

Nová antitrombotika

MUDr. Petr Kessler

Odd. hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

V tepenném řečišti se jako antitrombotika uplatňují především protideštičkové léky, nejčastěji acetylsalicylová kyselina a clopidogrel, které jsou u rizikových pacientů podávány často v kombinaci. V profylaxi tromboembolické nemoci (TEN) jsou používány dominantně nízkomolekulární hepariny. Novými léky, schválenými zatím pro použití jako profylaxe TEN po náhradě kyčelního a kolenního kloubu jsou dabigatran a rivaroxaban. Jejich výhodou je možnost perorálního podávání, široké terapeutické okno, tedy žádná nutnost laboratorního monitorování, nevýhodou je nepřítomnost antidota. Interakce s jinými léky nejsou časté, ale je nutno se s jejich rizikem seznámit, protože mohou být potenciálně nebezpečné. Oba léky jsou i perspektivní alternativou warfarinu v léčbě TEN a v profylaxi trombotických příhod u pacientů s nerevmatickou fibrilací síní, v těchto indikacích však dosud nejsou v ČR schváleny.

Klíčová slova: dabigatran, rivaroxaban, tromboprofylaxe.

Novel antithrombotic drugs

Antithrombotic drugs used in the arterial bed are mainly represented by antiplatelet agents, most commonly acetylsalicylic acid and clopidogrel, which are often administered in combination in at-risk patients. In the prophylaxis of thromboembolic disease (TED), low-molecular-weight heparins are predominantly used. Dabigatran and rivaroxaban are novel agents so far approved to be used as prophylaxis of TED following hip and knee replacement. Their advantages include the possibility of oral administration, a wide therapeutic window and, thus, no need for laboratory monitoring; the absence of an antidote is a limitation. Interactions with other drugs are not common but one has to be familiar with their risk as they may be potentially hazardous. Both drugs are also a perspective alternative to warfarin in the treatment of TED and the prophylaxis of thrombotic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation; however, they have not yet been approved for these indications in the Czech Republic.

Key words: dabigatran, rivaroxaban, thromboprophylaxis.

Med. praxi 2011; 8(4): 160–162

Trombóza je v civilizovaném světě významnou příčinou morbidit a mortality. Stále platí, že základními mechanismy vzniku trombózy jsou porucha cévní stěny (především ruptura ateromatózního plátu v tepnách, endoteliální dysfunkce jako reakce na řadu dlouhodobě i krátkodobě působících vlivů, umělé povrchy), stáza krve (v srdečních síních při fibrilaci síní a v žilním řečišti při imobilizaci, dlouhém stání nebo při refluxu) a zvýšená krevní srážlivost, vyvolaná řadou vrozených i získaných příčin.

Rozvoj aterosklerózy jsme schopni ovlivnit omezením rizikového chování (kouření) a medikamentózní intervencí dalších rizikových faktorů (hypertenze, dyslipidemie). Endoteliální dysfunkci jsme zatím schopni ovlivnit jen minimálně. Stázu krve v srdečních síních jsme schopni ovlivnit u některých pacientů např. kardioverzí, stázu krve v žilách dolních končetin je možno omezit především mechanickými zásahy (kompresivní punčochy, intermitentní pneumatická komprese, operace varixů). Základní cestu, kterou můžeme riziko trombózy snížit, představují léky zasahující do systému krevního srážení – antitrombotika. Tyto léky, pokud jsou správně indikované, jsou schopny nejen upravit zvýšenou krevní srážlivost, ale i významně snížit riziko trombózy

vyvolané primárně poruchou cévní stěny nebo stázou krve.

V tepenném řečišti se uplatňují s ohledem na významnou roli krevních destiček v patogenezi trombózy protideštičkové léky. Nejdéle používaným protideštičkovým lékem je acetylsalicylová kyselina (ASA), která působí jako ireverzibilní inhibitor cyklooxygenázy, která katalyzuje první krok syntézy tromboxanu (1). Pro klinickou praxi je zásadně důležitá znalost interakce ASA s nesteroidními antirevmatiky (NSAID), která s ASA kompetují o vazebné místo na cyklooxygenáze (2). Tato interakce je významná především při užívání ibuprofenu a naproxenu, méně významná je při současném užívání diclofenacu a je prokázáno, že správné načasování – podání ASA hodinu před podáním NSAID může této interakci předejít (2).

Staronovým protideštičkovým lékem je dipyridamol, který má indikaci omezenou na sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody v kombinaci s ASA (3).

K novějším protideštičkovým lékům patří thienopyridiny, ke kterým řadíme ticlopidin, clopidogrel a prasugrel. Tyto léky se vážají na trombocytární P2Y receptor a inhibují tak ADP indukovanou agregaci (4). Nevýhodou clo-

pidogrelu je geneticky podmíněná variabilita účinku. Clopidogrel je totiž prodrug, aktivován je v játrech prostřednictvím cytochromů p450 3A4 a 2C19 a nízká účinnost těchto enzymů vede k menší laboratorní i klinické účinnosti léčby (5, 6). Laboratorně je možno efekt clopidogrelu ověřit např. s použitím přístroje PFA 100 (7) a nedostatečnou účinností je většinou možno překonat zvýšením dávky clopidogrelu. Perspektivním antitrombotikem z této skupiny se jeví prasugrel, který je aktivován enzymy ve střevní stěně (8), má rychlý nástup účinku, malou interindividuální variabilitu účinku a minimální riziko lékových interakcí (9, 10). U pacientů nad 75 let a u pacientů po CMP je však jeho užívání provázeno zvýšeným výskytem krvácivých komplikací.

Sdělení pro terénní praxi: Základním protideštičkovým lékem je stále ASA. V případě souběžné léčby s NSAID je třeba podat nejdříve ASA a teprve za hodinu NSAID. U pacientů léčených protideštičkovými léky je vhodné konzultovat přípravu k invazivnímu výkonu s hematologickým pracovištěm.

V patogenezi trombózy v žilním řečišti hraje trombocyty významně menší roli a protideštičkové léky zde vykazují podstatně menší protektivní efekt, takže podle současných doporučení

nemají být v profylaxi tromboembolické nemoci (TEN) používány (11). Základními léky používanými dosud v profylaxi a léčbě TEN jsou nízkomolekulární hepariny (LMWH) a warfarin. Základní funkční jednotkou LMWH je pentasacharidová jednotka, synteticky vyráběný pentasacharid fondaparinux (ARIXTRA) je injekční antitrombotikum odvozené od LMWH, které má vysokou a stabilní biologickou dostupnost, oproti LMWH významně delší poločas, výhradně renální vylučování a jeho účinek nelze antagonizovat protaminem (12). Je schválen pro profylaxi a léčbu TEN, léčbu povrchové flebitidy a léčbu akutního koronárního syndromu. Má však výrazně vyšší cenu než LMWH, a proto je používán poměrně zřídka, většinou při alergii na LMWH nebo přechodně při heparinem indukované trombocytopenii.

Základní nevýhodou LMWH a fondaparinuxu zejména při dlouhodobé léčbě je nutnost parenterálního podávání, dále u LMWH existuje riziko heparinem indukované trombocytopenie a osteoporózy. Základními nevýhodami warfarinu jsou velká interindividuální variabilita účinku a jeho kolísání v průběhu času, což vede k nutnosti laboratorní monitorace INR, dále velké množství lékových interakcí, interakcí s potravou a ovlivnění účinnosti v důsledku interkurentních onemocnění. Proto byla v posledních letech vyvinuta nová perorální antitrombotika, z nichž 2 již byla uvedena na náš trh – dabigatran exetilát (Pradaxa) a rivaroxaban (Xarelto). Oba léky jsou zatím schváleny jako profylaxe TEN po náhradě kyčelního a kolenního kloubu. V dalším textu budou postupně tyto 2 léky porovnány. Dalším perspektivním antitrombotikem, jehož uvedení na trh lze v dohledné době očekávat, je apixaban.

Mechanismus účinku

Dabigatran je přímý kompetitivní inhibitor trombinu, inhibuje přeměnu fibrinogenu na fibrin. Rivaroxaban a apixaban jsou přímé kompetitivní inhibitory faktoru Xa, inhibují interakci f. Xa s protrombinem.

Farmakokinetika a lékové interakce

Dabigatran je podáván jako prodrug dabigatran exetilát, vstřebává se 7,2 % podané látky, poté je esterázami rychle konvertován na účinnou látku dabigatran. Vrcholu plazmatických koncentrací je dosaženo cca za 1,5–2 hodiny (13, 14). Cca 30 % látky je navázáno na plazmatické proteiny. Vylučován je dominantně ledvinami, není metabolizován cytochromem P450.

(14). Z toho vyplývá riziko kumulace u pacientů s renální insuficiencí a jeho kontraindikace při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod 30 ml/min (0,5 ml/s). Při GF 30–50 ml/min (0,5–0,83 ml/s) je doporučena redukce dávky. Nejsou významné lékové interakce na podkladě ovlivnění cytochromu P450, ale jsou popsány lékové interakce s induktory a inhibitory P-glykoproteinu (15).

Inhibitory P-glykoproteinu vedou k riziku předávkování dabigatranu. Současná léčba ketokonazolem a itraconazolem je kontraindikována, při současné léčbě amiodaronem nebo verapamilem je doporučena redukce dávky dabigatranu.

Induktory P-glykoproteinu snižují hladinu a tedy i účinnost dabigatranu. K nejvýznamnějším patří rifampicin, karbamazepin a látky obsažené v třezalce tečkované. Pacient léčený rifampicinem nebo karbamazepinem tedy není vhodným kandidátem pro léčbu dabigatranem a pacient léčený dabigatranem by neměl pít odvary z třezalky ani užívat žádné výtažky z této byliny.

Rivaroxaban se rychle vstřebává (80–100 % podané dávky), vrcholu plazmatických koncentrací je dosaženo za 2–4 hodiny po podání. 92–95 % látky je navázáno na plazmatické proteiny, dominantně na albumin. Vylučován je z 1/3 renální cestou, ze 2/3 je metabolizován v játrech cestou cytochromů p450 CYP3A4 a CYP 2J2 a dalšími necytochromálními mechanismy (16). K riziku kumulace dochází až při závažné renální insuficienci, kontraindikován je u pacientů s poklesem GF pod 15 ml/min (0,25 ml/s), u pacientů s GF 15–30 ml/min (0,25–0,50 ml/s) je podle SPC doporučena opatrnost.

U pacientů s jaterní insuficiencí s koagulopatií by neměl být rivaroxaban podáván.

Vzhledem ke kombinovanému renálnímu vylučování a jaterní biotransformaci je riziko závažných lékových interakcí omezeno na léky inhibující současně CYP3A4 a P-glykoprotein (15). Pacienti by neměli být léčeni zároveň rivaroxabanem a azolovými antimykotiky (ketokonazol, vorikonazol, itraconazol) nebo inhibitory proteáz HIV (např. ritonavir).

Při užívání silných induktorů CYP3A4 (rifampicin, phenytoin, karbamazepin, phenobarbital, třezalka) dochází ke snižování hladiny a tedy i účinnosti rivaroxabanu.

Sdělení pro terénní praxi: Dabigatran (Praxaxa) a rivaroxaban (Xarelto) jsou perorální antikoagulanty podávané po náhradě kolenního kloubu nebo kyčelního kloubu. Oba léky jsou kontraindikovány při těžké renální insuficienci (dabigatran při GF < 30 ml/min,

rivaroxaban při GF < 15 ml/min) současná léčba azolovými antimykotiky, rifampicinem, phenytoinem, karbamazepinem a pití čaje z třezalky mohou být nebezpečné. Při léčbě dabigatranem je významná i interakce s verapamilem a amiodaronem.

Současné indikace

Oba léky jsou v současné době schváleny pro použití v profylaxi TEN po náhradě kyčelního a kolenního kloubu. Pro tyto indikace byly testovány v několika klinických studiích s velmi podobným protokolem, výsledky těchto studií jsou tedy dobře porovnatelné. Dabigatran je stejně účinný jako enoxaparin 40 mg 1x denně a má stejné riziko krvácivých komplikací (17, 18). Rivaroxaban je účinnější než enoxaparin 40 mg 1x denně a má stejné riziko krvácivých komplikací (19, 20). Dabigatran je méně účinný a stejně bezpečný jako Enoxaparin 30 mg 2x denně (21) a Rivaroxaban je účinnější a stejně bezpečný jako Enoxaparin 30 mg 2x denně (22).

Léčba oběma léky je zahajována po operaci, v případě dabigatranu je doporučeno zahájení léčby 1–4 hodiny po operaci (minimálně však 2 hodiny po vytažení epidurálního katétru). V případě rivaroxabanu je doporučeno zahájení léčby 6–10 hodin po operaci, minimálně však 6 hodin po vytažení epidurálního katétru.

Dávkování dabigatranu je 110 mg 1. dávka po operaci, dále 220 mg 1x denně. Redukovaná dávka (75 mg 1. dávka po operaci, dále 150 mg 1x denně) je doporučena pro pacienty nad 75 let, při renální insuficienci (GF 30–50 ml/min), při současné léčbě amiodaronem nebo verapamilem. U pacientů s GF 30–50 ml/min a současně léčbě amiodaronem nebo verapamilem je doporučena dávka 75 mg 1x denně.

Dávkování rivaroxabanu je 10 mg 1x denně nezávisle na věku, hmotnosti, renálních funkcích (při GF > 15 ml/min) a současně užívaných lécích při respektování výše uvedených kontraindikací.

Sdělení pro praxi: U pacientů po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu je dávkování rivaroxabanu jednotné 10 mg denně. Dávkování dabigatranu je nutno upravit podle doporučení výrobce v případě snížení renálních funkcí, věku nad 75 let nebo současně léčby amiodaronem nebo verapamilem.

Perspektivní indikace

Oba léky byly testovány v klinických studiích oproti warfarinu u pacientů s neregulovanou fibrilací síní.

Ve studii RELY (23) byla u těchto pacientů porovnávána léčba dabigatranem v dávce

110 nebo 150 mg 2x denně oproti warfarinu. Ve skupině léčené dabigatranem bylo zaznamenáno při dávkování 2 x 150 mg méně iktů + periferních embolizací a při dávkování 2 x 110 mg méně velkých krvácení oproti skupině léčené warfarinem. Nicméně, absolutní redukce byla u trombotických komplikací o 0,6 % ročně a u intrakraniálního krvácení o 0,53 % ročně. Ve studii ROCKET AF, která dosud nebyla publikována in extenso, byla u pacientů s neregulovanou fibrilací síní porovnávána léčba rivaroxabanem v dávce 20 mg denně (redukováno na 15 mg denně u pacientů s GF 30–50 ml/min) s léčbou warfarinem. Ve skupině léčené rivaroxabanem bylo dosaženo redukce počtu iktů a periferních embolizací oproti skupině léčené warfarinem, nicméně, absolutní redukce byla opět velmi malá – o 0,45 % ročně.

Ve studii RE-COVER (24) byla u pacientů s TEN porovnávána léčba dabigatranem v dávce 2 x 150 mg oproti warfarinu. Pacienti léčení dabigatranem měli statisticky nevýznamně vyšší výskyt rekurence TEN a nevýznamně nižší výskyt velkého krvácení, léčebné výsledky byly tedy velmi podobné.

Sdělení pro terénní praxi: Dabigatran ani rivaroxaban zatím nejsou v ČR schváleny pro použití u pacientů s fibrilací síní nebo TEN. Pacienty s neregulovanou fibrilací síní nebo TEN, kteří jsou indikováni k léčbě warfarinem a tuto léčbu není možno bezpečně provádět (např. pro velkou nestabilitu INR), je vhodné odeslat ke konzultaci na hematologické pracoviště zabývající se antitrombotickou léčbou.

Předávkování
a krvácivé komplikace

V případě náhodného požití větší než terapeutické dávky dabigatranu nebo rivaroxabanu je doporučeno co nejdříve podat perorálně velké množství aktivního uhlí, na které se oba léky dobře adsorbují. Toto opatření má ale smysl jen do doby vstřebání léku, tedy do 2 hodin od požití. V případě krvácivých komplikací je nutno především využít všech možností lokálního mechanického stavění krvácení (mechanický tlak, endoskopické metody, embolizace). Současně musí být věnována maximální péče udržení krevního oběhu. Při závažném krvácení, zejména při předávkování, je možno se pokusit o eliminaci látky. V případě dabigatranu je

Tabulka 1. Porovnání antitrombotik – výhody

Lék	rychlý nástup účinku	p. o. podání	antidotum
LMWH	+	-	+/-
pentasacharid	+	-	-
warfarin	-	+	+
dabigatran	+	+	-
rivaroxaban	+	+	-

Tabulka 2. Porovnání antitrombotik – nevýhody

Lék	kumulace při selhání ledvin	lékové interakce	nutnost individualizace dávky
LMWH	++	-	+
pentasacharid	+++	-	-
warfarin	-	+++	+++
dabigatran	+	+	+
rivaroxaban	+/-	+	-

účinnou metodou hemodialýza, případně spolu s hemoperfúzí s použitím kapsle obsahující aktivní uhlí. V případě rivaroxabanu by měla vzhledem k významné frakci vázané na plazmatické proteiny být účinná výměnná plazmaferéza, nicméně, zatím nejsou k dispozici žádná data z klinických studií.

Bohužel, neexistuje žádné antidotum dabigatranu ani rivaroxabanu, prověřené v klinické studii. Vitamin K nebo protamin jsou zcela bez efektu. Z pokusů na zvířatech se jeví jako účinné podání rekombinantního faktoru VIIa (Novoseven), toto je tedy doporučeno v případě život ohrožujícího krvácení které není zastavitelné lokálními opatřeními.

Sdělení pro terénní praxi: V případě požití větší než terapeutické dávky dabigatranu nebo rivaroxabanu je doporučeno co nejdříve podat velké množství aktivního uhlí (tablety nutno rozkousat a zapít vodou). Toto opatření má smysl do doby vstřebání léku, tedy většinou do 2 hodin od požití léku. V případě závažného krvácení je nutno se pokusit o jeho lokální stavění a pacienta transportovat do nemocnice.

Laboratorní monitorace

Oba léky mají dostatečně široké rozmezí terapeutických koncentrací a dostatečně stabilní a předvídatelnou farmakokinetiku, takže není nutné (a není ani doporučeno) rutinní laboratorní monitorování. Pro interpretaci koagulačních vyšetření odebraných (za jiným účelem) takto léčeným pacientům je však třeba vědět, že oba

léky prodlužují základní koagulační testy (APTT, PT), dabigatran nadto významně prodlužuje trombinový čas a ecarinový test, rivaroxaban vykazuje aktivitu anti Xa.

Porovnání momentálně dostupných antitrombotik je shrnuto v tabulkách 1 a 2.

Závěr

Nová perorální antitrombotika ze skupiny přímých inhibitorů trombinu (dabigatran) nebo fXa (rivaroxaban) rozšiřují naše možnosti optimalizovat profylaxi a léčbu trombózy a v budoucnu přispějí k možnosti léčby šité na míru podle indikace a komorbidit u konkrétního pacienta. Jejich základními výhodami jsou jednoduché dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace účinku, málo lékových interakcí, žádné interakce s potravou. Jejich základními nevýhodami jsou chybění antidota, riziko kumulace při renální insuficienci a cena podstatně vyšší oproti warfarinu.

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2011
Článek přijat k publikaci: 3. 3. 2011

MUDr. Petr Kessler
Odd. hematologie a transfuziologie,
Nemocnice Pelhřimov
Slovanského Bratrství 710,
393 38 Pelhřimov
pkessler@hospital-pe.cz



Literatura

1. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol.* 1995; 2(8): 637–643.
2. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–1817.
3. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9523): 1665–1673.
4. Li YG, Ni L, Brandt JT, Small DS, et al. Inhibition of platelet aggregation with prasugrel and clopidogrel: an integrated analysis in 846 subjects. *Platelets.* 2009; 20(5): 316–327.
5. Gladding P, Webster M, Zeng I, et al. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1(6): 620–627.
6. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009; 302(8): 849–857.
7. Moerenhout CM, Claeys MJ, Haine S, et al. Clinical relevance of clopidogrel unresponsiveness during elective coronary stenting: experience with the point-of-care platelet function assay-100 C/ADP. *Am Heart J.* 2010; 159(3): 434–438.
8. Hagiwara K, Kazui M, Ikenaga H, et al. Comparison of formation of thiolactones and active metabolites of prasugrel and clopidogrel in rats and dogs. *Xenobiotica.* 2009; 39(3): 218–226.
9. Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y12 inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2009; 29(9): 1089–1102.
10. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation.* 2009; 119(19): 2553–2560.
11. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133(6 Suppl): 381S–453S.
12. Sharma T, Mehta P, Gajra A. Update on fondaparinux: role in management of thromboembolic and acute coronary events. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2010; 8(2): 96–103.
13. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36(2): 386–399.
14. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(3): 292–303.
15. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(7): 956–967.
16. Weinz C, Schwartz T, Pleiss U, et al. Metabolism and distribution of [14C] BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in rat, dog and human. *Drug Metab Rev.* 2004; 36 Abstract 196.
17. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007; 370(9591): 949–956.
18. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(11): 2178–2185.
19. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358(26): 2765–2775.
20. Lassen MR, Agno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N. Engl J Med.* 2008; 358(26): 2776–2786.
21. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009; 24(1): 1–9.
22. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009; 373(9676): 1673–1680.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.
24. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24): 2342–2352.