

Review

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) in nonvalvular atrial fibrillation – in-group comparison

Adam Piasecki ^{1*}

¹ Student's Scientific Group, 1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw

* Correspondence: adam1piasecki@gmail.com, tel.: +48 664774893

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is a major and widespread health problem. Its main and most threatening complication, ischemic stroke, is responsible for a great number of deaths and disability worldwide. This makes anticoagulation a priority in AF management. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are currently the most effective and safe option for patients with nonvalvular atrial fibrillation. Rivaroxaban, apixaban, edoxaban and dabigatran are non-inferior to warfarin in terms of stroke and systemic embolism prevention. However, warfarin use is associated with higher rates of major bleedings than any NOAC. Different drugs and mechanism of action among NOACs may result in differences in terms of efficacy and safety between them. This review aims to assess these differences by summarizing data available in online databases and European Society of Cardiology guidelines. There are major studies comparing each of NOACs to warfarin, however there is only limited data comparing apixaban, rivaroxaban and dabigatran directly. Both direct and indirect comparisons suggest that apixaban, rivaroxaban and dabigatran use is associated with similar reduction of stroke and systemic embolism risk. In terms of safety, anticoagulation with apixaban results in lower major bleeding risk relative to dabigatran and rivaroxaban.

Keywords: atrial fibrillation, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, anticoagulants

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

W leczeniu migotania przedsionków wyróżnia się trzy główne osie. Na optymalne postępowanie składa się leczenie antykoagulacyjne, leczenie kontrolujące objawy oraz optymalna kontrola chorób towarzyszących i czynników ryzyka [1]. Najgroźniejszym powikłaniem migotania przedsionków jest udar mózgu, któremu można skutecznie zapobiegać stosując odpowiednią terapię przeciwzakrzepową. Standardem przez wiele lat było stosowanie doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K (VKA – ang. *vitamin K antagonist*) – acenokumarolu lub warfaryny. Ograniczeniem stosowania VKA jest przede wszystkim wąski indeks terapeutyczny, który wymusza konieczność monitorowania leczenia poprzez wielokrotne oznaczenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR – ang. *international normalized ratio*). Skuteczność terapii antykoagulacyjnej przy użyciu VKA zależy w głównym stopniu od czasu, w którym INR jest utrzymywany w zakresie terapeutycznym [2]. Warunek ten bywa trudny do osiągnięcia między innymi z powodu interakcji VKA z pokarmem, innymi lekami oraz międzyosobniczej zmienności metabolizmu warfaryny [3]. Leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOAC – ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) charakteryzują się większą przewidywalnością efektu działania i z tego powodu wyparły VKA w wielu wskazaniach, w tym w zapobieganiu udarowi niedokrwiennemu mózgu w przebiegu migotania przedsionków. Są preferowane nad warfarynę u większości pacjentów, z wyjątkiem chorych z umiarkowaną-ciężką stenozą zastawki mitralnej oraz ze sztuczną zastawką serca. Obecnie dostępne są inhibitory czynnika Xa: rywaroksaban, apiksaban i edoksaban oraz inhibitor trombiny – dabigatran. Dostępność kilku leków o różnych mechanizmach działania może powodować trudności w wyborze leku optymalnego dla danego pacjenta. Najważniejszymi aspektami leczenia przeciwkrzepliwego jest jak największe zmniejszenie ryzyka udaru, przy jednocześnie jak najmniejszym wzroście ryzyka krwawienia. Celem poniższego artykułu jest podsumowanie obecnie dostępnej w tym zakresie wiedzy.

2. Doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K

NOAC dostępne obecnie w Polsce to rywaroksaban, apiksaban, edoksaban oraz dabigatran. Wszystkie z nich zarejestrowane są w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu, ale także w innych wskazaniach. Rywaroksaban oraz dabigatran dostały pozwolenie na obrót w Unii Europejskiej w 2008 roku, apiksaban w 2011 roku, natomiast edoksaban został zarejestrowany na terenie UE w 2015 roku [4-7].

Wspólną cechą wszystkich NOAC jest brak konieczności rutynowego monitorowania efektów leczenia. Przyjmowane są one w stałej, z góry ustalonej dawce, która w pewnych sytuacjach klinicznych może zostać zredukowana. Charakteryzują się one także brakiem poważnych interakcji z pokarmem oraz mniej licznymi interakcjami z innymi lekami, co poprawia komfort leczenia.

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Zaleca się przyjmowanie leku z posiłkiem, ponieważ poprawia to jego biodostępność. Metabolizmowi przy udziale CYP3A4 oraz CYP2J2 ulega około 2/3 dawki, natomiast 1/3 jest wydalana w postaci niezmienionej przez nerki. Metabolity w równych częściach są wydalone przez wątrobę i nerki. Zaobserwowano przedłużenie eliminacji u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz pacjentów z niewydolnością nerek. Z tego powodu stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy B i C według Childa-Pugh oraz klirensiem kreatyniny $< 15 \text{ ml/min}$. W migotaniu przedsionków stosowany jest raz dziennie w standardowej dawce 20 mg lub zredukowanej, 15 mg, przy klirensie kreatyniny w zakresie 15-49 ml/min [1, 4].

Apiksaban także jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Można przyjmować go niezależnie od posiłku. Około 25% dawki podlega metabolizmowi w wątrobie i jest wydalone z kałem, natomiast reszta dawki ulega eliminacji nerkowej. W migotaniu przedsionków stosowany jest dwa razy dziennie w dawce standardowej 5 mg lub zredukowanej 2,5 mg. Dawka zredukowana jest zalecana przy spełnieniu co najmniej dwóch z następujących warunków: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg, kreatynina w surowicy $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ [1, 5].

Edoksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim i odwracalnym inhibitorem czynnika Xa. Przyjmowanie z posiłkiem nie wpływa istotnie na jego biodostępność. Metabolizm przy udziale CYP3A4/5 dotyczy mniej niż 10% dawki. Edoksaban jest także substratem dla glikoproteiny P (P-gp). Drogą nerkową eliminowane jest około 35% dawki, pozostała część podlega wydaleniu z żółcią. W profilaktyce udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków jest stosowany raz dziennie w dawce 60 mg. Redukcja dawki jest zalecana w trzech przypadkach: upośledzenie funkcji nerek z klirensiem kreatyniny w zakresie 15-50 ml/min , masa ciała poniżej 60 kg oraz jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp takich jak cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna i ketokonazol. Zredukowana dawka wynosi 30 mg raz dziennie [7].

Dabigatran jest podawany w formie proleku, metabolizowanego do postaci aktywnej w osoczu oraz wątrobie. Jest on silnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny. Jego biodostępność nie zmienia się przy stosowaniu z posiłkiem. Wydalanie leku w 85% zachodzi przez nerki w postaci niezmienionej, natomiast 8% wydalone jest z kałem. Standardowa dawka wynosi 150 mg dwa razy dziennie. Dawka zredukowana (110 mg dwa razy dziennie) jest zalecana w przypadku pacjentów: w wieku ≥ 80 lat, stosujących jednocześnie werapamil lub ze zwiększonym ryzykiem krwawienia [1, 6].

4. NOAC w migotaniu przedsionków

Rywaroksaban pierwotnie został zarejestrowany do stosowania w celu zapobiegania zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej po zabiegach alopastyki stawu biodrowego oraz kolanowego [8, 9]. Badanie ROCKET AF to podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne, na podstawie którego w 2011 roku rozszerzono wskazania do zastosowania rywaroksabanu o profilaktykę udaru niedokrwiennego mózgu w przebiegu niezastawkowego migotania przedsionków. 14 264 pacjentów przydzielono do dwóch grup, z których jedna otrzymywała warfarynę, natomiast druga rywaroksaban w dobowej dawce 20 mg. Pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie udaru mózgu lub zatorowości w krążeniu systemowym. W badaniu wykazano

równoważną skuteczność rywaroksabanu i warfaryny w zapobieganiu wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (HR = 0,79; 95% CI 0,66-0,96; $p < 0,001$) natomiast istotnie niższe ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego oraz krwawienia prowadzącego do śmierci w grupie pacjentów otrzymujących rywaroksaban [10].

Skuteczność apiksabanu w porównaniu z warfaryną została oceniona w opublikowanym w 2011 badaniu ARISTOTLE. Wykazano w nim wyższość apiksabanu nad warfaryną w zapobieganiu udarowi mózgu lub zatorowości w krążeniu systemowym (HR = 0,79; 95% CI 0,66-0,95; $p = 0,01$), a także statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka poważnego krwawienia i zgonu niezależnie od przyczyny. Podsumowując, apiksaban lepiej chronił przed powikłaniami zatorowymi oraz zgonem, a także niósł ze sobą mniejsze ryzyko krwawienia [11].

Opublikowane w 2013 roku w *New England Journal of Medicine* badanie ENGAGE AF-TIMI 48 dotyczyło porównania edoksabanu z warfaryną. Edoksaban charakteryzował się nie gorszą skutecznością niż warfaryna w zapobieganiu pierwotnemu punktowi końcowemu (HR = 0,79; 97,5% CI 0,63-0,99; $p < 0,001$). Nie zaobserwowano także istotnych różnic w częstości występowania udaru niedokrwinnego mózgu. Z kolei częstość występowania udaru krwotocznego oraz poważnych krwawień była istotnie niższa dla edoksabanu niż warfaryny [12].

W 2009 roku opublikowano wyniki badania RE-LY porównującego użycie 110 mg oraz 150 mg dabigatranu dwa razy dziennie do standardowej terapii warfaryną. Pierwotny punkt końcowy określono jako udar lub zatorowość w krążeniu systemowym. Leczenie dabigatranem w dawce 110 mg okazało się nie mniej skuteczne niż leczenie warfaryną w zapobieganiu pierwotnemu punktowi końcowemu, natomiast dabigatran w dawce 150 mg wykazał się w tym kontekście większą skutecznością niż warfaryna. Jednocześnie stosowanie dabigatranu, niezależnie od dawki, wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia udaru krwotocznego. Co istotne, częstość poważnych krwawień nie różniła się istotnie między dabigatranem w dawce 150 mg a warfaryną, natomiast zastosowanie zredukowanej dawki dabigatranu wiązało się z mniejszą częstością tego zdarzenia (dabigatran 110 mg vs warfaryna – HR = 0,80; 95% CI 0,69-0,93; $p = 0,003$) [13].

Zdarzenie	Rywaroksaban vs warfaryna (ROCKET AF) HR (95%CI), p	Apiksaban vs warfaryna (ARISTOTLE) HR (95%CI), p	Edoksaban vs warfaryna (ENGAGE AF-TIMI 48) HR (95%CI), p	Dabigatran 150 mg vs warfaryna (RE-LY) HR (95% CI), p
Pierwotny punkt końcowy	0,79 (0,66-0,96), <0,001*	0,79 (0,66-0,95), 0,01	0,79 (0,63-0,99), < 0,001*§	0,66 (0,53-0,82), <0,001
Udar	0,85 (0,70-1,03), 0,092	0,79 (0,66-0,95), 0,01	0,88 (0,75-1,03), 0,11	0,70 (0,56-0,89), <0,001
Udar niedokrwien- ny lub niesklasyfikowany	0,94 (0,75-1,17), 0,581	0,92 (0,74-1,13), 0,42	1,00 (0,83-1,19), 0,97	0,76 (0,60-0,98), 0,03
Udar krwotoczny	0,59 (0,37-0,93), 0,024	0,51 (0,35-0,75), <0,001	0,54 (0,38-0,77), <0,001	0,26 (0,14-0,49), <0,001
Poważne krwawienie	1,04 (0,90-1,20), 0,58	0,69 (0,60-0,80), <0,001	0,80 (0,71-0,91), <0,001	0,93 (0,81-1,07), 0,31

Tabela 1. Wybrane zdarzenia poddane ocenie w badaniach ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 oraz RE-LY. Pierwotnym punktem końcowym w każdym badaniu było wystąpienie udaru lub zatorowości obwodowej. Każdy z badanych leków okazał się nie gorszy w zapobieganiu wystąpieniu pierwotnego punktu końcowego niż warfaryna, natomiast wyższość nad warfaryną prezentowały apiksaban i dabigatran [10-13].

* wartość p odnosi się do analizy typu non-inferiority

§ wykorzystano 97,5% CI

5. Obecne trendy w leczeniu przeciwkrzepliwym

Dane ogólnoswiatowe pokazują, że wprowadzenie NOAC jako alternatywy do VKA, spowodowało zmianę preferowanego sposobu rozpoczynania terapii antykoagulacyjnej. Opublikowana w 2017 roku praca, bazująca na danych z międzynarodowego rejestru GLORIA-AF, zebrala dane o 15 641 pacjentów, u których między 2011 a 2014 rokiem rozpoznano niezastawkowe migotanie przedsionków. 47,1% pacjentów pochodziło z Europy, 22,5% z Ameryki Północnej, 20,3% z Azji, 6% z Ameryki

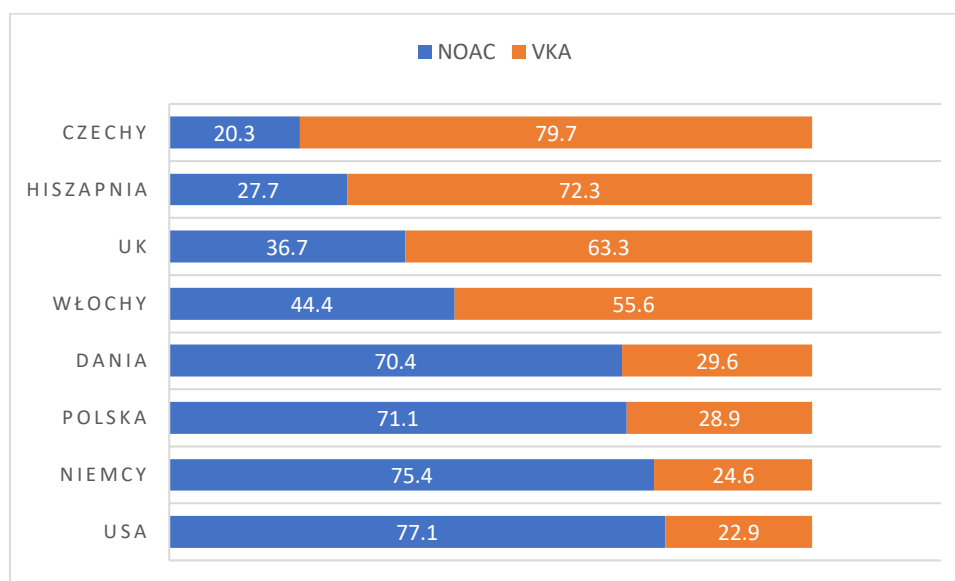
Łacińskiej i 4% z rejonu Bliskiego Wschodu oraz Afryki. 79,9% z nich otrzymało doustne antykoagulanty (47,6% NOAC oraz 32,3% VKA), 12,1% leki przeciwkrzepliwkowe, natomiast 7,8% nie otrzymało leczenia zapobiegającego udarom mózgu. W przypadku Europy oraz Ameryki Północnej ponad 50% pacjentów otrzymywało NOAC, co czyniło je lekami częściej stosowanymi niż VKA. Najczęściej stosowaną substancją z tej grupy był dabigatran. Inna sytuacja występowała jedynie w Azji, gdzie leki z grupy NOAC otrzymywało jedynie 27,7% pacjentów [14].

Dane z duńskiego rejestru leczenia przeciwkrzepliwego pokazują, że wśród pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, częściej stosowane są NOAC niż VKA (58,2% i 41,8%). Dane zebrane zostały w latach 2011-2015. Także w tym badaniu, najszerzej stosowany w całym okresie obserwacji był dabigatran (29,1%), następnie apiksaban (15,9%) i najrzadziej rywaroksaban (13,2%). Mimo to, częstość stosowania dabigatranu znacznie zmalała w latach 2014-2015. W grudniu 2015 roku najpopularniejszym antykoagulantem przy rozpoczynaniu terapii był apiksaban (41%), a kolejne pod względem częstości: rywaroksaban, VKA, dabigatran. W trakcie obserwacji wyraźnie zaznaczony był trend spadkowy w zastosowaniu VKA – w styczniu 2012 roku 59% pacjentów rozpoczynało terapię lekami z tej grupy, natomiast w grudniu 2015 było to zaledwie 24% [15].

Stosowany lek	Styczeń 2012	Grudzień 2015
VKA	59%	24%
Dabigatran	41%	6%
Apiksaban	-	41%
Rywaroksaban	-	29%

Tabela 2. Dane z duńskiego rejestru leczenia przeciwkrzepliwego w profilaktyce udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków. Tabela przedstawia procentowy udział danego leku w rozpoczynaniu terapii przeciwkrzepliwych w styczniu 2012 roku (początek badania) oraz grudniu 2015 roku (koniec badania). Dabigatran, jako pierwszy NOAC w tym wskazaniu, został zarejestrowany w Danii w sierpniu 2011 roku. W styczniu 2012 roku już ponad 40% nowych terapii było rozpoczynanych od stosowania tej substancji. Użycie dabigatranu zaczęło spadać w 2014 roku i pod koniec badania najpopularniejszym lekiem był apiksaban. Jednocześnie dalej spadało użycie VKA aż do poziomu 24% [15].

W Polsce także użycie leków z grupy NOAC jest znacznie częstsze niż VKA. Według danych z rejestru GARFIELD-AF, pomiędzy 2013 a 2016 rokiem, terapię przeciwkrzepliwą związaną z migotaniem przedsionków rozpoczynano od NOAC u 71,1% chorych, natomiast VKA otrzymywało 28,9%. Polska tym samym znajdowała się w czołówce państw, w których stosowanie NOAC jest najczęstszym wyborem w profilaktyce udaru w przebiegu migotania przedsionków [16].



Rysunek 1. Częstość rozpoczynana terapii przeciwkrzepliwych w migotaniu przedsionków od leków z grup NOAC oraz VKA w wybranych krajach w latach 2013-2016. Na podstawie rejestru GARFIELD-AF [16].

6. Skuteczność oraz bezpieczeństwo

Pierwsze dane porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo NOAC względem siebie pochodziły z analiz pośrednich. Mimo oczywistych ograniczeń wynikających z takiej metodologii, pewne wnioski mogą zostać wyciągnięte na podstawie badań odnoszących skuteczność i bezpieczeństwo NOAC do warfaryny. Takie pośrednie porównanie zostało opublikowane w 2012 roku. Bazowało ono na badaniach RE-LY (dabigatran vs warfaryna), ROCKET-AF (rywaroksaban vs warfaryna) oraz ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna). Na podstawie ich wyników przygotowano opracowanie statystyczne, które umożliwilo porównanie punktów końcowych pomiędzy poszczególnymi lekami z grupy NOAC. Warto odnotowania jest kilka wniosków. Wszystkie NOAC charakteryzowały się podobną skutecznością w zapobieganiu udarom niedokrwiennym. Nie wykazano także różnic w śmiertelności ogólnej w badanych grupach. Natomiast dane wskazywały na większą skłonność do poważnych krwawień u osób stosujących rywaroksaban w porównaniu do osób stosujących apiksaban lub dabigatran w dawce 150 mg. Autorzy zaznaczają, że dane z pośredniego porównania nie wskazują na przewagę któregoś z NOAC w zapobieganiu udarowi mózgu, natomiast apiksaban może charakteryzować się lepszym profilem bezpieczeństwa niż rywaroksaban czy dabigatran w dawce 150 mg. Efekt ten nie dotyczył dabigatranu w dawce 110 mg, ale kosztem nieco niższej skuteczności w zapobieganiu udarom niedokrwiennym [17].

Istnieją także badania bezpośrednio porównujące leki z grupy NOAC pod względem ich skuteczności oraz bezpieczeństwa w niezastawkowym migotaniu przedsionków. Ich wyniki wydają się być zbieżne z powyższymi obserwacjami. Jedna z takich prac ukazała się w 2016 roku. W sposób retrospektywny oceniono ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości w krążeniu systemowym oraz ryzyko poważnego krwawienia podczas stosowania apiksabanu, rywaroksabanu lub dabigatranu. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu nie różniło się istotnie dla żadnego leku. Wykazano natomiast, że zastosowanie apiksabanu wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia w porównaniu z dabigatranem (HR = 0,50; 95% CI 0,36-0,70; $p < 0,001$) oraz rywaroksabanem (HR = 0,39; 95% CI 0,28-0,54; $p < 0,001$). Rywaroksaban w porównaniu z dabigatranem także charakteryzował się większą częstością poważnych krwawień (HR = 1,30; 95% CI 1,10-1,53; $p < 0,01$) oraz krwawień wewnętrzczaszkowych (HR = 1,79; 95% CI 1,12-2,86; $p < 0,05$) [18].

7. Dyskusja

Dane z międzynarodowych rejestrów wyraźnie wskazują na upowszechnienie użycia NOAC jako pierwszego wyboru u większości pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, co jest zgodne z zaleceniami między innymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – ang. *European Society of Cardiology*). Przewaga zastosowania NOAC jest szczególnie wyraźna w Europie oraz Ameryce Południowej. Leki z tej grupy charakteryzują się nie gorszą skutecznością w zapobieganiu udarowi niedokrwiennemu mózgu niż warfaryna. Jednocześnie dane z randomizowanych badań klinicznych wskazują na ich lepszy profil bezpieczeństwa. Dodatkowym atutem jest także łatwość i mała uciążliwość stosowania w porównaniu do VKA. W Polsce pewne ograniczenie wciąż stanowi brak refundacji NOAC w profilaktyce udaru niedokrwiennego. Z tego powodu część pacjentów może preferować wielokrotnie tańszą terapię VKA.

W grupie leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K występują pewne różnice. Skuteczność apiksabanu, dabigatranu oraz rywaroksabanu w badaniach klinicznych jest porównywalna, natomiast posiadają one nieco inny profil bezpieczeństwa. Istnieją wyniki sugerujące, że apiksaban charakteryzuje się mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia niż rywaroksaban czy dabigatran. Z tego powodu może on być lepszym wyborem dla pacjentów z wyższym ryzykiem krwawienia, w tym pacjentów w podeszłym wieku. Europejskie wytyczne sugerują użycie apiksabanu w pełnej dawce lub dabigatranu w dawce zredukowanej u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Z kolei u osób z upośledzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) nie można zastosować dabigatranu, ale możliwe jest zastosowanie apiksabanu lub rywaroksabanu.

Różnice pomiędzy poszczególnymi lekami z grupy NOAC dotyczą więc przede wszystkim ryzyka krwawienia podczas ich stosowania, a także możliwości zastosowania w przypadku niewydolności nerek. Nie są one jednak na tyle istotne, żeby któryś z leków charakteryzował się wyraźnie lepszymi właściwościami niż pozostałe.

Wkład autorski: Konceptualizacja, A.P.; źródła, A.P.; tekst – zasadniczy tekst manuskryptu, A.P.

Konflikt Interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Odnosiniki literaturowe

1. Hindricks, G., 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. 42(5): p. 373-498.
2. Wan, Y., et al., Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008. 1(2): p. 84-91.
3. Johnson, J.A. and L.H. Cavallari, Warfarin pharmacogenetics. *Trends Cardiovasc Med*, 2015. 25(1): p. 33-41.
4. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf.
5. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Eliquis. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elixis-epar-product-information_en.pdf.
6. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pradaxa. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf.
7. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lixiana. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf.
8. Eriksson, B.I., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008. 358(26): p. 2765-75.
9. Lassen, M.R., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008. 358(26): p. 2776-86.
10. Patel, M.R., et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011. 365(10): p. 883-91.
11. Granger, C.B., et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011. 365(11): p. 981-92.
12. Giugliano, R.P., et al., Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013. 369(22): p. 2093-104.
13. Connolly, S.J., et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 361(12): p. 1139-51.
14. Huisman, M.V., et al., The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 69(7): p. 777-785.
15. Staerk, L., et al., Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011-2015 in Denmark. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 31477.
16. Haas, S., et al., Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF. *Am Heart J*, 2019. 213: p. 35-46.
17. Mantha, S. and J. Ansell, An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost*, 2012. 108(3): p. 476-84.
18. Noseworthy, P.A., et al., Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest*, 2016. 150(6): p. 1302-1312.