



Farmakološke karakteristike novih oralnih antikoagulantnih lekova za profilaksu aterijskog tromboembolizma u atrijskoj fibrilaciji

Marija M. Polovina^{1,3}, Tatjana S. Potpara^{1,3}, Milica S. Prostran^{2,3}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ²Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju,

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Atrijska fibrilacija (AF) je povezana sa povišenim rizikom od tromboembolijskih komplikacija, koje su neretko fatalne ili praćene trajnim invaliditetom. Najefikasniji način prevencije arterijskog tromboembolizma u AF je primena oralne antikoagulantne terapije. Donedavno je jedini oblik hronične antikoagulantne terapije bila primena antagonista vitamina K koja je praćena ograničenjima uslovljenim uskim terapijskim prozorom, potrebom za redovnim monitoringom terapijskog efekta i brojnim interakcijama sa hranom i lekovima. Poslednjih godina postignut je napredak u farmakološkoj tromboprolifaksi AF uvođenjem novih oralnih antikoagulantnih lekova (NOAK) koji deluju kao reverzibilni direktni inhibitori aktiviranog trombina (dabigatran-eteksilat) ili kao direktni inhibitori aktiviranog X faktora koagulacije (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) u krvi. NOAK se primenjuju u fiksnoj terapijskoj dozi, jednom (rivaroksabana i edoksaban) ili dva puta dnevno (ostali NOAK) i ostvaruju predvidljiv, dozno-zavisni antikoagulantni efekat, bez potrebe za laboratorijskim monitoringom u svakodnevnoj primeni. Terapijsko dejstvo NOAK počinje ubrzo nakon peroralne primene, dostiže maksimum kada je koncentracija leka u plazmi najviša (~1 do 4 h) i prestaje nakon 12 do 24 h od poslednje doze leka. Na resorpciju NOAK ne utiče hrana, sa izuzetkom rivaroksabana, čija se bioraspodivnost povećava u prisustvu hrane, pa se savetuje primena sa obrokom. Za razliku od antagonista vitamina K, NOAK ostvaruju interakcije sa malim brojem drugih lekova, (pretežno sa snažnim inhibitorima ili induktorima citohroma P450 i/ili inhibitorima p-glikoproteinskog transporta), a kako se u većoj meri izlučuju putem bubrega (naročito dabigatran), potreban je oprez u bubrežnoj insuficijenciji. NOAK se ne primenjuju u slučaju uznapredovale bubrežne ili hepatičke insuficijencije, kod bolesnika na dijalizi i pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima. Ovaj pregledni rad ima za cilj da pruži informacije o najvažnijim farmakološkim karakteristikama NOAK, sa osvrtom na određene praktične aspekte njihove primene i prikazom dosadašnjih saznanja o interakcijama sa drugim lekovima, kao i mogućnostima procene antikoagulantnog efekta u situacijama koje to zahtevaju.

Ključne reči atrijska fibrilacija, novi antikoagulantni lekovi, farmakologija

Uvod

Atrijska fibrilacija (AF) je najčešći poremećaj srčanog ritma u populaciji odraslih osoba¹. Kod obolelih od AF povišen je rizik od tromboembolijskih komplikacija, naročito od moždanog udara² koji je neretko fatalan ili praćen visokim morbiditetom i trajnim invaliditetom³. Rizik od tromboembolijskih komplikacija se može značajno sniziti (za >60 % u odnosu na placebo) primenom oralne antikoagulantne terapije antagonistima vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon)⁴, ali je primena ovih lekova skopčana sa nedostacima uslovljenim uskim terapijskim prozorom, potrebom za praćenjem intenziteta antikoagulantnog efekta određivanjem internacional-

nog normalizovanog odnosa protrombinskih vremena (International Normalized Ratio, INR), kao i brojnim interakcijama sa hranom i drugim lekovima. Pored toga, da bi se postigla zadovoljavajuća efikasnost, potrebno je da INR bude u terapijskom opsegu (od 2,0 do 3,0) ≥70 % vremena tokom koga se sprovodi terapija antagonistima vitamina K⁵, što se u kliničkoj praksi većinom teško postiže, dok značajne varijacije INR-a predisponiraju nastak tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija⁶. S druge strane, efikasnost antitrombotičkih lekova (npr. aspirina) za tromboprolifaksu u AF je umerenog stepena, bez značajnijeg sniženja rizika od krvarenja, uključujući i intrakranijalno krvarenje, naročito kod starijih osoba⁴, te se antitrombotični lekovi u ovoj indikaciji savetuju samo u izuzetnim okolnostima

Tabela 1. Farmakološke karakteristike novih oralnih antikoagulantnih lekova

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Mehanizam dejstva	Direktni inhibitor aktiviranog trombina	Direktni inhibitor FXa	Direktni inhibitor FXa	Direktni inhibitor FXa
Doziranje u AF	150 mg, 2 puta dnevno; 110 mg, 2 puta dnevno (starost >80 godina, CrCl 30-49 mL/min, HASBLED skor ≥3)	20 mg, jednom dnevno; 15 mg, jednom dnevno (CrCl 15-49 mL/min, HASBLED skor ≥3)	5 mg, dva puta dnevno 2,5 mg, dva puta dnevno (ako su ispunjena 2 od 3 uslova: starost >80 godina, telesna masa ≤60 kg, Cr >133 μmol/L ili CrCl 15-29 mL/min)	60 mg, jednom dnevno; 30 mg, jednom dnevno 15 mg, jednom dnevno (CrCl <30-50 mL/min, telesna masa ≤60 kg, primena verapamila/kinidina)
Pro-lek	Da	Ne	Ne	Ne
Bioraspoloživost	6–7 %	~60 % (sa hranom ~100%)	50-60 %	~60 %
Uticao hrane na bioraspoloživost	Ne	Da (preporučuje se unos sa hranom)	Ne	Ne
Uticao antacida/inhibitora protonске pumpe	– 12–30 % (bez kliničkog značaja)	Ne	Ne	Ne
Vreme postizanja maksimalne koncentracije u plazmi	2–4 h	2–4 h	1–3 h	1–2 h
Polu-život	12–14 h	5–13 h	8–15 h	6–11 h
Vezivanje za proteine plazme	~35 %	~93 %	~87 %	40–59 %
Izlučivanje putem bubrega	80 %	66 % (33 % u nepromenjenom obliku 33 % metaboliti)	~25 %	~35-50 %
Metabolizam putem citohroma P450	Ne	Da	Da	Da
Supstrat p-glikoproteina	Da	Da	Da	Da
Procena antikoagulantnog efekta:				
aPTT	Da (ako je ≥ 2↑ produženo 12–14 h od poslednje doze ukazuje na povišen hemoragijski rizik)	Ne	Ne	Ne
PT	Ne	Da (semi-kvantitativna procena sa kalibrisanim testom)	Da (samo orijentaciono)	Da (samo orijentaciono)
INR	Ne	Ne	Ne	Ne
ECT	Da	Ne	Ne	Ne
dTT	Da	Ne	Ne	Ne
hromogeni anti-FXa test	Ne	Da	Da	Da

Prilagođeno iz 7,13,16,22,30,34

FXa – faktor Xa; AF – atrijalna fibrilacija; CrCl – klirens kreatinina; HASBLED – H – hipertenzija (jedan bod), A – poremećena bubrežna ili renalna funkcija (po jedan bod), S – raniji moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (jedan bod), B – sklonost ka krvarenju (jedan bod), L – labilan INR (jedan bod), E – stariji od 65 godina (jedan bod), D – lekovi (antitrombocitni lekovi, NSAIL i sl.) i alkohol (po jedan bod); aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme; PT – protrombinsko vreme; INR – internacionalni normalizovani odnos; ECT – ecrin clotting time; dTT – diluted thrombin time.

kada bolesnik odbija svaki oblik antikoagulantne terapije ili se ona ne može sprovesti iz opravdanih razloga, a rizik od krvarenja nije visok⁷.

Iz ovih razloga uloženi su veliki naponi da se razviju novi oralni antikoagulantni lekovi (NOAK) koji bi omogućili efikasnu i bezbednu trombopofilaksu, uz primenu fiksne doze leka, čiji efekat brzo počinje i brzo prestaje i ne

zahteva laboratorijski monitoring antikoagulantnog efekta. To je postignuto zahvaljujući drugačijem mehanizmu dejstva NOAK u odnosu na antagonist vitamina K. NOAK ne inhibišu sintezu vitamin-K zavisnih faktora koagulacije u jetri (faktori II, VII, IX i X), već deluju u plazmi, direktno se vezujući i reverzibilno inhibišući aktivne forme faktora II – trombina (dabigatran) ili aktiviranog

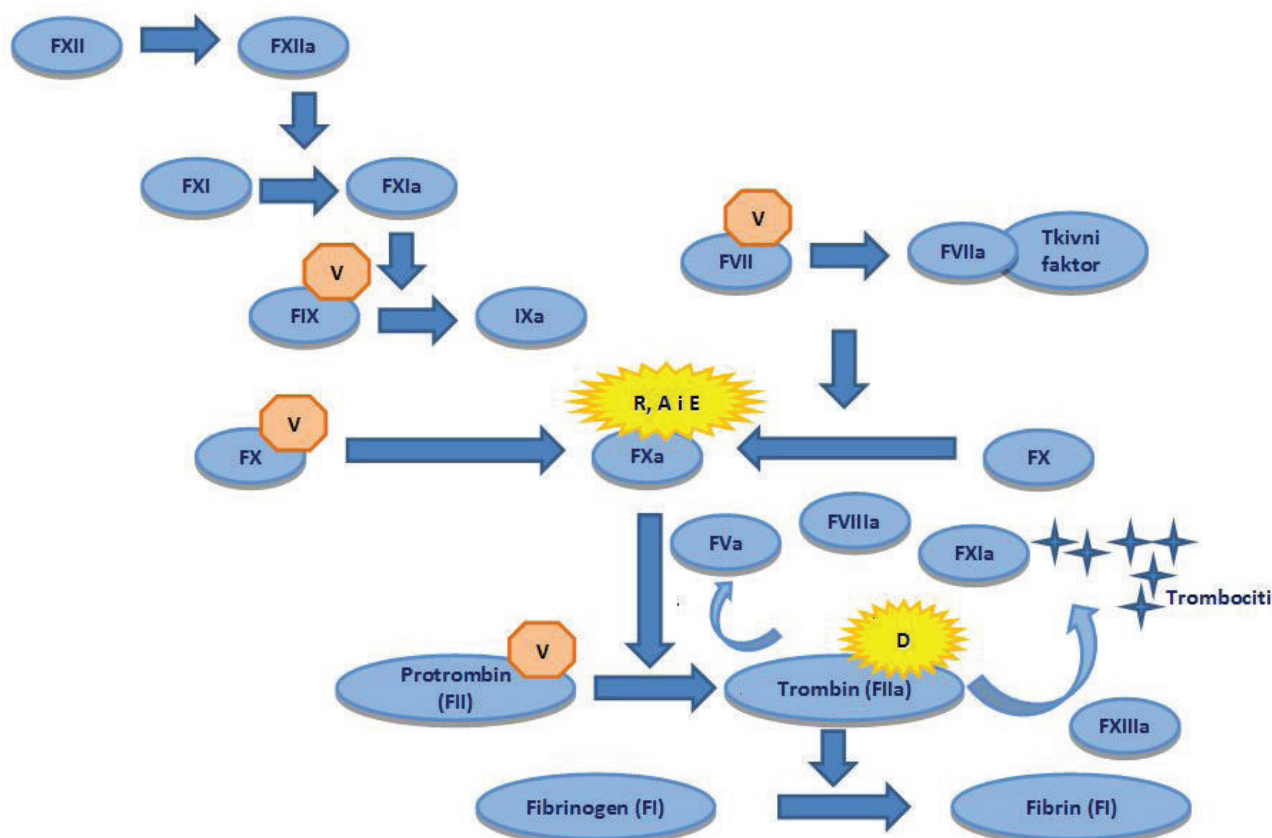
Tabela 2. Interakcije novih oralnih antikoagulantnih lekova

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Lekovi koji su apsolutno kontraindikovani (snažni inhibitori/induktori citohroma P450 i/ili inhibitori p-glikoproteina)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dronedaron ▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir) ▪ Imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus) ▪ Kantarion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dronedaron ▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Kantarion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir)
Lekovi koji se mogu primeniti uz obavezno smanjenje doze NOAK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verapamil 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verapamil ▪ Kinidin ▪ Dronedaron
Lekovi za koje se preporučuje smanjenje doze NOAK ako postoje dodatni faktori rizika: <ul style="list-style-type: none"> ▪ starost ≥ 75 godina; ▪ telesna masa ≤ 60 kg; ▪ prima više lekova sa mogućom interakcijom sa NOAK ▪ primena antiagregacione terapije ili NSAIL ▪ sistemska kortikosteroidna terapija ▪ ranije gastrointestinalno krvarenje ▪ trombocitopenija ▪ HASBLED skor ≥ 3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodaron ▪ Kinidin ▪ Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Flukonazol ▪ Imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus) ▪ Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Kantarion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diltiazem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin) ▪ Kantarion

faktora X (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban), koji zauzimaju važna regulatorna mesta u koagulacionom procesu na kojima se vrši amplifikacija koagulacione kaskade (Slika 1). Aktivacijom trombina ostvaruje se konverzija rastvorljivog fibrinogena u nerastvorljivi fibrin, uz istovremenu aktivaciju faktora V, VIII, XI i XIII, čime se katalizuje dalje stravarne trombina i omogućava stabilizacija formiranog koaguluma uz istovremenu aktivaciju trombocita (Slika 1)⁸. S druge strane, aktivirani faktor X (FXa) deluje „uzvodno“ u koagulacionoj kaskadi u odnosu na trombin i omogućava stvaranje protrombinaza kompleksa sa aktiviranim faktorom V, čime se višestruko ubrzava aktivacija trombina i dalje napredovanje koagulacionog procesa, bez direktnog uticaja na aktivaciju trombocita (Slika 1)⁹. Trombin i FXa su efikasni u širokom rasponu koncentracije u plazmi, što omogućava viši ste-

pen bezbednosti prilikom njihove inhibicije i niži rizik od predoziranja NOAK⁹.

Tokom poslednjih godina u velikim randomizovanim kliničkim studijama potvrđena je zadovoljavajuća efikasnost i bezbednost četiri NOAK (dabigatrana, rivaroksabana, apiksabana i edoksabana), u odnosu na varfarin, u prevenciji arterijskog tromboembolizma kod obolelih od AF i većina ovih lekova postala je dostupna u svakodnevnoj praksi kao alternativa antagonistima vitamina K. Ovaj pregledni rad ima za cilj da pruži informacije o najvažnijim farmakološkim karakteristikama NOAK koji su do sada ispitani u tromboprolaksi u AF, sa osvrtom na određene praktične aspekte njihove primene i prikazom dosadašnjih saznanja o interakcijama sa drugim lekovima, kao i mogućnostima procene antikoagulantnog efekta u kliničkim situacijama koje to zahtevaju.



Slika 1. Koagulaciona kaskada sa označenim mestom direktnog dejstva inhibitora Xa faktora koagulacije (R – riva-roksaban, A – apiksaban, E – edoksaban) i direktnog inhibitora trombina (D – dabigatran). V – varfarin i drugi antagonisti vitamina K ne deluju direktno već snižavaju sintezu II, VII, IX i X faktora koagulacije u jetri

Dabigatran

Farmakokinetičke osobine i interakcije sa drugim lekovima

Za tromboprolifaksu AF primenjuju se dve doze dabigatran-eteksilata, od 150 mg dva puta dnevno i od 110 mg dva puta dnevno (Tabela 1)^{7,10}. Doza od 110 mg dva puta dnevno se savetuje osobama starijeg životnog doba (>80 godina), pacijentima sa oslabljenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina – CrCl 30-49 mL/min), bolesnicima sa povišenim hemoragijskim rizikom (HASBLED skor ≥ 3 – skor za procenu hemoragijskog rizika), kao i u slučaju istovremene primene lekova koji potenciraju terapijski efekat dabigatrana, npr. verapamila^{7,11}. Ostalim pacijentima se preporučuje dabigatran od 150 mg dva puta dnevno. Dabigatran ima visok stepen renalnog izlučivanja, pa je kontraindikovano ako je CrCl <30 mL/min^{7,11}. Prema dostupnim podacima, može se primeniti kod bolesnika sa blažim do umerenim stepenom oštećenja jetre (Child-Pugh A i B), pod uslovom da hepatičke transaminaze nisu povišene dvostruko iznad referentnog opsega i da nema spontanog produženja protrombinskog vremena¹¹. Dabigatran i ostali NOAK se ne primenjuju kod bolesnika na dijalizi i sa mehaničkim srčanim zaliscima, kao i kod trudnica, dojilja i dece, dok su iskustva kod pacijenata sa malignitetima i biološkim valvulama ograničena^{2,11}.

Dabigatran-eteksilat je prolek koji ima nisku bioraspoloživost, 6–7 %, na koju povoljno utiče povišen aciditet

želudačnog sadržaja, pa se dabigatran-eteksilat nalazi u gel kapsulama sa tartaratnom kiselinom koja stabilizuje resorpciju, ali može da izazove dispepsiju (Tabela 1)¹². Srećom, primena antacida, H₂ antagonista i inhibitora protonске pumpe ne utiče značajnije na bioraspoloživost dabigatrana^{13,14}. Uzimanje dabigatrana sa hranom ne smanjuje bioraspoloživost ali produžava vreme dostizanja maksimalne koncentracije u plazmi sa 2 h na 4 h, što nema klinički značaj^{13,14}. Dabigatran-eteksilat se u potpunosti metaboliše pomoću nespecifičnih esteraza u crevima, plazmi i jetri u farmakološki aktivnu formu¹⁵. Nakon postizanja stabilne koncentracije u plazmi, poluživot je 12–14 h kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom¹⁵. Imajući u vidu da se dabigatran u visokom procentu (80%) izlučuje putem bubrega, neophodna je redukcija doze na 110 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa umereno sniženim CrCl (30–49 mL/min), uz češće praćenje bubrežne funkcije (na 3 do 6 meseci) određivanjem serumske koncentracije kreatinina i izračunavanjem CrCl primenom Cockcroft-Gaultove formule^{7,14}. I kod bolesnika starije životne dobi se može očekivati brže opadanje bubrežne funkcije, pa se savetuju češće kontrole CrCl u slučaju terapije dabigatranom⁷. Pre uvođenja dabigatrana, pored procene CrCl, potrebno je proceniti funkciju jetre (nivo transaminaza), odrediti kompletnu krvnu sliku i parametre koagulacije – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i protrombinsko vreme (PT), a u daljem toku pratiti CrCl

(Cockcroft-Gaultove formula), hepatičku funkciju i krvnu sliku, dinamikom koja zavisi od životnog doba bolesnika i prisutnih komorbiditeta¹⁶.

Dabigatran, kao i drugi NOAK, retko ostvaruje interakcije sa drugim lekovima. Ne metaboliše se putem citohroma P450 u jetri, međutim na njegovu bioraspoloživost utiče sistem p-glikoproteinskog transporta^{7,13,16}. Iz tog razloga, lekovi koji snažno indukuju ili inhibišu p-glikoproteinski sistem mogu da uslove klinički značajne promene koncentracije i antikoagulantne aktivnosti dabigatrana, te je neophodan oprez ili uzdržavanje od primene takvih kombinacija (Tabela 2)¹⁶. Kada se dabigatran kombinuje sa verapamilom, preporučuje se doza dabigatrana od 110 mg dva puta dnevno, a može se razmotriti smanjenje doze dabigatrana i u posebnim situacijama kada se kombinuje sa amiodaronom ili makrolidnim antibioticima, kako je navedeno u Tabeli 2¹⁶.

Pored farmakokinetičkih interakcija, važno je napomenuti da istovremena primena dabigatrana (i ostalih NOAK) i antitrombotičkih lekova (aspirina, tiklopidina i klopidogrela), kao i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) uslovljava povišenje rizika od krvarenja oko 60 % (što je uporedivo sa povišenjem hemoragijskog rizika kod istovremene primene antagonista vitamina K i antitrombotičkih lekova)¹⁷. Stoga je važno pažljivo proceniti indikacije za istovremenu primenu više lekova koji deluju na koagulacioni sistem i sprovesti mere da ova terapija traje samo koliko je neophodno, naročito ukoliko se konkomitantno primenjuju antikoagulantni lekovi i 2 antitrombotična leka (tzv. trostruka terapija)¹⁶. Za sada nema dovoljno podataka o bezbednosti kombinacije novih, vrlo snažnih antitrombotičkih lekova, kao što su prasugrel ili tikagrelor, i dabigatrana (ili drugih NOAK), pa se njihova istovremena primena ne preporučuje¹⁶.

Farmakodinamske osobine i procena antikoagulantnog efekta

Dabigatran je reverzibilni, direktni i visoko-specifični inhibitor aktiviranog drugog faktora koagulacije (trombina)¹⁸, kao što je prikazano na Slici 1. Vezuje se kako za slobodni trombin, tako i za trombin u koagulumu, sprečavajući progresiju tromboze¹⁵. Dabigatran ne deluje na neaktivirani trombin, što znači da antikoagulantni efekat ostvaruje samo u situaciji aktivacije koagulacionog sistema¹⁵. Terapijski efekat je dozozavisan i nastaje brzo nakon peroralnog unosa odgovarajuće doze, dostižući maksimum nakon 2h kada je koncentracija leka u plazmi najviša¹³⁻¹⁵. Prestanak dejstva dabigatrana je takođe brz i nastaje 12–14 h od poslednje doze kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, ali se progresivno produžava sa slabljenjem bubrežne funkcije, što zahetva smanjenje doze leka ili obustavu njegove primene ako je CrCl <30 mL/min, kako je prethodno navedeno¹⁶.

Imajući u vidu da je antikoagulantni učinak dabigatrana predvidljiv i stabilan, nije potrebno da se u svakodnevnoj praksi sprovodi kontrola intenziteta antikoagulantnog efekta praćenjem koagulacionih testova (npr. aPTT-a ili PT-a). Tokom primene dabigatrana može se očekivati izvesno produženje aPTT-a koje je zavisno od koncentracije u plazmi (na šta prvenstveno utiče vreme proteklo

od poslednje doze i bubrežna funkcija), kao i senzitivnosti reagensa za određivanje aPTT-a^{7,10}. Određivanje aPTT-a se može sprovesti u posebnim situacijama, kao što su urgentna stanja koja zahtevaju invazivne dijagnostičke ili terapijske procedure ili u slučajevima akutnog krvarenja, kako bi se izvršila kvalitativna procena prisustva/odsustva antikoagulantnog dejstva dabigatrana, a ne precizna kvantifikacija intenziteta antikoagulacije¹⁶. Može se očekivati da kod pacijenata koji primaju dabigatran 150 mg dva puta dnevno, aPTT bude oko 2 puta produženo kada je koncentracija dabigatrana u plazmi maksimalna (oko 2–4 h nakon ingestije), dok se 12–24 h od poslednje doze može očekivati da aPTT bude u referentnom opsegu ili do 1,5 puta produženo¹⁹. Ako je aPTT ≥2 produženo, smatra se da je hemoragijski rizik povišen u slučaju da je neophodno planiranje hirurške ili druge invazivne procedure¹⁶. Dabigatran ne utiče značajno na PT ili INR, pa ove testove ne treba primenjivati. Postoje posebni testovi (ecarin clotting time, ECT; diluted thrombin time, dTT – Hemoclot®) koji pružaju precizniju procenu antikoagulantnog efekta dabigatrana, ali nažalost još uvek nisu klinički adekvatno validirani, niti široko dostupni¹⁶.

Rivaroksaban

Farmakokinetičke osobine i interakcije sa drugim lekovima

U prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF rivaroksaban se primenjuje jednom dnevno u dozi od 20 mg kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl ≥50 mL/min), dok se kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom (CrCl 15–49 mL/min) ili povišenim hemoragijskim rizikom (HAS-BLED skor ≥3) savetuje doza od 15 mg/dan (Tabela 1)^{7,20,21}. Primena ovog leka je kontraindikovana kod bolesnika sa teškim stepenom bubrežnog oštećenja (CrCl <15 mL/min), kao i kod bolesnika sa težim stepenom oštećenja jetre (Child Pugh B i C), naročito ako postoji koagulopatija (spontano produženo PT)²¹. Kao i ostali NOAK, rivaroksaban se ne primenjuje kod bolesnika sa mehaničkim srčanim zaliscima i pacijenata na dijalizi, kod trudnica, dojilja i dece, a relativno je malo podataka o njegovoj efikasnosti i bezbednosti i kod bolesnika sa biološkim srčanim zaliscima i malignitetima⁷.

Resorpcija rivaroksabana se povećava u prisustvu hrane, tako da se preporučuje uzimanje leka sa obrokom čime se postiže gotovo 100 % bioraspoloživost (Tabela 1)²². Maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže 2–4 h nakon peroralne primene, a polu-život je 5–13 h²². Jedna trećina rivaroksabana se izlučuje u nepromenjenom obliku putem bubrega i urina, dok druge dve trećine podležu metabolizmu u jetri, nakon čega se metaboliti izlučuju delom bubrezima, a delom bilijarnim traktom i fecesom (Tabela 1)^{22,23}. Pre uvođenja rivaroksabana potrebno je proceniti CrCl primenom Cockcroft-Gaultove formule, kao i funkciju jetre (transaminaze), krvnu sliku i bazalne vrednosti aPTT-a i PT-a, a u daljem toku savetuju se periodične kontrole bubrežne i hepatičke funkcije i krvne slike, koje treba planirati shodno godinama bolesnika i prisutnim komorbiditetima.

Rivaroksaban nema značajnije interakcije sa većinom lekova, uključujući: statine, digoksin, amiodaron, verapamil, H₂ antagoniste i inhibitore protonске pumpe. Metabolizam rivaroksabana je delimično zavisn od citohroma P450 (CYP3A4) u jetri, a u manjoj meri na bioraspoloživost utiče i sistem p-glikoproteinskog transporta¹⁶. Stoga lekovi koji deluju kao snažni induktori ili inhibitori citohroma P450 i/ili inhibitori p-glikoproteina mogu da ostvare klinički značajne interakcije sa rivaroksabanom i da uslove potenciranje ili slabljenje njegove antikoagulantne aktivnosti, te se ne preporučuje njihova istovremena primena (Tabela 2)¹⁶. Izuzetno se može javiti potreba za redukcijom doze rivaroksabana (na 15 mg/dan) kod istovremene primene lekova koji sami ne ostvaruju klinički značajnu interakciju sa rivaroksabanom (npr. makrolidni antibiotici, flukonazol, rifampicin i sl.), ako postoje dodatne okolnosti koje mogu da potenciraju antikoagulantni efekat rivaroksabana, kako je navedeno u Tabeli 2.

Poseban oprez je neophodan zbog povišenog hemoragijskog rizika u slučaju istovremene primene rivaroksabana i antitrombocitnih lekova ili NSAID, a preporuke su iste kao i za dabigatran.

Farmakodinamske osobine i procena antikoagulantnog efekta

Rivaroksaban je visokospecifični, direktni i reverzibilni inhibitor FXa, kao što je prikazano na Slici 1²⁴. Pored inhibicije slobodne forme FXa, rivaroksaban vrši inhibiciju i FXa u protrombinazu kompleksu (udružen sa FVa) i stvorenom koagulumu čime se sprečava njegov dalji rast²⁵. Rivaroksaban se ne vezuje za trombocitni faktor 4, tako da nema povišenog rizika od nastanka imunski posredovane trombocitopenije²⁶.

Rivaroksaban ostvaruje predvidljiv i stabilan antikoagulantni efekat koji počinje ubrzo nakon primene odgovarajuće doze leka, dostiže maksimum u vreme kada je postignuta maksimalna koncentracija u plazmi i prestaje brzo nakon prestanka uzimanja leka (oko 24 h od poslednje doze kod osoba sa normalnom ili umereno redukovanom bubrežnom funkcijom). Stoga nije potrebno sprovesti kontrolu intenziteta antikoagulantnog efekta praćenjem koagulacionih testova (npr. aPTT-a ili PT-a). Nakon primene rivaroksabana očekivano je izvesno produženje PT-a koje je zavisno od koncentracije leka u plazmi (tj. najviše je izraženo ~3–4 h nakon primene leka) i senzitivnosti reagensa koji se koristi za određivanje PT-a²⁷. Određivanje PT-a se može koristiti za kvalitativnu procenu prisustva/odsustva antikoagulantnog efekta rivaroksabana, ali ne i za preciznu kvantifikaciju intenziteta antikoagulacije, a savetuje se samo u izuzetnim situacijama, kao što je predstojeća hitna hirurška intervencija ili hemoragijske komplikacije¹⁶. aPTT se ne menja bitno prilikom primene rivaroksabana, a INR nije kalibrisan za primenu ovog leka, te se njihova upotreba ne preporučuje¹⁶. Postoje posebni hromogeni anti-Xa testovi kojima se preciznije određuje koncentracija i aktivnost rivaroksabana i drugih inhibitora FXa, ali ovi testovi još uvek nisu dostupni u svakodnevnoj praksi^{16,27}.

Apiksaban

Farmakokinetske osobine i interakcije sa drugim lekovima

Za sprečavanje tromboembolijskih komplikacija atrijalne fibrilacije, apiksaban se primenjuje u dozi 5 mg dva puta dnevno, osim ukoliko su ispunjena 2 od sledeća 3 uslova: starost ≥80 godina, telesna masa ≤60 kg i serumska koncentracija kreatinina >133 μmol/L (odnosno CrCl 15–29 mL/min) kada se savetuje apiksaban 2,5 mg dva puta dnevno (Tabela 1)^{2,28}. Apiksaban se ne primenjuje u slučaju teške renalne disfunkcije (CrCl <15 mL/min), kao i kod bolesnika sa značajnim oštećenjem jetre (Child-Pugh B i C), naročito ako postoji koagulopatija (spontano produženo PT)²⁹. Kao i ostali NOAK, kontraindikovano je i kod pacijenata na dijalizi, kao i kod bolesnika sa veštačkim zaliscima, kod trudnica, dojilja i dece⁷.

Nakon peroralne primene maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže za 1–3 h, a bioraspoloživost je oko 66% (Tabela 1)³⁰. Na resorpciju leka ne utiče gastrični aciditet, niti prisustvo hrane³⁰. Kod osoba sa normalnom funkcijom bubrega polu-vreme izlučivanja je 8–15 h³¹. Apiksaban ima više puteva kojima se izlučuje iz organizma, uključujući bubrežnu ekskreciju (oko 25%), hepatički metabolizam i intestinalnu ekskreciju, kao i bilijarnu sekreciju u situacijama povišene koncentracije leka u plazmi³¹, što primenu apiksabana čini bezbednom u slučaju blažeg do umerenog oštećenja hepatičke ili bubrežne funkcije.

Pre započinjanja terapije apiksabanom, savetuje se određivanje CrCl (Cockcroft-Gaultove formulom), krvne slike i bazalnih vrednosti aPTT-a i PT-a, kao i procena funkcije jetre (transaminaze), a u daljem toku potrebne su periodične kontrole bubrežne i hepatičke funkcije i krvne slike, koje se planiraju shodno godinama bolesnika i prisutnim komorbiditetima.

Interakcije apiksabana sa drugim lekovima su retke. Međutim, kako na bioraspoloživost utiče p-glikoproteinski sistem i metabolizam putem citohroma P450 (pretežno CYP3A4), konkomitantna primena lekova koji su snažni induktori/inhibitori citohroma P450 ili inhibitori p-glikoproteina, može dovesti do klinički značajne promene koncentracije i aktivnosti apiksabana, te se ovakve kombinacije ne preporučuju kako je navedeno u Tabeli 2¹⁶. U posebnim slučajevima, može se razmotriti i smanjenje doze apiksabana (na 2,5 mg dva puta dnevno) kod istovremene primene sa diltiazemom (Tabela 2)¹⁶.

Kao i kod drugih NOAK, oprez se savetuje kada se apiksaban primenjuje sa antiagregacionim lekovima ili NSAID zbog povišenog hemoragijskog rizika.

Farmakodinamske osobine i procena antikoagulantnog efekta

Apiksaban je visoko-specifični, direktni inhibitor FXa (Slika 1), koji se vezuje kako za slobodni FXa, tako i za FXa u protrombinazu kompleksu (udružen FVa) i u koagulumu, čime se sprečava dalje napredovanje tromboze³². Na neaktivirani FX ne deluje, a nema ni interakcije sa trombocitnim faktorom 4, te ne povećava rizik za nastanak imunski-posredovane trombocitopenije²⁶.

Terapijski efekat apiksabana je predvidljiv i stabilan, nastaje ubrzo nakon primene odgovarajuće peroralne doze leka, dostiže maksimum kada je koncentracija u plazmi najviša (oko 3 h nakon ingestije) i prestaje brzo nakon poslednje doze (12–24 h) kod osoba sa normalnom ili umereno sniženom bubrežnom funkcijom^{31,32}. Stoga nije potrebno praćenje antikoagulantnog efekta koagulacionim testovima (npr. aPPT-a ili PT-a). Nakon primene apiksabana, moguće je izvesno produženje PT-a zavisno od koncentracije leka u plazmi (maksimalno oko 3 h nakon ingestije) i senzitivnosti reagensa koji se koristi za određivanje PT-a²⁷. PT se može koristiti za kvalitativnu procenu prisustva/odsustva antikoagulantnog efekta apiksabana u izuzetnim situacijama, kao što su urgentna stanja ili hemoragijske komplikacije¹⁶. aPTT se ne menja bitno prilikom primene apiksabana, a INR nije kalibrisan za primenu ovog leka, te se njihova upotreba ne preporučuje¹⁶. Preciznija procena intenziteta antikoagulantnog učinka apiksabana moguća je primenom adekvatno kalibrisanih hromogenih anti-Xa testova, ukoliko su dostupni¹⁶.

Edoksaban

Farmakokinetske osobine i interakcije sa drugim lekovima

Edoksaban je poslednji među NOAK čija je efikasnost i bezbednost ispitana u velikoj randomizovanoj kliničkoj studiji prevencije tromboembolijskih komplikacija kod obolelih od AF³³, ali još uvek nije registrovan za profilaksu arterijskog tromboembolizma u većini zemalja u svetu, uključujući i zemlje Evrope. Ispitane su 2 doze leka, od 60 mg/dan i 30 mg/dan, sa mogućnošću redukcije doze na pola početne doze kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (CrCl <30–50 mL/min), telesnom masom ≤60 kg ili u slučaju istovremene primene verapamila, dronedarona ili kinidina koji potenciraju antikoagulantni efekat edoksabana (Tabela 1)³³. Iz studije su isključeni pacijenti sa CrCl <30 mL/min³³.

Edoksaban se brzo resorbuje iz digestivnog trakta, nezavisno od prisustva hrane i maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže za 1–2 h, a bioraspoloživost je oko 60% (Tabela 1)³⁴. Polu-vreme izlučivanja je 6–11 h kod osoba sa normalnom renalnom funkcijom³⁴. Izlučuje se hepatobilijarnim sistemom (oko 65 %) i bubrezima (oko 35 %)³⁴. Delimično se metaboliše preko citohroma P450 (pretežno CYP3A4) i podleže transportu preko p-glikoproteinskog sistema, tako da su moguće interakcije sa lekovima koji utiču na ove enzimsko-transportne sisteme, ali podaci su za sada oskudni¹⁶. Poznato je da verapamil, dronedaron i kinidin, kao snažni inhibitori p-glikoproteina povišavaju koncentraciju edoksabana u plazmi, pa se savetuje redukcija doze edoksabana kod istovremene primene¹⁶. Oprez je potreban i kod konkomitantne terapije sa antitrombocitnim lekovima i NSAIL zbog povišenog hemoragijskog rizika.

Farmakodinamske osobine i procena antikoagulantnog efekta

Edoksaban je direktni inhibitor FXa koji se visoko-specifično vezuje za slobodni FXa, kao i za FXa u protrombi-

naza kompleksu ili već stvorenom ugrušku (Slika 1)³⁵. Slično ostalim direktnim inhibitorima FXa, edoksaban ima stabilan i predvidljiv terapijski efekat nakon primene odgovarajuće doze leka, a proveru antikoagulantnog efekta putem koagulacionih testova (npr. aPTT-a ili PT-a) nije potrebna. U urgentnim situacijama i u slučaju krvarenja orijentacija o prisustvu antikoagulantnog efekta edoksabana može se postići određivanjem PT-a koje je produženo u slučaju da postoji terapijsko dejstvo leka, ali se ne može koristiti za kvantifikaciju antikoagulantnog efekta¹⁶. Kao i za ostale inhibitore FXa, preciznija procena antikoagulantnog učinka može se postići primenom hromogenih anti-Xa testova, ukoliko su dostupni i adekvatno kalibrisani¹⁶.

Zaključak

Svi NOAK se karakterišu stabilnim i predvidljivim antikoagulantnim efektom, koji ne zahteva rutinski monitoring koagulacionim testovima. Početak dejstva nastupa za nekoliko sati od početka terapije i prestaje za 12–24 h od poslednje doze leka. Klinički značajne interakcije sa drugim lekovima su retke, a hrana ne utiče na terapijski efekat NOAK, sa izuzetkom rivaroksabana čija se bioraspoloživost povećava u prisustvu hrane, pa se savetuje unos sa obrokom. Nesumnjivo je da ove farmakološke karakteristike za većinu pacijenata čine prednost u odnosu na antagonistu vitamina K, omogućavajući jednostavnije i udobnije sprovođenje trombopofilakse. Pored toga, unapređene su mogućnosti individualizovanog terapijskog pristupa u skladu sa starošću bolesnika, pridruženim oboljenjima i primenjenim lekovima, uz mogućnost izbora najpovoljnijeg doznog režima (jednom ili dva puta dnevno). Ostaje nada da će brojne terapijske prednosti NOAK, kao i njihova proverena efikasnost i bezbednost, učiniti oralnu antikoagulantnu terapiju dostupnijom i bezbednijom za većinu obolelih od AF i da će povećati broj pacijenata kod kojih se trombopofilaksa adekvatno sprovodi.

Međutim, neke od prednosti NOAK mogu biti i njihove mane u posebnim okolnostima. Brz prestanak dejstva NOAK podrazumeva neophodnost redovnog uzimanja leka, a propuštanje ≥1 doze može da povisi rizik od tromboembolijskih komplikacija. Stoga bolesnici sa niskom komplijansom ne bi trebalo da primaju NOAK, a kod svih pacijenata koji primaju NOAK savetuje se redovno praćenje komplijanse³⁶. Iako primena NOAK ne zahteva kontrolu INR-a ili drugih koagulacionih testova, potrebno je periodično praćenje funkcije bubrega, jetre i krvne slike, kako bi se na vreme sprovele korekcije doze leka ili otkrilo okultno krvarenje. U svakodnevnoj praksi još uvek nisu široko dostupni validirani i pouzdani testovi za kvantifikaciju antikoagulantnog efekta NOAK, pa se u urgentnim stanjima ili akutnim hemoragijskim komplikacijama može postići samo orijentacija o terapijskom dejstvu korišćenjem standardnih koagulacionih testova kao što su aPTT (dabigatran) ili PT (antagonosti FXa). Pored toga, za sada nema komercijalno dostupnih antidota za NOAK, mada je njihov razvoj u toku. Imajući u vidu da su ovi lekovi relativno skoro uvedeni u kliničku primenu, još uvek nisu poznate eventualne dugoročne

posledice po zdravlje, mada analize podataka iz kliničkih studija i registara koje su obuhvatile veliki broj pacijenta i godina terapije ne ukazuju na povišen rizik od maligniteta niti druge rizike po zdravlje^{10,20,28,33,37}.

Literatura

1. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949-953.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
3. Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM. Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis* 2011;32:370-82.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
5. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77.
6. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation. A systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
7. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
8. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:581-592
9. Turpie A. Oral, direct factor Xa inhibitors in the development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238-1247.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151
11. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa® (dabigatran-etexilat) Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf. Accessed August 2014.
12. Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1885-9.
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;36:386-99.
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;64:292-303.
15. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. 2011;123:1436-50.
16. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
17. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
18. Huel NH, Nar H, Pripke H, et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002;45:1757-66.
19. 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.
20. The Executive Steering Committee, on behalf of the 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;159:340-347.
21. Bayer Pharma AG. Xarelto® (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed August 2014
22. Kubitza D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873-880.
23. Weinz C, Schwarz T, Kubitza D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1056-64.
24. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
25. Gerotziapas GT, Elalamy I, Depasse F, et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 2007;5:886-8.
26. Walenga JM, Hoppensteadt D, Iqbal O, et al. The oral, direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 does not cross-react with anti-heparin/PF4 (heparin-induced thrombocytopenia) antibodies. *Blood* 2005;106:Abstract 1883
27. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit* 2010;32:673-9.
28. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for Reduction In Stroke and Other thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331-339.
29. Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG. Eliquis® (apixaban) Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed August 2014
30. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):1-22.
31. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74-81.
32. Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008;6:820-9.
33. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
34. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-53.
35. Furugohri T, Isobe K, Honda Y, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost* 2008;6:1542-9.
36. Potpara TS, Lip GY. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:115-29.
37. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128:237-43.

Abstract

Pharmacological characteristics of novel oral anticoagulant drugs for thromboprophylaxis in atrial fibrillation

Marija M. Polovina^{1,3}, Tatjana S. Potpara^{1,3}, Milica S. Prostran^{2,3}

¹Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; ²Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Belgrade, Serbia; ³Faculty of Medicine, University of Belgrade

Atrial fibrillation (AF) is associated with increased risk of thromboembolic complications that are frequently fatal or associated with permanent disability. The most effective prevention of AF-related thromboembolism is achieved with oral anticoagulant therapy. Until recently, the only available option for chronic oral anticoagulant therapy was treatment with vitamin K antagonists which is limited by the numerous food and drug interactions and a narrow therapeutic window that requires frequent monitoring of anticoagulation intensity. Lately, significant progress has been made in AF thromboprophylaxis with the arrival of novel oral anticoagulant medications (NOACs) that act as reversible direct inhibitors of activated factor II (dabigatran) or activated factor X (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) in the blood. All NOACs have a predictable, dose-dependent pharmacological effect with a rapid onset (~1 to 4 h after oral intake) and offset (~12 to 24 h after the last dose) of action, without requirements for routine monitoring of anticoagulation intensity. Food has no impact on NOACs absorption, with the exception of rivaroxaban that has improved bioavailability when taken with food. Unlike vitamin K antagonist, clinically relevant drug-drug interactions of NOACs are rare and mostly related to concomitant therapy with strong cytochrome P450 inducers/inhibitors or p-glycoprotein inhibitors. All NOACs are renally excreted (particularly dabigatran), therefore caution is advised in patients with renal impairment. NOACs are contraindicated in advanced renal or hepatic insufficiency, in patients on dialysis and in subjects with mechanical heart valves.

The purpose of this review article is to provide the most important information on pharmacological characteristics of NOACs, with an overview of the established drug-drug interactions and current options for the monitoring of anticoagulation intensity, if required in special clinical circumstances.

Keywords: atrial fibrillation, novel antocoagulants, pharmacology