

Novi oralni antikoagulantni lekovi – uticaj mehanizma delovanja na efikasnost i bezbednost

Gorana Mitić

Odeljenje za trombozu, hemostazu i hematološku dijagnostiku, Centar za laboratorijsku medicinu, Klinički centar Vojvodine, Medicinski fakultet, Novi Sad

Sažetak

Okosnica prevencije arterijskog tromboembolizma kod obolelih od atrijalne fibrilacije (AF) predstavlja primena oralne antikoagulantne terapije. Daskora su antagonisti vitamina K bili jedini raspoloživi lekovi za hroničnu oralnu antikoagulantnu terapiju, a njihova primena je ograničena uzanim terapijskim rasponom, interakcijama sa drugim lekovima, problemima standardizacije laboratorijskih testova za praćenje efekata oralne antikoagulantne terapije, kao i neophodnošću kompleksne organizacije sprovođenja i kontrolisanja lečenja radi postizanja optimalnog ishoda. Razvojem novih oralnih antikoagulantnih lekova (NOAC) koji ciljano deluju na pojedinačne činioce u koagulacionoj kaskadi, naročito direktnih inhibitora aktivisanog desetog činioca i trombina, čije farmakodinamske osobine omogućavaju prevazilaženje ograničenja antagonista vitamina K, počinje nova era u prevenciji i lečenju tromboembolizma. Rezultati studija tokom kojih je poređena efikasnost i bezbednost NOAC i antagonista vitamina K su pokazali da se međusobne razlike u efikasnosti ovih lekova u sprečavanju nastanka tromboznih komplikacija sa jedne strane, kao i pojave krvarenja sa druge strane, mogu objasniti različitim mehanizmom delovanja, što je veoma značajno za planiranje daljeg razvoja antikoagulantne terapije, a i za individualno prilagođavanje vrste antikoagulantnog leka potrebama svakog pojedinog bolesnika, brižljivo pri tom odmeravajući rizik za nastanak tromboze u odnosu na postojeći rizik za nastanak krvarenja.

Ključne reči novi antikoagulantni lekovi, mehanizam delovanja

Oralni antikoagulantni (AK) lekovi, po mehanizmu delovanja antagonisti vitamina K (AVK), koji su okosnica antitrombozne terapije još od otkrića dikumarola 1941. godine, ispoljavaju nedostatke koji ograničavaju njihovu efikasnost, bezbednost, kao i ukupnu učestalost upotrebe. Ti nedostaci su odloženi početak delovanja, nepredvidljiv individualni odgovor na dozu, što zahteva laboratorijski monitoring, uzan terapijski raspon, višestruke interakcije sa drugim lekovima, problemi standardizacije laboratorijskih testova za praćenje efekata oralne antikoagulantne terapije, kao i neophodnost kompleksne organizacije sprovođenja i kontrolisanja lečenja radi postizanja optimalnog ishoda^{1,2}.

Ovi nedostaci su podstakli farmaceutske industrije da intenzivno traga za novim antikoagulantnim preparatom koji će prevazići nedostatke postojećih. Širok spektar novih antikoagulantnih lekova, kako parenteralnih tako i oralnih, prošao je različite faze ispitivanja. Nekoliko novih oralnih direktnih inhibitora aktivisanog faktora X i trombina su uspešno zauzeli svoje mesto u svakodnevnoj praksi prethodno pokazavši povoljniji profil bezbednosti uz istu ili veću efikasnost od antagonista vitamina K. Novi oralni antikoagulantni lekovi su ispitivani u različitim indikacijama, u prevenciji venske tromboembolijske bolesti u ortopedskoj hirurgiji u studijama RECORD 1, 2, 3 i 4, RE-NOVATE, RE-MODEL, RE-MOBILIZE, ADVANCE³⁻¹³, u prevenciji mož-

danog udara kod bolesnika sa fibrilacijom pretkomora u studijama RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, AVERROES, ENGAGE AF-TIMI 48¹⁴⁻¹⁷, u lečenju i sekundarnoj prevenciji tromboza dubokih vena i plućne tromboembolije u studijama EINSTEIN DVT, EINSTEIN EXT, EINSTEIN PE, RE-COVER, RE-MEDY, RE-SONATE, AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, Hokusai VTE¹⁸⁻²⁴, u akutnom koronarnom sindromu u studijama ATLAS, APPRAISE^{25,26}, kao i u tromboprolifaksi kod internističkih bolesnika u studiji MAGELLAN²⁷.

Glavna osobina ovih novih lekova sa visokom specifičnošću i sposobnošću neutralizacije jeste način dejstva koje je usmereno prema pojedinačnim činiocima koagulacione kaskade. Razvojem novih oralnih antikoagulantnih lekova koji ciljano deluju na pojedinačne činioce u koagulacionoj kaskadi, naročito direktnih inhibitora aktivisanog desetog činioca i trombina, čije farmakodinamske osobine omogućavaju prevazilaženje ograničenja antagonista vitamina K, počinje nova era u prevenciji i lečenju venskog tromboembolizma. Trenutno su u mnogim zemljama u svakodnevnoj upotrebi ili u procesu registrovanja tri direktna inhibitora aktivisanog desetog činioca koagulacije – Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis), Edoxaban (Lixiana) i jedan direktni inhibitor trombina – Dabigatran (Pradaxa).

Novi direktni antikoagulantni lekovi (NOAC) su upoređivani od samog početka njihove primene u kliničkim stu-

dijama, počevši od načina delovanja i teorijskih rasprava o tome da li se bolji antikoagulantni efekat postiže inhibicijom Xa ili IIa faktora koagulacije, pa do indirektnog upoređivanja rezultata, s obzirom da nijedna studija nije direktno upoređivala efikasnost i bezbednost novih AK lekova. Prednosti direktne inhibicije Xa su zasnovane na amplifikacionoj prirodi interakcije pojedinih činilaca koagulacije tokom procesa nastanka fibrinskog ugruška. Faktor X je ključna spojnica dva aktivaciona puta koagulacione kaskade i procesa generacije trombina. Aktivisanje jednog molekula FXa rezultira stvaranjem 1000 molekula trombina. U odnosu na molarnu koncentraciju FXa je trombigeniji od trombina, a još sedamdesetih godina dvadesetog veka je pretpostavljeno i potvrđeno da je potrebna manja količina heparina da se spreči tromboza pre nastanka trombina, odnosno prepoznato je da inhibicija u ranoj fazi interakcije koagulacionih činilaca ima veliki antitrombozni potencijal, na čemu se i zasniva uspešna tromboprolifaksa malim dozama heparina²⁸. Sa druge strane, trombin je odlična meta za antikoagulantnu terapiju, najznačajniji je koagulacioni enzim, a osim što dovodi do nastanka fibrina, on aktivacijom FXIII doprinosi stabilizovanju krvnog ugruška. Pored toga, trombin amplifikuje sopstveno stvaranje i dovodi do propagacije koagulacionog procesa, inhibitorno deluje na fibrinolizni sistem i indukuje aktivaciju trombocita. Trombin poseduje i antikoagulantna svojstva. Naime, posle vezivanja za trombosmodulin na površini endotelnih ćelija trombin stiče sposobnost da aktivira protein C koji je značajan inhibitor koagulacije, tako da se inhibicijom trombina gubi i ova njegova osobina, ali to je sa gledišta prevencije i lečenja tromboza od malog ili nikakvog značaja, zato što sprečavanjem nastanka trombina prestaje i potreba za njegovim antikoagulantnim delovanjem²⁹.

Iz rezultata do sada sprovedenih kliničkih studija smo naučili da su svi NOAC barem jednako efikasni kao varfarin, da se mogu primenjivati bez rutinskog laboratorijskog monitoringa, da svi imaju niži rizik za nastanak intrakranijalnog krvarenja i da dovode do ukupnog sniženja smrtnog ishoda za oko 10 %. Takođe je uočeno da se povećanjem doze AK leka progresivno povećava učestalost krvarenja, dok antitrombozni efekat dostiže određeni maksimum preko koga nema poboljšanja efikasnosti, tako da se pažljivim odabirom doze može održati efikasnost uz poboljšanje bezbednosti.

Rezultati studija tokom kojih je poređena efikasnost i bezbednost NOAC i AVK pokazali su da se međusobne razlike u efikasnosti antikoagulantnih lekova u sprečavanju nastanka tromboznih komplikacija sa jedne strane, kao i pojave komplikacija njihove primene, odnosno krvarenja, sa druge strane, mogu objasniti različitim mehanizmom delovanja, što je veoma značajno za planiranje daljeg razvoja antikoagulantne terapije, a i za individualno prilagođavanje vrste antikoagulantnog leka potrebama svakog pojedinog bolesnika, brižljivo pri tom odmeravajući rizik za nastanak tromboze u odnosu na postojeći rizik za nastanak krvarenja.

Najznačajnija razlika između dabigatrana i varfarina prikazana u rezultatima RE-LY studije, a koja se odnosi na bezbednost, jeste značajno smanjenje učestalosti intrakranijalnog krvarenja kao najozbiljnije komplikacije AK

terapije u grupi bolesnika lečenih dabigatranom, a uslovljena je većom inhibicijom kontaktnog puta aktivacije varfarinom u odnosu na dabigatran. U moždanom tkivu se nalazi visoka koncentracija tkivnog faktora koji je u kompleksu sa FVIIa primarni ćelijski inicijator procesa koagulacije, što predstavlja dodatnu zaštitu ovog vitalnog organa u slučaju povrede, ili nastanka mikrovaskularnih oštećenja. Varfarin blokira sintezu K vitamin zavisnih faktora koagulacije, uključujući i FVII, a samim tim onemogućava ili usporava nastanak TF-VIIa kompleksa, što je osnov povišenog rizika za nastanak krvarenja. Nasuprot tome, selektivnom inhibicijom trombina tokom primene dabigatrana, bez uticaja na nastanak kompleksa TF-FVIIa, protektivni hemostazni mehanizam koji sprečava nastanak intracerebralnog krvarenja ostaje očuvan³⁰.

Ovim mehanizmom se takođe može objasniti veća efikasnost varfarina u prevenciji infarkta miokarda, odnosno veća učestalost infarkta miokarda kod bolesnika na dabigatranu. Naime, tkivni faktor je ekspimiran u visokim koncentracijama na mestu rupture aterosklerotskog plaka³¹, tako da količina trombina koja nastaje lokalno prevazilazi koncentraciju dabigatrana, a imajući u vidu da je inhibitorno delovanje dabigatrana zasnovano na blokiranju molekula trombina u odnosu 1:1, količina stvorenog trombina prevazilazi inhibitorni kapacitet dabigatrana i dovodi do tromboze. Sa druge strane, varfarin sprečava sintezu funkcionalno aktivnih činilaca koagulacije VII, IX i X koji imaju ulogu u inicijaciji i amplifikaciji stvaranja trombina, a takođe snižava i nivo protrombina, prethodnika trombina, tako da veoma efikasno ograničava sposobnost koagulacionog sistema da stvori trombin. Svojstvo varfarina da usporava stvaranje trombina je potvrđeno i u in vitro studiji koja je sprovedena da bi se potvrdila hipoteza o različitom mehanizmu delovanja antikoagulantnih lekova kao uzroku razlike u efikasnosti³². Ista farmakološka osobina varfarina – da sprečava aktivaciju spoljašnjeg puta koagulacije odnosno kompleksa TF-VIIa koja mu obezbeđuje efikasnost u sprečavanju infarkta miokarda predstavlja i njegov nedostatak, jer isti mehanizam uzrokuje nastanak češćih intrakranijalnih krvarenja.

Dabigatran u dozi od 2x150 mg je pokazao superiornost u sprečavanju ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom u odnosu na varfarin, za šta je prihvatljivo objašnjenje da je zastoj krvi u levoj pretkomori dominantni aktivator koagulacionog procesa³³, što opet za rezultat ima to da u terapijskim koncentracijama koje su korišćene u RE-LY studiji dabigatran efikasno neutrališe trombogeni stimulus u fibrilaciji pretkomora, dok je manje uspešan u neutralisanju visokih koncentracija trombina koje nastaju na mestu formiranja hemostatskog ugruška kod cerebralnih mikrovaskularnih lezija ili na mestu koronarne tromboze. Dodatno, dabigatran ima stabilniji antikoagulantni efekat, što doprinosi većoj efikasnosti u tromboprolifaksi kod bolesnika sa fibrilacijom pretkomora.

Iako je učestalost untrakranijalnog krvarenja tokom primene NOAC niža za 50 % u odnosu na varfarin, ovi lekovi povećavaju rizik za nastanak gastrointestinalnog krvarenja, i to je posebno izraženo kod dabigatrana u dozi 2x150mg i rivaroxabana. Razlog ove pojave je lokalno delovanje NOAC u digestivnom traktu, a najdetaljnije je objašnjeno za dabigatran. Bioraspoloživost dabigatran eteksilata, pro-

leka koji se konvertuje u aktivni dabigatran hidrolitičkom razgradnjom pod dejstvom plazmatskih esteraza je mala, što stvara mogućnost da dođe do konverzije neapsorbovanog leka u aktivni oblik pod dejstvom esteraza u lumenu digestivnog trakta, sa posledičnim povećanjem koncentracije aktivnog leka u donjim partijama digestivnog trakta, naročito u debelom crevu, što može rezultirati krvarenjem. Krvarenje iz digestivnog trakta je češće u populaciji starijih od 75 godina, što je posledica veće učestalosti oboljenja digestivnog trakta kao što su divertikuloza i angiodisplazija koje povećavaju rizik od krvarenja^{30,34}. Dodatni rizik za lokalno oštećenje sluznice GIT-a predstavlja sastav kapsule dabigatrana u koji ulazi vinska kiselina sa ciljem poboljšanja apsorpcije leka. Za razliku od dabigatrana varfarin ima visoku bioraspoloživost, a neapsorbovani varfarin ne može uzrokovati lokalno krvarenje zato što je njegov mehanizam delovanja u hepatocitu, gde inhibicijom epoksid reduktaze ometa sintezu funkcionalnih molekula K vitamin zavisnih činilaca koagulacije.

O uticaju mehanizma delovanja antikoagulantnih lekova na efikasnost, kao i na nastanak i vrstu komplikacija lečenja nismo naučili samo iz kliničkih studija u kojima su ovi lekovi nesumnjivo demonstrirali superiornost u odnosu na standardni antikoagulantni režim, već i na osnovu rezultata manje uspešnih studija, kao što je ispitivanje dabigatrana u tromboprolaksi kod bolesnika sa veštačkim srčanim zaliscima. U ovoj studiji, uprkos većoj učestalosti krvarenja u grupi lečenih dabigatranom, registrovana je veća učestalost moždanih udara kao posledice tromboze veštačkih zalistaka, te je studija prevremeno prekinuta. Objašnjenje za veću učestalost tromboza je kompleksno, imajući u vidu da su različiti mehanizmi uključeni u nastanak rane, postoperativne tromboze i kasnije tromboze veštačkih srčanih zalistaka. Neposredno postoperativno nizak nivo antikoagulantnog leka posle ugradnje veštačkog srčanog zalistka, uz izrazitu stimulaciju stvaranja trombina oslobođenim tkivnim faktorom tokom hirurškog zahvata mogući je uzrok ranog formiranja ugrušaka koji se neće klinički manifestovati odmah. Dodatno, veštački srčani zalisci, kao strana površina u organizmu, indukuju kontaktnu aktivaciju koagulacije, u kojoj učestvuju IX i X činilac koagulacije i koja nakon amplifikacije dovodi do nastanka velike količine trombina koji prevazilazi antitrombinski kapacitet dabigatrana³⁵. Većina ranih tromboza nastaje na površini prstena, na kojoj ne dolazi do epitelizacija barem nekoliko postoperativnih nedelja, kada posle prerastanja endotelnim ćelijama prsten postaje znatno manje trombogen. Za razliku od dabigatrana, varfarin efikasnije suprimira aktivaciju koagulacionog procesa, jer deluje inhibitoryno i na aktivaciju tkivnim faktorom sprečavajući sintezu FVII, kao i na aktivaciju kontaktnim putem, ometanjem sinteze FIX, koji pripada unutrašnjem putu koagulacije, uz istovremenu inhibiciju sinteze FX i protrombina u zajedničkom putu aktivacije koagulacije. Delovanje dabigatrana je usmereno samo prema trombinu, te u slučaju snažne kontaktne aktivacije, kakva je hirurška intervencija, stvorena količina trombina može prevazići inhibitoryno delovanje dabigatrana, a na to se nastavlja trajno prisustvo veštačke površine koja je izložena toku krvi i koja kontaktnim putem započinje aktivaciju koagulacije, što sve zajedno rezultira trombozom

površine zalistka i posledičnom embolizacijom. U ovim složenim uslovima, istovremeno inhibitoryno delovanje varfarina na aktivaciju koagulacije indukovanu kako kompleksom TF-VIII tako i kontaktnim putem mnogo je efikasnije od isključivo antitrombinskog delovanja dabigatrana u sprečavanju nastanka tromboze veštačkih zalistaka.

Poznavanje i razumevanje mehanizma delovanja pojedinih novih, direktnih oralnih, kao i starih antikoagulantnih lekova, doprineće pravilnom odabiru leka iz ove grupe za svakog pojedinačnog bolesnika, u zavisnosti od procene dominantnog puta aktivacije koagulacionog sistema za postojeću indikaciju, kao i rizika za nastanak krvarenja, što će svakako rezultirati povećanjem efikasnosti i bezbednosti antikoagulantnog lečenja^{36,37}.

Literatura

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al.: Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S–198S.
2. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al: Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e44S–e88S.
3. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765–2775.
4. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31–39.
5. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776–2786.
6. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673–1680.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178–2185.
8. RE-MOBILIZE The Writing Committee: Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1–9.
9. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949–956.
10. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, doubleblind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721–729.
11. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009, 361:594–604.
12. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010, 375:807–815.
13. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010, 363:2487–2498.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365:883–891.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;65:981-92.

17. Giugliano RP, Christian TR, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104
18. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510.
19. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–1297.
20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.
21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
22. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
23. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
24. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
25. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012, 366:9–19.
26. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al: Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011, 365:699–708.
27. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
28. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl.1): 60-64.
29. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 65–67
30. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of Dabigatran compared with Warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of randomized evaluation in long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72
31. Fareed J, Hoppensteadt DA, Leya F, et al. Thrombogenesis in myocardial infarction and related syndromes: the role of molecular markers in diagnosis and management. *Clin Appl Thromb Haemost* 1999;5:78-91.
32. Dale B, Eikelboom JW, Weitz JI, et al. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial haemorrhage and myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:295-301.
33. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanism of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-166.
34. Holster IL, Valkhoff IE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-112.
35. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
36. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011;123:1436-50.
37. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119:3016-3023.

Abstract

Novel oral anticoagulant medications – impact of pharmacodynamic mechanisms on the efficacy and safety

Gorana Mitić

Department of thrombosis, hemostasis and hematological diagnostics, Center for laboratory medicine, Clinical Center of Vojvodina, Medical Faculty, Novi Sad

Administration of oral anticoagulant therapy is a mainstay of the prevention of AF-related thromboembolism. Until recently, the only available option for chronic oral anticoagulation therapy was the administration of vitamin K antagonists, however treatment with these medications is limited by a number of factors including, narrow therapeutic window, drug-drug interactions, problems in standardization of laboratory assays for the measurement of anticoagulation intensity, and complex organization of treatment monitoring required for the optimal treatment results. New era in the management of thromboembolism has arrived with the development of novel oral anticoagulant drugs (NOACs) that act by inhibiting a single anticoagulant protein in the coagulation cascade (either activated factor X or thrombin), thus providing a pharmacodynamic advantage over vitamin K antagonists. The results of clinical trials that have compared NOACs and vitamin K antagonists in the prevention and treatment of thromboembolism have demonstrated differences between these two groups of drugs regarding both efficacy (thrombosis prevention) and safety (bleeding risk) that could be attributed to a different mechanism of action. These pharmacodynamic differences have an impact on the future development of pharmacological thromboprophylaxis but also enable individualized treatment of the affected patients with respect to their thromboembolic and hemorrhagic risk.

Keywords: *novel antocoagulants, mechanism of action*