

*Aktuelne teme /  
Current topics*

KOMPARATIVNA ANALIZA  
KARAKTERISTIKA NOAK-a KROZ  
NAJVAŽNIJE KLINIČKE STUDIJE I  
PODATKE IZ SVAKODNEVNE KLINIČKE  
PRAKSE

*COMPARATIVE ANALYSIS OF NOACS'  
CHARACTERISTICS: THE MOST  
IMPORTANT CLINICAL STUDIES AND  
DATA FROM EVERYDAY  
CLINICAL PRACTICE*

*Correspondence to*

**Milena S. Pandrc,**

MD; Department of Cardiology and  
Urgent Internal Medicine,  
Military Medical Academy,  
Crnotravska 17, 11000 Belgrade, Serbia;  
phone number: +381-64-291-6310  
email address: pandrcmilena@yahoo.com

Milena S. Pandrc<sup>1</sup>, Danijela Vraneš<sup>1</sup>, Vanja Kostovski<sup>2</sup>,  
Nenad Zornić<sup>3</sup>, Zlatko Perišić<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika za kardiologiju i urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, Beograd

<sup>2</sup> Klinika za grudnu i kardijalnu hirurgiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

<sup>3</sup> Odeljenje anesteziologije, Medicinski fakultet, Kragujevac

<sup>4</sup> Odeljenje opšte i digestivne hirurgije, Urgentni Centar, Klinički Centar Srbije, Beograd

*Ključne reči*

varfarin, novi antikoagulantni lekovi,  
dabigatran eteksilat

*Key words*

warfarin, new anticoagulant drugs, dabigatran etexilate

*Sažetak*

Prilikom uvođenja antikoagulantne terapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi se javilo nekoliko otežavajućih okolnosti, a koje se odnose na merenje nivoa antikoagulacije. Imajući u vidu da FVII ima zanemarljiv efekat na nastanak trombina, koji je uglavnom determinisan faktorima II i X, te da je protrombinsko vreme (PT) produženo prilikom smanjenja koncentracije u plazmi svakog od vitamin K zavisnih faktora koagulacije (FII, VII i X) javila se potreba za savremenijim i preciznijim testovima, kojim bi se prevazišao tzv. antikoagulacioni varijabilitet. Prethodno navedene nedostatke VKAs u celini prevazilaze novi antikoagulantni lekovi podeljeni u dve grupe: oralni direktni inhibitori trombina i oralni inhibitori faktora Xa. Optimizovani ishod lečenja antikoagulansom se definiše kao prevencija ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara uz minimalan rizik za nastanak krvarenja. Rezultati studija ukazuju da NOAC-i kod pacijenata sa AF u poređenju sa varfarinom pokazuju povoljan profil bezbednosti (intrakranijalna hemoragija, velika krvavljenja, gastrointestinalno krvavljenje) i efikasnosti (moždani udar, sistemski embolizam, sveukupni mortalitet). Dabigatran je prvi odobreni NOAK koji je promenio dosadašnju paradigmu u antikoagulantnom lečenju. Brojne analize iz svakodnevne kliničke prakse konzistentno pokazuju bolji sigurnosni profil dabigatrana u poređenju sa VKA. Javljanje velikih krvavljenja je u 83% analiza bilo značajno manje u pacijenata lečenih dabigatran eteksilatom u poređenju sa VKA. Devet analiza na više od 210 000 pacijenata su pokazali da je u 78% analiza javljanje velikih krvarenja značajno manje u lečenih dabigatranom u poređenju sa lečenim rivaroksabanom. 11 analiza na više od 170 000 pacijenata su pokazala da su velika krvarenja u lečenih dabigatranom u poređenju sa apikasabanom bila slična u 82% analiza. Podaci iz svakodnevne kliničke prakse pokazuju da je rivaroxaban poednako bezbedan kao VKA, dok je bezbednost dabigatrana za ICH bolja nego kod rivaroksabana

### *Antikoagulantna terapija kroz istoriju*

Prilikom uvođenja antikoagulantne terapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi se javilo nekoliko otežavajućih okolnosti, a koje se odnose na merenje nivoa antikoagulacije. Počevši od 1954. godine, antagonisti vitamina K u narednih 65 godina nisu imali konkurenciju sve do skora, bez obzira na značajnu inter i intraindividualnu varijabilnost, potrebu za regularnim monitoringom stepena antikoagulacije, uz postojanje značajnih interakcija sa hranom i lekovima.

Imajući u vidu da FVII ima zanemarljiv efekat na nastanak trombina, koji je uglavnom determinisan faktorima II i X, te da je protrombinsko vreme (PT) produženo prilikom smanjenja koncentracije u plazmi svakog od vitamin K zavisnih faktora koagulacije (FII, VII i X) javila se potreba za savremenijim i preciznijim testovima, kojim bi se prevazišao tzv. anti-protrombinski efekat. To se postiže određivanjem tzv. Fiix-protrombinskog vremena (PT) koje ilustruje serumsku koncentraciju F II i X. Prethodno navedene nedostatke VKAs u celini prevazilaze novi antikoagulantni lekovi podeljeni u dve grupe: oralni direktni inhibitori trombina i oralni inhibitori faktora Xa (1-2).

Ključna razmatranja pri izboru oralne antikoagulantne terapije se odnose na:

1. Rizik od krvarenja;
2. Rizik od moždanog udara;
3. Karakteristike pacijenata i komorbiditeti;
4. Preference pacijenata;
5. Odgovarajući OAK u cilju optimizacije ishoda;
6. Konkomitantna terapija;
7. Stil života pacijenata;
8. Dostupnost reverzibilnog agensa;
9. Dugotrajna bezbednost i efikasnost.

Optimizovani ishod lečenja antikoagulantom se definiše kao prevencija ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara uz minimalan rizik za nastanak krvarenja (3-4)

Studija preseka sa oko 440 pacijenata na OAK terapiji podvlači činjenicu da pacijenti sa AF smatraju prevenciju moždanog udara najvažnijim faktorom, a odmah potom i bezbednost leka (5).

NOAC-i su, u poređenju sa varfarinom, pokazali povoljan profil bezbednosti i efikasnosti. Ovde je potrebno naglasiti da direktno poređenje NOAK-a nije rađeno (6-12).

Četri pivotalne studije su uključile preko 71,000 pacijenata u prevenciji moždanog udara kod pacijenata sa AF. U RE-LY i ENGAGE AF-TIMI 48 dve doze dabigatrana i edoksabana su randomizovane i poređene sa varfarinom (6-7, 12, 13). U ROCKET AF i ARISTOTLE studiji redukovane doze rivaroksabana i apiksabana korišćene su za specijalne grupe pacijenata (9-11). Rezultati studija ukazuju da NOAC-i kod pacijenata sa AF u poređenju sa varfarinom pokazuju povoljan profil bezbednosti (intrakranijalna hemoragija, velika krvavljenja, gastrointestinalno krvavljenje) i efikasnosti (moždani udar, sistemski embolizam, sveukupni mortalitet) (6-13).

### *NOAC-i kao nova paradigma u antikoagulantnoj terapiji*

Dabigatran je prvi odobreni NOAK koji je promenio dosadašnju paradigmu u antikoagulantnom lečenju. RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation

therapy) studija koja je obuhvatila 18 113 bolesnika upoređivala efekat varfarina i dve različite doze dabigatrana od 110 mg i 150 mg dvaput dnevno (6-7, 13).

Rezultati studije su pokazali da je dabigatran od 110 mg korišćen dvaput dnevno jednako efikasan kao varfarin u prevenciji moždanog udara i sistemskog embolizma, uz 20% manju incidenciju većih krvarenja. Sa druge strane dabigatran se u dozi od 150 mg dva puta dnevno pokazao superiornijim od varfarina za čak 35%, redukujući učestalost moždanog udara i tromboembolizma, bez obzira na procenjen rizik moždanog udara u bolesnika prema tzv. CHADS2 skali, uz istu učestalost većih krvarenja (6-7, 13-14).

2011. su publikovane subanalize RELY studije koje predstavljaju komparativnu analizu efikasnosti i bezbednosti dabigatran eteksilata i varfarina u odnosu na različitu populaciju (starostna dob, komorbiditete, komedikaciju, adherencu) i različite ishode, kao i različita kardiološka stanja uključujući i post-PCI terapiju u lečenju pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. (RE-DUAL PCI) (15-18).

Nakon završene faze III ispitivanja i dobijenog odobrenja, započinje propisivanje leka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Analize podataka iz svakodnevne kliničke prakse pružaju dodatni uvid nadopunjujući podatke iz randomizovanih kliničkih studija.

### *Randomizovane kliničke studije i analize podataka iz svakodnevne kliničke prakse u proceni efikasnosti i bezbednosti novih antikoagulantnih lekova*

Randomizovane kliničke studije su utemeljile povoljan sigurnosni profil dabigatrana u poređenju sa varfarinom. Takođe, zabeležen je bolji bezbednosni profil u poređenju sa rivaroksabanom, sličan apiksabanu. Jedna od značajniji prospektivnih studija iz svakodnevne kliničke prakse sumirana je u GLORIA-AF registru, koji nastavlja da potvrđuje bezbednosni profili dabigatrana u rutinskoj praksi. Značajan zaključak dobijen analizom prikupljenih podataka ističe da uprkos različitoj geografskoj distribuciji, nije uzimanje antikoagulantne terapije (varfarin, NOAK) bilo niže u pacijenata sa nevalvularnom AF  $\geq$  85 godina u poređenju sa mlađim pacijentima. U slučajevima klada je HASBLED bio visok ( $\geq$ 3), 1 od tri pacijenta je dobijao antitrombotičnu terapiju. Zasnivano na prethodno navedenom može se reći da odmaklo životno doba, kao ni visok HASBLED ne bi trebalo da budu apsolutna kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju (19).

Druga faza GLORIA-AF se odnosi na dvogodišnje praćenje oko 3000 pacijenata sa NVAF uključeni u registar, a koji su koristili dabigatran eteksilat u bar jednoj dnevnoj dozi. Posle 2 godine, zabeležena je dobra komplijansa na dabigatranu eteksilatu (85% pacijenata je uzimalo Dabigatran). Registrovana je smanjena incidenca ishemijskog moždanog udara, infarkta miokarda, velikih krvavljenja u rutinskoj praksi, čime je potvrđen prethodno registrovan poželjan trend kada je u pitanju efikasnost i bezbednost dabigatran eteksilata (19).

2015. Graham i saradnici publikuju propensity score analizu koja je obuhvatila oko 400 000 pacijenata sa NVAF. Praćeni su ishodi koji se odnose na efikasnost i bezbednost (CVI, ICH, velika ekstrakranijalna krvavljenja, ukupan mortalitet) VKA u poređenju sa NOAC-ima kao i NOAK-a međusobno. Među mešovanim pacijentima lečenim stan-

dardnim dozama NOAK-a za NVAF i lečenim warfarinom, lečenje dabigatranom, rivaroksabanom i apiksabanom je bilo udruženo sa poželjnijim profilom kada je u pitanju odnos korist-šteta nego lečenje varfarinom. U ovoj opservacionoj studiji je zabeležena znatno manja učestalost tromboembolizma, ICH i niži sveukupni mortalitet u grupi lečenih NOAC-ima. Kada je vršeno poređenje NOAK-a međusobno, zaključeno je da ovaj odnos povoljniji u lečenih dabigatranom i apiksabanom, u poređenju sa rivaroksabanom. Pokazano je da dabigatran nosi značajno manji rizik za nastanak ekstrakranijalnih krvarenja i ICH u poređenju sa rivaroksabanom, te da ima značajno manju incidencu ICH nego bilo koji drugi OAK (20).

NAXOS je opservaciona retrospektivna kohortna studija koja ilustruje rutinsku kliničku praksu. Uključila je podatke dobijene iz baze podataka Francuskog nacionalnog zdravstvenog osiguranja. Studijsku grupu je sačinjavalo 8 kohorti pacijenata sa NVAF, podeljeni u dve grupe (ranije lečeni antikoagulansom i nelečeni) u periodu 2014.-2016. Praćeni su efikasnosti (incidencu moždanog udara i sistemskog tromboembolizma) i bezbednost (major (značajna) krvavljenja) i upoređivani između apiksabana i alternativnih komparatora (varfarin, drugi NOACI). Rezultati NAXOS studije konzistentni su sa rezultatima ARISTOTLE studije u pogledu bezbednosti i efikasnosti apiksabana u odnosu na VKA (9, 21). Podaci iz realne kliničke prakse ističu niži mortalitet u grupi lečenih apiksabanom u poređenju sa VKA. Između 42% i 65% od ukupnog broja pacijenata je tretirano standardnim dozama NOAK-a. Analiza grupe lečene standardnim dozama NOAK-a ističe superiornost apiksabana u pogledu sva tri primarna ishoda u poređenju sa VKA, kao i superiornost u pogledu bezbednosti u poređenju sa rivaroksabanom, uz komparabilan bezbedonosni profil sa dabigatranom. Jedan od važnih zaključaka ove studije je da je u rutinskoj kliničkoj praksi najmanje 1/3 pacijenata na NOAC-ima subdozirana (21).

#### *Dabigatran-eteksilat i alternativni komparatori*

U svetlu prethodno rečenog je i nesumnjiva prednost dabigatran eteksilata u odnosu na druge NOAK-e koja se ogleda u činjenici da su obe doze dabigatrana testirane u velikoj populaciji pacijenata različite starostne dob, komorbiditeta, komedikacije, adherence te u različitim kardiološkim stanjima sa konzistentnim rezultatima u pogledu efikasnosti i bezbednosti. Redukovane doze za registrivane anti Xa inhibitore su testirane u ograničenim, usko specifičnim populacijama pacijenata (9, 12-13, 22).

Prospektivna danska studija koja je uključila ukupno 55 644 pacijenata prosečne starosti 73.9 godina je analizirala efikasnost i bezbednost niskih doza NOAK-a u poređenju sa varfarinom (23). Primarni ishod ove propensity match analize je bila efikasnost koja se odnosila na prevenciju ishemijskog moždanog udara i sistemskog tromboembolizma, a sekundarni ishod sveukupno krvavljenje (intra i ekstrakranijalno). Na osnovu analize studijskih podataka, zaključeno je da je niska doza dabigatran eteksilata je jednako efikasna kao varfarin a smanjuje učestalost krvavljenja za 20% (konzistentno sa RE-LY studijom). Efikasnost dabigatrana i rivaroksabana je zadovoljavajuća, potentniji su u odnosu na apiksaban. Učestalost krvavljenja je bila značajno niža za dabigatran u poređenju sa varfarinom, ali ne značajno

različita za apiksaban i rivaroksaban u poređenju sa varfarinom (6-7, 13, 23).

Prospektivna analiza kohorte od 70 585 pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom iz 2 američka registra opšte prakse je potvrdila rezultate RE-LY studije u svakodnevnoj kliničkoj praksi kada je u pitanju efikasnost i bezbednost niže doze dabigatrana, koja je testirana na velikom broju različitih ispitanika, sa različitim komorbiditetima i komedikacijom (6-7, 13, 24).

Podaci iz svakodnevne kliničke prakse, uključujući i podatke FDA (Food and Drug administrations) i CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services), konzistentni su sa prethodno navedenim studijama, kada je u pitanju bezbednost i efikasnost dabigatran eteksilata. Brojne analize iz kliničke prakse pokazuju da dabigatran ima konzistentan i povoljan profil bezbednosti, povoljniji od VKA i rivaroksabana, a sličan apiksabanu (13, 18, 20).

Imajući u vidu da pacijenti do 75 godina starosti čine oko 60% ukupne populacije pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, na osnovu svega prethodno iznetog, može se zaključiti da je dabigatran eteksilat u punoj dozi dva puta dnevno najoptimalniji za tu starosnu populaciju (9-10, 12-13, 16, 25-27). To je potvrđeno do sada sprovedenim randomizovanim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama, kao i savremenim registrima podataka iz svakodnevne kliničke prakse (9-10, 12-13, 16, 25-29).

Dabigatran eteksilat u dozi od 150 mg je pokazao superiornost u pogledu bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata mlađih od 75 godina. Superiornost u pogledu bezbednosti za dabigatran eteksilat u dozi od 150 mg dva puta dnevno u poređenju sa varfarinom odnosi se na velika krvarenja među kojima su intrakranijalne hemoragije (IKH), ali ne i velika gastrointestinalna krvavljenja (6-7, 13, 16, 30-31).

Ako se analiziraju podaci dobijeni iz RELY studije, jasno se može zaključiti da je profil leka dabigatran eteksilata u punoj dozi (150 mg 2 puta dnevno) superioran u odnosu na varfarin u svim segmentima bezbednosti (sve vrste krvarenja) i efikasnosti (moždani udar/sistemska embolija i mortalitet) (6-7, 13, 16).

Rizik od IKH kao najteže komplikacije bio je najniži u pacijenata lečenih dabigatran eteksilatom (32).

Ako ovo stavimo u perspektivu zajedno sa rezultatima ARISTOTLE studije i indirektno poredimo sa apiksabanom vidi se da je profil dabigatran eteksilata u punoj dozi (dva puta 150mg), povoljniji za pacijente starosti između 65 i 75 godina, a znatno povoljniji za pacijente mlađe od 65 godina (6-7, 9, 13, 16, 27, 33).

ANNEXA-4 studija je obuhvatila 67 pacijenata prosečne starosti 77 godina, sa značajnim kardiovaskularnim komorbiditetima, koji su imali akutno veliko krvavljenje povezano sa uzimanjem inhibitora faktora Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, il enoxaparin), najčešće lokalizovano u gastrointestinalnom traktu ili intrakranijalno. Davanje bolusa i infuzije andexanet-alfa andexanet rezultiralo je u redukciji aktivnosti FXa (posle 4h: 30-39% redukcija aktivnosti FXa; posle 12h: 79% uspešna hemostaza). Podaci dobijeni u Annexa-4 ispitivanju ističu da je bezbednost apiksabana je najmanje izražena za IKH (34).

Ako analiziramo podatke dobijene za pacijente mlađe od 75 godina u RE-LY studiji lečene dabigatran eteksilatom i

indirektno uporedimo rezultate sa rezultatima iz ROCKET AF studije vidi se da je profil dabigatrana eteksilata u punoj dozi dva puta dnevno daleko povoljniji u odnosu na rivaroksaban, naročito ako u obzir uzmemo 50% više gastrointestinalnih krvavljena u pacijenata lečenih rivaroksabanom (6-7, 10, 16, 25, 35)

#### *Dabigatran eteksilat – efikasnost i bezbednost*

Dabigatran je jedini nama dostupan NOAK sa dve podjednako ispitane doze 150 mg i 110 mg što nam omogućava da terapiju odredimo prema individualnim karakteristikama pacijenata. Podaci iz kliničkih studija potvrđuju povoljan profil bezbednosti dabigatrana (6-7, 10, 16). Adekvatno doziranje dabigatrana omogućava nam sigurnost da velikom broju pacijenata uvedemo OAK terapiju uzimajuću u obzir sve faktore rizika.

Profil bezbednosti dabigatrana je u svakodnevnoj kliničkoj praksi evaluiran i potvrđen u odnosu na različite kriterijume: starost, rasna pripadnost, komorbiditeti, komedikacija, adherence, alternativni komparatori (VKA, rivaroksaban ili apiksaban), različiti ishodi i okruženje, u različitim delovima sveta (USA, Danska, Francuska, Tajvan), od

različitih sponzora (FDA/CMS, NOAK kompanije, akademski centri). Selektovane studije na oko 400 000 pacijenata, sponzorisane bilo od strane Beringera, bilo od strane drugih farmaceutskih kuća koje proizvode NOAK-e, FDA, nezavisnih akademskih centara ili zasnovane na podacima osiguravajućih kuća govore u prilog konzistentno boljem bezbedonosnom profilu dabigatrana u poređenju sa varfarinom. Brojne analize iz svakodnevne kliničke prakse konzistentno pokazuju bolji sigurnosni profil dabigatrana u poređenju sa VKA. Javljanje velikih krvavljena je u 83% analiza bilo značajno manje u pacijenata lečenih dabigatran eteksilatom u poređenju sa VKA. Devet analiza na više od 210 000 pacijenata su pokazali da je u 78% analiza javljanje velikih krvarenja značajno manje u lečenih dabigatranom u poređenju sa lečenim rivaroksaban. 11 analiza na više od 170 000 pacijenata su pokazala da su velika krvarenja u lečenih dabigatranom u poređenju sa apikasabanom bila slična u 82% analiza. Podaci iz svakodnevne kliničke prakse pokazuju da je rivaroxaban podjednako bezbedan kao VKA, dok je bezbednost dabigatrana za ICH bolja nego kod rivaroksabana (8, 20, 36-40).

#### *Abstract*

During the introduction of anticoagulant therapy into clinical practice, several aggravating circumstances have arisen, which relate to the measurement of anticoagulation levels. Given that FVII has a negligible effect on thrombin formation, which is mainly determined by factors II and X, and that prothrombin time (PT) is prolonged when the plasma concentration of each of the vitamin K-dependent coagulation factors (mostly FII, VII and X) decreases there is a need for more modern and precise tests, which would overcome the so-called anticoagulant variability. The aforementioned deficiencies of VKAs are generally overcome by new anticoagulant drugs divided into two groups: oral direct thrombin inhibitors and oral factor Xa inhibitors. Optimized anticoagulant treatment outcome is defined as the prevention of ischemic and hemorrhagic stroke with minimal risk of bleeding. The results of the study indicate that NOACs in patients with AF show a favorable safety profile (intracranial hemorrhage, major bleeding, gastrointestinal bleeding) and efficacy (stroke, systemic embolism, overall mortality) compared to warfarin. Dabigatran is the first approved NOAK that changed the current paradigm in anticoagulant treatment. Numerous analyzes from everyday clinical practice consistently show a better safety profile of dabigatran compared to VKA. The occurrence of major bleeding was significantly lower in 83% of analyzes in patients treated with dabigatran etexilate compared with VKA. Nine analyzes with more than 210,000 patients showed that in 78% of the analyzes, the occurrence of major bleeding was significantly lower in dabigatran-treated compared with rivaroxaban-treated. Eleven analyzes with more than 170,000 patients showed that major bleeding in dabigatran-treated patients was similar to apixaban in 82% of the analyzes. Data from everyday clinical practice show that rivaroxaban is as safe as VKA, while the safety of dabigatran for ICH is better than that of rivaroxaban.

#### **LITERATURA**

1. Jonsson PI, Letertre L, Juliusson SJ, Gudmundsdottir BR, Francis CW, Onundarson PT. During warfarin induction, the Fiix-prothrombin time reflects the anticoagulation level better than the standard prothrombin time. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):131-139.
2. Khoo CW, Tay KH, Shantsila E, Lip GY. Novel oral anticoagulants. *Int J Clin Pract.* 2009;63(4):630-641.
3. Capranzano P, Micciché E, D'Urso L, Privitera F, Tamburino C. Personalizing oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(8):959-973.

4. Cairns JA. Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Can J Cardiol.* 2013;29(10):1165-1172.
5. Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GYH. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: Results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol.* 2018;41(6):855-861
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1875-1876.

7. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1464-1465. Clemens A et al. *Am J Cardiol* 2014;
8. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):933-942.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92.

10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
11. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2271-2281.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
14. Meinerz T, Nitschmann S. Warfarin or dabigatran in patients with atrial fibrillation. RE-LY study (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy). *Internist (Berl)*. 2011;52(4):462-465.
15. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):660-670.
16. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-2372.
17. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):1-11.
18. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-1524.
19. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ et al.; GLORIA-AF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018; 198:55-63.
20. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596-604.
21. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke*. 2020;51(7):2066-2075
22. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-2394.
23. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen BT. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356: j510.
24. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real-world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018;362: k2505.
25. Nessel C, Mahaffey K, Piccini J, Pan G, Patel M, Becker R. Incidence and Outcomes of Gastrointestinal Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. *Chest* 2012; 142(4): Supp 84A.
26. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-146.
27. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864-1872.
28. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ et al.; GLORIA-AF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018; 198:55-63.
29. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S. 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.
30. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103:1015-1023.
31. Voukalis C, Lip GYH. Oral anticoagulation for elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: recent insights from randomised trials and the 'real world'. *Heart*. 2017; 103:977-978.
32. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1486-90.
33. Pfizer Canada Inc /Bristol-Myers Squibb Canada. Elixium (Apixaban) Product Monograph Revised June 16, 2016.
34. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-1141.
35. Clemens A, Strack A, Noack H, Konstantinides S, Brueckmann M, Lip GY. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med*. 2014;46(8):672-678.
36. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):968-978.
37. Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1745-1754.
38. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(11):1236-1244.
39. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120(10):1813-1819.
40. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):37-47.

■ The paper was received / Rad primljen: 05.07.2020.  
Accepted / Rad prihvaćen: 26.07.2020.