

Prevenција tromboembolijskih komplikacija atrijalne fibrilacije: savremeni aspekti i perspektive

Tatjana S. Potpara^{1,2}, Marina M. Ličina¹, Marija M. Polovina¹, Mladen M. Ostojić¹, Miodrag Č. Ostojić^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Višegradska 26, 11000 Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet u Beogradu, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Atrijalna fibrilacija (AF) predstavlja najčešću srčanu aritmiju od koje boluje 1-2% svetske populacije. Glavni ciljevi u njenom lečenju su prevencija tromboembolijskih komplikacija i lečenje simptoma uzrokovanih ovom aritmijom.

Tokom više decenija antagonisti vitamina K (VKA) bili su jedini dostupni lekovi za prevenciju tromboembolizma u AF. Poznato je da je upotreba ovih lekova povezana sa nizom poteškoća koje se odnose na njihovo produženo dejstvo, individualne varijacije uslovljene interakcijama sa hranom, alkoholom i drugim lekovima. Takođe, uzak terapijski opseg ovih lekova zahteva redovne laboratorijske kontrole i monitoring.

Poslednjih nekoliko godina završeno je više randomizovanih kliničkih studija faze III koje su poredile efekat novih oralnih antikoagulantnih lekova sa varfarinom u prevenciji trombo-embolizma u AF. Novi lekovi su podeljeni u dve grupe: oralni direktni inhibitori trombina (dabigatran) i oralni direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban i apiksaban). Prednost novih lekova leži u manjem broju klinički značajnih interakcija sa hranom i drugim lekovima i odsustvu potrebe za redovnim laboratorijskim praćenjem antikoagulantnog efekta, uz jednaku efikasnost u prevenciji tromboembolija i manju učestalost značajnih krvarenja u poređenju sa VKA.

Tromboprofilaksa u AF može se vršiti i nefarmakološkim putem, tj. perkutanom transkateterskom mehaničkom okluzijom aurikule leve pretkomore. Do sada je konstruisano nekoliko mehaničkih okludera, a ovaj vid prevencije služi kao alternativa kod bolesnika sa AF koji su iskusili značajne hemoragijske komplikacije pri primeni VKA ili kod kojih je primena VKA kontraindikovana.

U ovom radu sumirana su dosadašnja saznanja o dobro poznatim i novim oralnim antikoagulantima, kao i o nefarmakološkim metodama prevencije moždanog udara i trombo-embolizma u AF.

Ključne reči atrijalna fibrilacija, tromboembolija

Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) je najučestalija dugotrajna srčana aritmija u kliničkoj praksi od koje u Evropi trenutno boluje preko 4 miliona odraslih osoba.^{1,2} Procenjuje se da će se broj obolelih u narednih nekoliko decenija progresivno uvećavati, pre svega zbog starenja opšte populacije kod koje se ova aritmija češće javlja.³ Savremeni ciljevi u lečenju AF jesu prevencija komplikacija aritmije, otklanjanje ili smanjenje simptoma koje aritmija uzrokuje i lečenje pridruženih bolesti.^{1,3}

Najznačajnije komplikacije AF su ishemijski moždani udar (šlog) i sistemski tromboembolizam. Nezavisno od kliničkog tipa aritmije (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna), AF petostruko povećava rizik od ishemijskog moždanog udara, koji obično ostavlja trajne neurološke posledice, a u poređenju sa ishemijskim moždanim udarima druge etiologije postoji i dvostruko veći rizik od

fatalnog ishoda.^{1,3} Ishemijski moždani udar kod bolesnika sa AF najčešće je uzrokovan diseminacijom tromba formiranog u aurikuli leve pretkomore.¹ Ovi trombi su po svom sastavu slični „crvenim“ venskim trombima bogatim fibrinom, za razliku od „belih“ arterijskih tromba koji sadrže dosta trombocita.⁴ Zbog toga je, u prevenciji kardiogenog tromboembolizma, oralna antikoagulantna terapija daleko efikasnija od aspirina ili kombinacije aspirina i klopidogrela.⁵

Oralni antagonisti vitamina K (VKA – varfarin, acenokumarol, fenpropukumon) donedavno su bili jedini antikoagulantni lekovi za oralnu primenu. Međutim, završen je program kliničkog ispitivanja dve nove grupe oralnih antikoagulanasa (direktni inhibitori trombina – dabigatran i direktni inhibitori faktora Xa – rivaroksaban, apiksaban) u prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF⁶⁻⁹ i od ovih lekova očekuje se da značajno unaprede tromboprofilaksu u kliničkoj praksi. U ovom preglednom članku sažeti su principi prevencije tromboembolijskih kompli-

kacija AF primenom oralnih VKA, teškoće u dugotrajnoj primeni ovih lekova, kao i rezultati randomizovanih kliničkih studija faze III koje su ispitivale efikasnost i bezbednost novih oralnih antikoagulantnih lekova u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF. Pored toga, prikazane su farmakološke karakteristike novih oralnih antikoagulantnih lekova i osnovni principi njihove primene u kliničkoj praksi.

Antagonisti vitamina K u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF

Prvi oralni antikoagulans iz grupe VKA zvanično je registrovan za primenu u kliničkoj praksi davne 1954. godine, a prethodno je više godina korišćen kao rodentid.¹⁰ U početku se smatralo da je oralna antikoagulantna terapija indicirana kod produženog ležanja u postelji, plućne embolije, duboke venske tromboze i mitralne stenoze sa AF.¹¹ Kasnije se pokazalo da i nevalvularna AF značajno povećava rizik od ishemijskog moždanog udara i sistemskog tromboembolizma, tako da su indikacije za dugotrajnu primenu oralne antikoagulantne terapije proširene i na bolesnike sa nevalvularnom AF.^{2,3,12} Međutim, brojne poteškoće koje prate dugoročnu primenu varfarina i drugih oralnih VKA dovele su do suboptimalne primene oralne antikoagulantne terapije u lečenju bolesnika sa AF u kliničkoj praksi¹³ uprkos impresivnoj efikasnosti ovih lekova u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF.

Meta-analiza 6 prospektivnih, randomizovanih kliničkih studija završenih u periodu 1989-1993, koje su poređile varfarin i placebo u prevenciji moždanog udara kod bolesnika sa AF, pokazala je da varfarin smanjuje učestalost ishemijskog moždanog udara za 67%, a ukupni mortalitet za 26% u odnosu na placebo.¹⁴ U poređenju sa aspirinom i kombinacijom aspirina i klopidogrela, varfarin smanjuje rizik od ishemijskog moždanog udara za 52%, odnosno za 40%, pri čemu je rizik od hemoragijskih komplikacija sličan kod primene varfarina ili kombinacije aspirina i klopidogrela.¹⁴ Kod bolesnika nepogodnih za oralnu antikoagulantnu terapiju, kombinacija aspirina i klopidogrela efikasnije smanjuje učestalost ishemijskog moždanog udara u odnosu na monoterapiju aspirinom, ali je rizik od značajnih hemoragijskih komplikacija dvostruko veći sa kombinovanom terapijom.⁵ Aspirin smanjuje rizik od ishemijskog moždanog udara za 19% u odnosu na placebo, ali razlika u efikasnosti nije statistički značajna.¹⁴

Oralni VKA su derivati kumarina koji inhibiraju sintezu vitamin K – zavisnih faktora koagulacije (II, VII, IX i X) u jetri. Metabolizam oralnih VKA odvija se preko citohroma P450 u jetri; ovi lekovi ispoljavaju produženo dejstvo i značajne individualne varijacije u intenzitetu antikoagulantnog efekta uslovljene brojnim interakcijama oralnih VKA sa hranom, alkoholom i drugim lekovima, kao i individualnom genetskom strukturom. Zbog uskog terapijskog opsega oralnih VKA, neophodne su redovne laboratorijske kontrole antikoagulantnog efekta (izraženog INR-om, što je skraćenica od International Normalized Ratio; u terapijskom opsegu njegova vrednost je 2.0-3.0) i česte promene doze VKA.¹⁵ Efikasnost i bez-

bednost oralnih VKA u velikoj meri zavise od vremena u terapijskom opsegu INR-a u toku lečenja (TTR – Time in therapeutic range).^{13, 15-18} Loša kontrola INR-a povećava rizik kako od tromboembolijskih, tako i od hemoragijskih komplikacija, a optimalan balans između koristi i rizika od primene oralnih VKA postiže se kada je TTR \geq 70%.¹⁵ Postizanje optimalnog TTR nije lako čak ni u kontrolisanim kliničkim studijama, a još je teže u svakodnevnoj kliničkoj praksi.¹⁹

Višedecenijsko iskustvo u korišćenju oralnih VKA, pojava antikoagulantnih klinika, uređaja za merenje INR-a u kućnim uslovima i farmakogenetsko testiranje omogućili su izvesno poboljšanje TTR-a. Meta-analiza 8 savremenih randomizovanih kliničkih studija o prevenciji tromboembolizma u AF, sprovedenih u periodu 2003-2011, pokazala je da se srednja vrednost TTR kreće između 55% i 68% što je praćeno smanjenjem učestalosti ishemijskog moždanog udara u odnosu na ranije studije (1.66% prema 2.09%).²⁰ Uprkos tome, najmanje 40% bolesnika sa AF kod kojih je indiciran oralni antikoagulans i dalje ne dobija ovu terapiju, a mnogi koji započnu lečenje posle nekog vremena odustaju od dalje terapije.²¹⁻²³ Sa druge strane, više studija je pokazalo da se bolesnici sa AF najviše pribojavaju šloga kao komplikacije aritmije, dok njihovi lekari uglavnom strahuju od krvarenja kao komplikacije oralnih VKA.²⁴

Uspostavljanje ravnoteže između rizika od tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija ključno je za uspešno lečenje bolesnika sa AF. U suštini, tromboembolijski rizik je kontinuiran i može se samo arteficialno kategorizovati u nizak, srednji i visok, u nameri da se identifikuju bolesnici sa AF kod kojih je tromboembolijski rizik dovoljno veliki da opravda primenu oralnih VKA koji mogu da uzrokuju značajnu hemoragiju. U kliničkoj praksi najčešće se koristi CHADS₂ skor prema kome kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starost \geq 75 godina i dijabetes donose po 1 poen, dok prethodni ishemijski moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA) nosi 2 poena.²⁵ Ovaj skor je formulisan na osnovu tromboembolijskih faktora rizika izvedenih iz placebo grupa ranih randomizovanih studija o prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF (uzgred, ove studije su randomizovale samo 10% bolesnika podvrgnutih skriningu). Najveći nedostatak CHADS₂ skora je što veliki procenat bolesnika klasifikuje u grupu sa intermedijarnim tromboembolijskim rizikom, što otežava donošenje odluke o optimalnoj trombopofilaksi kod mnogih bolesnika sa AF.²⁶⁻³⁰ Pored toga, CHADS₂ skor ima vrlo slabu prediktivnu vrednost u niskorizičnim populacijama kao što su bolesnici sa „lone” AF.^{31,32} Kao „dopuna” CHADS₂ skora, u poslednjim preporukama za lečenje AF Evropskog udruženja kardiologa iz 2010. godine predložen je CHA₂DS₂-VASc skor koji obuhvata dodatne klinički relevantne tromboembolijske faktore rizika – perifernu vaskularnu bolest, ženski pol i starost 65-74 godine (Tabela 1). Ovaj „prošireni” skor vrlo pouzdano identifikuje bolesnike kod kojih je rizik od tromboembolijskih komplikacija AF toliko mali da nije potrebna nikakva preventivna terapija, a prediktivna vrednost u odnosu na rizik od ishemijskog moždanog udara je u najmanju ruku jednaka kao kod CHADS₂ skora.³¹⁻³⁵

Tabela 1. CHADS₂, CHA₂DS₂VASc i HASBLED šema za procenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja u atrijalnoj fibrilaciji

	CHADS ₂ šema Klinički parametar	Poeni (max. =6)
C	Kongestivna srčana insuficijencija (disfunkcija leve komore)	1
H	Arterijska hipertenzija	1
A	Starost > 75 godina	1
D	Dijabetes mellitus	1
S	Ishemijski CVI/TIA/TE	2

	CHA ₂ DS ₂ VASc šema Klinički parametar	Poeni (max. =9)
C	Kongestivna srčana insuficijencija (disfunkcija leve komore)	1
H	Arterijska hipertenzija	1
A	Starost > 75 godina	2
D	Dijabetes mellitus	1
S	Ishemijski CVI/TIA/TE	2
V	Vaskularna bolest*	1
A	Starost od 64-75 godina	1
Sc	Ženski pol	1

	HASBLED šema Klinički parametar	Poeni (max. =9)
H	Arterijska hipertenzija**	1
A	Disfunkcija jetre ili bubrega	1 ili 2
S	Prethodni CVI	1
B	Prethodno značajno krvarenje ili predispozicija za krvarenje	1
L	Labilan INR	1
E	Starost (≥ 65 godina)	1
D	Pridružena terapija Upotreba alkohola	1 ili 2

*Raniji infarkt miokarda, bolest perifernih arterija, plak u aorti;

** Sistolni pritisak ≥160 mmHg

CVI= cerebrovaskularni insult;

TIA=tranzitorni ishemijski atak;

TE= tromboembolije (sistemske).

Tromboprofilaksa je, sa druge strane, povezana sa povećanim rizikom od krvarenja. Individualna procena rizika od krvarenja neophodna je za svakog bolesnika pre započinjanja terapije oralnim antikoagulansom.³⁶⁻³⁹ Za procenu hemoragijskog rizika koristi se HASBLED skor [hipertenzija, starost, šlog, krvarenja, labilan INR, bolesti bubrega/jetre, upotreba drugih lekova (antiagregacioni/nesteroidni antiinflamatorni lekovi)], Tabela 1. Svi bolesnici sa skorom 3 ili više imaju povećan rizik od krvarenja.^{40,41} Međutim, HASBLED skor ≥ 3 ne znači da je oralna antikoagulantna terapija kontraindikovana – osnovna namena ovog skor sistema je da lekaru skrene pažnju na hemoragijske faktore rizika koji se mogu otkloniti pre uvođenja antikoagulantne terapije (npr. istovremena upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova ili alkohola, neregulisana arterijska hipertenzija i sl).

Novi oralni antikoagulantni lekovi za tromboprofilaksu kod bolesnika sa AF

U proteklih nekoliko godina završene su sledeće randomizovane kliničke studije faze III sa novim oralnim antikoagulantnim lekovima za prevenciju moždanog udara u AF: RE-LY studija sa dabigatranom⁶, ROCKET-AF studija sa rivaroxabanom⁷ i ARISTOTLE studija sa apixabanom.⁸ Takođe, završena je i AVERROES studija⁹ koja je uključila bolesnike sa AF koji nisu prihvatili lečenje varfarinom ili je postojala kontraindikacija za primenu oralne antikoagulantne terapije. U AVERROES studiji poređeno je dejstvo apiksabana i aspirina u prevenciji moždanog udara kod bolesnika sa AF (Tabela 2).

Sve ove studije imale su isti primarni cilj – ispitivanje efikasnosti novog oralnog antikoagulansa u odnosu na varfarin (ili aspirin, AVERROES) u prevenciji moždanog udara i sistemskog tromboembolizma kod bolesnika sa nevalvularnom AF, a radna hipoteza svake studije bila je da je novi lek barem *jednako efikasan* kao kontrola (takve studije se nazivaju „non-inferiority” studijama). Pored toga, RE-LY studija je koncipirana kao PROBE studija (skraćenica od engleskih reči prospective, randomized, open-label, blinded end-point evaluation), što znači da je bilo poznato da li bolesnik uzima varfarin ili ne, ali je procena ciljnih događaja vršena bez uvida u terapiju.⁶ Sa druge strane, u ROCKET-AF studiji rađene su dve vrste analiza efikasnosti i bezbednosti rivaroksabana u odnosu na varfarin: tzv. ITT analiza (skraćenica od engleskih reči intention-to-treat, što znači da su u analizu uključeni svi bolesnici randomizovani na rivaroksaban, bez obzira da li su u toku studije nastavili da uzimaju lek) i „on-treatment” analiza (analiza bolesnika koji su zaista i uzimali rivaroksaban do kraja studije)⁷. Uobičajeni način analize rezultata u većini studija jeste ITT analiza.

Novi oralni antikoagulantni lekovi spadaju u dve grupe: direktni inhibitori trombina (dabigatran) i inhibitori Xa faktora koagulacije (rivaroksaban i apiksaban). To su sintetski molekuli male mase koji direktno inhibišu određeni faktor koagulacije, deluju brzo i imaju predvidljiv, stabilan dozno-zavisni antikoagulacioni efekat uz svega nekoliko klinički značajnih interakcija sa drugim lekovima (najvažnije su interakcije sa inhibitorima i induktorima P-glikoproteina i CYP 3A4), Tabela 3. Koriste se u fiksnim dozama i ne zahtevaju redovno laboratorijsko praćenje intenziteta antikoagulantnog dejstva.

Direktni inhibitori trombina

Ksimelagatran je bio prvi oralni antikoagulans koji je nakon varfarina postao dostupan za prevenciju venskog tromboembolizma posle operacije kuka i kolena.⁴² U prevenciji moždanog udara u AF pokazao se jednako efikasnim kao varfarin (SPORTIF studija).⁴³ Međutim, lek je povučen iz upotrebe zbog hepatotoksičnosti.^{42,43}

Dabigatran je kompetitivni, direktni i reverzibilni inhibitor trombina koji deluje na slobodan i trombin vezan za tromb. Lek se proizvodi u obliku prekursora (dabigatran etexilat) koji se pri oralnoj primeni brzo i potpuno transformiše u aktivnu komponentu. Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže za 2-3 h, dok srednji poluživot iznosi oko 11h.⁴⁴ Najveći deo leka (80%) se u nepro-

Tabela 2. Randomizovane kliničke studije sa novim oralnim antikoagulantnim lekovima

Studija	Populacija	Terapijske grupe	Cilj istraživanja	
			Efikasnost	Sigurnost
RE-LY⁶	N=18113 NVAF i ≥1 FR* za šlog i TE	Dabigatran 110 mg Dabigatran 150 mg Varfarin (INR 2-3)	D 110 mg prema V: RR 0,90 (95% CI 0,74-1,10) p=0,30 D 150 mg prema V: RR 0,65 (95%CI: 0,52-0,81) p<0,001	D 110 mg prema V: RR 0,80 (95% CI 0,70-0,93) p=0,003 D 150 mg prema V: RR 0,93 (95% CI 0,81-1,07) p=0,32
ROCKET AF⁷	N=14264 NVAF i šlog/TIA ili ≥2 FR za šlog i TE	Rivaroksaban 20 (15**) mg Warfarin (INR 2-3)	R 20 mg prema V: HR 0,79 (95% CI :0,66-0,96) p<0,001	R 20 mg prema V: HR 0,79 (95% CI: 0,65-0,95) P=0,02
ARISTOTLE⁸	N=18201 NVAF i ≥1 FR za šlog i TE	Apiksaban 5 (2,5**) mg Warfarin (INR 2-3)	A 5 mg prema V: HR 0,79 (95% CI: 0,66-0,95) p=0,01	A 5 mg prema V: HR 0,69 (95% CI: 0,60-0,80)
AVERROES⁹	N=5599 starost ≥50 god., sa NVAF i kontraindikacijom za V i ≥1 FR za šlog i TE	Apiksaban 5 (2,5**) mg ASA (81-324 mg)	A 5 mg prema ASA: HR 0,45 (95%CI 0,32-0,62) p<0,001	A 5 m,g prema V: HR 1,13 (95% CI: 0,74-1,75) p=0,57

*šlog/TIA, starost ≥75 godina, srčana insuficijencija (NYHA klasa ≥2), EF <40%, ili starost između 65-74 godine, dijabetes mellitus, hipertenzija, koronarna bolest.

** doza leka u bubrežnoj insuficijenciji

NVAF-nevalvularna atrijalna fibrilacija; FR-faktori rizika, TE-trombo-embolija, ASA-acetilsalicilna kiselina, RR-relativni rizik, TIA-tranzitorni ishemijski atak, HR-hazard ratio

menjenom obliku izlučuje preko bubrega, pa se kod bubrežnih bolesnika može očekivati njegova povećana koncentracija u plazmi.⁴⁴ Dabigatran se koristi u dve dnevne doze, 150 mg dva puta dnevno ili 110 mg dva puta dnevno (u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 110 mg dva puta dnevno ili 75 mg dva puta dnevno). Zbog relativno širokog terapijskog prozora kod bolesnika sa blagom bubrežnom insuficijencijom (BI) i klirensom kreatinina (CrCl) od 50 do 80 ml/min nije potrebno smanjivanje dnevne doze dabigatrana (Tabela 3). Kod bolesnika sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (CrCl 30-50 ml/min) treba primeniti nižu dozu dabigatrana (110 mg dva puta dnevno) samo ukoliko postoje dodatni faktori rizika za krvarenje (npr. starost 75-80 godina). Kod bolesnika sa težim stepenom BI (CrCl<30ml/min) dabigatran je kontraindikovano (u SAD-u doza od 75 mg dva puta dnevno dozvoljena je za bolesnike sa CrCl ≥ 15 ml/min).^{45, 46} Niža doza dabigatrana (110 mg dva puta dnevno) indikovana je i kod osoba starijih od 80 godina, bez obzira na funkciju bubrega, kao i kod bolesnika koji istovremeno uzimaju verapamil.⁴⁷ Kod istovremene primene amiodarona nije potrebna modifikacija doze dabigatrana, a istovremena primena dabigatrana i dronedarona je kontraindikovana.⁴⁴⁻⁴⁷ Ne treba izgubiti iz vida da je provera funkcije bubrega *neophodna* pre početka lečenja dabigatranom kod svih bolesnika, a kasnije su potrebne redovne kontrole bubrežne funkcije na 6-12 meseci kod starijih osoba i bolesnika sa blago do umereno redukovanom funkcijom bubrega.

RE-LY studija⁶ sa 18113 bolesnika prospektivna je, randomizovana, „open-label“, „non-inferiority“ studija koja je poredila 2 doze dabigatrana – 110 i 150 mg dva puta dnevno sa terapijski doziranim varfarinom (ciljni INR 2.0-3.0). Srednji CHADS₂ skor na početku studije

iznosio je 2.1, dok je srednje vreme praćenja iznosilo dve godine. Primarni cilj u ispitivanju efikasnosti bila je pojava moždanog udara ili sistemske tromboembolije, a primarni cilj u ispitivanju bezbednosti dabigatrana bilo je značajno krvarenje definisano kao pad hemoglobina za ≥ 2 g/dl, primena transfuzije najmanje dve jedinice krvi ili simptomatsko krvarenje u nekom od velikih organa. Dabigatran u dozi od 150 mg pokazao se kao efikasniji u odnosu na varfarin u redukciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija dok je broj značajnih krvarenja bio približan u obe grupe ispitanika. Dabigatran 110 mg bio je jednako efikasan kao varfarin u redukciji primarnog ishoda, sa značajno manjom učestalošću krvarenja. Redukcija ishemijskog moždanog udara je takođe bila bolja sa dabigatranom od 150 mg, dok je dabigatran 110 mg bio izjednačen sa varfarinom (Tabela 2.). Takođe, obe doze dabigatrana su značajno redukovale stopu hemoragijskog moždanog udara i intrakranijalnog krvarenja u poređenju sa varfarinom. Sa druge strane, dabigatran 150 mg bio je povezan sa značajnim povećanjem rizika od gastrointestinalnog krvarenja u poređenju sa varfarinom i dabigatranom od 110 mg.⁶

U primarnoj analizi RE-LY studije postojala je numerički veća učestalost infarkta miokarda sa dabigatranom 150 mg u odnosu na varfarin (RR 1.38; 95%CI, 1.00-1.91; p=0.048), ali ova razlika nije bila statistički značajna kada su u analizu uključeni i „silent“ infarkti miokarda (RR 1.27; 95%CI, 0.94-1.71; p=0.12) [6,48]. S druge strane, povoljan efekat dabigatrana je dokumentovan u svim *post-hoc* analizama RE-LY studije uključujući pređašnju upotrebu VKA, TTR, elektivnu kardioverziju, rizik od moždanog udara, sekundarnu prevenciju šloga, renalnu funkciju i starost bolesnika.⁴⁹ Odustajanje od dabigatrana je bilo statistički češće u obe grupe bolesnika (110 i 150 mg)

Tabela 3. Farmakološke karakteristike novih oralnih antikoagulantnih lekova

Karakteristike	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Doza leka (mg)	75 110 150	20 (15*)	5 (2.5*)
Dnevni unos	Dva puta dnevno	Jednom dnevno	Dva puta dnevno
Polu-život leka	11 h	9 h	15 h
Dominantno izlučivanje	Bubrezi	Jetra	Jetra
Oprez uz	Verapamil Dronedaron	Inhibitore CYP3A4 / Inhibitore P-glikoproteina	Verapamil, Amiodaron Rifampicin, Karbamazepin

* Doza leka u bubrežnoj insuficijenciji

u poređenju sa varfarinom, a glavni razlog za prestajanje korišćenja dabigatrana bila je dispepsija (kod 11.8% bolesnika za dabigatran 110 mg i 11.3% za dabigatran 150 mg prema 5.8% bolesnika za varfarin, $p < 0.001$).⁶

Ukratko, RE-LY studija je pokazala da je dabigatran 150 mg dva puta dnevno efikasniji i jednako bezbedan kao varfarin, dok je dabigatran od 110 mg jednako efikasan i mnogo bezbedniji u poređenju sa varfarinom u prevenciji moždanog udara u nevalvularnoj AF. Prema skorašnjem izveštaju Evropske medicinske agencije, učestalost velikih krvarenja pri primeni dabigatrana u kliničkoj praksi značajno je niža od stope krvarenja sa dabigatranom zabeležene u RE-LY studiji.⁵⁰

Direktni inhibitori faktora Xa

Rivaroksaban je reverzibilni, direktni inhibitor Xa faktora koji utiče na protrombinsku aktivnost faktora Xa (slobodnog i vezanog za tromb). Rivaroxaban postoji u dozi od 20 mg i koristi se jednom dnevno. Preporučuje se upotreba uz obrok, zbog povećanja biorasploživosti leka sa istovremenim unosom hrane. Nakon oralne primene, lek dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi za 2-4 h sa polu-životom od 9 h kod zdravih i 9-13 h kod starijih od 75 godina (Tabela 3). Trećina doze leka se izlučuje putem bubrega i preko creva dok se ostale 2/3 metabolisu u jetri.^{51,52} Zbog dominantnog metabolisanja u jetri (s obzirom da je supstrat P-glikoproteina) ne preporučuje se njegova upotreba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili inhibitorima P-glikoproteina.⁵¹ Lek se ne preporučuje kod bolesnika sa teškom BI (CrCl < 15 ml/min), dok su podaci o upotrebi leka kod bolesnika sa CrCl 15-29 ml/min ograničeni i kod njih se ovaj lek treba pažljivo primenjivati.^{51,53}

Rivaroksaban je ispitivan u ROCKET-AF studiji⁷ sa 14246 bolesnika. To je randomizovana, dvostuko-slepa, „double-dummy“ studija u kojoj je rivaroksaban poređen sa varfarinom u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija u AF. U studiju su uključeni bolesnici sa nevalvularnom AF i prethodnim ishemijskim šlogom, TIA-om ili sistemskim embolijama ili sa najmanje dva dodatna faktora rizika za moždani udar. Srednje vreme praćenja ispitanika iznosilo je 1,9 godina. Rivaroksaban je korišćen u dozi od 20 mg jednom dnevno (15 mg dnevno za bolesnike sa CrCl 30-49 ml/min), a primarni cilj studije bio je ispitivanje efikasnosti rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemskog tromboembolizma u poređenju sa varfarinom (Tabela 2). Srednji CHADS₂ skor pri uključivanju u studiju iznosio je 3,5 (55% bolesnika je već imalo prethodni mož-

dani udar, sistemsku tromboemboliju ili TIA).⁷

Rezultati ROCKET-AF studije su pokazali da je rivaroksaban jednako efikasan kao varfarin u prevenciji moždanog udara ili sistemskog tromboembolizma, bez značajne razlike u redukciji ishemijskog šloga i sa sličnim stopama velikih krvarenja (Tabela 2). Rivaroksaban je značajno redukovao pojavu intrakranijalnog krvarenja i fatalnog krvarenja u poređenju sa varfarinom, ali je sa rivaroksabanom više bolesnika imalo gastrointestinalna krvarenja (3.2% vs. 2.2%; $p < 0,001$) i krvarenja koja su zahtevala transfuzije ($p = 0,04$). U grupi sa rivaroksabanom postojalo je numeričko sniženje stope infarkta miokarda u poređenju sa varfarinom, ali ova razlika nije bila statistički značajna.

Subanaliza ROCKET-AF studije, koja je obuhvatila bolesnike sa umerenom BI (CrCl 30-49 ml/min) i redukovanim dozom rivaroksabana (15 mg jednom dnevno), pokazala je rezultate potpuno u skladu sa primarnom studijom.⁷ Stopa prekidanja korišćenja leka u primarnoj studiji bila je slična za rivaroksaban i varfarin.⁷

Apiksaban je reverzibilni, direktni inhibitor faktora Xa sa biorasploživošću od ~50%.⁵³ Na apsorpciju leka ne utiče uzimanje hrane, dok se maksimalna koncentracija u plazmi ostvaruje za 3-4 h po ingestiji (Tabela 3). Apiksaban se primenjuje u dozi od 5 mg dva puta dnevno. Poluvreme leka iznosi 8-15 h, a eliminiše se preko bubrega (25% unete doze) i 75% preko jetre uključujući CYP3A4-zavisne i nezavisne puteve.⁵⁴ Apiksaban ne treba koristiti istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. antimikotici kao što su ketokonazol, intrakonazol, antibiotici kao što su hloramfenikol, klaritromicin i inhibitori proteaze uključujući ritonavir i atanazir), a potreban je oprez i kod istovremene upotrebe inhibitora P-glikoproteina (npr. verapamil, amiodaron, kinidin, klaritromicin), induktora P-glikoproteina (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) ili potentnih CYP3A4 induktora (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton).⁵⁴

Apiksaban je jedini novi oralni antikoagulant koji je ispitivan u dve randomizovane kliničke studije III faze.

U AVERROES studiji⁹ ispitivano je dejstvo apiksabana u prevenciji moždanog udara kod bolesnika kod kojih je kontraindikovana upotreba VKA. To je duplo slepa, „double-dummy“ studija koja je uključila 5599 bolesnika sa nevalvularnom AF i bar još jednim dodatnim faktorom rizika za šlog. Bolesnici su randomizovani na apiksaban 5 mg dva puta dnevno ili aspirin (81-324 mg dnevno). Doza apiksabana je redukovana na 2.5 mg dva puta dnevno kod bolesnika sa bar 2 od sledećih kriterijuma: starost ≥ 80 godina, telesna težina < 60 kg ili serumski

kreatinin ≥ 1.5 mg/dl (133 μ mol/l). Nakon prosečnog 1.1-godišnjeg praćenja, studija je zaustavljena pre vremena zbog ubedljive prednosti apiksabana u odnosu na varfarin. U grupi sa apiksabanom, redukcija rizika od moždanog udara ili sistemske tromboembolije bila je za 55% veća u poređenju sa aspirinom (Tabela 2). Najimpresivniji rezultati su, svakako, jednake godišnje stope velikih krvarenja u (1.2% sa aspirinom prema 1.4% sa apiksabanom, $p=0.057$), kao i intrakranijalnih krvarenja (0.4% u obe grupe). Dodatno, godišnja stopa prekidanja studijskog leka bila je niža u grupi sa apiksabanom u poređenju sa aspirinom (17.9% vs. 20.5%; $p=0.03$).

ARISTOTLE studija⁸ je poredila apiksaban i varfarin u prevenciji moždanog udara u AF kod 18201 pacijenata sa nevalvularnom AF i najmanje još jednim dodatnim faktorom rizika za šlog. U ovoj duplo-slepoj, „double-dummy” studiji prosečno praćenje je iznosilo 1,8 godina. Apiksaban je korišćen u dozi od 5 mg dva puta dnevno i u redukovanoj dozi od 2,5 mg dva puta dnevno kod starijih osoba (≥ 80 godina), osoba sa manjom telesnom težinom (< 60 kg) i bolesnika sa BI. Apiksaban je bio efikasniji od varfarina u redukciji primarnog cilja (moždanog udara ili sistemske embolije), pre svega zahvaljujući značajnom smanjenju učestalosti hemoragijskog moždanog udara, dok je redukcija ishemijskog šloga bila slična u grupi sa apiksabanom i u grupi sa varfarinom. Stope velikih krvarenja i intrakranijalnog krvarenja bile su niže sa apiksabanom u odnosu na varfarin, dok je učestalost gastrointestinalnog krvarenja bila slična u obe ispitivane grupe (Tabela 2). Takođe, u grupi sa apiksabanom bilo je manje infarkta miokarda, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Prekidanje upotrebe leka je bilo ređe u grupi sa apiksabanom u poređenju sa varfarinom (25.3% vs. 27.5%; $p=0.001$).

Od posebnog značaja je činjenica da nije bilo naznaka hepatotoksičnosti u bilo kojoj od kliničkih studija sa novim oralnim antikoagulantnim lekovima.

Što se tiče ukupnog mortaliteta, ARISTOTLE studija je pokazala i značajnu redukciju ukupnog mortaliteta sa apiksabanom u odnosu na varfarin (3.52% versus 3.94%, $p=0.046$) [8]. Takođe, ukupni mortalitet je redukovan od 4.4% u grupi sa aspirinom na 3.5% godišnje u grupi sa apiksabanom ($p=0.07$) u AVERROES studiji⁹, dok je ukupni mortalitet u RE-LY studiji⁶ sa dabigatranom 150 mg bio numerički niži u poređenju sa varfarinom, ali je ova razlika bila od graničnog statističkog značaja ($p=0.051$), dok su dabigatran 110 mg i rivaroxaban u ROCKET-AF studiji⁷ bili slični varfarinu.

Edoksaban je oralni, direktni, selektivni inhibitor faktora Xa koji je još uvek u fazi ispitivanja. ENGAGE AF-TIMI 48 studija, sa 20500 bolesnika sa AF i umerenim do visokim rizikom od moždanog udara, ispituje efikasnost i bezbednost dve doze edoksabana (30 i 60 mg) u odnosu na varfarin u prevenciji moždanog udara kod bolesnika sa AF, a prvi rezultati se očekuju tokom 2013. godine.⁵⁵

Nedostaci novih oralnih antikoagulantnih lekova

Smatra se da je jedan od najvećih nedostataka novih oralnih antikoagulantnih lekova (dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana) nepostojanje specifičnog antidota.^{56,57} U slučaju predoziranja, preporučena je upotreba medi-

cinskog uglja u cilju apsorpcije leka iz gastrointestinalnog trakta [44, 53, 58], dok se za lečenje nekontrolisanih krvarenja mogu upotrebiti koncentrovani kompleks protrombina, aktivirani faktor VII ili sveža smrznuta plazma (za inhibitore faktora Xa).⁵⁹⁻⁶¹ Međutim, faktori koagulacije (zamrznuta plazma, protrombinski kompleks) nisu efikasni u reverziji antikoagulacionih efekata direktnog inhibitora trombina (dabigatran), koji je moguće ukloniti iz cirkulacije putem dijalize.⁶²⁻⁶⁴ Istraživanja različitih strategija za reverziju efekata novih oralnih antikoagulantnih lekova su u toku.

Pored toga, u ovom trenutku nema rutinskih testova za preciznu kvantifikaciju efekta novih antikoagulantnih lekova. Ipak, merenje normalnog trombinskog vremena (TT) ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) isključuje klinički relevantan efekat dabigatrana, dok su senzitivniji testovi uglavnom nedostupni za rutinsku kliničku upotrebu („Hemoclot Thrombin Inhibitor assay”, „ecarin clotting time (ECT)”).^{63,64} Što se tiče inhibitora faktora Xa, preporučuje se određivanje aktivnosti anti-faktora Xa.⁶¹ Određivanje vrednosti INR-a nema dijagnostičku vrednost kod bolesnika koji uzimaju neki od novih oralnih antikoagulantnih lekova.

Nefarmakološka prevencija tromboembolijskih komplikacija AF

Nefarmakološka tromboprolifaksa perkutanom transkateterskom mehaničkom okluzijom aurikule leve pretkomore zasniva se na činjenici da je to najčešće mesto formiranja tromba kod bolesnika sa AF.⁶⁵ Do sada je konstruisano nekoliko mehaničkih okludera (PLAATO, WATCHMAN, AMPLATZER). Klinički program razvoja PLAATO uređaja je prekinut, pre svega zbog nepraktičnog oblika i velike rigidnosti okludera, a rezultati prve randomizovane kliničke studije faze III koja je poredila mehaničku okluziju aurikule leve pretkomore WATCHMAN uređajem i hroničnu primenu varfarina pokazali su da je mehanička okluzija efikasnija od varfarina u prevenciji tromboembolija (RR 0.62; 95%CI 0.35-1.25), ali je učestalost periproceduralnih komplikacija, pre svega velikih krvarenja, efuzije perikarda ili embolizacije okludera, bila velika (RR 1.69; 95%CI 1.10-3.19).⁶⁵ Skorašnja iskustva sa WATCHMAN okluderom u kliničkoj praksi pokazuju da su komplikacije intervencije značajno ređe kada operator već ima određeno iskustvo u primeni ove intervencije.⁶⁶ Pored toga, u toku je još jedna prospektivna, randomizovana studija sa WATCHMAN okluderom (PREVAIL studija, NCT01182441), kao i studija sa AMPLATZER okluderom (ACP studija; NCT01118299). Prema dosadašnjim rezultatima, mehanička perkutana okluzija aurikule leve pretkomore može da bude alternativna metoda tromboprolifakse kod bolesnika sa AF koji su tokom terapije oralnim VKA iskusili značajne hemoragijske komplikacije ili je primena oralnih antikoagulantnih lekova kontraindikovana.

Zaključak

Pojavom novih oralnih antikoagulantnih lekova započeta je nova era u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF. Inhibitori trombina ili faktora Xa koagulacije pokazali su se kao bezbedniji i efikasniji u prevenciji trom-

boembolizma u AF u odnosu na oralne VKA. Takođe, fiksne dnevne doze i predvidljiv antikoagulantni efekat novih lekova olakšavaju adekvatnu tromboprofilaksu i kod bolesnika koji ne žele da prihvate stalne, redovne kontrole INR-a. Sve šira primena novih oralnih antikoagulantnih lekova u kliničkoj praksi pružiće vremenom i saznanja o dugoročnoj efikasnosti i bezbednosti nove oralne antikoagulantne terapije u realnim kliničkim uslovima.

Literatura

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):e101-98.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-1420.
- Potpara TS, Lip GY. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of arterial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Curr Pharm Des* 2010;16(31):3455-3471.
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. ACTIVE Investigators. *N Engl J Med* 2009 May 14;360(20):2066-2078.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*;365:883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- Prystowsky EN. The history of atrial fibrillation: the last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:575-582.
- Merskey C, Drapkin A. Analytical review: anticoagulant therapy. *Blood* 1965;25:567-596.
- Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;27:74-90.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey J-Y, Prins MH, Lévy S, Crijns HJGM, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries. The Euro Heart Survey on Atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434.
- 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.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-645.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, Van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-977.
- Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J* 2011;32:2282-2289.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15(3):244-252.
- Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; doi:10.1001/archinternmed.2012.121.
- Lane DA, Lip GY. Barriers to anticoagulation in patients with atrial fibrillation: changing physician-related factors. *Stroke* 2008;39(1):7-9.
- Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulation therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):73-77.
- Glader EL, Sjalander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010;41:397-401.
- Gattellari M, Worthington J, Zwar N, Middleton S. Barriers to the use of anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian family physicians. *Stroke* 2008;39(1):227-230.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-2870.
- Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation--friend or foe? *Thromb Haemost* 2010;104:45-48.
- Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:528-538.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehr488.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
- Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124. doi:10.1136/bmj.d124.
- Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable Identification of 'Truly Low' Thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:319-326.
- Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: where are we now? *Hosp Pract (Minneapolis)* 2011 Oct;39(4):17-31.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39:1901-10.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehr488.
- Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, Lip GY. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest* 2012 Feb;141(2):339-47. Epub 2011 May 26.
- Anguita M, Worner F, Domenech P, et al. New evidence, new controversies: a critical review of the European Society of Cardiology 2010 clinical practice guidelines on atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2012 Jan;65(1):7-13.

37. Cairns JA, Connolly S, McMurty S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;27:74-90.
38. Hylek EM, Evans-Milina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.
39. Potpara TS, Lip GY. Treatment pathways for atrial fibrillation: simplifying the approach to thromboprophylaxis. *Int J Clin Pract*. 2012 Jan;66(1):4-6.
40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-100. Epub 2010 Mar 18. PubMed PMID: 20299623.
41. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):173-80.
42. Lee WM, Larrey D, Olsson R, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelgatran. *Drug Saf* 2005;28:351-70.
43. Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelgatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9397):1691-1698.
44. Sorbera LA, Bozzo J, Castaner J. Dabigatran/dabigatran etexilate. *Drugs Fut* 2005;30:877-885.
45. Huisman MV, Lip GYH, Diener H, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; doi:10.1160/TH11-10-0718.
46. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tositto A, Tripodi A, Manotti C; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011;106:868-876.
47. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012 May 2;107(5):838-47. Epub 2012 Feb 8.
48. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly SJ. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-676.
49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
50. European Medicines Agency. European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa [press release]. May 25, 2012.
51. Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009 May;37(5):1056-1064.
52. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(1):61-75.
53. Errikson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:1-22.
54. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(1):74-81.
55. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.
56. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:584-589.
57. Lip GYH, et al. Indirect comparison of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; doi:10.1016/j.jacc.2012.03.019.
58. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AK, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87:S141-S145.
59. Coordinating Committee, De Caterina R, Husted S, Wallentin L, De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413-1425.
60. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.
61. Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, Morishima Y, Shibano T. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2012;107:253-259.
62. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:44S-88S.
63. Huisman MV, Lip GYH, Diener H, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; doi:10.1160/TH11-10-0718.
64. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K, Wiene W, Feuring M. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulation activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-1127.
65. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-542.
66. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-424.

Abstract

Prevention of thromboembolic complications of atrial fibrillation: Current aspects and perspective

Tatjana S. Potpara^{1,2}, Marina M. Ličina¹, Marija M. Polovina¹, Mladen M. Ostojić¹, Miodrag Č. Ostojić^{1,2}

¹Cardiology clinic, Clinical center of Serbia, Višegradska 26, 11000 Belgrade, Serbia, ² Medical school, University of Belgrade

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia. Management of AF patients is aimed at reducing symptoms and at preventing severe complications associated with AF (stroke and thromboembolism).

Stroke prevention in AF has been challenging over decades, mostly due to a number of difficulties associated with oral vitamin K antagonists (VKAs), which were the most effective stroke prevention treatment for a long time. Until recently, oral VKAs were the only available drugs for oral anticoagulation. Following the successful completion of phase III randomized clinical trials, the oral direct thrombin inhibitors (e.g. dabigatran) and oral direct inhibitors of factor Xa (e.g. rivaroxaban, apixaban) have emerged recently as an alternative for stroke prevention in AF.

Thromboprophylaxis in AF also may be accomplished by non-pharmacological methods of percutaneous transcatheter mechanical occlusion of left atrial appendage. So far, several mechanical occluders have been constructed and this form of prevention may be an alternative method of thromboprophylaxis in patients with AF who experienced significant hemorrhagic complications with oral VKA or where the use of VKA is contraindicated.

In this review article, we summarize the current knowledge on the VKA, novel oral anticoagulants and non-pharmacological methods of thromboprophylaxis in AF for stroke and thrombo-embolism prevention in AF.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolic complications