



Consideraciones prácticas para el uso de los nuevos anticoagulantes orales

Practical considerations for the use of new oral anticoagulants

Julián M. Aristizábal, MD.⁽¹⁾; Alejandra M. Restrepo, MD.⁽²⁾; William Uribe, MD.⁽¹⁾; Eduardo Medina, MD.⁽¹⁾; Jorge E. Marín, MD.⁽¹⁾; Jorge E. Velásquez, MD.⁽¹⁾; Antonio C. Miranda, MD.⁽¹⁾; Mauricio Duque, MD.⁽¹⁾

Medellín, Colombia.

A pesar de la eficacia comprobada acerca del uso de warfarina como terapia anticoagulante, las múltiples interacciones, el estrecho margen terapéutico y la necesidad de monitorización seriada han planteado el escenario para el desarrollo de nuevos medicamentos como dabigatran, rivaroxaban y apixaban que ofrecen nuevas alternativas para el tratamiento del paciente anticoagulado. El conocimiento de las características farmacológicas y farmacocinéticas así como el contexto específico en el cual pueden usarse se convierten en una necesidad para los médicos que se enfrentan a este tipo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: arritmias, cardiología clínica, farmacología.

Despite the proven efficacy on the use of warfarin as anticoagulant therapy, the multiple interactions, narrow therapeutic index and the need for serial monitoring have raised the need for the development of new drugs such as dabigatran, rivaroxaban and apixaban, that offer new alternatives for treating the anticoagulated patient. Knowledge of the pharmacologic and pharmacokinetic characteristics and the specific context in which they can be used become a necessity for physicians faced with these patients.

KEYWORDS: arrhythmias, clinical cardiology, pharmacology.

Rev Colomb Cardiol 2012; 19(3): 135-141.

Introducción

El manejo de la anticoagulación oral durante las décadas recientes se ha basado en la efectividad probada de la warfarina para prevenir la morbilidad y mortalidad en pacientes que requieren terapia anticoagulante. A pesar de los controles seriados y la monitorización rigurosa, en los estudios clínicos sólo es posible mantener a los

pacientes en rangos terapéuticos cerca de dos tercios del tiempo y en la práctica cotidiana menos de 50% de éste (1). Teniendo en cuenta circunstancias como la necesidad de monitorización estricta con tiempo de protrombina e INR, el rango terapéutico estrecho, la variabilidad de la respuesta entre los pacientes, la cantidad notoria de interacciones farmacológicas y la necesidad de transición con heparinas para múltiples condiciones clínicas que implican hospitalización previa y días adicionales en la clínica mientras se logran nuevamente niveles terapéuticos, se plantea la necesidad de uso de recientes alternativas farmacológicas que mejoren la efectividad, la seguridad y faciliten el manejo del paciente con anticoagulación oral (2, 3).

Como se indicó, el desarrollo de dichos medicamentos (dabigatran, rivaroxaban y apixaban) ofrece opciones para el manejo del paciente anticoagulado, de ahí que el conocimiento de las características farmacológicas y

(1) CES Cardiología - Servicio de Electrofisiología. Universidad CES. Medellín, Colombia.

(2) Servicio de Toxicología y Farmacología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Julián Aristizábal. CES Cardiología. Calle 34 No. 43-66 Torre Norte, Piso 11. Teléfono: (574) 444 7378. Correo electrónico: julianaristi1@gmail.com

Recibido: 24/11/2011. Aceptado: 16/04/2012.

farmacocinéticas así como el contexto específico en el cual pueden utilizarse, se convierten en una exigencia para los médicos que tratan este tipo de pacientes. Recientemente se han dado a conocer revisiones de los estudios clínicos que sustentan la utilización de estos medicamentos, por lo que se recomienda al lector remitirse a varias publicaciones sobre el tema (4-7). De otro lado, medicamentos como betrixaban y edoxaban, que aún están en fases precoces de investigación, no se mencionarán en esta revisión.

En la tabla 1 se muestran los diferentes escenarios clínicos en los que se han evaluado estos medicamentos y los estudios clínicos más relevantes al respecto.

Inhibidores directos de la trombina

Estos medicamentos tienen múltiples efectos en la cascada de la coagulación. Es así como previenen la formación de fibrina, la activación mediada por trombina de los factores V, VIII, XI y XIII además de la agregación plaquetaria inducida por trombina. De manera similar a los inhibidores del factor Xa, atenúan la generación de trombina inducida por el factor tisular. A diferencia de las heparinas, tienen la capacidad de actuar sobre la trombina unida a la fibrina llevando a una inhibición más eficiente en la cascada de la coagulación. Existen inhibidores monovalentes y bivalentes; en los primeros, argatroban se administra por vía endovenosa mientras que ximelagatran y dabigatran por vía oral; en los segundos, hirudina y bivalirudina, son de administración vía endovenosa (7).

Ximelagatran

Es el primer medicamento en esta familia que salió al mercado para administración oral. Mostró superioridad frente a warfarina en prevención de tromboembolismo en cirugía ortopédica así como también en prevención de accidente cerebrovascular en fibrilación atrial. Sin embargo, la presencia de hepatotoxicidad condicionó su utilización y llevó a su retiro del mercado en 2006.

Dabigatran

Es un inhibidor directo reversible de la trombina, con rápida absorción en el tracto gastrointestinal. Se administra como una prodroga (dabigatran etexilate) convertido a dabigatran en los enterocitos, el sistema porta y el hígado por mecanismos independientes de la CYP 450 (8). Tiene una vida media de eliminación prolongada (12-17 h), con 80% de eliminación renal sin modificación de la medicación y 20% a través de conjugación a metabolitos activos (acylglucuronidasas) con posterior excreción biliar.

Su utilidad clínica en la prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera o rodilla, se evaluó en los estudios RE-NOVATE, RE-MODEL, en donde se comparó con enoxaparina y mostró no inferioridad sin aumento en las tasas de sangrado.

En el tratamiento a mediano plazo de pacientes con trombosis venosa profunda (6 meses), en el estudio RE-COVER se comparó con warfarina y se demostró no inferioridad, así como tasas similares de sangrado.

Tabla 1.

EVIDENCIA CLÍNICA PARA EL USO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: ESTUDIOS TERMINADOS Y EN CURSO.

| Condición clínica | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|---|----------------------------------|---|---------------------------------|
| Reemplazo total de cadera | RE-NOVATE | RECORD 1 RECORD 2 | ADVANCE 3 |
| Reemplazo total de rodilla | RE-MOBILIZE RE-MODEL | RECORD 3 RECORD 4 MAGELLAN | ADVANCE 1 ADVANCE 2 ADOPT |
| Prevención de TVE en pacientes médicamente enfermos | | | |
| Tratamiento de TVE | RE-MEDY RE-COVER RE-SONATE | EINSTEIN DVT EINSTEIN PE EINSTEIN EXT | AMPLIFY AMPLIFY EXT |
| Fibrilación auricular | RE-LY | ROCKET AF | AVERROES ARISTOTLE |
| Síndromes coronarios agudos | RE-DEEM | ATLAS | |

TVE: enfermedad tromboembólica venosa. Modificada de: Wittkowsky AK. *New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 182-91.

Su utilidad en pacientes con fibrilación auricular se demostró inicialmente en el estudio PETRO y posteriormente en el RE-LY (9) en donde, comparado directamente con warfarina, mostró mayor efectividad en la prevención de accidente cerebrovascular o embolismo sistémico y tasas de sangrado similares en la dosis de 150 mg dos veces al día, como también efectividad similar a la de la warfarina con menores tasas de sangrado en la dosis de 110 mg dos veces al día. Con base en estos resultados se incluyó en las guías internacionales de fibrilación auricular como una alternativa a la warfarina y recibió aprobación por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA) en octubre de 2010.

Inhibidores directos del factor Xa

Se han planteado ventajas teóricas de la inhibición directa del factor Xa respecto a la inhibición de la trombina: mayor potencial antitrombótico en la cascada descendente de la coagulación y reserva de trazas de trombina no neutralizada para otros aspectos de la coagulación, inflamación y proliferación celular. Sin embargo, la respuesta clínica hasta ahora no permite concluir un beneficio mayor dado que no existen comparaciones directas entre los mismos.

Rivaroxaban

Es un inhibidor muy selectivo del factor Xa que no requiere la antitrombina como cofactor. A diferencia de los inhibidores indirectos del factor Xa (fondaparinux, idraparinux) ejerce inhibición sobre el factor Xa libre, el que se encuentra adherido al trombo y el del complejo protrombinasa. Tiene una rápida absorción intestinal y un efecto pico entre 2 a 4 horas posterior a la ingesta. Tiene vida media de eliminación de 5-9 horas que aumenta hasta 13 horas en los ancianos. Un tercio se elimina sin cambios a través de la orina y dos tercios mediante metabolismo hepático, a través de mecanismos diferentes a la CYP 450, pero también a través de CYP 3A4 y 2C8. El 70% de su eliminación es renal y en menor medida fecal y hepática. Su excreción intestinal en parte es mediada por la glicoproteína P, por lo que inhibidores potentes de la misma pueden incrementar los niveles del anticoagulante.

Su utilidad en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa y pulmonar se demostró en los estudios RECORD (pacientes ortopédicos con reemplazo de cadera o rodilla) alcanzando mayor efectividad que la enoxaparina sin incremento significativo en las tasas de sangrado.

Su efectividad en pacientes con un evento agudo de trombosis venosa profunda fue evaluada en el estudio EINSTEIN donde se demostró la no inferioridad en comparación con enoxaparina/warfarina con perfiles similares de seguridad.

Por otra parte, su utilidad en pacientes con fibrilación auricular fue evaluada en el estudio ROCKET-AF (10); en comparación con warfarina, una dosis diaria de 20 mg de rivaroxaban demostró criterios de no inferioridad respecto al desenlace primario de accidente cerebrovascular o embolismo sistémico, con un perfil de seguridad similar. Debe tenerse en cuenta que 90% de estos pacientes tenían una puntuación CHADS2 de 3 o más. Fue aprobado por la FDA en noviembre de 2011 para su utilización en pacientes con fibrilación atrial no valvular.

Apixaban

Es una medicación con rápida absorción intestinal y alta biodisponibilidad, que alcanza velozmente el efecto pico (1-3 h). Su vida media es 8 a 15 horas, pero la relación valle/pico es menor con la administración de dos dosis diarias, por lo que es la forma de dosificación sugerida. Su metabolismo es hepático por mecanismos dependientes e independientes de CYP 3A4. Su excreción es fundamentalmente hepática y fecal, mientras que la eliminación renal es sólo del 25%, lo que plantea teóricamente su utilidad adicional en pacientes con insuficiencia renal.

Los estudios ADVANCE sustentan la utilidad clínica del apixaban en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

El estudio AVERROES realizado en pacientes con fibrilación auricular que no eran candidatos para terapia con warfarina, comparó apixaban 5 mg dos veces al día con aspirina y demostró una reducción del 56% en el desenlace compuesto de accidente cerebrovascular o embolismo sistémico con apixaban, sin aumento en las tasas de sangrado.

Por su parte, el estudio ARISTOTLE (11) evaluó la efectividad y seguridad de apixaban en comparación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular e indicación de anticoagulación. Apixaban a una dosis de 5 mg dos veces al día demostró superioridad respecto a warfarina en el desenlace compuesto de accidente cerebrovascular o embolismo sistémico (reducción de 21%), produjo menos eventos de sangrado (reducción de 31%) y logró una disminución del 11% en la mortalidad total.

Consideraciones farmacocinéticas (Tabla 2)

- El volumen de distribución y la alta unión a proteínas hacen que dabigatran sea dializable.

- El T_{max} de las tres medicaciones es corto, lo que permitiría un rápido inicio de acción con la administración

oral, situación potencialmente útil dado que evitaría el empleo de heparinas como terapia puente mientras se alcancen niveles terapéuticos.

- Dabigatran requiere ambiente ácido para su absorción; los antiácidos no interfieren con la misma ya que la cápsula contiene múltiples partículas con

Tabla 2.
COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACOLÓGICAS.

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|---------------------------|---|---|---|
| Presentación | Cap. 150, 110 y 75 mg | Comprimido 20, 15 y 10 mg | 2,5 – 5 mg |
| Dosificación | Fibrilación atrial 150 mg c/12 h 110 mg c/12 h Prevención TEP**/+ Cx. Rodilla: 220 mg C/d x 10-14 d Cx. Cadera: 220 mg C/d x 28-35 d | Fibrilación atrial 20 mg C/24 h Prevención TEP**/+ Cx. rodilla: 10 mg C/d x 14d Cx. cadera 10 mg C/d x 35 d | Fibrilación Atrial** 5 mg c/12 h Prevención TEP** Cx. rodilla 2,5 mg c/12 h x 14d |
| Peso molecular | 628 daltons | 436 daltons | 460 daltons |
| Unión a proteínas | 35% | >90% | 87% |
| Volumen Distribución | 60-70 l | 50 l | Bajo |
| Dializable | Si | No esperado | Improbable |
| Pico acción (T_{max}) | 1,25-3 h | 2-4 h | 3-3,5 h |
| $T_{1/2}$ | 12-18 h | 5-9 h | 8-15 h |
| Absorción | Comidas: retrasan Antiácidos: no afectan | Comidas: aumentan Antiácidos: no afectan | Comidas: no reportado Antiácidos: no reportado |
| Activación | Prodroga convertida por hidrólisis | No | No |
| Metabolismo | Conjugación | Oxidación (vía CYP3A4 18%, CYP2J2 14%) e hidrólisis | Oxidación CYP3A4 Conjugación |
| Hepatopatía | No recomendado con transaminasas 2X por encima del límite superior de lo normal | No recomendado en pacientes cirróticos con coagulopatía | No recomendado en pacientes cirróticos con coagulopatía |
| Excreción renal | 80% | 36% | 25% |
| Ajuste en falla renal | CrCl 15-30: 75 mg C/12 h CrCl <15: No recomendado | CrCl 15-30: Uso con precaución CrCl <15: No recomendado | No reportado |
| Monitorización | ¿Tiempo trombina? ¿Tiempo coagulación con ecarina? | Anti factor Xa | Anti factor Xa |

T_{max} : tiempo para alcanzar concentración máxima. $T_{1/2}$: vida media de eliminación.

**Indicación aún no aprobada por la FDA. +Indicación aprobada por la EMEA (European Medicines Agency). Modificada de: Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. J Thromb Thrombolysis 2010; 29: 182-91.

ácido tartárico que favorecen la absorción. Los alimentos retrasan la absorción, pero no modifican la cantidad absorbida, por lo que el medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

- Dabigatran presenta menor posibilidad de interacciones farmacológicas al no ser metabolizado por las CYP 450.

- Rivaroxaban no se afecta significativamente por medicamentos antiácidos y los alimentos aumentan su absorción.

- Apixaban tiene una eliminación renal del 25% lo que podría hacer segura su utilización en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

Consideraciones farmacodinámicas

Monitorización

Dabigatran

Puede prolongar el tiempo de trombina (TT), el tiempo de coagulación y el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa), en una relación dosis dependiente. También prolonga el tiempo de protrombina (TP) y el INR por mecanismos diferentes a los de antagonistas de la vitamina K, razón por la cual no se sugiere para monitorización. Estos incrementos se observan en las primeras horas de la administración coincidiendo con el efecto pico de la medicación, y tienen corta duración. Se ha planteado que la medición del tiempo de trombina (que evalúa la conversión de fibrinógeno a fibrina mediada por la trombina) podría ser útil para medir el efecto anticoagulante del dabigatran. Sin embargo, la prueba no es suficientemente sensible como para distinguir diferentes niveles de anticoagulación asociados con la medicación (12). También se ha planteado como alternativa la medición del tiempo de coagulación con ecarina, utilizado originalmente para evaluar el efecto de la hirudina.

Rivaroxaban

Altera el TP y el TPTa en una relación dosis dependiente. Son efectos tempranos relacionados con el efecto pico de la medicación. Se sugiere que la mejor alternativa para la monitorización es la evaluación de anticuerpos contra el factor Xa.

Apixaban

Altera el TP, el INR y el TPTa en una relación dosis dependiente. Se sugiere que la mejor alternativa para la monitorización es la evaluación de anticuerpos contra el factor Xa. Se cree que una modificación del TP podría ser útil pero no se encuentra estandarizada (12).

Interacciones farmacológicas

Dabigatran

Presenta bajo perfil de interacciones al no ser metabolizado por CYP, situación que minimiza la interacción con múltiples fármacos. Debe tenerse en cuenta que al ser sustrato de la glicoproteína P (bombas de eflujo que previenen la absorción o aumentan la secreción renal) es afectado por medicamentos inductores o inhibidores de la glicoproteína P. La amiodarona (inhibidor) aumenta el área bajo la curva de dabigatran hasta en 50% lo cual hace necesaria la reducción de la dosis. Verapamilo y claritromicina también son inhibidores, por lo que se sugiere vigilancia y posible ajuste de dosis. Otros medicamentos como la rifampicina (inductor de la glicoproteína P) también pueden requerir un ajuste de dosis. El uso concomitante de dabigatran con dronedarona no se ha estudiado sistemáticamente, pero se sabe que de manera similar a la amiodarona, la dronedarona es un inhibidor de la glicoproteína P por lo que puede aumentar la AUC de dabigatran, y en efecto, requerirse un ajuste de la dosis del anticoagulante.

Rivaroxaban

Inhibidores de la CYP 3A4 como ketoconazol, ritonavir, claritromicina y eritromicina pueden aumentar el AUC de rivaroxaban; por el contrario, inductores de CYP 3A4, como rifampicina, disminuyen el AUC de esta medicación hasta en 50%. También es un sustrato de la glicoproteína P y deben tenerse en cuenta las consideraciones mencionadas con dabigatran.

Apixaban

Su uso concomitante con antiagregantes plaquetarios incrementa el efecto antitrombótico sin evidencia de aumento significativo del sangrado en modelos animales. Al ser metabolizado por CYP 3A4, deben tenerse en cuenta las consideraciones mencionadas previamente con rivaroxaban.

Manejo perioperatorio (8, 13)

No existen estudios que evalúen específicamente el manejo de los nuevos anticoagulantes en el contexto del perioperatorio. Es así como la evidencia existente es indirecta y surge a partir de las características farmacológicas y farmacocinéticas de los estudios y del manejo perioperatorio al que se sometió a los pacientes en los estudios clínicos que evaluaron las nuevas moléculas. Así mismo, es preciso tener en cuenta que el análisis debe ser individualizado y debe tomarse especial precaución en

pacientes sometidos a procedimientos con alto riesgo de sangrado: cirugía de columna o intracraneal, anestesia espinal o epidural, cirugía cardíaca, entre otros.

Las consideraciones farmacocinéticas plantean tener en cuenta la vida media de eliminación y asumen que en un medicamento con una cinética de primer orden, después de cinco vidas medias sólo 3,125% del efecto de la medicación está activo, lo que se consideraría suficientemente seguro como mínimo efecto anticoagulante residual.

A pesar de que el rápido inicio de acción de estos medicamentos puede obviar la necesidad de terapia puente con heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular, en el posoperatorio puede alterarse la absorción y el inicio del efecto de la medicación administrada por vía oral, de ahí que en pacientes de alto riesgo se sugiere continuar utilizando las terapias puente hasta que existan recomendaciones formales al respecto.

Dabigatran

Su vida media de eliminación es de 12-18 h, y ello implica suspender su administración 48-72 h antes de la cirugía (48-60 h corresponden a 4-5 vidas medias de eliminación). En procedimientos con bajo riesgo de sangrado, podría suspenderse la medicación 48 h antes, teniendo en cuenta que existe aún un efecto residual. En pacientes con insuficiencia renal, la suspensión del medicamento debe realizarse varios días antes del procedimiento, dada la posibilidad de un efecto residual anticoagulante significativo por la importante tasa de excreción renal del medicamento.

El momento para reiniciar el fármaco en el posoperatorio depende del riesgo de sangrado de la cirugía. En pacientes con cirugía de bajo riesgo de sangrado se sugiere reiniciar dabigatran 24 h después del procedimiento mientras que en aquellos sometidos a cirugía con alto riesgo de sangrado puede reiniciarse 48 h después del acto quirúrgico. Aunque ciertas condiciones propias del posoperatorio pueden alterar la absorción y el efecto pico de la medicación, no hay evidencia para sugerir una modificación de la dosificación.

Rivaroxaban

Su corta vida media de eliminación (5-9 h) hace que la suspensión del medicamento pueda efectuarse 24 a 48 h antes del procedimiento. En pacientes con cirugías de alto riesgo de sangrado se sugieren al menos 48 h.

En pacientes ancianos o con insuficiencia renal podría considerarse la suspensión desde 72 a 96 h antes del procedimiento.

El reinicio del medicamento en el posoperatorio puede hacerse 24 h después en cirugías con bajo riesgo de sangrado y 48 h después del procedimiento en cirugías con alto riesgo de sangrado.

Apixaban

Tiene una corta vida media de eliminación, 8 h en personas jóvenes, que puede prolongarse hasta 15 h en pacientes ancianos. Se sugiere la suspensión de la medicación 24 a 48 h antes del procedimiento y 72 a 96 h antes del mismo en pacientes ancianos. Dada su escasa eliminación renal, no se ha reportado el momento más seguro para la suspensión en este tipo de pacientes, pero se plantea que 24 h adicionales de suspensión pueden minimizar el posible efecto residual.

El reinicio del medicamento en el posoperatorio puede hacerse 24 h después en cirugías con bajo riesgo de sangrado y 48 h después del procedimiento en cirugías con alto riesgo de sangrado.

Manejo del sangrado (14)

El manejo básico debe incluir medidas de soporte y de control local del sangrado. No existen antídotos específicos.

No hay evidencia de la utilidad de la vitamina K ni del sulfato de protamina en pacientes anticoagulados con estos medicamentos. Tampoco se ha estudiado sistemáticamente el efecto de agentes antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico o el ácido tranexámico, aunque algunos autores sugieren su utilización. Podría considerarse el uso de plasma fresco congelado, concentrado del complejo de protrombina (CCP), factor VIIa recombinante o factor Xa recombinante. Experimentos en modelos animales muestran que la utilización de factor VIIa recombinante o el concentrado del complejo de protrombina pueden ser útiles para revertir el efecto anticoagulante de dabigatran o rivaroxaban. Sin embargo, no existe evidencia con relación a la utilidad de los mismos. Con dabigatran, estudios in vitro muestran reducción en la absorción con el uso de carbón activado (si la ingesta se realizó en las 2 horas previas) y posibilidad de remoción mediante terapia dialítica (15, 16).

Conclusiones

El desarrollo de alternativas terapéuticas para el manejo del paciente anticoagulado implica nuevos retos terapéuticos así como la necesidad de familiarizarse con las propiedades farmacológicas, la efectividad y la seguridad de las nuevas moléculas, con miras a brindarle al paciente una terapia adecuada y óptima.

Bibliografía

1. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-37.
2. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 182-91.
3. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e120S-51S.
4. Huo MH. New oral anticoagulants in venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedic patients: Are they really better? *Thromb Haemost* 2011; 106.
5. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011; 62: 41-57.
6. Phillips KW, Ansell J. The clinical implications of new oral anticoagulants: will the potential advantages be achieved? *Thromb Haemost* 2010; 103: 34-9.
7. Schirmer SH, Baumhakel M, Neuberger HR, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2067-76.
8. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 3436-41.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
12. Castellone DD, Van Cott EM. Laboratory monitoring of new anticoagulants. *Am J Hematol* 2010; 85: 185-7.
13. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010; 113: 726-45.
14. Romualdi E, Rancan E, Siragusa S, Ageno W. Managing bleeding complications in patients treated with the old and the new anticoagulants. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 3478-82.
15. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259-68.
16. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27.