



Yayasan Kardiovaskular Indonesia

Scientific endorsed by:

Department Cardiology and Vascular Medicine Faculty of Medicine Universitas Indonesia

BUKU MAKALAH

28TH

Weekend Course on Cardiology

Appropriate Cardiovascular Services
in Accordance to the Level of Care in Indonesia

August 19 - 21, 2016

Holiday Inn Hotel Kemayoran
Jakarta

Editor:

Renan Sukmawan

Suko Adiarto

ISBN: 978-602-73017-2-6

DAFTAR ISI

)		
as Indonesia	Kata Pengantar Ketua Panitia	i
imo	Kata Pengantar Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI	ii
	Kontributor	iii
1D, SpJP(K)	Daftar isi	v
dokteran Vaskular		
as Indonesia	"Milestone" Tatalaksana Pengobatan Dislipidemia pada Penyakit Kardiovaskular	1
an Kita	Sunarya Soerianata	
dokteran Vaskular	Terapi Kombinasi Pada Hipertensi: Kapan Memulainya dan Apa yang Diharapkan	5
as Indonesia	Pudjo Rahasto	
an Kita		
	Manajemen Komprehensif Hipertensi Kronik : Dari Teori ke Dunia Nyata	9
	Agus Harsoyo	
as Indonesia	Bagaimana Menatalaksana Stenosis Mitral pada Kehamilan: Selamatkan Bayi dan Ibu	13
imo	Ario S. Kuncoro	
dokteran Vaskular	<i>Transcatheter Aortic Valve Replacement</i> : Indikasi dan Pemilihan Pasien	18
as Indonesia	Doni Firman	
an Kita		
	Tatalaksana Pasien setelah Operasi Katup Jantung	25
	Amiliana M. Soesanto	
dokteran Vaskular	<i>Appropriateness</i> Pemakaian Biomarker pada Gagal Jantung	30
as Indonesia	Jetty H. Sedyawan	
an Kita		
	Tantangan Pengobatan Gagal Jantung: Fokus pada Populasi Geriatri	32
	Nani Hersunarti	
)		
dokteran Vaskular	Pentingnya Penurunan Tekanan Darah 24 jam dengan Pil Tunggal Kombinasi	35
as Indonesia	Siska S. Danny	
an Kita		
	Pencegahan Stroke pada Fibrilasi Atrium:	39
	Optimalisasi Penggunaan Obat Antikoagulan Oral Baru	
	(<i>Novel Oral Anticoagulant/NOAC</i>)	
	Sunu B. Raharjo	
	Guideline Terkini dan Variabilitas Etnis dalam Tata Laksana Dislipidemia	46
	Renan Sukmawan	
	Pentingnya Pengendalian Tekanan Darah dengan Variabilitas yang Rendah:	52
	Fokus pada <i>Guideline</i> Eropa 2016	
	Suko Adiarto	
	Manajemen Tekanan Darah pada Stroke Akut	60
	Salim Harris	
	Tatalaksana Neurointervensi pada Stroke Akut	75
	Rakhmad Hidayat	

Peran Oklusi Apendiks Atrium Kiri Pada Pasien Stroke Akut Yoga Yuniadi	83
Pengelolaan Hipertensi Paru pada Duktus Arteriosus Paten Besar Radityo Prakoso	88
Percutaneous Intervention of Large Atrial Septal Defect with Pulmonary Hypertension: When and How Jou Kou Wang	94
Penutupan Transkateter pada Defek Septum Ventrikel <i>Doubly Committed</i> Subarterial Indriwanto S. Atmosudigdo	96
Evaluasi Kardiak pada Keganasan dalam Kemoterapi Erwan Martanto	99
Penatalaksanaan Pasen Diabetes Melitus dengan Penyakit Jantung Koroner Iwan Dakota	102
Mastering CPR: Kompresi Lebih Penting dari Ventilasi Dian Zamroni	107
Kenapa Setiap Dokter Harus Mengetahui Tentang Emboli Paru? Oktavia Lilyasari	111
Peran Antikoagulan pada STEMI-ACS Bambang B. Siswanto	116
Diagnosis dan Manajemen Terkini Sindroma Koroner Akut Tanpa Elevasi ST Bambang Widyantoro	121
<i>State of the Art Lecture</i> : Kemajuan Terkini Pencitraan Kardiovaskular Manoefris Kasim	127
Intervensi Kardiovaskular Nur Haryono	137
Peranan Program Latihan Fisik Untuk Memperbaiki Pasien Dengan Gagal Jantung Yang Stabil Basuni Radi	141
Paradigm Baru pada Tata Laksana Kardiovaskular Kontinum: Fokus pada Prevensi dengan Beta Blocker Nitric Oxide Isman Firdaus	147
Persiapan Pasien Kembali Bekerja Paska Infark Miokard Taofan	152
Pendekatan Metabolik pada Penyakit Jantung Iskemik Dicky A. Hanafy	159

Manajemen F Bedah Pintas Rita Zahara	
Tatalaksana Lies Dina Lia	
Tatalaksana Daniel P. L.	
Terapi Antipla Keamanan, T Dafsah A. Ju	
Terapi Antiko Pendekatan Irmalita	

83	Manajemen Pasien Pasca Intervensi Koroner Perkutan dan Bedah Pintas Arteri Koroner pada Pelayanan Kesehatan Primer Rita Zahara	163
88	Tatalaksana Paska Perawatan Rumah Sakit pada Gagal Jantung Kronik Lies Dina Liastuti	167
94	Tatalaksana Awal ACS dan Sistem Referral yang Efektif Daniel P. L. Tobing	171
96	Terapi Antiplatelet Ganda pada Sindrom Koroner Akut: Keamanan, Tolerabilitas, dan Efektifitas Biaya Dafsah A. Juzar	176
99	Terapi Antikoagulan pada Sindrom Koroner Akut dengan Pendekatan Konservatif dan Invasif Irmalita	182
102		
107		
111		
116		
121		
127		
137		
141		
147		
152		
159		

Pencegahan Stroke pada Fibrilasi Atrium: Optimalisasi Penggunaan Obat Antikoagulan Oral Baru (Novel Oral Anticoagulant/ NOAC)

Sunu Budhi Raharjo

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI/

Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

Abstract

Atrial fibrillation (AF), the most common clinically relevant arrhythmia, affects 2.2 million individuals in the USA and in Indonesia, resulting in significant morbidity and mortality. AF prevalence rises with age from 0.4% to 1% in the general population to 11% in those aged >70 years. AF is associated with a pro-thrombotic state and other comorbidities including stroke, heart failure and myocardial infarction. In addition, age, hypertension, obesity, heart failure and diabetes mellitus all play a key role in AF pathogenesis. Management of AF consist of rhythm control, rate control, and antithrombotic therapy. Anti-thrombotic therapy using anti-coagulation is essential for stroke prevention in patients with AF and is recommended for patients with one or more risk factors for stroke. Used within the recommended therapeutic range, warfarin and other vitamin K antagonists decrease the incidence of stroke and mortality in AF patients. Nevertheless, warfarin remains under-used, due to the perceived high risk of hemorrhage, narrow therapeutic window and need for regular monitoring. Several novel oral anti-coagulants (NOAC; dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) show promise in AF-related stroke prevention. These NOACs have been shown to improve efficacy and safety compared with warfarin for stroke prevention in AF, and have the potential to replace warfarin in this indication. The increasing number of new therapeutic options are likely to deliver better care for AF patients in the near future.

Keywords: noval oral anticoagulants, antithrombotic, non-valvular AF

Pendahuluan

Fibrilasi atrium (FA) saat ini menjadi epidemi global. FA bukan hanya suatu penyakit penuaan tetapi juga berkaitan dengan berbagai penyakit lain. Pada populasi di atas 60 tahun prevalensi FA mencapai 2%, pada usia >70 tahun lebih dari 11%, sedangkan pada populasi usia 80 tahun ke atas FA ditemukan pada 20% populasi.¹

Hipertensi, diabetes melitus, gagal jantung, penyakit jantung koroner, hipertiroid, obesitas, penyakit jantung bawaan seperti defek septum atrium, kardiomiopati, penyakit ginjal kronis maupun penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) berkaitan dengan kejadian FA.

FA merupakan salah satu penyebab terpenting kejadian stroke. Iregularitas depolarisasi atrium menyebabkan hilangnya sistol atrium dan menimbulkan stasis darah yang dapat memicu terbentuknya trombus di appendiks atrium kiri. Lebih dari 90% stroke pada FA adalah stroke non-hemoragik. Kejadian stroke non-hemoragik yang berkaitan dengan FA mencapai 40% dari seluruh stroke non-hemoragik. Oleh karena itu upaya pencegahan stroke pada pasien FA merupakan salah satu strategi terapi dasar pada FA.

Antikoagulan antagonis vitamin K, yang sudah lama dipakai, memiliki efektivitas yang baik. Sayang sekali komplikasi perdarahan karena rentang terapetik yang sempit masih menjadi kendala dalam penggunaannya. Obat-obat antikoagulan oral baru yaitu rivaroxaban, dabigatran dan apixaban saat ini telah direkomendasikan sebagai salah satu alternatif untuk pencegahan stroke pada pasien FA.

Antagonis Vitamin K (AVK)

Warfarin yang merupakan antagonis vitamin K adalah obat antikoagulan yang sudah cukup lama dipakai untuk pencegahan stroke pada FA. Hal ini didukung oleh hasil beberapa uji klinis yang menunjukkan keunggulan warfarin dibandingkan plasebo, aspirin atau aspirin plus clopidogrel dalam mencegah kejadian stroke pada penderita FA dengan nilai reduksi risiko relatif berkisar antara 40% hingga 70%.³ Sayang sekali terdapat beberapa kelemahan warfarin yang sering menyulitkan dalam praktek sehari-hari.

Warfarin bekerja dengan mencegah karboksilasi gamma faktor koagulasi yang tergantung pada vitamin K, yaitu faktor II, VII, X, protein S dan C. Akan tetapi karena waktu paruh faktor-faktor pembekuan itu panjang yaitu sekitar 8-44 jam, maka efek maksimal antikoagulasi warfarin baru didapatkan setelah 5-7 hari dari inisiasi terapi.⁴ Dengan alasan yang sama, *wash-out* warfarin juga lama. Warfarin menunjukkan pola farmakokinetik yang non-linier yang menimbulkan variasi dosis-respon intra- dan inter-pasien. Warfarin juga sangat dipengaruhi oleh faktor genetik, interaksi obat dan interaksi dengan makanan yang mengandung vitamin K. Sayang sekali terjadi perdarahan intrakranial yang berat pada pemakaian warfarin, sehingga diperlukan pengaturan dosis yang terus menerus agar didapatkan nilai TTR (*time in the therapeutic interval*) dan INR (*international normalized ratio*) yang optimal yaitu

>60% dan perdarahan bahkan akibat stroke.⁵

Antikoagulan

Obat antikoagulan yang aman dan nyaman digunakan daripada obat perbandingan lainnya. Mengatakan perbedaan hal angka pertimbangan antikoagulan kesehatan pada pasien.

Berdasarkan dan perdarahan dan kedua manfaat keseluruhan le AKOB maka menggantung tindih dengan ginjal. AKOB tumpang tindih untuk menghitung) warfarin banyak dilakukan normal (≥ 2) dilakukan dengan pemeriksaan dispepsia makanan direkomendasikan

>60% dan antara 2-3 berturut-turut. Akibat limitasi itu maka pasien dengan risiko perdarahan mungkin akan mendapatkan dosis terapi yang tidak optimal atau bahkan akan hanya diberikan antiplatelet yang kurang efektif untuk mencegah stroke.⁵

Antikoagulan Oral Baru (AKOB)

Obat antikoagulan baru terbukti non-inferior dibanding warfarin dengan tingkat keamanan yang lebih baik. Atas dasar ini antikoagulan baru lebih disarankan daripada warfarin pada mayoritas pasien FA nonvalvular. Karena belum ada perbandingan langsung antar berbagai antikoagulan baru maka sulit untuk mengatakan mana yang paling baik. Perbandingan tak langsung tidak menunjukkan perbedaan yang kentara efikasi antar berbagai antikoagulan baru itu, tetapi dalam hal angka perdarahan mayor dabigatran 110 mg b.i.d dan apixaban lebih rendah. Pertimbangkan ciri-ciri pasien, toleransi obat, dan biaya dalam memilih antikoagulan. Data studi *cost effective* dabigatran pada beberapa jenis layanan kesehatan menunjukkan dabigatran *cost-effective* untuk kebanyakan pasien, kecuali pada pasien yang sangat baik kontrol INRnya.

Berdasarkan survei nasional di Denmark untuk melihat keseimbangan antara stroke dan perdarahan intrakranial didapatkan bila skor CHA₂DS₂-VASc 1 hanya apixaban dan kedua dosis dabigatran (110 mg b.i.d. dan 150 mg b.i.d.) yang memberikan manfaat klinis yang lebih baik dari warfarin; tetapi bila skor CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 seluruh lebih superior dibanding warfarin. Bila akan mengubah dari warfarin ke AKOB maka harus dicapai nilai INR ≤ 2 terlebih dahulu. Sebaliknya, bila akan mengganti dari AKOB ke warfarin maka warfarin harus dimulai secara tumpang tindih dengan AKOB dalam periode yang tergantung pada jenis AKB dan fungsi ginjal. AKB dihentikan ketika INR > 2 . Misalnya, bila memakai dabigatran dibutuhkan tumpang tindih AVK 2-3 hari karena awitan kerja AVK membutuhkan beberapa hari untuk mencapai efek terapi. Penaksiran fungsi ginjal (memakai klirens kreatinin hitung) wajib dilakukan pada pemberian AKB karena seluruh obat tersebut sedikit banyak diekskresi melalui ginjal. Pada pasien dengan nilai awal klirens kreatinin normal (≥ 80 mL/min) atau gangguan ginjal ringan (klirens kreatinin 50–79 mL/min) dilakukan pemeriksaan klirens kreatinin 1 kali per tahun sedangkan pada pasien dengan gangguan ginjal sedang (klirens kreatinin 30–49 mL/min) maka dianjurkan pemeriksaan klirens kreatinin 2-3 kali per tahun. Dabigatran dapat menyebabkan dispepsia yang dapat dihindari dengan cara minum obat berbarengan dengan makanan atau dengan pemberian inhibitor pompa proton. Semua AKOB tidak direkomendasikan pada gangguan ginjal berat (klirens kreatinin < 30 mL/min).

Tabel 1. Pilihan terapi pada pasien dengan penyakit ginjal kronik dan faktor risiko stroke

Laju filtrasi glomerulus (LFG), dalam mL/menit	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban*
LFG ≥ 60	Target INR 2-3	150 mg b.i.d. atau 110 mg b.i.d.	20 mg per hari	5 mg b.i.d.
LFG 50-59	Target INR 2-3	150 mg b.i.d. atau 110 mg b.i.d.	20 mg per hari	5 mg b.i.d.
LFG 30-49	Target INR 2-3	150 mg b.i.d. atau 110 mg b.i.d.	15 mg per hari	5 mg b.i.d. (hanya untuk LFG >25 mL/menit) Pertimbangkan 2,5 mg b.i.d. [†]
LFG 15-29 (tidak menjalani dialisis)	Tidak ada data studi acak terkontrol [‡]	Tidak ada data studi acak terkontrol [§]	Tidak ada data studi acak terkontrol [§]	5 mg b.i.d. (hanya untuk LFG >25 mL/menit) Pertimbangkan 2,5 mg b.i.d. [†]
LFG <15 (menjalani dialisis)	Tidak ada data studi acak terkontrol [‡]	Tidak ada data studi acak terkontrol [§]	Tidak ada data studi acak terkontrol [§]	Tidak ada data studi acak terkontrol

b.i.d.: dua kali sehari, CHADS₂: Chronic Heart Failure, Hypertension, Age >75 , Diabetes Mellitus, and Prior Stroke or Transient Ischemic Attack score, LFG: laju filtrasi glomerulus, INR: international normalized ratio.

* Belum disetujui oleh Kesehatan Kanada.

[†] Pertimbangkan Apixaban 2,5 mg PO b.i.d bila LFG ≤ 25 mL/menit, terutama bila usia >80 atau berat badan <60 kg.

[‡] Warfarin dengan dosis yang disesuaikan sudah digunakan, akan tetapi data observasional mengenai keamanan pemakaian dan efikasi bertentangan.

[§] Studi model menunjukkan bahwa dabigatran 75 mg b.i.d. mungkin aman untuk digunakan pada pasien dengan LFG 15-29 mL/menit, akan tetapi hal ini belum divalidasi dalam kohor prospektif.

[¶] Tidak terdapat studi terpublikasi yang mendukung penggunaan dosis pada tingkat fungsi ginjal ini; keterangan pada produk menyatakan obat ini dikontraindikasikan pada tingkat fungsi ginjal ini.

Perbandingan Obat Antikoagulan Baru

Metaanalisis telah menunjukkan manfaat berbagai obat antikoagulan oral baru secara keseluruhan dalam pencegahan stroke dan tromboemboli sistemik.^{13, 14} Gomez-Outes dkk¹³ hanya mengikutsertakan penelitian yang membandingkan

Dabigatran, mendapatkan warfarin dan Ruff dkk¹⁴ Endoxaban menurunkan 0.73—0.91 ditentukan p <0.0001). antikoagula kejadian stroke kejadian p peningkat antikoagulan

Bagaimana Belum ter antikoagula antara me dilakukan meluangka sehingga d

Untuk itu masing-ma yang dapa membuat antikoagula melihat n dibanding network m obat. Meta antikoagula sistemik s intraktania baru ada dibanding penurunan yang pen penguatan

Dabigatran, Rivaroxaban dan Apixaban dalam metaanalisisnya dan tidak mendapatkan perbedaan bermakna antara obat antikoagulan oral baru dengan warfarin dalam hal pencegahan stroke non hemoragik dan emboli sistemik. Tetapi Ruff dkk¹⁴ dengan melibatkan penelitian terhadap ketiga obat di atas dan Endoxaban mendapatkan bahwa obat antikoagulan oral baru secara bermakna menurunkan kejadian stroke dan emboli sistemik sebanyak 19% (RR 0·81, 95% CI 0·73—0·91; $p < 0·0001$) dibandingkan warfarin. Penurunan tersebut terutama ditentukan oleh penurunan kejadian stroke hemoragik (RR 0·49, 95% CI 0·38—0·64; $p < 0·0001$). Dari metaanalisis ini dapat ditarik kesimpulan bahwa obat-obat antikoagulan oral baru memiliki profil risiko-manfaat yang baik yaitu menurunkan kejadian stroke, perdarahan intrakranial dan mortalitas secara signifikan dengan kejadian perdarahan mayor yang setara dengan warfarin. Akan tetapi terdapat peningkatan kejadian perdarahan gastrointestinal pada pemakaian obat-obat antikoagulan oral baru.

Bagaimana kita memilih obat antikoagulan oral yang sesuai dengan pasien kita? Belum tersedianya suatu perbandingan langsung antara berbagai jenis obat antikoagulan baru menyebabkan sulit menjawab pertanyaan mana yang terbaik di antara mereka? Perbandingan langsung seperti ini, menurut penulis belum akan dilakukan hingga 5-10 tahun ke depan. Dalam hal ini sebagai dokter, kita harus meluangkan waktu untuk mempelajari lebih baik masing-masing obat tersebut sehingga dapat memilih yang terbaik untuk individual pasien tertentu.

Untuk itu perlu melihat lebih detail tentang karakteristik pasien dan hasil dari masing-masing uji klinis mayor obat-obat antikoagulan yang tersedia. Ada dua cara yang dapat dilakukan untuk membantu membuat keputusan klinis yang tepat, yaitu membuat atau membaca mengenai perbandingan tidak langsung obat-obat antikoagulan oral atau membaca metaanalisis. Metaanalisis lebih ditujukan untuk melihat *net benefit* dari semua obat antikoagulan oral secara keseluruhan dibandingkan kontrol, sedangkan perbandingan tidak langsung atau disebut juga *network metaanalysis*¹⁵ terutama untuk melihat perbedaan antara masing-masing obat. Metaanalisis memperlihatkan bahwa manfaat lebih besar dari obat-obat antikoagulan oral dalam menurunkan kejadian segala jenis stroke dan emboli sistemik sebetulnya lebih ditentukan oleh berkurangnya kejadian perdarahan intrakranial. Dengan demikian manfaat sesungguhnya dari obat antikoagulan oral baru adalah kemampuannya dalam menurunkan perdarahan intrakranial dibandingkan dengan warfarin. Hal penting lain dari metaanalisis ini adalah bahwa penurunan kejadian perdarahan intra kranial lebih besar lagi pada kelompok pasien yang pencapaian TTR-nya lebih rendah dengan demikian memberikan suatu penguatan bukti pemakaian obat antikoagulan oral baru pada kelompok pasien

yang sulit mencapai level terapeutik memakai warfarin. Keleluasaan pemakaian obat antikoagulan oral baru pada berbagai subset pasien juga harus menjadi perhatian. Belum tersedianya antidotum obat-obat antikoagulan oral baru seyogyanya tidak membuat pemakaian obat-obat tersebut menurun karena bagaimanapun uji klinis membuktikan bahwa kejadian perdarahan lebih sedikit dan lebih ringan dengan pemakaian obat antikoagulan oral baru dibandingkan dengan warfarin.

Daftar Pustaka

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
2. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Lip GY, Mantovani LG, Turpie AG, van Eickels M, Misselwitz F, Rushton-Smith S, Kayani G, Wilkinson P, Verheugt FW. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8(5):e63479.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.
4. Nutescu EA. New understandings in stroke prevention in atrial fibrillation: review of guidelines and therapies. *the Accreditation Council for Pharmacy Education*. . 2011/09/10 ed; 2011.
5. Ogilvie IM, Newton N. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638-645.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.

saan pemakaian
a harus menjadi
ulan oral baru
nenurun karena
lebih sedikit dan
didingkan dengan

st S, Van Gelder
Alfieri O, Angelini
e A, Gorenek B,
ki P, Rutten FH.
sk Force for the
ty of Cardiology

aber SZ, Goto S,
van Eickels M,
rheugt FW. Risk
nosed with atrial
al, observational,
79.

ibotic therapy to
ation. *Ann Intern*

atrial fibrillation:
cil for Pharmacy

atrial fibrillation:

en J, Parekh A,
igs M, Xavier D,
CD, Wallentin L.
i. *N Engl J Med.*

7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
8. Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, Wong PC, Rendina AR, Luetgen JM, Knabb RM, He K, Xin B, Wexler RR, Lam PY. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H -pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem.* 2007;50(22):5339-5356.
9. Wong PC, Watson CA, Crain EJ. Arterial antithrombotic and bleeding time effects of apixaban, a direct factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy in rabbits. *J Thromb Haemost.* 2008;6(10):1736-1741.
10. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1263-1271.
11. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(1):74-81.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray J, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi H, Ansell J, Atar D, Avezum A. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
13. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis.* Vol 2013. 640723 ed: Hindawi Publishing Corporation; 2013:1-18.
14. 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 randomized trials. *The Lancet.* 2014;383(9921):955-962.
15. Harenberg J, Weiss C. Clinical trials with new oral anticoagulants. Additive value of indirect comparisons also named network meta-analyses. *Hamostaseologie.* 2013;33(1):62-70.