ สูงกว่าความเสี่ยงภาวะเลือดออก (Ischemic Risk > Bleeding Risk) แนะนำให้ยาต้านเกล็ดเลือดสองตัวร่วมกับ NOAC หรือ Triple Therapy (ASA + P2Y12 inhibitor + NOAC) เป็นระยะเวลา 1-12 เดือน ขึ้นกับระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในหลอดเลือดหัวใจ และความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกโดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป Aspirin ใช้ขนาด 75-100 มก.ต่อวัน ยาด้านเกล็ดเลือดอีกตัวในกลุ่ม P2Y12 inhibitors ใช้ Clopidogrel ขนาด 75 มก.ต่อวัน ไม่แนะนำให้ใช้ Ticagrelor หรือ Prasugrel เนื่องจากมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกสูงกว่า NOAC ที่มีหลักฐานการศึกษารองรับและแนะนำให้ใช้ใน Triple Therapy ในปัจจุบัน ได้แก่ Rivaroxaban ขนาด 2.5 มก. วันละสองครั้ง Dabigatran 110 หรือ 150 มก. วันละสองครั้ง Apixaban 5 หรือ 2.5 มก. วันละครั้ง สำหรับ Edoxaban อยู่ระหว่างรอข้อมูลจากการศึกษา ENTRUST-AF PCI หลังให้ Triple Therapy ตามระยะเวลาที่กำหนดให้หยุดยาด้านเกล็ดเลือด หนึ่งตัวเหลือ Aspirin เหลือ Clopidogrel ให้คู่กับ NOAC หรือ Dual Therapy ต่อไปจนครบ 12 เดือน จากนั้นหยุดยาด้านเกล็ดเลือด และให้ NOAC เพียงตัวเดียวไปตลอดชีวิต

2. ความเสี่ยงภาวะเลือดออกสูงกว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะ แทรกซ้อนของหลอดเลือดหัวใจ (Bleeding Risk > Ischemic Risk)

แนะนำให้เริ่มด้วย ยาด้านเกล็ดเลือด 1 ตัว โดยแนะนำเป็นยาในกลุ่ม P2Y12 inhibitors ร่วมกับ NOAC หรือ Dual Therapy เป็นระยะเวลา 12 เดือน จากนั้นหยุดยาด้านเกล็ดเลือดและให้ NOAC ตัวเดียวไปตลอดชีวิต NOAC ที่มีหลักฐานการศึกษารองรับและแนะนำให้ใช้ใน Dual Therapy ได้แก่ Rivaroxaban ขนาด 15 มก. วันละครั้ง Dabigatran 110 และ 150 มก. วันละสองครั้ง Apixaban 5 และ 2.5 มก. วันละครั้ง ร่วมกับ Clopidogrel หรือ Ticagrelor ไม่แนะนำให้ใช้ Prasugrel เนื่องจากมีโอกาสเกิดภาวะ เลือดออกสูงกว่า สำหรับ Edoxaban อยู่ระหว่างรอข้อมูลจากการศึกษา ENTRUST-AF PCI

การใช้ NOAC ในผู้ป่วย Atrial Fibrillation ที่ต้องการการกลับจังหวะหัวใจ

การกลับจังหวะหัวใจทั้ง electrical และ pharmacological cardioversion สามารถทำให้เกิดการหลุดของลิ่มเลือดในหัวใจห้องบนไปสู่หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงอวัยวะสำคัญของร่างกาย เช่น สมองทำให้เกิด ischemic stroke หัวใจทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตันฉับพลันจากลิ่มเลือด (coronary emboli) ได้ ภาวะดังกล่าวสามารถเกิดในขณะกลับจังหวะหรืออาจเกิดหลังการกลับจังหวะ เนื่องจากภาวะ atrial stunning หลังการกลับจังหวะ เป็นเหตุผลที่ต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งก่อนและหลังการกลับจังหวะ หลังการกลับจังหวะควรให้อย่างน้อย 4 สัปดาห์แต่หลังจากนั้นจะให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อหรือไม่ค่อยมาประเมินตามความเสี่ยงอีกครั้ง วิธีการใช้ NOAC ในผู้ป่วยกลุ่มนี้แบ่งออกเป็นสามกรณี

กรณีที่หนึ่ง ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการกลับจังหวะฉุกเฉิน แนะนำให้ parenteral anticoagulation ด้วย Heparin หรือ LMWH ก่อนทำ cardioversion ทุกราย โดยให้เป็น Heparin IV bolus 80 Units/Kg ต่อด้วย IV infusion 18 Units/Kg/h ปรับระดับยาเพื่อให้ได้ค่า aPTT 1.5-2 เท่า ด้วย Raschke Weight-Based Heparin Nomogram สามารถเริ่ม NOAC หลังหยุด Heparin 2-4 ชั่วโมง หรือให้ Enoxaparin 1 mg/kg SC bid สามารถเริ่ม NOAC ต่อได้แทนที่ Enoxaparin ใน dose ต่อไป

กรณีที่สอง ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการกลับจังหวะฉุกเฉินและได้รับ NOAC มาก่อนเป็นระยะเวลานานกว่าสามสัปดาห์ หากได้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องได้ว่าตลอดสามสัปดาห์ที่ผ่านมาผู้ป่วยกินยา NOAC ครบทุก dose สามารถทำการกลับจังหวะได้เลย แต่ถ้ากินยาไม่ครบให้พิจารณาทำ Transesophageal Echocardiogram (TEE) เพื่อประเมินภาวะลิ่มเลือดในหัวใจห้องบนก่อนทำการกลับจังหวะ หากไม่พบลิ่มเลือดให้ทำการกลับจังหวะได้ทันทีแต่หากพบลิ่มเลือดให้เลื่อนการทำ cardioversion ไปก่อน จากนั้นให้ NOAC อีกสามสัปดาห์ โดยกำชับให้ผู้ป่วยกินยาให้ครบก่อนนัดกลับมาทำ cardioversion

กรณีที่สาม ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการกลับจังหวะฉุกเฉิน ผู้ป่วยไม่เคยได้รับ NOAC มาก่อนและไม่รู้ onset ของ Atrial Fibrillation ที่แน่นอน พิจารณาทำการรักษาได้สองวิธี

1. Early Strategy ทำ TEE เพื่อประเมินภาวะลิ่มเลือดในหัวใจห้องบนก่อนทำการกลับจังหวะหากไม่พบลิ่มเลือดให้ NOAC ก่อนทำการกลับจังหวะเป็นเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง แต่ถ้าหากพบลิ่มเลือดให้เลื่อนการทำ cardioversion ไปก่อนจากนั้นให้ NOAC เป็นเวลาสามสัปดาห์ โดยกำชับให้ผู้ป่วยกินยาให้ครบก่อนนัดกลับมาทำ cardioversion
2. Delayed Strategy ยังไม่ทำการกลับจังหวะ แต่ให้ NOAC เป็นเวลาสามสัปดาห์โดยกำชับให้ผู้ป่วยกินยาให้ครบก่อนนัดกลับมาทำ cardioversion

ข้อมูลของ NOAC ใน AF cardioversion มาจากการศึกษาของ NOAC 3 ตัว X-VerT¹⁶ (Rivaroxaban), EMANATE¹⁷ (Apixaban), ENSURE-AF¹⁸ (Edoxaban) ส่วน Dabigatran ได้ข้อมูลจาก subanalysis ของ RE-LY¹⁹

การใช้ NOAC ในผู้ป่วย Atrial Fibrillation ที่ทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจที่หัวใจห้องซ้ายบน (Left Atrial Catheter Ablation)

การจี้ไฟฟ้าหัวใจห้องซ้ายบน (Left Atrial Catheter Ablation) รวมถึง Atrial Fibrillation Ablation เป็นหัตถการที่มีความเสี่ยง

ทั้งการเกิดลิ่มเลือดและการเกิดภาวะเลือดออก จากขั้นตอนในการทำหัตถการได้แก่ trans-septal puncture และ catheter manipulation แตกต่างจากการทำหัตถการหรือการผ่าตัดอื่นๆ ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกเป็นปัจจัยหลักที่พึงระวัง European Heart Rhythm Association (EHRA) European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS) Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) และ Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE) แนะนำไม่ให้หยุด Warfarin ก่อนทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจ โดยรักษาระดับ INR 2.0-2.5²⁰ ระหว่างทำแนะนำให้ Heparin เพื่อรักษาระดับ Activated Clotting Time (ACT) ที่ 300-350 วินาที หลังจาก off sheath สามารถเริ่มกลับไปกิน Warfarin ต่อได้เลย เรียกว่าการจัดการกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดก่อนทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจ ดังกล่าว่า Uninterrupted Warfarin

ข้อมูลของ NOAC ทั้ง 4 ตัวมาที่หลังแต่เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับ Warfarin มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการไม่หยุด NOAC ก่อนทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจ (Uninterrupted NOAC) ได้ประโยชน์ในแง่ของการลดความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดและภาวะเลือดออกได้ดีกว่าการหยุดยาก่อนทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจ ต่อมามีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Uninterrupted NOAC กับ Uninterrupted Warfarin พบว่า Uninterrupted NOAC มีภาวะเลือดออกเกิดขึ้นน้อยกว่า แต่ยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอที่จะระบุว่าผู้ป่วยที่ใช้ Warfarin อยู่แล้วต้องเปลี่ยนมาใช้ NOAC ก่อนทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจห้องบนซ้าย

Uninterrupted NOAC ก่อนทำหัตถการมีรายละเอียดมากกว่า Uninterrupted Warfarin เนื่องจากไม่มีค่า INR อาจพิจารณาให้ NOAC dose สุดท้าย 1 วันก่อนทำ หรืออาจให้ dose สุดท้ายเป็นตอนเช้าก่อนทำ (Truly Uninterrupted) การพิจารณาเลือกวิธีขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากลิ่มเลือด (CHA₂DS₂-VASc Score) การทำงานของไต การทำ trans-septal puncture ที่ใช้หรือไม่ใช้ periprocedural imaging ประสบการณ์ของแพทย์ผู้ทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจ และรายละเอียดของ peri-interventional Heparin ของแต่ละสถาบัน เป็นต้น หลังทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจ AF ablation แพทย์สามารถเริ่มให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ NOAC ได้ 3-5 ชั่วโมงหลังจาก off sheath ข้อมูลของ NOAC ในผู้ป่วยที่ทำการจี้ไฟฟ้าหัวใจ Atrial Fibrillation Ablation มาจากการศึกษาของ NOAC ครบทั้ง 4 ตัว คือ RE-CIRCUIT²¹ VENTURE AF²² AXAFA-AFNET 5²³ และ ELIMINATE-AF²⁴

References

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. 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 : 955-962.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellnor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 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. Circulation. 2019; 139.

3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron, Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962.
4. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 Feb; 137 (2): 263-72
5. Evidence based management of atrial fibrillation, Lip, G. H. from 54th St. Andrews Day Festival Symposium: Updates on Acute Medicine presented on 4 December 2014 at RCPE.
6. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B; ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017; 19: 1757-1758.
7. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018; 138: 1519-29.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H. 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 Apr 21; 39 (16): 1330-1393
9. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, Lip GY, Kimura T, Nordaby M, Brueckmann M, Kleine E, Ten Berg JM, Bhatt DL, Cannon CP. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J* 2019 May 14; 40 (19): 1553-1562
10. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019 Apr 4; 380 (14): 1326-1335
11. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
12. Martin B. Leon, M.D., Donald S. Baim, M.D., Jeffrey J. Popma, M.D., Paul C. Gordon, M.D., Donald E. Cutlip, M.D., Kalon K.L. Ho, M.D., Alex Giambartolomei, M.D., Daniel J. Diver, M.D., David M. Lasorda, D.O., David O. Williams, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., and Richard E. Kuntz, M.D. A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens after Coronary-Artery Stenting *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671
13. Piccini JP, Jones WS. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med* 2017; 377: 1580-1582.
14. Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Gretchen Heizer, M.S., Ronald Aronson, M.D., Amit N. Vora, M.D., M.P.H., Tyler Massaro, Ph.D., Roxana Mehran, M.D., Shaun G. Goodman, M.D., Stephan Windecker, M.D., Harald Darius, M.D., Jia Li, Ph.D., Oleg Averkov, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Otavio Berwanger, M.D., Ph.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Ziad Hijazi, M.D., Ph.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Ph.D., Peter Sinnaeve, M.D., Ph.D., Robert F. Storey, M.D., Holger Thiele, M.D., Dragos Vinereanu, M.D., Ph.D., Christopher B. Granger, M.D., and John H. Alexander, M.D., M.H.S. et al., for the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2019; 380: 1509-1524
15. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, Chao TF, Siu CW, Wei Lim T, Saxena A, Takahashi Y, Siong Teo W. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2017 Aug; 33 (4) : 345-367.
16. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346-3355.
17. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, Halperin JL, Spahr J, Cater N, Petkun W, Breazna A, Kirchhof P, Oldgren J. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J* 2016; 179: 59-68.
18. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016; 388: 1995-2003.

19. Nagarakanti, R. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 123, 131–136 (2011)
20. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen P-S, Chen S-A, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Wyn Davies D, Day JD, D'Avila A, de Groot NMS, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao H-M, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *J Interv Card Electrophysiol* 2017; 50: 1–55.
21. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. Michael D Ezekowitz Charles V Pollack, Jr Jonathan L Halperin Richard D England Sandra VanPelt Nguyen Judith Spahr Maria Sudworth Nilo B Cater Andrei Breazna Jonas Oldgren Paulus Kirchhof. *Eur Heart J*. 2018 Aug 21; 39 (32): 2959-2971
22. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 376: 1627–1636.
23. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 1805–1811.
24. Kirchhof P, Haeusler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, Fetsch T, Van Gelder IC, Gentlesk P, Grimaldi M, Hansen J, Hindricks G, Al-Khalidi HR, Massaro T, Mont L, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018 Aug 21; 39 (32): 2942-2955.
25. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, et al. Uninterrupted administration of edoxaban vs vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation: Rationale and design of the ELIMINATE-AF study. *Clin Cardiol* 2018 Apr; 41 (4): 440-449.