

Motto: 'What was good for a war hero and the President of the United States must be good for all, despite being a rat poison!' (Duxbury & Poller, 2001).

Blaski i cienie nowych leków przeciwkrzepliowych



Józef Drzewoski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii
Klinicznej UM w Łodzi

Epidemiologia powikłań zatorowo-zakrzepowych (z-z)

- Zakrzepica żył głębokich jest trzecią pod względem częstości- 108/100 000/rok - chorobą układu sercowo-naczyniowego
- Zakrzepica żył głębokich w populacji ogólnej USA - 43.7 do 145.0 / 100 000/rok ,
- Zatorowość płucna w populacji ogólnej - 20.8 do 65.8/100 000/rok
- Zakrzepica żył głębokich dotyczy 10-40% pacjentów chirurgicznych i innych specjalności. Szczególnie narażeni są pacjenci ortopedyczni – duże zabiegi ortopedyczne bez profilaktyki p/zakrzepowej – ryzyko powikłań z-z od 40 do 60%



Leki przeciwkrzepliwe

1. Heparyny

2. Doustne leki antykoagulacyjne:

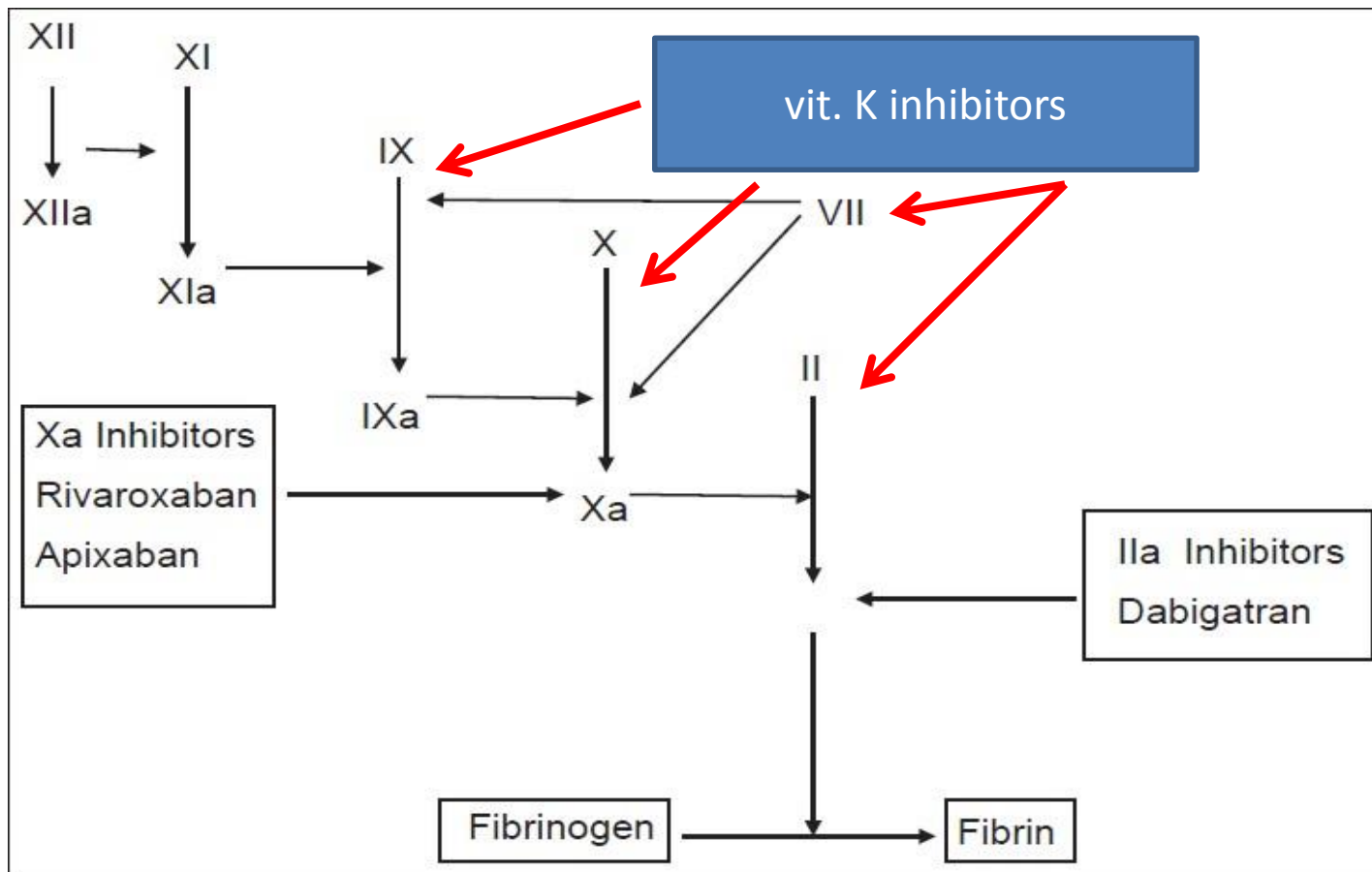
a. starszej generacji – antywitaminy K: acenokumarol i

warfaryna

a. nowszej generacji: **rywaroksaban, dabigatran,**

apiksaban, endoksaban

Mechanizm działania przeciwwkrzepliwego „starych” i nowych leków antykoagulacyjnych (specyficzne vs niespecyficzne)



Sehgal v et al.: New orally active anticoagulants in critical care and anesthesia. The good, the bad, and the ugly. Ann Cardiac Anesth 2013;16;193-200 (zmodyfikowane)

Antagoniści (inhibitory) witaminy K

Patent na dikumarol – 1941 rok.

Warfaryna – rok 1948 – trutka na szczury, 1954 – wpisana do lekospisu i stosowana do dzisiaj z powodzeniem



Karl Link – odkrywca warfaryny, promujący związek jako trutkę na szczury.

„Zalety” warfaryny

- kilkudziesięcioletnie doświadczenie ze stosowaniem leku w ustalonych od dawna wskazaniach skuteczne w prewencji i leczeniu powikłań zatorowo-zakrzepowych
- łatwo dostępna, tania



„Cienie” warfaryny

- trudny do przewidzenia efekt farmakologiczny;
- nieprzewidywalna kinetyka
- wolny początek działania, niski wskaźnik terapeutyczny;
- wolno ustępujące działanie przeciwkrzepliwe;
- ryzyko dużych krwawień oraz
- możliwość licznych interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym z pożywieniem i innymi lekami

ryzyko krwawienia śródczaszkowego 0,1-0,5%/rok*

ryzyko dużych krwawień 1-2%/rok*

*Gallus AS, et al.: Med J Aust 2000; 172: 600-5.



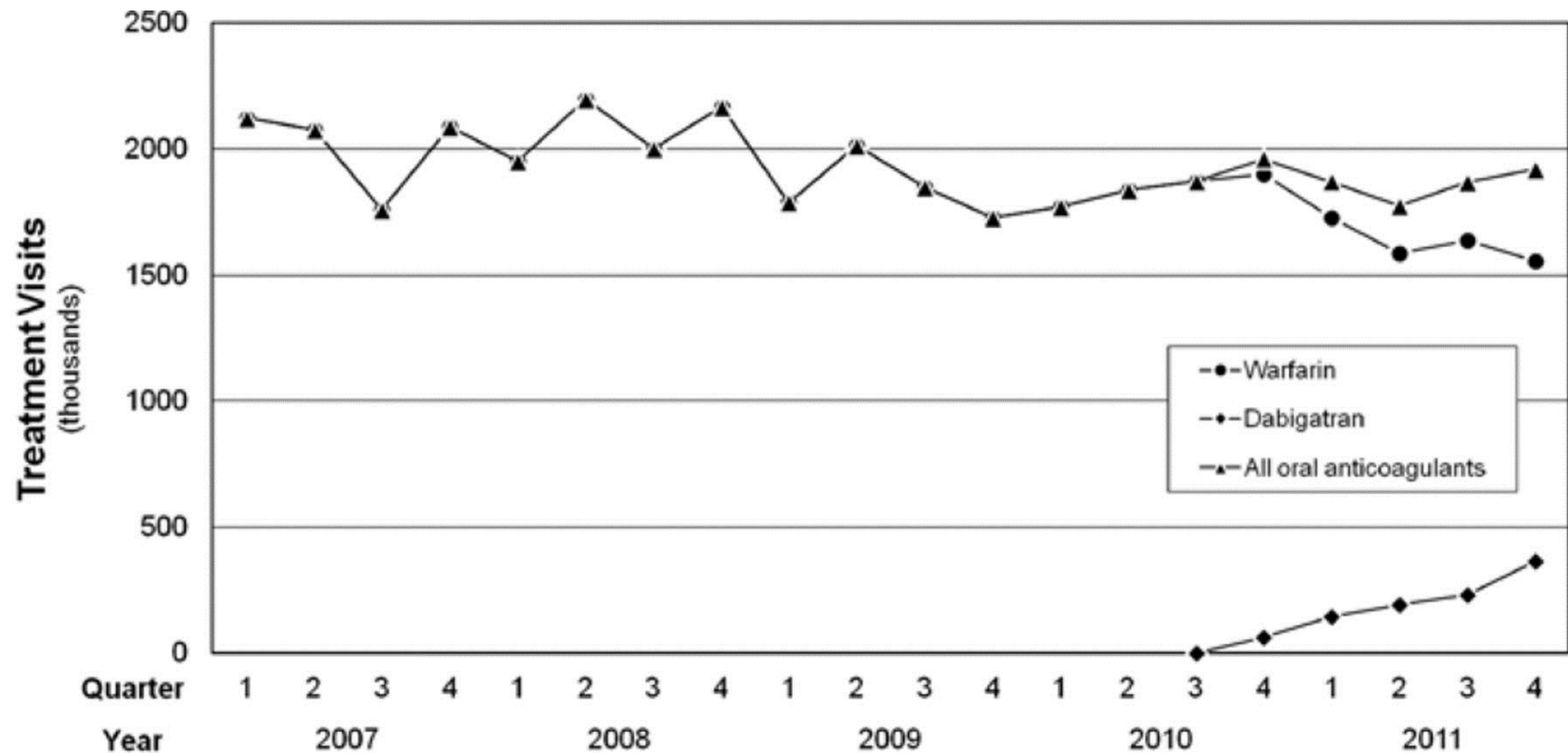
Działania niepożądane warfaryny inne niż krwawienia

1. Nudności
2. Biegunka
3. Przemijające łysienie
4. Priapismus
5. Martwica kumarynowa naskórka
6. Zespół purpurowego palucha
7. Zapalenie naczyń
8. Zwapnienie tchawicze
9. Cholestatyczne zapalenie wątroby
10. Reakcje alergiczne (wysypka)

Idealny antykoagulant

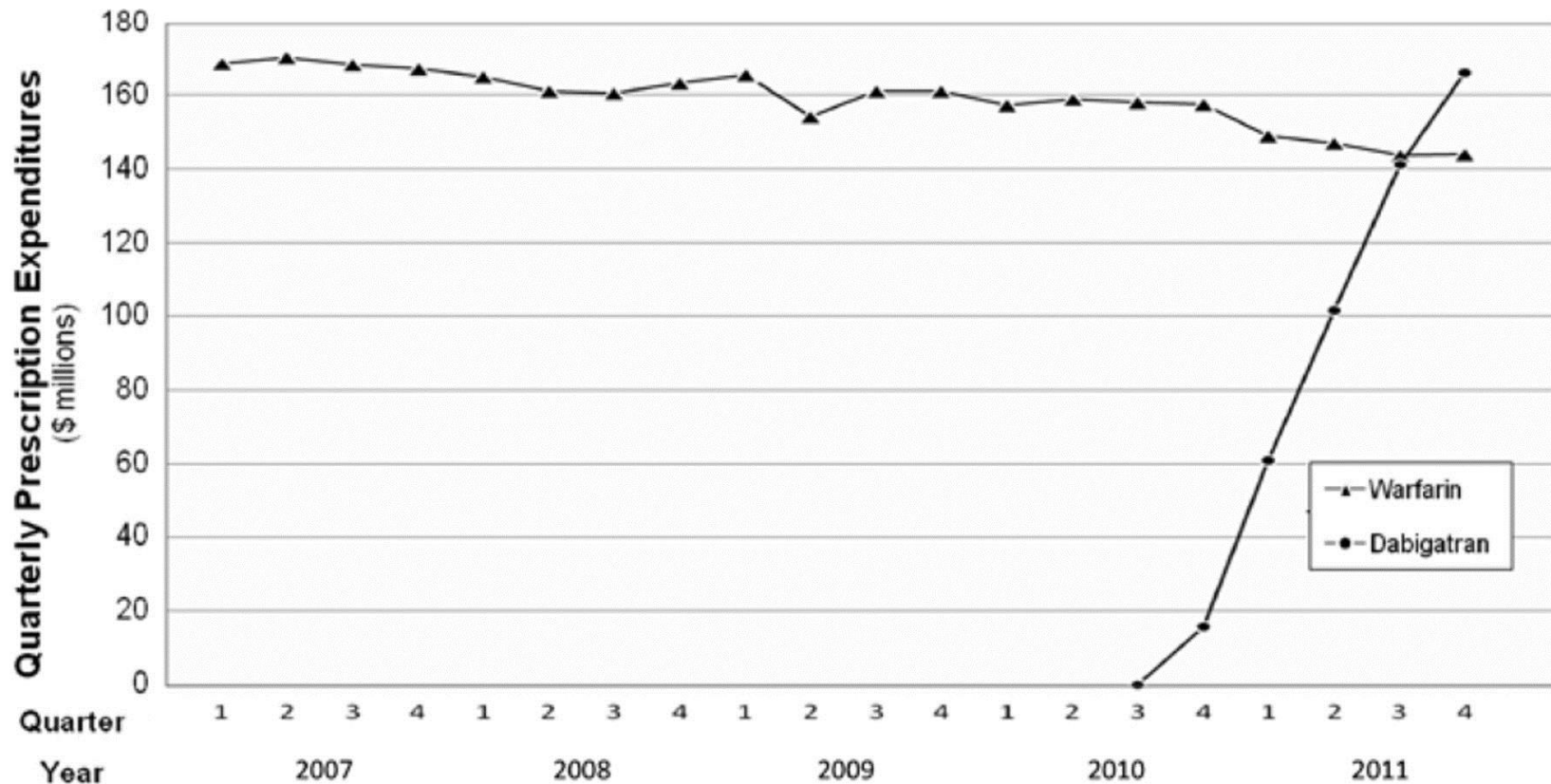
1. Nie wymaga monitorowania laboratoryjnego
2. Dostępne antidotum
3. Przewidywalna farmakodynamika - stałe dawkowanie
4. Stosowany doustnie
5. Szybki początek działania
6. Minimalne ryzyko interakcji z pokarmem i lekami
7. Duże okno terapeutyczne (wskaźnik terapeutyczny)
8. Przewidywalna farmakokinetyka w różnych stanach chorobowych
9. Możliwy do stosowania u pacjentów w szerokim zakresie wieku, zwłaszcza w bardzo zaawansowanym

Krajowy rejestr wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem warfaryną i dabigatranem – dynamiczny wzrost sprzedaży.



Source: IMS Health National Disease and Therapeutic Index, 2007-2011

Kwartalne obciążenie finansowe związane z przepisywaniem warfaryny i dabigatranu w latach 2007 – 2011 – dynamiczny wzrost kosztów terapii przeciwzakrzepowej.



Source: IMS Health National Health National Prescription Audit, 2007-2011

Zalety NOAC

1. Szybki początek i stosunkowo szybki koniec działania
2. Możliwość podawania w stałej dawce bez kontroli laboratoryjnej efektu przeciwnkrzepliwego,
3. Niezależność od spożywanych pokarmów,
4. Nieliczne interakcje lekowe
5. Większy wybór, ponieważ ze starszej generacji wybór ogranicza się w zasadzie do warfaryny

Czy aktualny zakres naszej wiedzy o NOAC w pełni uzasadnia niezwykle dynamiczny wzrost ich przepisywania?



NOAC vs warfaryna – większe ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego

Przegląd opublikowanych badań klinicznych 3 fazy, w tym RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, and ENGAGE AF-TIMI 48 od 1 stycznia 2009 do 19 listopada 2013, przeprowadzonych na 71,683 pacjentach z migotaniem przedsionków, którzy na zasadzie randomizacji otrzymywali NOAC lub warfarynę oraz badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.

Główny punkt końcowy: udar mózgu niedokrwienny i krwotoczny, zakrzepy systemowe, śmiertelność całkowita, zawał serca, duże krwawienia, krwawienie wewnątrzczaszkowe i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Wyniki:

- istotna redukcja udarów, krwotoków wewnątrzczaszkowych i śmiertelności
- zbliżona częstość dużych incydentów krwotocznych,
- **większa częstość krwawień żołądkowo-jelitowych**

Ruff CT et al.: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014:955-62.

Ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego* stare vs nowe leki antykoagulacyjne (NOAC)

Warfaryna vs placebo – 3- krotny wzrost ryzyka

NOAC vs warfaryna – 1.5- krotny wzrost ryzyka

Aisenberg J: Gastrointestinal Endoscopy in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014; 10: 117–19. (dr Aisenberg jest konsultantem firmy Boehringer- Ingelheim i Pfizer)

* nie wyjaśniono dlaczego krwawienia z przewodu pokarmowego są specyficzne dla NLA i dlaczego nie ma różnic w stosunku do krwawień do innych narządów w porównaniu do SLA

Wady NAOC

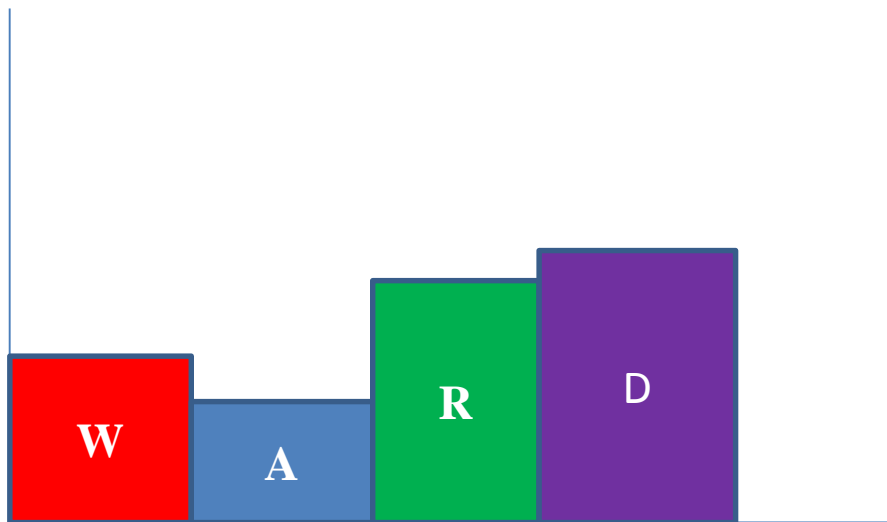
Najważniejsza – brak swoistego antidotum

NOAC zwiększają w zróżnicowanym stopniu ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego

RRs dla krwawień z apiksabanem, riwaroksabanem i dabigatranem vs warfaryna wynosiła odpowiednio: 0.88, 1.46 and 1.50

Ryzyko
krwawień
z GI

1



W- warfaryna, **A**- apiksaban, **R** – riwaroksaban, **D** – dabigatran

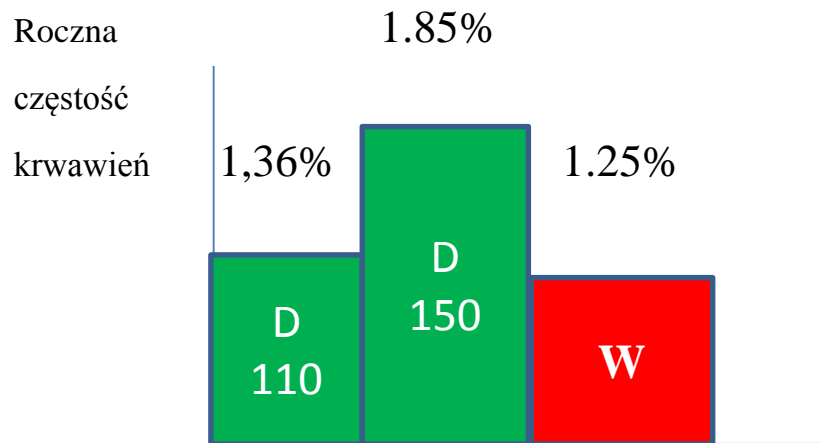
Zróznicowane ryzyko względne krwawień z przewodu pokarmowego nowych leków przeciwkrzepliowych vs warfaryna.

Apixaban ^[1]	0.88 (0.68-1.14)
Rivaroxaban ^[1]	1.46 (1.19-1.78)
Dabigatran krwawienia z GI ^[1]	1.50 (1.20-1.89)
Dabigatran niekrwotoczne incydenty z górnego odcinka GI ^[2]	1.81 (1.66-1.98)

1. Miller CS et al.: Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012;110:453-460.
2. Bytzer P et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:246.e1-5-252.e1-5.

Badanie RE-LY – ryzyko dużych krwawień z GI po różnych dawkach dabigatranu

W badaniu RE-LY u pacjentów (n=18,113) z migotaniem przedsionków leczonych dabigatranem (110 mg 2xdz or 150 mg 2xdz) lub warfaryną przez okres ok. 2 lat duże krwawienia z GI /rok



($P < 0.001$ dla wysokiej dawki dabigatranu vs warfaryna).

Bytzer P et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:246.e1-5-252.e1-5.

Dabigatran zwiększa ryzyko zawału serca –stanowisko oparte o 2 metaanalizy badań randomizowanych!

Dabigatran zwiększa ryzyko zawału serca o 48% vs warfaryna*

Dabigatran zwiększa ryzyko zawału serca o 70% vs placebo

*Sipahi I, Celik S, Akyol A. Letter to the editor: Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation by Larsen et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.066.

Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" pa

Douxflis JF, et al. Effect of dabigatran etexilate on the risk of myocardial infarction and other cardiac events: a systematic review and updated dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. 2013 Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; July 1, 2013; Amsterdam, the Netherlands. Oral communication 2.4.tients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2264-2273.

Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Letter to the editor: Response to Sipahi et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.067

Dabigatran nie zwiększa w stosunku do warfaryny ryzyka zawału serca (FDA 13 maja 2014) – ale uwaga stanowisko oparte o badanie obserwacyjne!

n=134 000 chorych ≥ 65 lat z z AF

Incydent	Dabigatran	Warfaryna (odniesienie)	HR (95% CI)
Udar niedokrwienny	11.3	13.9	0.80 (0.67-0.96)
Krwotok śródczaszkowy	3.3	9.6	0.34 (0.26-0.46)
<u>Duże krwawienie GI</u>	34.2	26.5	1.28 (1.14-1.44)*
<u>Zawał serca</u>	15.7	16.9	0.92 (0.78-1.08)
Zgon	32.6	37.8	0.86 (0.77-0.96)

Częstość występowania incydentów na 1000 pacjentów/rok dla dabigatranu 75 mg i 150 mg vs warfaryna w oparciu o dane Medicare z lat 2010 -2012 dotyczące chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków

* **W poprzednim stanowisku FDA – duże krwawienia z GI tak jak warfaryna, w tym zwrot o 180 stopni!**

Dabigatran zwiększa ryzyko dużych incydentów naczyniowych u chorych z AF i sztucznymi zastawkami

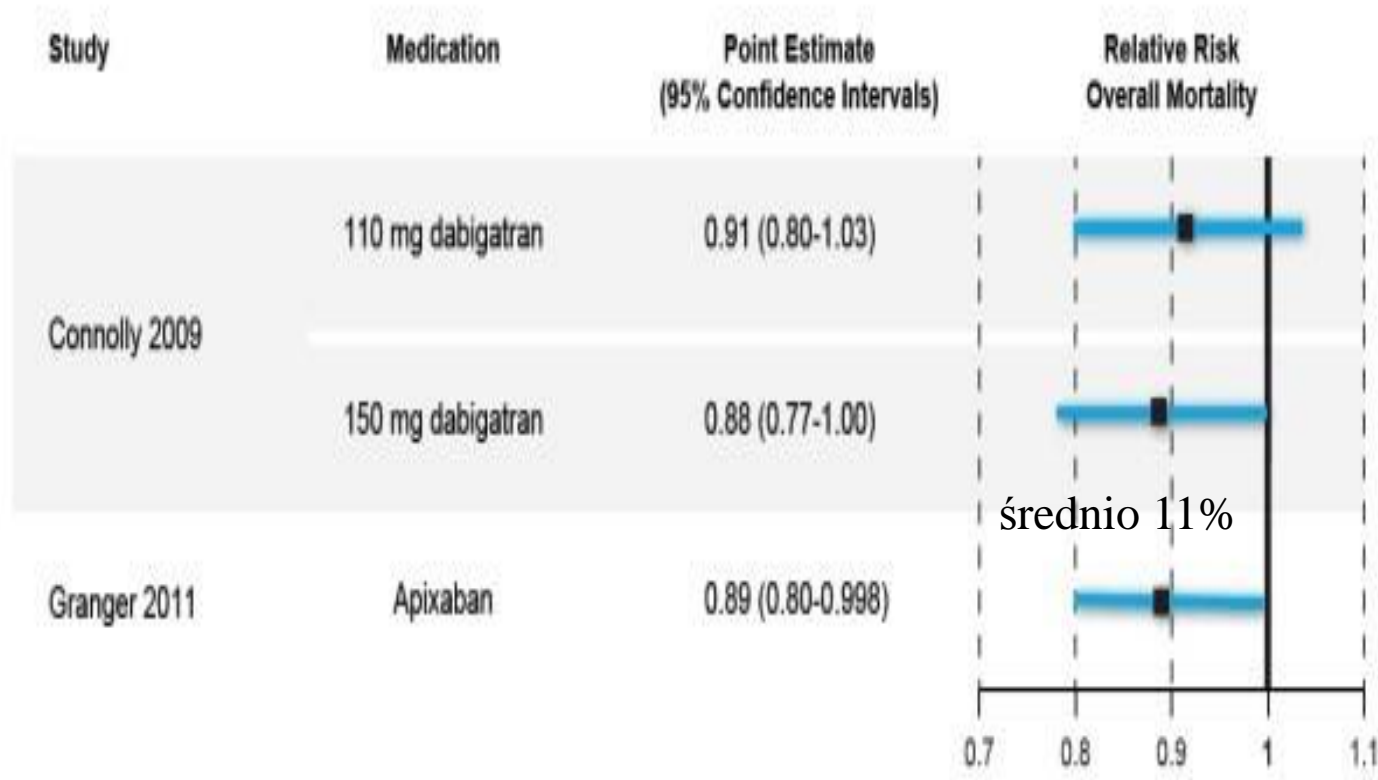
FDA wydała oświadczenie, że Pradaxa (Dabigatran etexilate) stosowana u pacjentów z sztucznymi zastawkami serca zwiększa ryzyko wystąpienia udaru, zawału serca i tworzenia się skrzeplin na zastawkach. Dlatego też stosowanie dabigatranu może u tych chorych prowadzić do incydentów zagrażających życiu. W oparciu o nadsyłane informacje o powyższych możliwych powikłaniach badanie RE-ALIGN zostało zatrzymane

VAN DE WERF F et al.: Am Heart J 2012; 163: 931-37. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.

2012, December 19. :FDA Drug Safety Communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm>

Nowe leki przeciwkrzepliwe zmniejszają śmiertelność



Ryzyko stosowania dabigatranu

The FDA and European Medications Agency (EMA) zakomunikowały na podstawie obserwacji napływających z rynku, że dabigatran zwiększa ryzyko poważnych krwawień oraz ryzyko wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego w porównaniu do warfaryny. Z drugiej strony to samo badanie podkreśliło zmniejszenie śmiertelności wśród osób leczonych dabigatranem

Kirley K et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:615-21, Uchino K, Hernandez AV: . Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:397–402

FDA MedWatch – Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Drug Safety Communication – Safety Review of Post-Market Reports of Serious Bleeding Events. Posted 12/7/11. Available at:

Dabigatran zwiększa sączenie się z ran pooperacyjnych

1728 pacjentów poddanych wymianie stawów – profilaktyka heparyną niskocząsteczkową a następnie ASA lub dabigatranem

- dabigatran 20% vs 5% przy schemacie heparyna niskocząsteczkowa w szpitalu a po wypisie aspiryna ($p < 0.001$),
- leczeni dabigatranem przebywali dłużej w szpitalu
- leczeni dabigatranem mieli większą częstość powikłań zakrzepowozatorowych (1.3% vs 0.3%, $p = 0.047$).

Bloch BV et al.: Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. Bone Joint J 2014,96,122-6.

Niepożądane objawy ze strony GI przyczyną przerwania stosowania dabigatranu

Chorzy leczeni dabigatranem 5 razy częściej niż leczeni warfaryną rezygnowali z jego stosowania z powodu nasilonych objawów refluksu żołądkowo-przełykowego, szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii.

Bytzer P et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:246.e1-5-252.e1-5.

Hamm CW. et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054

Decyzja FDA– grudzień 2013

Wobec doniesień o ryzyku stosowania dabigatranu (Pradaxa) zaplanowano przeprowadzenie dużego badania porównującego bezpieczeństwo stosowania dabigatranu (Pradaxa) i warfaryny u dorosłych osób z migotaniem przedsionków.

W chwili obecnej nie są natomiast planowane badania w tym zakresie z rywaroxabanem (Xarelto) i apiksabanem (Eliquis).



Interakcje NOAC z innymi lekami – jest problem, czy go nie ma?



Interakcje NOAC z innymi lekami – czy naprawdę niewiele?

Interakcje NOAC

```
graph TD; A[Interakcje NOAC] --> B[Farmakokinetyczne]; A --> C[Farmakodynamiczne]; B --> D["werapamil, amiodaron, dronedaron<br/>rifampicyna, fenytoina, ketokonazol"]; C --> E["NLPZ, leki p/płytkowe"];
```

Farmakokinetyczne



werapamil, amiodaron, dronedaron
rifampicyna, fenytoina, ketokonazol

Farmakodynamiczne



NLPZ, leki p/płytkowe

Uwaga na amiodaron i werapamil, makrolidy i leki p/wirusowe u pacjentów leczonych NOAC – interakcje farmakokinetyczne

Inhibitors	Inducers
Quinidine	Dexamethasone
Amiodarone	Phenobarbital
Azoles	Rifampin
Statins	Rifabutin
Ritonavir	St. Johns Wort
Saquinavir	
Nelfinavir	
Macrolides	
Cyclosporin-A	
Verapamil	

Adapted from FDA draft guidance from industry, Drug interaction studies - study design, Data analysis and implications for dosing and labeling, September 2006

Apiksaban i rivaroksaban są metabolizowane przez CYP3A4 składową cytochromu p450.

Dabigatran nie jest ani substratem ani inhibitorem lub induktorem CYP450.

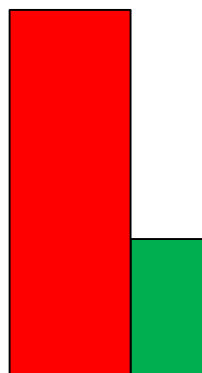
p-gp (glikoproteina -p) zapobiega absorpcji oraz zwiększa wydalanie leków będących substratami p-gp

Wszystkie NOACs są substratami systemu transportowego p-gp

Skutki interakcji farmakodynamicznych rywaroksabanu z ASA i NPLZ – zwiększone ryzyko krwawień

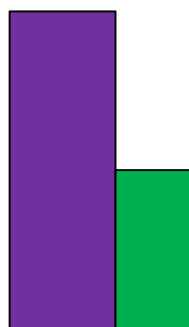
Kliniczne istotne krwawienia związane z:

- łącznym stosowaniem **NLPZ z NOAC** - 37.5 /100 vs **NOAC100/rok**



[HR], 1.77 [95% CI, 1.46-2.14]).

- łącznym stosowaniem **Aspiryna +NOAC** - 36.6 /100 vs **NOAC** 16.9 /100/rok

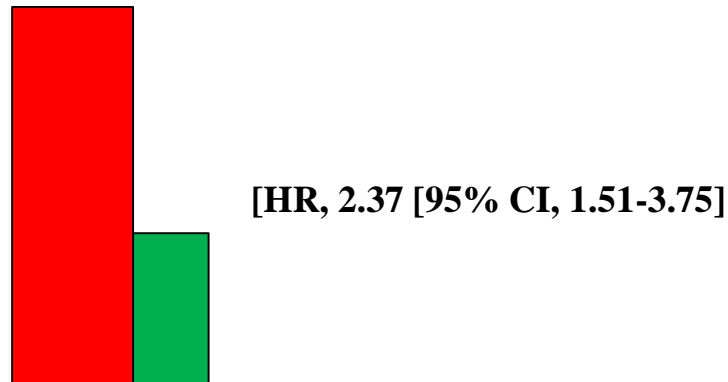


[HR, 1.70 [95% CI, 1.38-2.11]

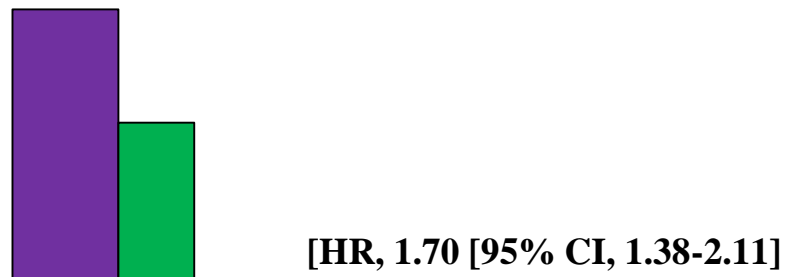
Skutki interakcji rywaroksabanu z ASA i NPLZ – zwiększone ryzyko krwawień

Duże krwawienia związane z stosowaniem **NLPZ z NOAC** występowały z częstością:

- łącznym stosowaniem NLPZ z NOAC - 6.5 /100 vs NOAC 2.0 /100/rok



- 4,8/100 Aspiryna z NOAC vs NOAC 2.2/100/rok



Nowe leki przeciwkrzepliwe – „cienie”

Brakuje wystarczającej liczby danych z badań obserwacyjnych z otwartej opieki medycznej w różnych sytuacjach klinicznych (real life situation) np. u osób ≥ 75 roku życia, z różnymi okresami niewydolności nerek

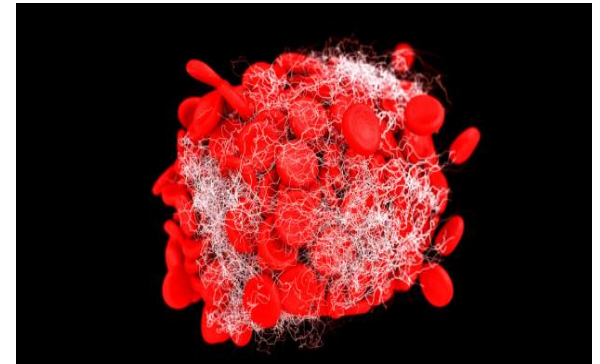
Węższe wskazania dla NOAC na przykładzie eteksylanu dabigatranu niż warfaryny

Dabigatran:

1. Prewencja pierwotna udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków obarczonych ryzykiem wystąpienia udaru mózgu,
2. Profilaktyka pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych planowanym operacjom całkowitej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Warfaryna:

1. Leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej
2. Zapobieganie powikłaniom zatorowo-zakrzepowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca
3. Wtórne zapobieganie zawału serca i powikłań zatorowo-zakrzepowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym po zawale serca)



Źródło: Thinkstock / Getty Images

Badania laboratoryjne przy podejmowaniu decyzji o leczenia NOAC

U każdego pacjenta przed włączeniem antykoagulantu należy określić grupę krwi

i ocenić podstawowe parametry hemostazy:

czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)* (dabigatran),

liczbę płytek krwi,

czas protrombinowy (PT) (inhibitory czynnika Xa) oraz

rozważyć oznaczenie stężenia fibrynogenu i/lub czasu trombinowego (TT).

- Wydłużenie APTT > 65–80 s bezpośrednio przed kolejną dawką leku może wskazywać na nadmierną antykoagulację.

* brak korelacji pomiędzy stężeniem dabigatranu a aPTT, zmienny u osób leczonych riwaroksabanem i niezależny od dawki w przypadku apiksabanu

Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego,

Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Grupy ds. Hemostazy. Kardiologia Polska 2012,70,979

Monitorowanie laboratoryjne leczenia NOAC

1. Rutynowe monitorowanie nie jest potrzebne
2. Niektóre sytuacje kliniczne, w których monitorowanie może być wskazane:
 - pacjenci z masywnym krwawieniem lub krwawieniem zagrażającym życiu,
 - w przypadku pilnego zabiegu chirurgicznego,
 - przedawkowanie doustnego inhibitora IIa lub Xa bądź nawroty epizodów zakrzepowo-zatorowych.

Jak leczyć powikłania krwotoczne po NOAC?

Możliwości:

1. odstawienie terapii, węgiel aktywowany 30-50g, i obserwacja („wait and see”)
2. podanie czynnika odwracającego działanie NOAC jeśli dostępny:
 - osocze świeżo mrożone lub koncentrat aktywnego zespołu czynników protrombiny lub rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa)
3. odpowiednie leczenie wspomagające i symptomatyczne (płyny koloidalne⁰, w tym mechaniczny ucisk lub interwencja chirurgiczna).

Koszty w medycynie nie powinny odgrywać roli, ale czy też w przypadku wykazania „no-inferiority” w stosunku do standardu?

Koszt: Dabigatran/warfarna = 15:1

Kluczowe pytanie pacjenta i pŁatnika, któremu oferujemy preparat z grupy NOAC – jakie jest bezwzględne nie zaś względne ryzyko wystąpienia incydentu naczyniowego?

Meta-analizy wykazały szczególnie spektakularny wpŁyw NOAC na ryzyko krwawień wewnątrczaszkowych – redukcja ryzyka względnego o 50%

Czy rzeczywiście nowe antykoagulanty są zdecydowanie lepsze niż stare?

Absolutne ryzyko wystąpienia incydentu wynosiło w grupie chorych otrzymujących:

- NOAC (n= 22 312 – udar lub zator systemowy wystąpił u 911 chorych) **3,1%**
- warfarynę (n= 22 229 - udar lub zator systemowy wystąpił u 1107 chorych) **3,8%**

Absolutna redukcja ryzyka wynosiła : $3,8\% - 3,1\% = 0,7\%$

Oznacza to, że pacjent z AF ma 96.9% uniknięcia incydentu zakrzepowego stosując NOAC i 96.2% szans uniknięcia incydentu stosując warfarynę.

A zatem jeśli jesteś chętny płacić wielokrotnie więcej za wygodę stosowania leku i za absolutną redukcję ryzyka mniejszą niż 1% (**0,7%**), to twój wybór.

Krwawienia i skuteczność - stare leki antykoagulacyjne vs nowe

Stare

vs

Nowe

Wiek ≥ 75 lat

Brak różnic

Nowotwór

Brak różnic

Punktacja SAmE-TT2R2 – użyteczna przy wyborze leku antykoagulacyjnego

S	sex (female)	1
A	Age (<60 years)	1
M	Medical history*	1
e ...		
T	Treatment (interacting Rx†)	1
T	Tobacco use (within 2 years)	2
R	Race (non-white)	2
Maksymalna punktacja..		8

*dwa z następujących: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa, zawał serca, choroba naczyń obwodowych, niewydolność serca, przebyty udar, choroby płuc, choroby wątroby i nerek,

†np.: amiodaron, werapamil.

Interpretacja: SAmE-TT2R2: 0-1- stosuj warfarynę, >2 stosuj NOAC

Lip G (University of Birmingham, UK)

Podsumowanie

Spełnienie kryteriów idealnego antykoagulantu

1. Nie wymaga monitorowania laboratoryjnego – nie (+)
2. Dostępne antidotum – nie (-)
3. Przewidywalna farmakodynamika - stałe dawkowanie – tak (+)
4. Stosowany doustnie – tak (+)
5. Szybki początek działania – tak (+)
6. Minimalne ryzyko interakcji z pokarmem i lekami - tak i nie (+/-)
7. Duże okno terapeutyczne (wskaźnik terapeutyczny) – tak (+)
8. Przewidywalna farmakokinetyka w różnych stanach chorobowych – tak/nie (+/-)
9. Możliwy do stosowania u pacjentów w szerokim zakresie wieku, zwłaszcza w bardzo zaawansowanym – tak/nie (+/-)

Wynik ogólny - 5: 1 dla plusów (ale co najmniej 3 nierozstrzygnięte)

Wniosek ogólny:

NOAC – pomimo ograniczeń uważam, że NOAC otworzyły nową erę w profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych i zakres ich stosowania będzie ciągle wzrastał

Zalety

1. Szybki początek i stosunkowo szybki koniec działania
2. Możliwość podawania w stałej dawce bez kontroli laboratoryjnej efektu przeciwnkrzepliwego,
3. Niezależność od spożywanych pokarmów,
4. Nieliczne interakcje lekowe
5. Większy wybór, ponieważ ze starszej generacji wybór ogranicza się w zasadzie do warfaryny

Wady

1. Brak swoistego środka neutralizującego ich działanie przeciwnkrzepliwe,
2. 2. brak możliwości laboratoryjnego monitorowania w niektórych sytuacjach (krwawienie,
3. Konieczność pilnego zabiegu operacyjnego – ryzyko ciężkich krwotoków,
4. Konieczność sumiennego przyjmowania leku przez pacjenta (ze względu na krótki czas działania leku)
5. Stosunkowo nieduże doświadczenie lekarzy podstawowej opieki lekarskiej (zaledwie kilkuletnie)
6. Większa cena w porównaniu z warfaryną lub acenokumarolem.