

Primjena varfarina i novih oralnih antikoagulansa u odabranim ordinacijama obiteljske medicine - je li cijena to što nas ograničava?

The use of warfarin and new oral anticoagulants in selected family medicine practices- is the price limiting us?

Ema Dejhalla¹, Tina Zavidic^{2,3}

Sažetak

Uvod. Antagonisti vitamina K (varfarin) bili su jedina vrsta oralnih antikoagulansa odobrenih za prevenciju tromboembolijskih komplikacija do 2008. godine. Iako ti lijekovi pružaju optimalan antikoagulantni učinak, zahtijevaju redovito praćenje protrombinskog vremena (PV-INR) te stvaraju brojne interakcije s lijekovima i hranom. Zadnjih desetak godina na tržištu su dostupni novi oralni antikoagulansi (NOAK), kod kojih nije potrebno redovito praćenje INR-a, imaju mnogo manje interakcija s lijekovima, ali su i mnogo skuplji od varfarina.

Cilj ovoga rada je prikazati dobrobiti i probleme u svakodnevnoj primjeni varfarina i NOAK-a, sveukupni trošak propisivanja i zbrinjavanja bolesnika te analizu podatka dobivenih u manjem uzorku ordinacija obiteljske medicine.

Ispitanici i metode. Kratko presječno istraživanje provedeno je među 22 liječnika obiteljske medicine u Hrvatskoj. Podatci su prikupljeni anonimnim upitnikom o propisivanju varfarina i NOAK-a u

ordinacijama obiteljske medicine tijekom 2020. godine te općim podacima o ordinacijama.

Rezultati. Analizom odgovora dobiveni su rezultati koji prikazuju češću primjenu varfarina od primjene NOAK-a, neovisno u kojoj županiji se nalazi ordinacija te pripada li gradskom ili ruralnom području. Također, na češće propisivanje određenog lijeka ne utječu godine radnog staža niti ima li liječnik specijalizaciju ili ne.

Zaključak. Dobivenim rezultatima može se zaključiti da su obiteljski liječnici još uvijek skloniji propisivanju varfarina, unatoč postojanju sigurnijih lijekova koji ne ulaze u interakcije s hranom i lijekovima. U daljnjim radovima ostaje zanimljivo za istražiti razloge većeg propisivanja varfarina, koliko su uistinu bolesnici sigurni na terapiji varfarinom, odnosno koliki vremenski period provode u terapijskom rasponu te koliko ograničavaju liječnike obiteljske medicine smjernice za propisivanje, ali i potreba preporuke bolničkih specijalista za uvođenje NOAK-a.

Ključne riječi: varfarin, protrombinsko vrijeme, novi oralni antikoagulansi, obiteljska medicina

¹ Zdravstvena ustanova za medicinu rada Rijeka, <http://orcid.org/0000-0003-0873-1257>

² Istarski domovi zdravlja, Pazin

³ Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Katedra za obiteljsku medicinu, <http://orchid.org/0000-0002-5365-0002>

Kontakt adresa: Ema Dejhalla, Šetalište 13. divizije 24, 51000 Rijeka, e-mail: emadejhalla@gmail.com

Summary

Introduction. Vitamin K antagonists (warfarin) were the only type of oral anticoagulants approved for the prevention of thromboembolic complications until 2008. Although these drugs provide an optimal anticoagulant effect, they require regular monitoring of prothrombin time (PV-INR) and create numerous drug-food interactions. In the last ten years, new oral anticoagulants (NOACs) have been available, which do not require regular monitoring of INR, have much less drug interactions, but are also much more expensive than warfarin.

Aim. The aim of this paper is to present the benefits and problems in the daily use of warfarin and NOAC, the overall cost of prescribing and caring for patients and the analysis of data obtained in a small sample of family medicine practices.

Subjects and methods. A short cross-sectional study was conducted among 22 family physicians in Croatia. Data were collected through an anonymous questionnaire on prescribing warfarin and NOAC in family medicine practices during 2020 and on general data on practices.

Results. The analysis of responses showed more frequent use of warfarin than the use of NOAC, regardless of where the office is located and whether it belongs to an urban or rural area. Also, more frequent prescribing of a particular drug is not affected by length of practice or whether the doctor has a specialization or not.

Conclusion. The results suggest that family physicians are still more inclined to prescribe warfarin, despite the existence of safer drugs that do not interact with food and drugs. In further work, it remains interesting to investigate the reasons for higher prescribing of warfarin, how much patients are really safe on warfarin therapy, how much time they spend in the therapeutic range and how much are family physicians limited by existing guidelines, but also with the need of recommendations for NOACs by hospital specialists.

Key words: warfarin, prothrombin time, novel oral anticoagulants, family medicine

Uvod

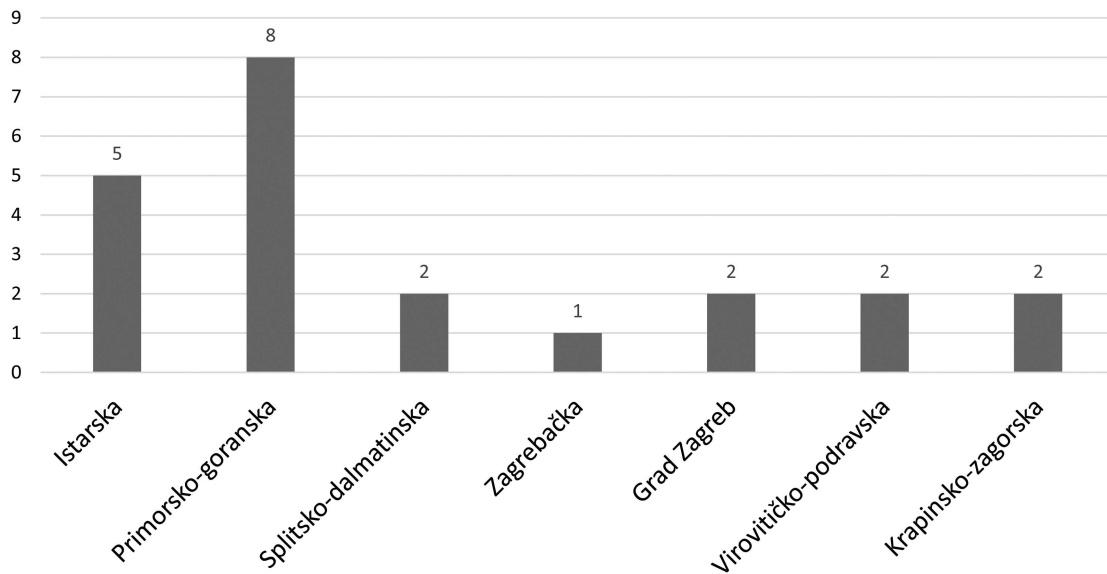
Antagonisti vitamina K (varfarin) do 2008. godine bili su jedina vrsta oralnih antikoagulanasa koji su odobreni za prevenciju tromboembolijskih događaja¹. Ti lijekovi pružaju optimalan anti-koagulantni učinak, ali zahtijevaju redovito praćenje protrombinskog vremena (PV/INR) i stvaraju brojne interakcije s lijekovima i hranom. Posljednjih desetak godina na tržištu su dostupni novi oralni antikoagulansi (NOAK), kod kojih nije potrebno redovito praćenje INR-a, imaju mnogo manje interakcija s lijekovima, međutim, mnogo su skuplji od varfarina². Informacije iz svakodnevne prakse o tome koliko vremena pacijenti uistinu provode unutar terapijskih vrijednosti, sugeriraju da kvaliteta antikoagulantne terapije varfarinom nije zadovoljavajuća, stoga bi primjena NOAK-a bila bolji izbor. Osim toga, potreba za čestim nadzorom može rezultirati tjelesnim, psihološkim, socijalnim i financijskim posljedicama za pacijenta i zdravstveni tim.

Cilj ovoga rada je prikazati dobrobiti i probleme u svakodnevnoj primjeni varfarina i NOAK-a te razloge liječnika za propisivanje jednog, odnosno drugog lijeka².

Ispitanici i metode

Kratko presječno istraživanje provedeno je među 22 liječnika obiteljske medicine u Hrvatskoj u veljači 2021. godine. Podatci su prikupljeni anonimnim upitnikom, koji se sastoji od 11 pitanja o propisivanju varfarina i NOAK-a u ordinacijama obiteljske medicine tijekom 2020. godine te općim podacima o ordinacijama. Udio liječnika po županijama koji su sudjelovali u istraživanju prikazan je na Slici 1.

Broj liječnika po županijama



Slika 1. Udio liječnika po županijama

Figure 1. Distribution of physicians according to counties

Od ukupnog broja ispitivanih liječnika, 16 ih radi u gradskom, a šest u ruralnom području. Specijalizaciju iz obiteljske medicine ima 15 liječnika, dok je sedam liječnika bez specijalizacije. Ukupno sedam ordinacija ima više od 2000 pacijenata, osam ordinacija ima 1500-2000 pacijenata, a sedam ordinacija manje od 1500 pacijenata. Šest ispitivanih liječnika radi kraće od pet godina, pet liječnika radi 5-10 godina, a 11 liječnika radi duže od 20 godina.

Rezultati

Analizom odgovora dobiveni su rezultati koji prikazuju češću primjenu varfarina od primjene NOAK-a. Ukupno je u odabranim ordinacijama tijekom 2020. godine 513 pacijenata bilo na terapiji varfarinom, dok je 422 pacijenta bilo na terapiji NOAK-a. Na propisivanje lijekova ne utječe pripada li ordinacija gradskom ili ruralnom području, ali je primijećeno češće propisivanje NOAK-a u Istarskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji. Također, na češće propisivanje određenog lijeka ne utječu godine radnog staža niti ima li liječnik specijalizaciju ili

ne. Broj propisanih Martefarina iznosio je 2171, broj propisanih NOAK-a 3025, broj postupka titriranja antikoagulantne terapije 4425, broj postupka pisanja uputnica za primarni laboratorij (INR) i broj uzimanja uzoraka krvi u ordinaciji je 4864.

Rasprava

Individualizirana terapija je pojam koji obuhvaća izbor pravog lijeka za određenog pacijenta. Čimbenici koji utječu na izbor lijeka su dijagnoza, terapijski cilj i prilagodba doziranja, koja ovisi o dobi, spolu, genetskim varijacijama i komorbiditetima. Cilj individualizirane terapije je optimalna medicinska skrb i ishodi za svakog pacijenta. Sve intervencije (terapijske, dijagnostičke) usmjeravaju se na pacijente koji od njih imaju koristi, a istovremeno se sprječava pojava nuspojava kod pacijenata koji ne bi ostvarili korist, čime se postiže značajna racionalizacija troškova takvih postupaka³. Kod primjene bilo kojeg lijeka, potrebno je voditi se načelima racionalne farmakoterapije, koja obuhvaćaju primjenu lijeka

i doze koji su u skladu s potrebama određenog pacijenta, uz najprihvatljiviju cijenu za pojedinca i društvo. U Hrvatskoj se od 2009. godine prije svakog uvrštenja lijeka na osnovnu ili dopunsku listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) provode farmakoekonomske analize⁴. Dvije su glavne komponente farmakoekonomske analize, a to su ishod i troškovi⁵. Ishod se dijeli na klinički, financijski i društveni. Sama procjena troškova i ishoda ovisi o perspektivi koja može biti perspektiva pacijenta, perspektiva pružatelja usluge, perspektiva platitelja (osiguravatelj, poslodavac i državna vlast)⁶.

Prema smjernicama u Hrvatskoj trenutno su NOAK-i odobreni za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, s jednim ili više čimbenika rizika, kao što su prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka, dob iznad 75 godina, zatajenje srca (NYHA-stupanj \geq II), šećerna bolest, hipertenzija, za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevenciju rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba⁷⁻⁹. Varfarin je u Hrvatskoj odobren za liječenje i prevenciju DVT i PE, sekundarnu prevenciju infarkta miokarda i prevenciju tromboembolijskih komplikacija nakon infarkta miokarda te prevenciju tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s atrijskom fibrilacijom, s bolešću srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima. Varfarin mogu uzimati i bolesnici s eGFR manjom od 30 mL/min/1.73m²¹⁰. Za razliku od varfarina, ne postoji tvar koja može poništiti djelovanje NOAK-a, osim kod dabigatrana, međutim predoziranja su rijetka. NOAK-i su daleko prikladniji od varfarina jer imaju predvidljive farmakodinamičke učinke, imaju dobru učinkovitost i sigurnost bez potrebe za praćenjem INR-a te čestih prilagodbi doze koje mogu pridonijeti pogreškama u doziranju i propuštenim dozama. NOAK-i imaju brzi početak djelovanja i relativno kratka razdoblja poluživota, što im daje prednost upotrebe pred varfarinom kod provođenja određenih kirurških zahvata jer ne zahtijevaju terapiju premošćivanjem¹¹.

U kliničkoj studiji RE-LY (engl. *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) bilo je uključeno 18 000 bolesnika te se uspoređivao učinak varfarina i doze dabigatrana od 110 i 150 mg dvaput dnevno za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika s fibrilacijom atrijske¹². Rezultati su pokazali da je dabigatran u dozi od 110 mg dvaput dnevno jednako učinkovit kao i varfarin, uz 20% manju incidenciju većih krvarenja. Dabigatran u dozi od 150 mg dvaput na dan učinkovitiji je u odnosu na varfarin za 35%, neovisno o procjeni rizika prema ocjenskoj ljestvici CHADS₂ uz istu učestalost većih krvarenja. Studija je pokazala da obje doze dabigatrana imaju značajno manju incidenciju intrakranijskih krvarenja i manju incidenciju hemoragijskog moždanog udara u odnosu na varfarin, dok je incidencija gastrointestinalnog krvarenja značajno povećana kod doze dabigatrana od 150 mg dvaput na dan¹².

Usporedba rivaroksabana s varfarinom u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije učinjena je u kliničkoj studiji ROCKET AF (engl. *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), koja je obuhvaćala je 14 264 bolesnika¹³. Nije se pokazao manje učinkovitim te je pokazao manje fatalnih krvarenja, ali kod tih krvarenja došlo je do veće potrebe za transfuzijskim liječenjem. Osim toga, kod rivaroksabana se češće javljaju gastrointestinalna krvarenja¹³.

Više od 5500 pacijenata s fibrilacijom atrijske kod kojih se nije mogao primijeniti varfarin uključeno je u kliničku studiju AVERROES (engl. *Apixaban Versus acetylsalicylic acid (ASA) to Reduce the Rate Of Embolic Stroke*)¹⁴. Kod jedne grupe pacijenata provodila se terapija apiksabanom, a kod druge grupe acetilsalicilnom kiselinom. Zbog značajnog smanjenja incidencije moždanog udara i sistemske embolije u grupi pacijenata liječenih apiksabanom (55 %), studija je prekinuta nakon 1,1 godine praćenja. Između apiksabana i acetilsalicilne kiseline nije bilo značajnije razlike

u incidenciji većih krvarenja ili hemoragičnog moždanog udara¹⁴.

U kliničkoj studiji ARISTOTLE (engl. *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Event in Atrial Fibrillation*) uspoređivali su se apiksaban i varfarin u prevenciji moždanog udara i sistemne embolije kod pacijenata s fibrilacijom atrijske atrijske fibrilacije¹⁵. Rezultati pokazuju smanjenje moždanog udara i sistemne embolije kod primjene apiksabana za 21%. Također, incidencija većih krvarenja smanjena je za 31% kao i smanjenje smrtnosti od svih uzroka, osim kardiovaskularnih za 11%¹⁵.

Skoro 300 000 pacijenata, raspoređenih u šest skupina, bilo je uključeno u kliničku studiju ARISTOPHANES (engl. *Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients*), u kojoj se uspoređivao učinak apiksabana i varfarina, dabigatrana i varfarina, rivaroksabana i varfarina, apiksabana i dabigatrana, apiksabana i rivaroksabana te dabigatrana i rivaroksabana. Apiksaban, dabigatran i rivaroksaban bili su povezani s nižim stopama moždanog udara i sistemne embolije u usporedbi s varfarinom. Apiksaban i dabigatran imali su niže stope fatalnih krvarenja, a rivaroksaban veću stopu fatalnih krvarenja u usporedbi s varfarinom¹⁶.

Takva poboljšanja u kliničkim ishodima pružaju najuvjerljivija obrazloženja za uporabu NOAK-a kao terapije prvog izbora. Prednosti prelaska s varfarina na NOAK-e uključuju stabilniju kontrolu koagulacije (u bolesnika čije vrijednosti INR-a većinu vremena nisu unutar terapijskog intervala - nestabilni INR), kratak poluživot, manje interakcija s lijekovima i hranom te manje intrakranijalnih krvarenja. Negativne strane primjene NOAK-a su to što većina još nema specifičnog antidota, a i povećana je učestalost gastrointestinalnih krvarenja kod primjene dabigatrana i rivaroksabana u usporedbi s varfarinom¹⁷. Čimbenici koji određuju prikladnost primjene NOAK-a su popratni morbiditeti (kronična bolest bubrega, povijest krvarenja), stupanj bubrežnog oštećenja (klirens

kreatinina >30 ml/min), pridržavanje dnevnog doziranja, troškovi, nestabilni INR, nespremnost za uzimanje varfarina, rizik od moždanog udara (CHADS₂-VAsC) i rizik od krvarenja (HAS-BLED).

Oštećenje bubrega također je presudno u odabiru antikoagulantne terapije, odnosno dabigatran se ne smije koristiti u bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min, dok su rivaroksaban, apiksaban i dabigatran kontraindicirani u bolesnika s klirensom kreatinina <15 ml/min. Kod pacijenata na hemodijalizi NOAK-i nisu odobreni za upotrebu.

Odabir NOAK-a prvenstveno se temelji na održavanju ravnoteže između učinkovitosti i rizika od krvarenja (sigurnosti)¹⁸. NOAK-i osiguravaju povoljniji omjer rizika i koristi u usporedbi s varfarinom i pozitivnije rezultate u kliničkim ispitivanjima. Usprkos brojnim prednostima pred varfarinom, NOAK-i ga ne mogu zamijeniti u svim indikacijama. Primjer za to su bolesnici s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima, budući da studije pokazuju veći broj komplikacija u usporedbi s varfarinom. Kod nekih stanja kao što su antifosfolipidni sindrom i nasljedna trombofilija, varfarin je također terapija izbora jer nema dokaza za superiornost NOAK-a.

Ključni ograničavajući čimbenik koji utječe na prednost propisivanja varfarina kod liječnika u bilo kojoj indikaciji je svakako cijena¹⁹. Svi NOAK-i trenutno se nalaze na Dopunskoj listi lijekova HZZO-a (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje). U plaćanju cijene lijeka dio plaća bolesnik, a dio participira HZZO. Dio koji plaća bolesnik, ovisno o vrsti i pakiranju, iznosi između 237,41-370,88 kuna. Varfarin se nalazi na Osnovnoj listi lijekova i punu cijenu plaća HZZO²⁰. U provedenom istraživanju, u 22 ordinacije obiteljske medicine u Hrvatskoj, ukupno je 513 pacijenata bilo na terapiji varfarinom, dok je 422 pacijenta bilo na terapiji NOAK-a. Odabir terapije ne ovisi o duljini radnog staža liječnika, specijalizaciji i području na kojem se ordinacija nalazi. Istraživanje provedeno među obiteljskim liječnicima u Velikoj Britaniji

u periodu od siječnja 2014. do kolovoza 2019., pokazuje da se propisivanje NOAK-a povećalo s 9% ukupne antikoagulantne terapije tijekom 2014. na 74% tijekom 2019., a propisivanje varfarina smanjilo se 91% na 26%²¹. Ipak, postojale su značajne geografske razlike. Diljem zemljopisnih regija, postoci propisivanja NOAK-a su se kretali od 53% do 99% svih antikoagulanasa. Većina liječnika nije navela izbor prve linije, a 16% je preporučilo varfarin kao prvu liniju²¹. Opisano istraživanje provedeno na malom uzorku u Hrvatskoj pokazuje da se NOAK-i češće propisuju u Istarskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji pa je tako u pet ordinacija Istrske županije ukupno 131 pacijent na terapiji NOAK-ima, a 82 na terapiji varfarinom, dok je u dvije ordinacije Splitsko-dalmatinske županije 45 pacijenata na terapiji NOAK-ima, a 15 na varfarinu. U istraživanju provedenom u Kanadi među liječnicima obiteljske medicine i specijalistima interne medicine, 79% liječnika navelo je da preferiraju NOAK-e, 12% varfarin, a ostalih 9% nije navelo što preferiraju²².

U Hrvatskoj cijena jedne kutije varfarina iznosi 38 kn, cijena postupka titriranja antikoagulantne terapije iznosi 34,84 kn, cijena postupka propisivanja lijeka iznosi 10,40 kn, cijena postupka pisanja uputnica za primarni laboratorij (INR) iznosi 10,40 kn, a cijena uzimanja uzoraka krvi u ordinaciji iznosi 11,44 kn. U provedenom istraživanju, broj propisanih varfarina iznosio je 2171, broj postupka titriranja antikoagulantne terapije 4425, broj postupka pisanja uputnica za primarni laboratorij (INR) i broj uzimanja uzoraka krvi u ordinaciji je 4864. Iz toga proizlazi da ukupan trošak propisivanja varfarina u 22 ordinacije iznosi 365 470,16 kn. Broj propisanih NOAK-a je iznosio 3025 pa računajući s maksimalnom cijenom od 476,28 kn, ukupan trošak bi iznosio 14 983 768,8 kn. Ovi rezultati pokazuju da su troškovi primjene NOAK-a višestruko veći od troškova primjene varfarina, no pitanje je koliko je tih bolesnika bilo unutar terapijskog intervala na varfarinu i zaista zaštićeno. Cijena je svakako jedan od glavnih razloga manjeg propisivanja

NOAK-a od varfarina, što postavlja pitanje treba li HZZO uvesti NOAK-e na osnovnu listu ili barem participirati većim udjelom. Osim toga, NOAK-e može propisati samo bolnički specijalist, što je još jedan čimbenik koji ograničava obiteljske liječnike u češćem propisivanju. Obiteljski liječnik mora izdati uputnicu za pregled kod bolničkog specijaliste, kako bi on napisao preporuku za njihovu primjenu, unatoč tome što su zadovoljeni svi uvjeti za propisivanje po smjernicama, što je još jedan ograničavajući postupak.

Zaključak

Obiteljski liječnici još uvijek su skloniji propisivanju varfarina, iako postoje sigurniji lijekovi koji ne ulaze u interakcije s hranom i lijekovima. Cijena NOAK-a se nameće kao najvažniji razlog tome, a zatim i potrebna preporuka bolničkih specijalista kod propisivanja NOAK-a. U budućnosti će svakako biti potrebno osigurati pristupačnije cijene NOAK-a te omogućiti obiteljskim liječnicima njihovo propisivanje prema smjernicama, ali bez preporuke bolničkih liječnika.

Literatura

1. Shehab A, Elnour AA, Bhagavathula AS, Erkekoglu P, Hamad F, Al Nuaimi S, i sur. Novel oral anticoagulants and the 73rd anniversary of historical warfarin. *J Saudi Heart Assoc.* 2016; 28:31-45.
2. Patel P, Pandya J, Goldberg M. NOACs vs. warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Cureus.* 2017; 9: e1395. doi: 10.7759/cureus.1395.
3. Pravi lijek za pravog pacijenta. Dostupno na: <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/101/klinika.htm> (19. veljača 2021.)
4. Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na osnovnu i dopunsku listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1803.html (19. veljača 2021.)
5. Rascati KL. *Essentials of pharmacoeconomics*. 2. izd. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 2014.

6. Turčić P, Benković V, Brborović O, Valent A. Farmakoekonomika - izazovi za zdravstvene djelatnike. *Acta Med Croatica*. 2016;70:117-23.
7. Sažetak opisa svojstava lijeka Xarelto. Dostupno na: www.ema.europa.eu (19. veljača 2021.)
8. Sažetak opisa svojstava lijeka Pradaxa. Dostupno na: www.ema.europa.eu (19. veljača 2021.)
9. Sažetak opisa svojstava lijeka Eliquis. Dostupno na: www.ema.europa.eu (19. veljača 2021.)
10. Sažetak opisa svojstva lijeka Martefarin [pristupljeno 19. veljače 2021.] Dostupno na: www.ema.europa.eu (19. veljača 2021.)
11. Duxbury BM, Poller L. The oral anticoagulant saga: past, present, and future. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7:269-75.
12. Camm AJ. The RE-LY study: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J*. 2009;30:2554-5.
13. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340-7.
14. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, i sur. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing*. 2016;45:77-83.
15. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, i sur. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159:331-9.
16. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, Luo X, i sur. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018;49:2933-44.
17. Hanley CM, Kowey PR. Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation? *J Thorac Dis*. 2015;7:165-71.
18. Deng Y, Tong Y, Deng Y, Zou L, Li S, Chen H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012540. doi: 10.1161/JAHA.119.012540.
19. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med*. 2016;11:289-93.
20. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Dostupno na: <https://hzzo.hr> (19. veljača 2021.)
21. Ho KH, van Hove M, Leng G. Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:279. doi: 10.1186/s12913-020-5058-1.
22. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S.