



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 33 Broj 3 2014. godina

GLAVNI UREDNIK EDITOR-IN-CHIEF

Miodrag Ostojić

POMOĆNICI GLAVNOG UREDNIKA ASSOCIATE EDITORS

Rade Babić
Marina Deljanin Ilić
Lazar Davidović
Ana Đorđević Dikić
Petar Đukić
Miodrag Grujić
Ida Jovanović
Tomislav Jovanović
Vladimir Kanjuh
Goran Milašinović
Predrag Mitrović

Ivana Nedeljković
Velibor Obradović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milica Prostran
Đorđe Radak
Arsen Ristić
Dejan Sakač
Goran Stanković
Jelena Stepanović
Siniša Stojković
Bosiljka Vujisić Tešić

ZAMENIK UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Milan Nedeljković

IZVRŠNI DIREKTOR / EXECUTIVE EDITOR

Branko Beleslin

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

SEKRETARI UREĐIVAČKOG ODBORA SECRETARIES OF EDITORIAL BOARD

Milan Dobrić
Biljana Parapić
Milorad Tešić

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović
Biljana Parapić

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije
Višegradska 26
11000 Beograd
Email: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com
www.uksr.org

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Lazar Angelkov
Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandjelović
Milika Ašanin
Jovan Balinovac
Dušan Bastać
Miroslav Bikicki
Srđan Bošković
Danica Cvetković Matić
Nada Čemerlić Adžić
Mirko Čolić
Milica Dekleva
Dragan Dinčić
Siniša Dimković
Dragan Debeljački
Slobodan Dodić
Boško Đukanović
Branko Gligić
Ljiljana Gojković Bukarica
Siniša Gradinać
Robert Jung
Stevan Ilić
Branislava Ivanović
Nikola Jagić
Nina Japundžić Žigon
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Zvezdana Kojić
Goran Koračević
Mirjana Krotin
Vesna Lačković
Branko Lović
Dragan Lović
Ljupčo Mangovski
Nataša Marković
Mihajlo Matić
Sanja Mazić
Zdravko Mijailović
Jelica Milosavljević

Bratislav Milovanović
Aleksandar Milošević
Igor Mrdović
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović Kirčanski
Dejan Oprić
Dejan Orlić
Petar Otašević
Gordana Panić
Tatjana Potpara
Katica Pavlović
Milan Pavlović
Jovan Peruničić
Milan Petrović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Mina Radosavljević
Radovanović
Miljko Ristić
Dragan Sagić
Dejan Simeunović
Slavko Simeunović
Dragan Simić
Branislav Stefanović
Vesna Stojanov
Bojan Stojnić
Đurica Stojić
Jovica Šaponjski
Miroslav Štajnić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Gordana Teofilovski Parapić
Branka Terzić
Zoran Todorović
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Mihajlo Zdravković

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athannasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardini (Italy)
A. Colombo (Italy)
I. Durand-Zaleski (France)
F. Eberli (Switzerland)
R. Erbel (Germany)
L. Finci (Switzerland)
A. Galassi (Italy)
J. Ge (China)
R. Halti Cabral (Brazil)
G. Karatasakis (Greece)
O. Katoh (Japan)
A. Lazarević (R. Srpska, BiH)
B. Maisch (Germany)

A. Manginas (Greece)
L. Michalis (Greece)
V. Mitrović (Germany)
E. Picano (Italy)
F. Ribichini (Italy)
F. Rigo (Italy)
S. Saito (Japan)
G. Sianos (Greece)
R. Sicari (Italy)
A. Terzić (USA)
I. Ungi (Hungary)
F. Van de Werf (Belgium)
P. Vardas (Greece)
R. Virmani (USA)
D. Vulić (R. Srpska, BiH)
W. Wijns (Belgium)

UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE 2014-2015 EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA 2014-2015

PREDSEDNIK / PRESIDENT

Zoran Perišić

BUDUĆI PREDSEDNIK / PRESIDENT ELECT

Branko Beleslin

PRETHODNI PREDSEDNIK / PAST PRESIDENT

Milan Nedeljković

POTPREDSIEDNICI / VICE PRESIDENTS

Jovan Peruničić
Jon Omoran
Dragan Đorđević
Miloje Tomašević
Ana Đorđević Dikić

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Milan Dobrić

* Data pismena saglasnost za članstvo u odborima. Uredništvo ostaje otvoreno za sve promene i dopune uređivačkih odbora.

UPUTSTVO AUTORIMA

„Srce i krvni sudovi” je časopis Udruženja kardiologa Srbije koji objavljuje originalne radove, prikaze bolesnika, kardiovaskularne slike (“cardiovascular images”), pregledne i specijalne članke. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu,
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori.

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskom putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i branko.beleslin@gmail.com, naslovljeno na: prof. dr Miodrag Ostojić, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene i dopune, tada se recenzirani rukopis dostavlja autorima s molbom da tražene izmene unesu u tekst ili pak u protivnom da argumentovano izraze svoje neslaganje sa datim primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik zajedno sa uređivačkim odborom.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Inostrani autori mogu svoje članke, u celini, poslati na engleskom jeziku.

Molimo saradnike da svoje radove za časopis „Srce i krvni sudovi” pišu jasno, koncizno, racionalno, gramatički ispravno i u skladu sa sledećim uputstvima.

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačka (12pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu strane na format A4, sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm. Ukoliko se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Stranice numerisati redom u okviru donje margine desno, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokruženim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti urađen po sledećem redosledu:

- naslovna strana,
- sažetak na srpskom jeziku,
- sažetak na engleskom jeziku, sa naslovom i institucijom odakle dolazi rad takođe na engleskom jeziku,
- tekst rada,
- tabele,
- opisi slika,
- posebno slike (grafikoni) ili fotografije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica
- puna imena i prezimena autora (bez titula)
- kratak naslov rada
- zvaničan naziv i mesto ustanova u kojima autori rade. Ukoliko su u radu autori iz različitih institucija, indeksirati autore iz različitih institucija arapskim brojevima
- na dnu stranice navesti kontakt osobu, odnosno ime i prezime, adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu radi korespondencije

Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku. Na sledećoj strani priložiti kratak sažetak rada obima do 250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj rada treba da sadrži: uvod, metod, rezultati i zaključak.

Prikazi bolesnika, pregledni i specijalni članci treba da imaju nestrukturisan sažetak obima do 150 reči.

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

Svaki sažetak, sa naslovom i institucijom, mora biti preveden na engleski jezik.

Tekst rada. Tekst treba da sadrži sledeća poglavlja: uvod, metodi, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Svi podnaslovi se pišu malim slovima i boldovano. U radu koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo njihova internacionalna nezaštićena imena. U radu se mogu koristiti određene skraćenice, ali samo kada je to neophodno. Za svaku skraćenicu koja se prvi put javlja u tekstu treba navesti i pun naziv. Sve rezultate navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Originalni rad ne treba da prelazi 4000 reči.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Prikaz bolesnika ne treba da prelazi 1500 reči.

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da bude struktuirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu struktuirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelazi 5000 reči.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, a broj citiranih originalnih radova mora da bude najmanje 80%. Izbegavati korišćenje abstrakta kao reference. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu označiti kao „u štampi” (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada. Reference se citiraju prema Vankuverskim pravilima, koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa takođe treba skraćivati prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenice).

Ukoliko rad koji se navodi ima više od 6 autora, onda navoditi tako što se posle trećeg autora staviti: et al. Stranice se citiraju tako što se navode početna i krajnja stranica (npr. 134-138).

Primer za navođenje reference iz časopisa: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Primer za navođenje reference iz knjige: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. U knjizi: Hypertension. Urednici: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi u programu Word, koristiti font Times New Roman, veličinu slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja. Tabela mora da ima naslov i ukoliko se u tabeli koriste skraćenice, iste treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu dati na posebnom listu papira.

Slike (grafikoni) se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Na posebnom listu dati naslov sa opisom slika (grafikona) i ukoliko se koriste skraćenice, iste treba objasniti u nastavku. Svaki grafikon treba dati na posebnom listu papira. Slike (grafikone) dati u formatu ppt, ai ili eps.

Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji) na sjajnom, glatkom (a ne mat) papiru. Na poledini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografiju moraju da budu u tif, eps ili ai formati, najmanje rezolucije 300dpi.

Napomena. Rad koji ne ispunjava sve gore navedene tehničke uslove neće biti poslat na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave.

Glavni urednik i uređivački odbor zadržavaju pravo da radove, za koje smatraju da ne zadovoljavaju osnovne kvalitete i interesovanja publikovanja u časopisu, ne pošalje recenzentima i vrati autorima.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Heart and Blood Vessels is the official journal of the Serbian Cardiology Society and publishes Original articles, Case reports, Cardiovascular images, Review articles and Special articles. It is mandatory to enclose, along with the manuscript, a letter to the Editor-in-chief stating that the manuscript:

- has not been previously published or is currently submitted for review to another journal
- was read and approved by all authors

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Miodrag Ostojic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

and mailed to srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com, branko.beleslin@gmail.com and mostojic2003@yahoo.com.

The Editorial Board will send it to reviewers for evaluation. Reviewers' comments will be forwarded to the author to either correct the original manuscript in accord with the suggestions or to express their opinion with adequate arguments in a letter to the Editor-in-chief explaining why they refrained from doing as reviewers deemed appropriate. The final decision will be made by the Editor-in-Chief together with the Editorial Board whether to accept the manuscript for publishing or not. For published manuscripts authors don't get fees, while copyright is transferred to the publisher. The journal is published in Serbian with summaries in English. Foreign authors can submit their manuscripts entirely in English.

We kindly request authors to keep their manuscripts for Heart and Blood Vessels clear, concise, rational, grammatically correct and in accord with the following instructions.

GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscript text should be prepared using a Word processing package, in Times New Roman font size 12. All margins set at 25mm of an A4 page, with no alignment and 10mm tab at the beginning of each paragraph. In case special signs are used, please use Symbol font. Keep page numbering in the footer, starting from the Title page. References should be marked by order of appearance in the text in Arabic numerals in round brackets. The manuscript should be submitted in the following order:

- Title Page,
- Abstract,
- Body of the text,
- Tables, Figures' descriptions,
- Figures or photographs.

Title page. A separate, first page should encompass the following:

- the title
- the name(s) of authors,
- the institution(s) and location of all authors (Please, index in Arabic numerals the different Institutions by order of appearance),
- short title,
- at the bottom of the page cite the corresponding author with his contact address, phone, fax number and email address.

Abstract. Next page should contain a 250 words abstract. Original papers should encompass: Introduction, Methods, Results and Conclusion. Structured form of abstracts is not mandatory for case reports, review and special articles, but should not exceed 150 words.

The text should encompass: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, and References. Subtitles should be typed in regular font and bold. Short and simple sentences are advised. For medication, it is recommended not to use trade names, but their generic names. Abbreviations can be used in the text, but only when necessary and properly introduced. All results should be cited in standard SI units.

An original paper should be up to 4000 words.

A Case Report consists of an Introduction, Case presentation, Discussion and References. A Case Report should be up to 1500 words. Cardiovascular Images shouldn't be structured and should be up to 500 words.

Review and Special Articles don't have to be structured and shouldn't exceed 5000 words.

References. References should be marked in order of appearance in Arabic numerals. The number of quoted references shouldn't exceed 50 out of which 80% should be original articles. It is advised to avoid abstracts as references. When quoting papers that are accepted for publishing, however, not yet published, mark them as in press and enclose a printed proof of the manuscripts' acceptance. References are quoted according to Vancouver style based on the formats used by National Library of Medicine and Index Medicus. Journals' titles should be shortened in accord with Index Medicus (no full stops after the abbreviation). If the paper quoted has over 6 authors, after the third one, et al. should be used. Pages are quoted as first and last (i.e. 134-136).

Article citation example: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610-1619.

Book citation example: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. In: Hypertension. Editors: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tables are marked in order of appearance in Arabic numerals. Tables should be prepared using a Word processing package, Times New Roman font size 12, single spaced with no indent. Each Table should have a title. If abbreviations are used in the Table, they should be defined in the explanatory footnote below. Each table should be presented on a separate page.

Figures are marked in order of appearance in Arabic numerals. Please, provide on separate page Figure legends. Each Figure should be prepared on a separate page using following format: ppt, ai or eps.

Photographs are marked in order of appearance in Arabic numerals. Only original photographs are accepted (black and white or color) on glossy paper. The back of each photograph should have the number and an arrow marking the top. The photographs should be prepared in following format: tip, eps, or ai, with minimal resolution of 300dpi.

Note. A paper not fully compliant with all aforementioned rules and regulations, will not be forwarded to reviewers, but returned to authors for correction. The Editor-in-Chief and the Editorial Board can reject any manuscript they deem not in the scope of the journal or not acceptable in terms of baseline quality of publishing material, even prior seeking reviewers' opinion.



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 33 Broj 3 2014. godina

Sadržaj

Tromboprolifaksa kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom: Da li se snovi ostvaruju?	177
<i>Tatjana S. Potpara</i>	
Farmakološke karakteristike novih oralnih antikoagulantnih lekova za profilaksu aterijskog tromboembolizma u atrijskoj fibrilaciji	179
<i>Marija M. Polovina, Tatjana S. Potpara, Milica S. Prostran</i>	
Novi oralni antikoagulantni lekovi – uticaj mehanizma delovanja na efikasnost i bezbednost	188
<i>Gorana Mitić</i>	
Efikasnost novih oralnih antikoagulantnih lekova u prevenciji tromboembolijskih komplikacija kod obolelih od atrijske fibrilacije	192
<i>Marija M. Polovina, Tatjana S. Potpara</i>	
Bezbednost oralne antikoagulantne terapije za tromboprolifaksu u atrijskoj fibrilaciji – rezultati randomizovanih kliničkih studija faze III i njihove kliničke implikacije	204
<i>Tatjana S. Potpara, Marija M. Polovina</i>	
Oralna antikoagulantna terapija u elektivnim perkutanim koronarnim intervencijama	213
<i>Miloje Tomašević, Srđan Aleksandrić</i>	
Koncept modifikacije doze oralnih antikoagulantnih lekova radi smanjenja rizika od hemoragijskih komplikacija – kako odabrati pravu dozu?	216
<i>Tatjana S. Potpara, Gregory Y. H. Lip</i>	
APSTRAKTI	221

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

Srce i krvni sudovi: Časopis Udruženja kardiologa Srbije
Heart and blood vessels: Journal of Cardiology society of Serbia
Editor in-chief Miodrag Ostojić, Godina 4,
Volumen 33, Broj 3
Beograd, Koste Todorović 8: Udruženje kardiologa Srbije
2014-Beograd: Newassist doo
Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi
COBISS.SR-ID 174253580



Tromboprofilaksa kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom: Da li se snovi ostvaruju?

Tatjana S. Potpara^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Nezarazna kardiovaskularna epidemija atrijske fibrilacije (AF) proglašena je još krajem prošlog veka, nepunih sto godina posle prvog formalnog opisa ove aritmije kod ljudi¹⁻³. Počev od prvog opisa „čudnovate nepravilnosti pulsa“, AF je prešla dug put od „prihvatljive zamene za fiziološki sinusni ritam“ do savremenog shvatanja da je ova srčana aritmija ozbiljna pretnja zdravlju, sa značajnim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom (pre svega usled povećanog rizika od ishemijskog moždanog udara i srčane insuficijencije) i sa dalekosežnim socijalnim i ekonomskim implikacijama¹⁻⁷.

AF je u prošlosti najčešće bila povezana sa tri „oze“ – reumatskom mitralnom stenozom, hipertireozom i aterosklerozom. Danas AF ima drugačiji epidemiološki profil i načešće se javlja kod osoba sa arterijskom hipertenzijom, srčanom insuficijencijom i koronarnom bolešću³. Ovu aritmiju trenutno ima oko 2 % populacije odraslih osoba^{2,8}, a očekuje se da broj obolelih neprestano raste tokom narednih decenija⁹.

Savremena saznanja o AF rezultat su neprekidnih napora brojnih naučnika i kliničara tokom dugog vremenskog perioda. Dvadeset prvi vek je doneo brojna uzbudljiva otkrića u medicini, a jedno od najznačajnijih u oblasti AF jesu nove alternative oralnoj antikoagulantnoj terapiji antagonistima vitamina K – direktni inhibitori jednog od faktora koagulacije (trombina ili aktiviranog faktora X) – non-vitamin K oralni antikoagulansi (NOAK)¹⁰. Ovi lekovi se primenjuju u fiksnim dozama, deluju brže i kraće od antagonistata vitamina K i nije potrebna rutinska laboratorijska kontrola intenziteta njihovog antikoagulantnog efekta (nema klinički značajnih interakcija sa hranom, a broj relevantnih interakcija NOAK sa drugim lekovima daleko je manji nego kod antagonistata vitamina K)¹¹. Efikasnost i bezbednost ovih lekova u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa nevalvularnom AF ispitana je u randomizovanim kliničkim studijama impresivne veličine i dizajna, koje su pružile nesumnjivi naučni dokaz o sličnoj efikasnosti i većoj bezbednosti NOAK u odnosu na antagonist vitamina K-varfarin¹²⁻¹⁵. Nekoliko ovih lekova već se koristi u kliničkoj praksi u većini zemalja širom sveta, uključujući i našu zemlju.

U nastojanju da bolesnicima sa AF pružimo što efikasniju i bezbedniju prevenciju moždanog udara i drugih tromboembolijskih komplikacija AF, postepeno učimo kako da

što bolje koristimo NOAK u kliničkoj praksi. U tom procesu suočavamo se i sa brojnim izazovima. Prvi put imamo mogućnost višestrukog izbora, a količina informacija o optimalnoj prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF svakodnevno raste velikom brzinom. Sa druge strane, sve je veći broj bolesnika sa AF i kompleksnim komorbiditetima koji istovremeno povećavaju i tromboembolijski i hemoragijski rizik, a kod takvih bolesnika nije uvek lako odlučiti koja terapija je najprimerenija.

Ubrzani razvoj u oblasti tromboprofilakse u AF doneo je i poboljšanje kvaliteta oralne antikoagulantne terapije antagonistima vitamina K u odnosu na vreme od pre desetak godina, a sve više se razvijaju i nefarmakološke metode za prevenciju tromboembolijskih komplikacija AF (okluzija aurikule leve pretkomore). Ipak, dugoročno gledano, sigurno je da će NOAK biti okosnica optimalne tromboprofilakse kod većine bolesnika sa AF, dok će antagonisti vitamina K i nefarmakološke metode biti rezervisani za relativno mali broj bolesnika.

U cilju unapređenja znanja o optimalnoj prevenciji ishemijskog moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa AF, Udruženje atrijske fibrilacije Srbije je organizovalo Prvi međunarodni sastanak o tromboprofilaksi u AF, na kome kao predavači učestvuju vrhunski svetski stručnjaci iz ove oblasti. U ovom dodatku časopisa *Srce i krvni sudovi* nalaze se pregledni radovi koji sumiraju savremena saznanja o NOAK i njihovoj primeni u kliničkoj praksi, kao i sažeci originalnih radova – prikazi kompleksnih slučajeva tromboprofilakse u AF iz kliničke prakse učesnika sastanka.

Literatura

1. Prystowsky EN. The history of atrial fibrillation: the last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; **19**: 575-82.
2. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; **167**: 1807-24.
3. 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; **33**: 2719-47.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; **98**: 946-52.
5. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; **107**: 2920-5.

6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; **22**: 983-8.
7. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM et al. Predictors and prognostic implications of incident heart failure following the first diagnosis of atrial fibrillation in patients with structurally normal hearts: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Eur J Heart Failure* 2013; **15**: 415-24.
8. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; **27**: 949-53.
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. 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**: 2370-5.
10. Potpara TS, Lip GY. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Clin Haematol* 2013; **26**: 115-29.
11. Husted S, De Caterina R, Andreotti F et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014; **111**: 781-2.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1139-51.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 883-91.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 981-92.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2093-104.

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 aterijskog 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 tromboprotekcijskoj 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 bioraspoloživost 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 većem 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, fenpropakumon)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 tromboprotekcijsku 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 %
Uticaj hrane na bioraspoloživost	Ne	Da (preporučuje se unos sa hranom)	Ne	Ne
Uticaj 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 % metabiliti)	~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 (antitrombotični lekovi, NSAID 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 antagoniste 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

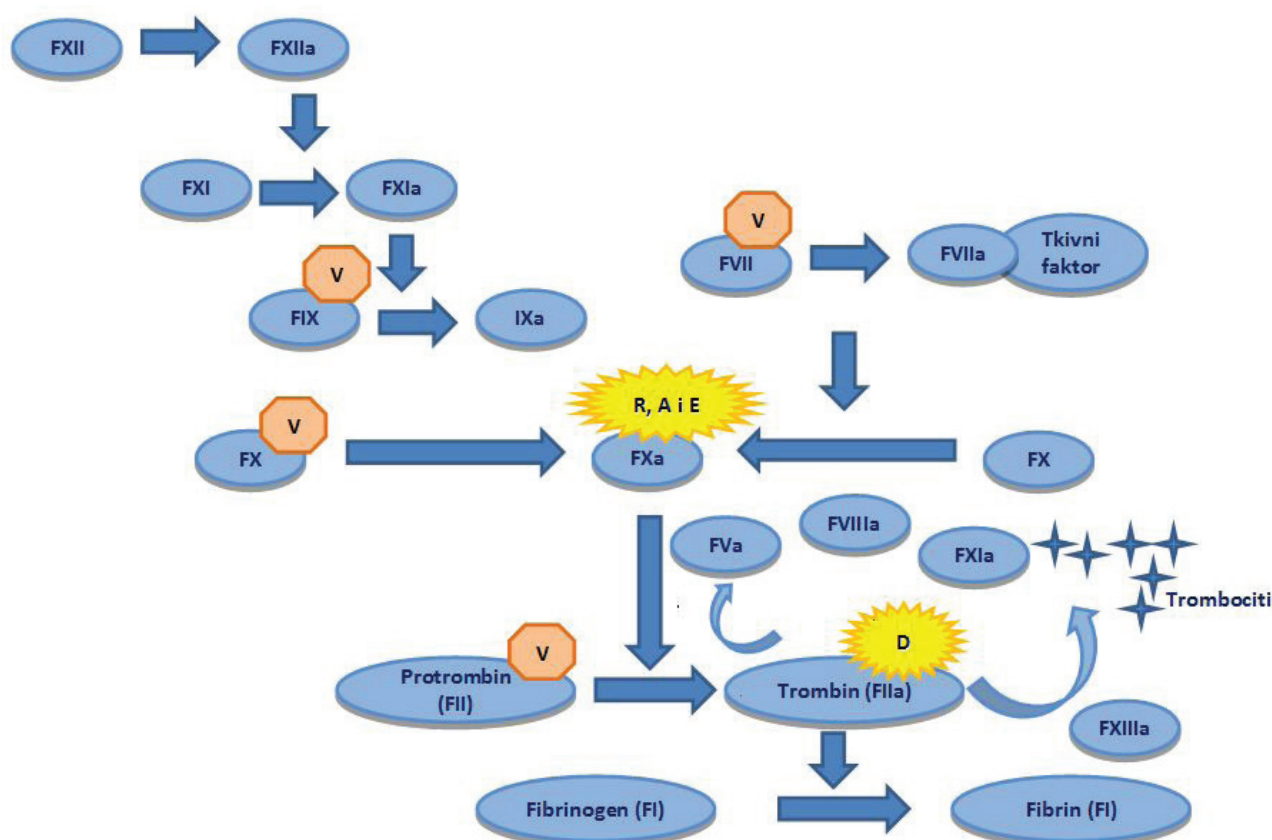
Tabela 2. Interakcije novih oralnih antikoagulantnih lekova

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Lekovi koji su apsolutno kontraindikovani (snažni inhibitori/induktori citohroma P450 i/ili inhibitori p-glikoproteina)	▪ Dronedaron ▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir) ▪ Imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus) ▪ Kantarion	▪ Dronedaron ▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir)	▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Kantarion	▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir)
Lekovi koji se mogu primeniti uz obavezno smanjenje doze NOAK	▪ Verapamil			▪ Verapamil ▪ Kinidin ▪ Dronedaron
Lekovi za koje se preporučuje smanjenje doze NOAK ako postoje dodatni faktori rizika: ▪ 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	▪ Amiodaron ▪ Kinidin ▪ Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin)	▪ Flukonazol ▪ Imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus) ▪ Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Kantarion	▪ Diltiazem	▪ 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 stravaranje trombina i omogućava stabilizacija formiranog koagulumu 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 tromboprofilaksi 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 bioraspoloživot 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 trombotoplastinsko 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 klopido-grela), 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 kontraindикована 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, H_2 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 antitrombotičnih 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 sprovoditi 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

Farmakokinetičke 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 sledećih 3 uslova: starost ≥ 80 godina, telesna masa ≤ 60 kg i serumska koncentracija kreatinina $>133 \mu\text{mol/L}$ (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 umernog 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

Farmakokinetičke 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 metabolizuje 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. Opres 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-

nazu 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 antagonist vitamina K, omogućavajući jednostavnije i udobnije sprovođenje tromboprolifakse. 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 tromboprolifaksa 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 (antagonisti 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

- 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.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:581-592.
- 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.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa® (dabigatran-etexilate) Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf. Accessed August 2014.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. 2011;123:1436-50.
- 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.
- 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.
- Huel NH, Nar H, Pripke H, et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002;45:1757-66.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gerotziakas 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.
- 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.
- Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit* 2010;32:673-9.
- 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.
- Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG. Elikvis® (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.
- 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.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74-81.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Potpara TS, Lip GY. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:115-29.
- 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

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. Dostupni 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 tromboprolaksi 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 spojница 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, najsnažniji 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 tromboze 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 intrakranijalnog 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 inhibitorno 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 inhibitorno 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 inhibitorno 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, double-blind, 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

Efikasnost novih oralnih antikoagulantnih lekova u prevenciji tromboembolijskih komplikacija kod obolelih od atrijalne fibrilacije

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

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

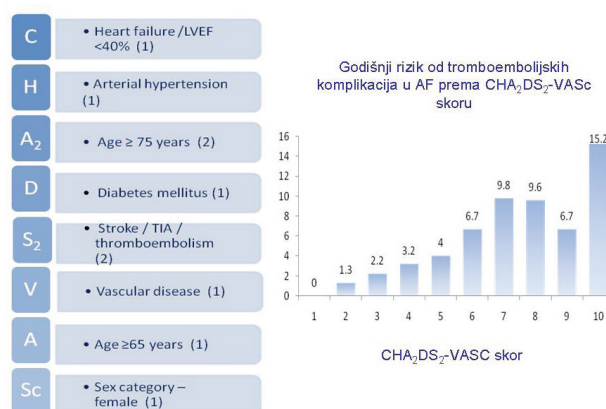
Prevencija arterijskog tromboembolizma je jedan od osnovnih principa lečenja AF. Aspirin i drugi antitrombocitni lekovi imaju skroman učinak u tromboprolifaksi AF, bez značajnijeg sniženje rizika od krvarenja. Antagonisti vitamina K su vrlo efikasni u sniženju rizika od tromboembolijskih komplikacija, bez značajnijeg povišenja hemoragijskog rizika, ali je njihova primena ograničena uskim terapijskim prostorom, potrebom za redovnim praćenjem antikoagulantnog efekta, kao i brojnim farmakološkim interakcijama, što za posledicu ima nedovoljnu primenu ovih lekova i suboptimalnu tromboprolifaksu u svakodnevnoj praksi.

Poslednjih godina je načinjen značajan napredak uvođenjem novih oralnih antikoagulantnih lekova, koji deluju kao direktni, reverzibilni inhibitori aktiviranog II (dabigatran) ili X faktora (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) koagulacije u krvi i postužu predvidiv, dozno-zavisan i stabilan terapijski efekat, bez potrebe za monitoringom. Ovi lekovi su u velikim randomizovanim studijama potvrdili svoju efikasnost u prevenciji tromboembolizma u AF. Ovaj revijalni rad posvećen je pregledu rezultata kliničkih istraživanja koja su ispitala efikasnost različitih vidova farmakološke tromboprolifakse u AF, sa posebnim osvrtom na efikasnost novih oralnih antikoagulantnih lekova (dabigatrana, rivaroksabana, apiksabana i edoksabana) u prevenciji arterijskog tromboembolizma u AF.

Ključne reči atrijalna fibrilacija, novi antokoagulantni lekovi, efikasnost

Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) je oboljenje okarakterisano povišenim rizikom za nastanak ishemijskog moždanog udara i sistemskih tromboembolijskih komplikacija. Prisustvo AF povećava tromboembolijski rizik oko 5 puta¹. Međutim, na individualni rizik snažno utiču i drugi činioci, među kojima su najvažniji: starenje organizma (starost ≥ 65 godina, a naročito ≥ 75 godina), prethodni tromboembolijski događaj (moždani udar, tranzitorni ishemijski atak [TIA], sistemski tromboembolizam), arterijska hipertenzija, srčana insuficijencija ili sistolna disfunkcija leve komore (ejekciona frakcija leve komore $< 40\%$), raniji infarkt miokarda, periferna vaskularna bolest, dijabetes melitus i ženski pol (osim kod žena ≤ 65 godina koje imaju „lone“ AF)². Ovi faktori su objedinjeni u CHA₂DS₂-VASC shemi (Slika 1) za stratifikaciju individualnog rizika od tromboembolizma, koji kumulativno raste sa povećanjem broja prisutnih faktora rizika^{2,3}. Primenom ove sheme mogu da se identifikuju ne samo bolesnici sa umerenim i visokim rizikom, već i oboleli kod kojih je tromboembolijski rizik nizak (CHA₂DS₂-VASC=0) i ne zahteva primenu bilo kog vida antitrombotske terapije (osim u posebnim situacijama kao što je priprema za DC kardioverziju ili



Slika 1. CHA₂DS₂-Vasc skor za procenu tromboembolijskog rizika obolelih od atrijalne fibrilacije

lečenje kateter-ablacijom), jer se ne postiže ukupna klinička korist (tj. potencijalni rizici antitrombotske terapije prevazilaze terapijsku korist)⁴. Za razliku od retkih bolesnika sa AF kod kojih nisu ispoljeni dodatni faktori rizika (CHA₂DS₂-VASC=0), većinu obolelih čine osobe starije životne dobi, neretko sa pridruženim komorbiditetima

Tabela 1. Studije u kojima je upoređena efikasnost varfarina u odnosu na placebo u primarnoj i sekundarnoj tromboprolifaksi u atrijalnoj fibrilaciji

Studija	Br. pacijenata	Ciljni INR	Sniženje relativnog rizika % (varfarin vs. placebo)	Apsolutno sniženje rizika % godišnje
BAATAF	420	1,5–2,7	78	2,4
SPAF-I	421	2,0–4,5	60	4,7
SPINAF	571	1,4–2,8	70	3,3
AFASAK-I	671	2,8–4,2	54	2,6
CAFA	378	2,0–3,0	33	1,2
EAFI	436	2,5–4,0	68	8,4
Σ	2900	NA	64 (95 % CI 49-74)	

Modifikovano iz reference 13

INR – (International Normalized Ratio) internacionalni normalizovani odnos protrombinskih vremena; BAATAF – Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; SPAF-I – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study I; SPINAF – Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation study; AFASAK-I – Atrial Fibrillation and Anticoagulation study-I; CAFA – Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation study; EAFI – European Atrial Fibrillation Trial; CI – (confidence interval) – interval poverenja

koji potenciraju opasnost od kardioembolizma. Pokazano je da prisustvo makar jednog faktora rizika (CHA₂DS₂-VASc ≥ 1) kod većine obolelih opravdava primenu antikoagulantne terapije, jer terapijska korist u prevenciji tromboembolijskih komplikacija premašuje potencijalne rizike^{3,4}. Važno je napomenuti da tromboembolijski rizik u AF ne zavisi od kliničkog oblika aritmije (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna AF)⁵, što se objašnjava sistemskim, protrombotskim stanjem, na koje, osim staze krvi u hipokontraktilnoj levoj pretkomori i njenoj aurikuli, utiču i drugi patofiziološki mehanizmi (endokardna i sistemska endotelna disfunkcija, narušena ravnoteža prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora i disfunkcija trombocita) koji mogu da perzistiraju van epizoda AF i doprinose pojavi tromboze⁶.

Imajući u vidu da su tromboembolijske komplikacije u AF većinom posledica fragmentacije tromba formiranog u aurikuli leve pretkomore koji je patohistološki sličan trombima u venskom sistemu (tj. bogat je fibrinom), ne iznenađuje da se najefikasnija tromboprolifaksa postiže primenom antikoagulantne terapije, dok antitrombocitni lekovi (npr. aspirin) imaju samo umereni protektivni efekat koji se može porediti sa prevencijom cerebrovaskularnih događaja kod bolesnika u sinusnom ritmu koji primaju antiagregacionu terapiju^{3,7}. Stoga hronična oralna antikoagulantna terapija predstavlja okosnicu efikasne prevencije tromboembolizma za najveći broj obolelih od AF, a samo u retkim slučajevima se mogu razmotriti i drugi vidovi farmakološke ili nefarmakološke tromboprolifakse (npr. transkatetersko plasiranje okludera u aurikulu leve pretkomore srca)³. Donedavno je jedini dostupni vid hronične antikoagulantne terapije u AF bila primena oralnih antagonista vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon) koji inhibišu završnu etapu sinteze vitamina K i zavisnih faktora koagulacije (faktori II, VII, IX i X) u jetri. Primena antagonista vitamina K efikasno snižava tromboembolijski rizik u AF, uz znatna ograničenja uslovljena uskim terapijskim prostorom, potrebom za redovnim praćenjem antikoagulantnog efekta, kao i interakcijama sa hranom, alkoholom i drugim lekovima, što za posledicu ima nedovoljnu upotrebu ovih lekova i suboptimalno sprovođenje tromboprolifakse u kliničkoj praksi³. Poslednjih godina je načinjen značajan napredak uvođe-

njem novih oralnih antikoagulantnih lekova, koji deluju kao direktni, reverzibilni inhibitori aktiviranog II (dabigatran) i X faktora (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) koagulacije u krvi, postužu predvidiv, dozno-zavisan i stabilan terapijski efekat, bez potrebe za monitoringom u svakodnevnoj primeni. Ovi lekovi su u velikim randomizovanim studijama potvrdili svoju efikasnost u prevenciji tromboembolizma u AF, kako u poređenju sa aspirinom⁸, tako i u poređenju sa varfarinom⁹⁻¹².

Ovaj revijalni rad posvećen je pregledu rezultata kliničkih istraživanja koja su ispitala efikasnost različitih vidova farmakološke tromboprolifakse u AF, sa posebnim osvrtom na efikasnost novih oralnih antikoagulantnih lekova (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) u prevenciji arterijskog tromboembolizma u AF.

Varfarin i aspirin u prevenciji tromboembolizma u atrijalnoj fibrilaciji

Ranih devedesetih godina 20. veka objavljeni su rezultati nekoliko kliničkih studija koje su uključile ukupno 2900 bolesnika sa nevalvularnom AF, u kojima je upoređena efikasnost varfarina u odnosu na placebo u primarnoj i sekundarnoj prevenciji tromboembolijskih komplikacija (Tabela 1). I pored izvesnih metodoloških razlika i značajnih varijacija ciljnih vrednosti INR-a (International Normalized Ratio, internacionalni normalizovani odnos protrombinskih vremena), pokazan je visok stepen efikasnosti varfarina u prevenciji primarnog i sekundarnog tromboembolizma kod obolelih od AF (sniženje rizika u odnosu na placebo bilo je između 33 % i 82 %) (Tabela 1). Metaanaliza ovih studija je pokazala sniženje ukupnog tromboembolijskog rizika za 64 % (95 % Interval poverenja [CI], 49 % do 74 %) i sniženje rizika od ishemijskog moždanog udara za 67 % (95 % CI, 54 % do 77 %) u odnosu na placebo¹³. Pored toga, lečenjem varfarinom postiže se i sniženje ukupnog mortaliteta za 26 % (95 % CI, 3 % do 43 %), dok je povišenje rizika od krvarenja relativno malo, uključujući i rizik od intrakranijalnog krvarenja (0,3 % na 100 pacijent-godina, 95 % CI, 0,06 % do 0,5 %)¹³.

S druge strane, efikasnost aspirina u odnosu na placebo u primarnoj i sekundarnoj prevenciji tromboembolizma u AF, ispitana je u nekoliko studija koje su uključile ukupno 2834 bolesnika i pokazale sniženje rizika za tromboembo-

Tabela 2. Studije u kojima je upoređena efikasnost aspirina u odnosu na placebo u primarnoj i sekundarnoj tromboprotekci u atrijskoj fibrilaciji

Studija	Br. pacijenata	Doza aspirina (mg/dan)	Snižanje relativnog rizika % (aspirin vs. placebo)	Apsolutno sniženje rizika % godišnje
AFASAK-I	672	75	17	0,9
SPAF-I	1120	325	44	2,5
EAFT	782	300	11	1,9
ESPS-II	211	50	29	6,9
UK-TIA	28 36	300 1200	17 14	0,9 0,7
Σ	2834		11 (95 % CI 2-39)	1,9 (primarna prevencija) 2,5 (sekundarna prevencija)

Modifikovano iz referenci [13 i 14]

AFASAK-I – Atrial Fibrillation and Anticoagulation study; SPAF-I – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study I; EAFT – European Atrial Fibrillation Trial; ESPS-II – European Stroke Prevention Study-II; UK-TIA – United Kingdom Transient Ischaemic Attack; CI – (confidence interval) – interval poverenja

Tabela 3. Osnovne karakteristike studija u kojima je ispitana efikasnost i bezbenost novih oralnih antikoagulantnih lekova u atrijskoj fibrilaciji

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES	ENGAGE AF-TIMI 48
Dizajn studije	PROBE	Duplo-slepa, placebo kontrolisana	Duplo-slepa, placebo kontrolisana	Duplo-slepa, placebo kontrolisana	Duplo-slepa, placebo kontrolisana
Studijski lek	Dabigatran 110 mg (D110) dva puta dnevno; Dabigatran 150 mg (D150) dva puta dnevno	Rivaroksaban 20 mg/dan dnevno (15 mg/dan ako je CrCl 30–49 mL/min)	Apixaban 5 mg dva puta dnevno (2.5 mg 2 puta dnevno ako su ispunjena 2 od 3 uslova: ▪ starost ≥80 godina, ▪ telesna masa ≤60 kg ▪ serumski kreatinin >1,5 mg/dL (133μmol/L)	Apixaban 5 mg dva puta dnevno (2.5 mg 2 puta dnevno ako su ispunjena 2 od 3 uslova: ▪ starost ≥80 godina, ▪ telesna masa ≤60 kg ▪ serumski kreatinin >1,5 mg/dL (133μmol/L)	Edoksaban 60 mg/dan; Edoksaban 30 mg/dan; Edoksaban 15 mg/dan. Redukcija doze (60 mg na 30 mg/dan ili 30 mg na 15 mg/dan) ako je ispunjen 1 od uslova: ▪ CrCl 30–50 mL/min, telesna masa ≤60 kg, primena verapamila, kinidina ili dronedarona
Kontrola	Varfarin (INR 2.0–3.0)	Varfarin (INR 2.0–3.0)	Varfarin (INR 2.0–3.0)	Aspirin 81–324 mg/dan	Varfarin (INR 2.0–3.0)
Broj ispitanika	18 113	14 264	18 201	5 599	21 105
Starost ispitanika (godine)	71 (srednja vrednost)	73 (medijana)	70 (medijana)	70 (medijana)	72 (medijana)
Ženski pol (%)	36,4	39,7	35,3	41 (apixaban) 42 (aspirin)	37,9 (edoksaban 60 mg/dan) 38,3 (edoksaban 30 mg/dan)
Trajanje studije (godine)	2,0 (medijana)	1,9 (medijana)	1,8 (medijana)	1,1 (srednja vrednost)	2,8 (medijana)
Sekundarna prevencija tromboembolijskih komplikacija (%)	20	54,8	19	14	28,1% (edoksaban 60 mg/dan) 28,5% (edoksaban 30 mg/dan)
Srednji TTR (%)	64	55	62	---	68,4
Učestalost prekida primene studijskog leka (%)	D110 – 20,0, D150 – 21,2; Varfarin – 10,2 %	Rivaroxaban – 23,7; Varfarin – 22,2	Apixaban – 25,3; Varfarin – 27,5	Apixaban – 17,9; Aspirin – 20,5	Edoksaban 60 mg/dan – 24,3; Edoksaban 30 mg/dan – 32,8; Varfarin – 34,3

Modifikovano iz referenci 8-12.

RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48; PROBE – Prospective, Randomised, Open-label, Blinded Endpoint; CrCl – klirens kreatinina; INR – internacionalni normalizovani odnos protrombinskih vremena; CHADS₂ score – srčana insuficijencija (C), arterijska hipertenzija (H), starost ≥75 godina (A), dijabetes melitus (D), prethodni moždani udar ili TIA (S) (svaka komponenta skora se vrednuje kao 1 poen, osim prethodnog moždanog udara ili TIA koji se vrednuju sa 2 poena); TIA – tranzitorni ishemijski atak; TTR – time in therapeutic range – % vremena tokom koga je INR u opsegu od 2,0 do 3,0.

Tabela 4. Poređenje efikasnosti dabigatrana i varfarina u prevenciji tromboembolijskih komplikacija u RE-LY studiji

Ishod	D110 (N = 6015)	D150 (N = 6076)	Varfarin (N=6022)	D110 vs. varfarin		D150 vs. varfarin	
	% godišnje	% godišnje	% godišnje	RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
PRIMARNI CILJ							
Moždani udar ili sistemski tromboembolizam	1,53	1,11	1,69	0,90 (0,74-1,10)	<0,001 (neinferiornost)	0,66 (0,53-0,82)	<0,001 (neinferiornost)
▪ Moždani udar	1,44	1,01	1,57	0,92 (0,74-1,130)	0,41	0,64 (0,51-0,81)	<0,001
▪ Hemoragijski	0,12	0,10	0,38	0,31 (0,17-0,56)	<0,001	0,26 (0,14-0,49)	<0,001
▪ Ishemijski	1,34	0,92	1,20	1,11 (0,89-1,40)	0,35	0,76 (0,60-0,98)	0,03
▪ Sa smrtnim ishodom ili trajnim invaliditetom	0,94	0,66	1,00	0,94 (0,73-1,22)	0,65	0,66 (0,50-0,88)	0,005
▪ Bez trajnih posledica	0,50	0,37	0,58	0,86 (0,61-1,22)	0,40	0,62 (0,42-0,91)	0,01
SEKUNDARNI CILJEVI							
Infarkt miokarda	0,72	0,74	0,53	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048
Plućna embolija	0,12	0,15	0,09	1,26 (0,57-2,78)	0,56	1,61 (0,76-3,42)	0,21
Hospitalizacije	19,4	20,2	20,8	0,92 (0,87-0,97)	0,003	0,97 (0,92-1,03)	0,34
Kardiovaskularni mortalitet	2,43	2,28	2,69	0,90 (0,77-1,06)	0,21	0,85 (0,72-0,99)	0,04
Ukupni mortalitet	3,75	3,64	4,13	0,91 (0,80-1,03)	0,13	0,88 (0,77-1,00)	0,051

Modifikovano iz reference 9

D110 – dabigatran 110 mg dva puta dnevno; D150 – dabigatran 150 mg dva puta dnevno; RR – relativni rizik

lijske komplikacije između 11 % i 44 % (Tabela 2). Metaanaliza placebo-kontrolisanih studija primarne i sekundarne trombopofilakse aspirinom u nevalvularnoj AF je pokazala sniženje tromboembolijskog rizika za 19 % (95 % CI -1 % do 35 %), odnosno sniženje rizika od ishemijskog moždanog udara za 21 % (95 % CI -1 % do 38 %) u odnosu na placebo¹³. Ove rezultate treba tumačiti sa oprezom imajući u vidu da je statistička analiza u velikoj meri pod uticajem pozitivnih rezultata jedne od studija¹⁵ koja ima izvesna metodološka ograničenja, uključujući i prerani završetak studije. Pored toga, efikasna trombopofilaksa se postiže tek dozom aspirina od 325 mg/dan, dok manje doze nisu efikasnije od placeba¹⁴. Treba napomenuti da rizik od krvarenja u većini studija nije bio značajnije snižen primenom aspirina, pa je, poređenja radi, u jednoj od studija rizik od klinički značajnog krvarenja bio 1,5 % godišnje sa varfarinom, 1,4 % godišnje sa aspirinom i 1,6 % godišnje sa placebom¹⁶.

Konačno, direktnim poređenjem varfarina sa aspirinom¹⁷ i sa kombinacijom aspirina i klopidogetrela¹⁸, potvrđeno je da je varfarin efikasniji od antitrombotičnih lekova u trombopofilaksi AF. Pokazano je da se primenom varfarina rizik od tromboembolijskih komplikacija snižava za 46 % (95 % CI 26 do 79 %) u odnosu na aspirin¹⁷, odnosno za 44 % u odnosu na kombinaciju aspirina i klopidogetrela¹⁸. U obe studije ukupni rizik od krvarenja tokom primene varfarina nije bio značajno povišen u odnosu na antitrombotične lekove^{17,18}, ali je registrovan porast rizika od intrakranijalnih hemoragija u toku terapije varfarinom u odnosu na kombinaciju aspirina i klopidogetrela¹⁸.

Iako su klinička istraživanja pokazala impresivno sniženje tromboembolijskog rizika kod obolelih od AF primenom varfarina, mora se imati u vidu da u svakodnevnoj praksi efikasnost varfarina i drugih antagonista vitamina K zavisi od održavanja INR-a u opsegu od 2,0 do 3,0, pa se

optimalni rezultati u prevenciji tromboembolizma mogu postići tek kada je INR u ovom opsegu bar 70 % vremena (time in therapeutic range, TTR) tokom koga se sprovodi terapija antagonistima vitamina K¹⁹, što se neretko teško postiže, dok značajne varijacije INR-a predisponiraju pojavu tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija²⁰.

Novi oralni antikoagulantni lekovi u prevenciji tromboembolizma u atrijalnoj fibrilaciji

Dabigatran

U randomizovanoj kliničkoj studiji RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy) ispitana je efikasnost i bezbednost primene dabigatran-eteksilata u odnosu na varfarin u trombopofilaksi nevalvularne AF⁹. U studiju je uključeno 18 113 bolesnika sa AF kod kojih je postojao bar 1 tromboembolijski faktor rizika (prethodni moždani udar ili TIA, ejekciona frakcija leve komore <40 %, New York Heart Association (NYHA) klasa ≥2 ili manifestna srčana insuficijencija u prethodnih 6 meseci, starost ≥75 godina ili starost između 65 i 74 godine uz pridružene komorbiditete: dijabetes, hipertenziju ili koronarnu bolest). U studiju nisu uključeni bolesnici sa težim stepenom valvularne bolesti, moždanim udarom u prethodnih 14 dana ili velikim cerebrovaskularnim insultom u prethodnih 6 meseci, pacijenti sa značajno povišenim hemoragijskim rizikom, sa klirensom kreatinina (CrCl) <30 mL/min., sa oboljenjima jetre, kao i trudnice. Protokolom studije pacijenti su randomizovani na varfarin koji je titriran da se postigne INR od 2,0 do 3,0, i na dabigatran 150 mg dva puta dnevno (D150) ili dabigatran 110 mg dva puta dnevno (D110). Istraživačima i pacijentima nije bila poznata doza dabigatrana na koju su pacijenti randomizovani, dok je primena varfarina bila „otvorena“. Srednji CHADS2 skor (skor za procenu

tromboembolijskog rizika) je bio 2,1; 20 % učesnika je imalo prethodni moždani udar, a medijana TTR-a tokom studije je bila 64 %⁹ (Tabela 3).

Primarni cilj RE-LY studije bio je da se uporedi efikasnost dve doze dabigatrana u odnosu na varfarin u prevenciji svih oblika moždanog udara ili sistemskog tromboembolizma, a sekundarni ciljevi su uključili analizu efikasnosti prevencije različitih tipova moždanog udara, drugih vaskularnih komplikacija, kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta (Tabela 4)⁹. Pokazano je da su u pogledu prevencije moždanog udara i sistemskog tromboembolizma (primarni cilj studije) obe doze dabigatrana (D110 i D150) jednako efikasne kao i varfarin (oba $P < 0,001$ za neinferiornost), dok je veća doza dabigatrana (D150) efikasnija u odnosu na varfarin u postizanju primarnog cilja ($P < 0,001$ za superiornost), tako da je primenom D150 postignuto smanjenje relativnog rizika od moždanog udara i sistemskog tromboembolizma za 34 % (Relativni rizik [RR], 0,66; 95 % CI, 0,53 do 0,82). Kada je u pitanju prevencija ishemijskog moždanog udara, pokazano je da je D150 superiorniji od varfarina, sa sniženjem relativnog rizika za 24 % (RR 0,76; 95 % CI, 0,60 do 0,98). Pored toga, D150 je bio efikasniji od varfarina i u prevenciji moždanog udara praćenog smrtnim ishodom ili invaliditetom. U pogledu prevencije hemoragijskog moždanog udara, obe doze dabigatrana bile su efikasnije od varfarina, pa je primenom D110 relativni rizik od hemoragijskog moždanog udara snižen za 69 % (RR, 0,31; 95 % CI, 0,17 do 1,13), dok je primenom D150 sniženje relativnog rizika bilo 74 % (RR, 0,26; 95 % CI, 0,14 do 0,49) (Tabela 4).

Rezultati RE-LY studije pokazali su nešto veću učestalost infarkta miokarda kod bolesnika koji su primali dabigatran u odnosu na varfarin, a razlika je bila granično statistički značajna ($P = 0,048$) za D150 (Tabela 4)⁹. Veća učestalost infarkta miokarda sa dabigatranom u odnosu na varfarin pokazana je i u meta-analizi koja je uključila studije prevencije venskog tromboembolizma²¹, a slični rezultati su zabeleženi i kada su analizirani drugi direktni inhibitori trombina (ksimelagatran i AZD0837)²³. Uzrok ove pojave nije do kraja razjašnjen. Jedna od predloženih hipoteza ukazuje na moguću specifičnu razliku između varfarina i direktnog inhibitora trombina u potencijalu za sprečavanje tromboze na mestu rupture aterosklerotskog plaka gde postoji vrlo visoka koncentracija aktivnog trombina i gde se prednost varfarina (i drugih antagonista vitamina K) ogleda kroz sistemsko sniženje koncentracije trombina²³. Uprkos ovim rezultatima, u RE-LY studiji nije zabeleženo povećanje kardiovaskularnog mortaliteta sa dabigatranom, štaviše, primena D150 je bila praćena sniženjem kardiovaskularnog mortaliteta za 15 % (RR, 0,85; 95 % CI 0,72 do 0,99) u odnosu na varfarin⁹. Ukupni mortalitet nije bio različit kod pacijenata lečenih dabigatranom u odnosu na varfarin (Tabela 4).

Subanaliza RE-LY studije pokazala je da su rezultati efikasnosti dabigatrana u odnosu na varfarin konzistentni sa rezultatima glavne studije i u sekundarnoj prevenciji tromboembolizma, uprkos (očekivano) većoj učestalosti ponovnih tromboembolijskih događaja kod bolesnika sa prethodnim moždanim udarom/TIA-om (2,38 % godišnje) u poređenju sa pacijentima u primarnoj prevenciji

(1,22 % godišnje, $P < 0,0001$)²⁴. Kako kod bolesnika sa prethodnim moždanim udarom/TIA-om postoji i povišeni rizik od intrakranijskog krvarenja, važno je istaći da je primena obe doze dabigatrana bila praćena značajnim sniženjem relativnog rizika od hemoragijskog moždanog udara²⁴. Slično tome, pokazana je konzistentnost sa rezultatima glavne studije i kada su obavljene analize podgrupa zavisno od kvaliteta regulacije INR-a tokom studije²⁵, prethodnog iskustva bolesnika sa antikoagulantnom terapijom²⁶, kao i kod starijih bolesnika (≥ 75 godina) u odnosu na mlađe (< 75 godina). Kod osoba starijih od 75 godina je registrovan povišen rizik od ekstrakranijskog krvarenja sa D150 u odnosu na varfarin²⁷, pa je preporučena doza dabigatrana kod starijih pacijenata 110 mg dva puta dnevno. Međutim, rizik od intrakranijskog krvarenja bio je konzistentno niži sa dabigatranom u odnosu na varfarin nezavisno od starosti bolesnika²⁷. Pokazano je i da se dabigatran može primeniti kao alternativa varfarinu u pripremi za DC kardioverziju AF²⁸.

Nakon završetka RE-LY studije, jedan deo uključenih pacijenata ($n = 5851$, odnosno 48% pacijenata iz RE-LY studije koji su bili randomizovani na dabigatran) nastavio je bez prekida da prima dabigatran u istoj dozi kao i tokom RE-LY studije i ovi pacijenti su praćeni narednih 28 meseci (medijana praćenja bila je 2,3 godine, odnosno 4,3 godine od početka RE-LY studije) u okviru RELY-ABLE (Long-term Multicenter Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) studije, kako bi se procenila dugoročna efikasnost i bezbednost dabigatrana u prevenciji arterijskog tromboembolizma u AF²⁹. Iako postoje izvesne razlike u karakteristikama pacijenata uključenih u originalnu studiju i pacijenata iz RELY-ABLE studije, srednji CHADS2 skor je bio sličan, a rezultati obe studije konzistentni, pa je potvrđeno da je D150 efikasniji u odnosu na D110 u prevenciji ishemijskog moždanog udara (Hazard Ratio [HR] 0,92; 95 % CI, 0,67–1,27), uz nešto viši rizik od krvarenja (HR, 1,26; 95 % CI, 1,04–1,53), dok su ukupni mortalitet i učestalost infarkta miokarda bili niski i komparativni sa rezultatima originalne studije.

Rezultati RE-LY studije pokazali su da postoji ukupna klinička korist (net clinical benefit) u zbirnoj prevenciji tromboembolijskih, vaskularnih i hemoragijskih komplikacija i sniženju mortaliteta primenom D150 (HR, 0,91; 95 % CI, 0,82 do 1,00) i D110 (HR, 0,92; 95 % CI, 0,82 do 1,02) u odnosu na varfarin (Tabela 4)⁹, a u RELY-ABLE studiji pokazano je da nema značajne razlike u ukupnoj kliničkoj koristi kada se uporede manja i veća doza dabigatrana²⁹.

Rivaroksaban

Efikasnost i bezbednost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara i sistemskog tromboembolizma ispitana je u ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) studiji¹⁰. Studija je uključila 14 264 bolesnika sa nevalvularnom AF koji su preboleli moždani udar/TIA ili su imali bar 2 druga tromboembolijska faktora rizika: srčanu insuficijenciju ili ejekcionu frakciju leve komore ≤ 35 %, arterijsku hipertenziju, dijabetes melitus ili starost ≥ 75 godina (tj. CHADS2 score ≥ 2). Iz studije su isključeni bolesnici sa veštačkim zaliscima, značajnom

Tabela 5. poređenje efikasnosti rivaroksabana i varfarina u prevenciji tromboembolijskih komplikacija u ROCKET AF studiji

	Rivaroksaban (N = 7111)	Varfarin (N = 7125)	Hazard ratio (95%CI)	P	
	Broj događaja na 100 pacijent godina	Broj događaja na 100 pacijent godina		Ne- inferiornost	Superio- rnost
PRIMARNI CILJ					
Moždani udar ili sistemski embolizam					
▪ Per protocol, as treated population*	1,7	2,2	0,79 (0,66–0,96)	<0,001	-
▪ Safety, as treated population	1,7	2,2	0,79 (0,65–0,95)	-	0,02
▪ Intention-to-treat population**	2,1	2,4	0,88 (0,75–1,03)	<0,001	0,12
Moždani udar	1,65	1,96	0,85 (0,70–1,03)	0,092	
▪ Hemoragijski	0,26	0,44	0,59 (0,37–0,93)	0,024	
▪ Ishemijski	1,34	1,42	0,94 (0,75–1,17)	0,581	
▪ Ostali	0,06	0,10	0,65 (0,25–1,67)	0,366	
Sistemski embolizam	0,04	0,19	0,23 (0,09–0,61)	0,003	
SEKUNDARNI CILJEVI					
Moždani udar, sistemski embolizam i vaskularni mortalitet	3,11	3,63	0,86 (0,74–0,99)	0,034	
Moždani udar, sistemski embolizam, vaskularni mortalitet i infarkt miokarda	3,91	4,62	0,85 (0,74–0,96)	0,010	
Infarkt miokarda	0,91	1,12	0,81 (0,63–1,06)	0,121	
Ukupni mortalitet	1,87	2,21	0,85 (0,70–1,02)	0,073	
▪ Vaskularni mortalitet	1,53	1,71	0,89 (0,73–1,10)	0,289	
▪ Ostali uzroci mortaliteta	0,19	0,30	0,63 (0,36–1,08)	0,094	

Modifikovano iz reference 10

*Per protocol, as treated – statistička analiza kojom se poredi efikasnost rivaroksabana i varfarina za vreme stvarne primene ovih lekova tokom studije; ** Intention to treat – statistička analiza koja poredi 2 studijske grupe u skladu sa početnom randomizacijom u studiji

valvularnom bolešću, cerebrovaskularnim insultom u prethodnih 14 dana, sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre, visokim hemoragijskim rizikom, sa težim stepenom bubrežne insuficijencije (CrCl <30 mL/min.) i trudnice. Bolesnici su randomizovani na rivaroksaban 20 mg/dan (ili rivaroksaban 15 mg/dan ako je CrCl bio 30–49 mL/min.) i na varfarin koji je titriran da se postigne i održi INR od 2,0 do 3,0. Istraživači i pacijenti nisu bili upoznati sa vrstom niti dozom primenjenog studijskog leka (rivaroksaban 20 mg, rivaroksaban 15 mg ili varfarin), a svaki lek je imao svoju placebo-kontrolu. Srednji CHADS2 skor je bio 3,5 (viši nego u drugim sličnim studijama), skoro 55 % bolesnika su imali prethodni moždani udar ili TIA, a srednji TTR tokom studije je bio 55 % (Tabela 3)¹⁰. Primarni cilj ROCKET AF studije je bio da se proceni efikasnost rivaroksabana u odnosu na varfarin u prevenciji moždanog udara ili sistemskog tromboembolizma kod obolelih od nevalvularne AF (Tabela 5)¹⁰. Rezultati studije pokazuju da je rivaroksaban jednako efikasan kao i varfarin u ostvarenju primarnog cilja (HR, 0,88; 95 %CI, 0,74–1,03, P<0,001 za neinferiornost), a kada je statistička analiza urađena tako da je rivaroksaban upoređen sa varfarinom samo za vreme stvarnog trajanja terapije ovim lekovima, pokazano je da je rivaroksaban efikasniji od varfarina, sa sniženjem relativnog rizika od moždanog udara i sistemskog tromboembolizma za 21 % (HR, 0,79; 95 % CI, 0,65 do 0,95; P=0,02 za superiornost). Nije bilo razlike u učestalosti ishemijskog moždanog udara kod lečenih rivaroksabanom u odnosu na varfarin, ali je primenom rivaroksabana snižen relativni rizik od hemo-

ragijskog moždanog udara za 41 % (HR, 0,59; 95 % CI, 0,37 do 0,93). Nije bilo razlike između rivaroksabana i varfarina u učestalosti infarkta miokarda, plućnog tromboembolizma, ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta (Tabela 5). Primenom rivaroksabana snižen je rizik od sistemskog tromboembolizma (HR, 0,23; 95 % CI, 0,09 do 0,61), ali samo kada je analizirana razlika učestalosti ovog događaja tokom stvarnog trajanja terapije studijskim lekovima¹⁰.

U subanalizi ROCKET AF studije koja je poredila efikasnost rivaroksabana sa varfarinom u sekundarnoj prevenciji moždanog udara (54,8 % učesnika ROCKET AF) pokazano je da je rivaroksaban jednako efikasan kod bolesnika koji su već preboleli moždani udar/TIA (HR, 0,96; 95 % CI, 0,77 do 1,16), kao i kod bolesnika koji nisu imali prethodne tromboembolijske događaje (HR, 0,77; 95 % CI, 0,58 do 1,01)³⁰. U drugoj subanalizi ROCKET AF studije upoređena je efikasnost i bezbednost rivaroksabana kod bolesnika sa oslabljenom bubrežnom funkcijom (CrCl 30–49 mL/min.) koji su činili oko 20 % studijske populacije³¹. Uprkos većoj učestalosti tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa bubrežnom slabošću, rivaroksaban je i u ovoj grupi bio jednako efikasan u prevenciji tromboembolizma (HR, 0,84; 95 % CI, 0,57 do 1,23), kao i kod bolesnika sa očuvanom funkcijom bubrega (HR, 0,78; 95 % CI, 0,63 do 0,98).

Pored toga, nedavno objavljeni rezultati prospektivne randomizovane X-VerT studije (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prEvention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular

Tabela 6. Poređenje efikasnost apiksabana i aspirina u prevenciji tromboembolijskih komplikacija u AVERROES studiji

	Apiksaban (N = 2808)	Aspirin (N = 2791)	Hazard ratio (95%CI)	P
	% godišnje	% godišnje		
PRIMARNI CILJ				
Moždani udar ili sistemski embolizam	1,6	3,7	0,45 (0,32–0,62)	<0,001
Moždani udar	1,6	3,4	0,46 (0,33–0,65)	<0,001
▪ Ishemijski	1,1	3,0	0,37 (0,25–0,55)	<0,001
▪ Hemoragijski	0,2	0,3	0,67 (0,24–1,88)	0,45
▪ Neodređeni	0,3	0,1	2,24 (0,69–7,27)	0,18
▪ Sa smrtnim ishodom ili trajnim invaliditetom	1,0	2,3	0,43 (0,28–0,65)	<0,001
Sistemski embolizam	0,1	0,4	0,15 (0,03–0,68)	0,01
SKUNDARNI CILJEVI				
Moždani udar, sistemski embolizam, mortalitet	4,6	7,2	0,64 (0,51–0,78)	<0,001
Moždani udar, sistemski embolizam, infarkt miokarda, vaskularni mortalitet	4,2	6,4	0,66 (0,53–0,83)	<0,001
Moždani udar, sistemski embolizam, infarkt miokarda, vaskularni mortalitet, ili klinički značajno krvarenje	5,3	7,2	0,74 (0,60–0,90)	0,03
Infarkt miokarda	0,8	0,9	0,86 (0,50–1,48)	0,59
Mortalitet				
▪ Ukupni	3,5	4,4	0,79 (0,62–1,02)	0,07
▪ Vaskularni	2,7	3,1	0,87 (0,65–1,17)	0,37
Hospitalizacije zbog kardiovaskularnih komplikacija	12,6	15,9	0,79 (0,69–0,91)	<0,001

Modifikovano iz reference 8

aTrial fibrillation scheduled for cardioversion) koja je uključila 1504 bolesnika sa nevalvularnom AF, pokazuju da rivaroksaban 20 mg/dan (ili 15 mg/dan ako je CrCl 30–49 ml/min.) može bezbedno i efikasno da se primeni u pripremi za elektivnu DC kardioverziju AF³¹.

Apiksaban

Apiksaban je jedini među novim oralnim antikoagulantnim lekovima čija je efikasnost i bezbednost ispitana kod pacijenata sa AF kod kojih je procenjeno da terapija antagonistima vitamina K nije pogodna, bilo zato što su pacijenti odbili lečenje antagonistima vitamina K, bilo zato što su već iskusili komplikacije ove terapije ili su imali loše regulisan INR⁸. U AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) studiju je uključeno 5599 bolesnika sa nevalvularnom AF starijih od 50 godina koji su imali bar još 1 tromboembolijski faktor rizika (prethodni moždani udar/TIA, starost ≥75 godina, arterijsku hipertenziju, dijabetes melitus, srčano popuštanje [NYHA klasa ≥2], ejakcionu frakciju leve komore ≤35 % ili perifernu arterijsku bolest), a nisu bili „pogodni“ za primenu antagonista vitamina K zbog navedenih razloga⁸. Ovi bolesnici su randomizovani na apiksaban 5 mg dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno ukoliko su ispunjena 2 od 3 uslova: starost ≥80 godina, telesna masa ≤60 kg i serumski kreatinin >1,5 mg/dL [133 μmol/L]) ili na aspirin u dozi od 81 do 324 mg/dan. Istra-

živači i ispitanici nisu bili upoznati sa vrstom niti dozom primenjenog studijskog leka (2 doze apiksabana apiksaban i 4 doze aspirina), a svaki primenjeni lek je imao svoju placebo-kontrolu. Iz studije su isključeni: pacijenti sa reverzibilnim uzrocima AF, uznapredovalom valvularnom bolešću, veštačkim zaliscima, težim stepenom oštećenja jetre, visokim hemoragijskim rizikom, težim oštećenjem bubrežne funkcije (serumski kreatinin >2,5 mg/dL [221 μmol/L] ili CrCl <25 mL/min.), trudnice i osobe preosetljive na aspirin (Tabela 3)⁸.

AVERROES studija je završena pre predviđenog roka zbog ubedljivo veće efikasnosti apiksabana u poređenju sa aspirinom u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolijskih komplikacija (HR, 0,45; 95 %CI, 0,32 do 0,62) (Tabela 6)⁸. Primenom apiksabana značajno su sniženi relativni rizici od: ishemijskog moždanog udara (HR, 0,37; 95 %CI, 0,25 do 0,55), moždanog udara sa smrtnim ishodom ili trajnim invaliditetom (HR, 0,43; 95 %CI, 0,28–0,65), kao od sistemskog tromboembolizma (HR, 0,15; 95 %CI, 0,03 do 0,68). Nije zabeležena razlika u učestalosti hemoragijskog moždanog udara, infarkta miokarda, ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta (svi P>0,05). Međutim bolesnici lečeni apiksabanom značajno ređe su hospitalizovani zbog kardiovaskularnih komplikacija (HR 0,79; 95 %CI, 0,69 do 0,91) u odnosu na pacijente koji su primali aspirin (Tabela 6). Takođe je pokazano da apiksaban snižava ukupni mortalitet i rizik od nepovoljnih kardiovaskularnih događaja za 26 % (HR, 0,74; 95 %CI, 0,60 do 0,90) u odnosu na aspirin (Tabela 6)⁸.

Tabela 7. Poređenje efikasnosti apiksabana i varfarina u prevenciji tromboembolijskih komplikacija u ARISTOTLE studiji

	Apiksaban (N = 9120)	Varfarin (N = 9081)	Hazard ratio (95%CI)	P
	Broj događaja na 100 pacijent godina	Broj događaja na 100 pacijent godina		
PRIMARNI CILJ				
Moždani udar ili sistemski embolizam	1,27	1,60	0,79 (0,66–0,95)	0,01
▪ Moždani udar	1,19	1,51	0,79 (0,65-0,95)	0,01
▪ Ishemijski ili neodređeni	0,97	1,05	0,92 (0,74-1,13)	0,42
▪ Hemoragijski	0,24	0,47	0,51 (0,35-0,75)	<0,001
▪ Sistemski embolizam	0,09	0,10	0,87 (0,44-1,75)	0,70
SEKUNDARNI CILJEVI				
Ukupni mortalitet	3,52	3,94	0,89 (0,80-0,998)	0,047
	4,49	5,04	0,89 (0,81-0,98)	0,02
Infarkt miokarda	0,53	0,61	0,88 (0,66-1,17)	0,37
Moždani udar, sistemski embolizam, ukupni mortalitet, infarkt miokarda	4,85	5,49	0,88 (0,80-0,97)	0,01
Embolija pluća ili duboka venska tromboza	0,04	0,05	0,78 (0,29-2,10)	0,63

Modifikovano iz reference 11.

Subanalizom rezultata studije potvrđeno je da je apiksaban efikasniji od aspirina i u sekundarnoj prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF, sa sniženjem relativnog rizika od ponovnog moždanog udara za 73%, odnosno sniženjem apsolutnog rizika za 6,4 % (95 %CI, 2,8 do 10,0)³³. Drugom subanalizom AVERROES studije pokazano je da nema razlike u efikasnosti apiksabana kod bolesnika sa oslabljenom funkcijom bubrega (CrCl 30–59 mL/min.) u odnosu na pacijente sa normalnom bubrežnom funkcijom, a primenom apiksabana u renalnoj insuficijenciji postignuto je sniženje relativnog rizika od tromboembolijskih komplikacija za 68 % (HR, 0,32; 95 %CI, 0,18 do 0,55)³⁴.

Efikasnost i bezbednost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemskog tromboembolizma u nevalvularnoj AF je upoređena i sa varfarinom. U ARISTOTLE studiji (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) izvršena je randomizacija 18 201 bolesnika sa nevalvularnom AF i bar 1 tromboembolijskim faktorom rizika (starost ≥75 godina, prethodni moždani udar, TIA ili sistemski tromboembolizam, srčano popuštanje u prethodna 3 meseca ili ejekciona frakcija leve komore ≤40 %, dijabetes melitus ili arterijska hipertenzija) na apiksaban 5 mg dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno ukoliko su ispunjena 2 od 3 uslova: starost ≥80 godina, telesna masa ≤60 kg i serumski kreatinin >1,5 mg/dL [133 μmol/L]) ili na varfarin (sa titiranjem doze tako da INR bude 2,0 do 3,0)¹¹. Istraživači i ispitanici nisu bili upoznati sa vrstom i dozom primenjenog studijskog leka (2 doze apiksabana ili varfain), a svaki lek je imao svoju placebo-kontrolu. U studiju nisu uključeni bolesnici sa uznapredovalom valvularnom bolešću, veštačkim zaliscima, težom disfunkcijom jetre i bubrega (serumski kreatinin >2,5 mg/dL [221 μmol/L] ili CrCl <25 mL/min.), povišenim hemoragijskim

rizikom i trudnice. Srednji CHADS2 skor je bio 2,1, prethodni moždani udar ili TIA bili su prisutni kod 19 % pacijenata, a srednji TTR u grupi koja je primala varfarin bio je 62 % (Tabela 3)¹¹.

Analiza rezultata ARISTOTLE studije je pokazala da primena apiksabana snižava rizik od moždanog udara i sistemskog tromboembolizma (primarni cilj studije) za 21 % (HR, 0,79; 95 %CI, 0,66 do 0,95) u odnosu na varfarin (Tabela 7)¹¹. Ne samo da je potvrđena neinferiornost apiksabana u odnosu na varfarin (P<0,001), već je pokazano da je apiksaban superiorniji od varfarina u ostvarenju primarnog cilja (P=0,01 za superiornost). Na ovaj nalaz, u velikoj meri, uticalo je značajno sniženje relativnog rizika od hemoragijskog moždanog udara primenom apiksabana (HR, 0,51; 95 %CI, 0,35 do 0,75), dok je sniženje relativnog rizika od ishemijskog moždanog udara, kao rizika od sistemskog embolizma, bilo slično kod dve grupe ispitanika (Tabela 7). Pored toga, zabeleženo je i značajno sniženje ukupnog mortaliteta kod bolesnika lečenih apiksabanom (HR, 0,89; 95 %CI, 0,80 do 0,99), a da nije bilo razlike u učestalosti infarkta miokarda (Tabela 7). Analiza ukupne kliničke koristi (net clinical benefit) pokazala je prednost apiksabana u odnosu na varfarin u pogledu sniženja ukupnog mortaliteta i rizika od tromboembolijskih komplikacija i krvarenja (HR, 0,85; 95 %CI 0,78 do 0,92)¹¹.

Subanaliza ARISTOTLE studije kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom /TIA-om/ potvrdila je da se apiksaban može efikasno primeniti i kod ove visokorizične grupe bolesnika i da je lečenje apiksabanom praćeno značajnim sniženjem apsolutnog rizika od ponovnog tromboembolizma³⁵. U drugoj subanalizi pokazana je superiornost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemskog tromboembolizma kod bolesnika sa različitim stepenom bubrežne insuficijencije, kao i sniženje

Tabela 8. Poređenje efikasnosti edoksabana i varfarina u prevenciji tromboembolijskih komplikacija u ENGAGE-AF TIMI 48 studiji

	Varfarin (N = 7036)	Edoxaban 60 mg/dan (N = 7035)	Edoksaban 30 mg/dan (N = 7034)	Edoxaban 60 mg/dan vs. varfarin		Edoksaban 30 mg/dan vs. varfarin	
	% godišnje	% godišnje	% godišnje	Hazard ratio (95% CI)	P	Hazard ratio (95% CI)	P
PRIMARNI CILJ							
Moždani udar ili sistemski embolizam							
▪ Modifikovana intention-to-treat analiza tokom primene studijskih lekova	1,50	1,18	1,61	0,79 (0,63–0,99)	<0,001	1,07 (0,87–1,31)	0,005
▪ Modifikovana intention-to-treat analiza tokom cele studije	1,80	1,57	2,04	0,87 (0,73–1,04)	0,08	1,13 (0,96–1,34)	0,10
Moždani udar	1,69	1,49	1,9	0,88 (0,75–1,03)	0,11	1,13 (0,97–1,31)	0,12
Hemoragijski	0,47	0,26	0,16	0,54 (0,38–0,77)	<0,001	0,33 (0,22–0,50)	<0,001
Ishemijski	1,25	1,25	1,77	1,00 (0,83–1,19)	0,97	1,41 (1,19–1,67)	<0,001
Bez trajnih posledica	1,01	0,81	1,13	0,80 (0,65–0,99)	0,044	1,12 (0,92–1,36)	0,26
Sa smrtnim ishodom ili trajnim invaliditetom	0,71	0,69	0,80	0,97 (0,76–1,23)	0,81	1,11 (0,89–1,40)	0,36
Sa smrtnim ishodom	0,45	0,42	0,38	0,92 (0,68–1,25)	0,61	0,84 (0,61–1,15)	0,27
Sistemski embolizam	0,12	0,08	0,15	0,65 (0,34–1,24)	0,19	1,24 (0,72–2,15)	0,43
SEKUNDARNI CILJEVI							
Moždani udar, sistemski embolizam, ili kardiovaskularni mortalitet	4,43	3,85	4,23	0,87 (0,78–0,96)	0,005	0,95 (0,86–1,05)	0,32
Glavni nepovoljni kardiovaskularni događaji	4,98	4,41	4,90	0,88 (0,81–0,97)	0,01	0,98 (0,90–1,08)	0,69
Moždani udar, sistemski embolizam ili mortalitet	5,57	5,01	5,23	0,90 (0,82–0,98)	0,02	0,94 (0,86–1,02)	0,13
OSTALI CILJEVI							
Mortalitet ili intrakranijalno krvarenje	4,88	4,27	4,03	0,87 (0,79–0,96)	0,004	0,82 (0,75–0,90)	<0,001
Mortalitet ili moždani udar sa invaliditetom	4,61	4,27	4,15	0,92 (0,83–1,01)	0,08	0,90 (0,81–0,99)	0,02
Mortalitet							
▪ Ukupni	4,35	3,99	3,80	0,92 (0,83–1,01)	0,08	0,87 (0,79–0,96)	0,006
▪ Kardiovaskularni	3,17	2,74	2,71	0,86 (0,77–0,97)	0,013	0,85 (0,76–0,96)	0,008
Infarkt miokarda	0,75	0,70	0,89	0,94 (0,74–1,19)	0,60	1,19 (0,95–1,49)	0,13

ukupnog mortaliteta primenom apiksabana³⁶. Dalje su banalizirane ARISTOTLE studije su pokazale da na efikasnost i bezbednost apiksabana ne utiče starost bolesnika (uključujući pacijente starije od 80 godina)³⁷, prisustvo koronarne bolesti³⁸, konkomitantna terapija aspirinom³⁹, kvalitet regulacije INR-a⁴⁰, klinički oblik AF (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna AF)⁴¹ ili prisustvo srčane insuficijencije (sa ili bez redukovane sistolne funkcije leve komore)⁴². Apiksaban se može smatrati efikasnom i bezbednom alternativom varfarinu za pripremu bolesnika za elektivnu DC kardioverziju AF⁴³.

Edoksaban

Edoksaban je poslednji među novim oralnim antikoagulantnim lekovima čija je efikasnost i bezbednost ispitana u do sada najvećoj randomizovanoj kliničkoj studiji prevencije moždanog udara i sistemskog tromboembolizma u AF. U ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) studiju je uključeno 21105 bolesnika sa AF i CHADS2 skorom ≥ 2 koji su randomizovani na grupu koja je primala varfarin (titriran tako da se INR održava od 2,0 do 3,0) i na 2

grupe pacijenata koji su primali veću (60 mg/dan) i manju (30 mg/dan) dozu edoksabana¹². Doza edoksabana prilikom randomizacije određena je prema tromboembolijskom riziku pacijenta (CHADS2 skor 2 i 3 u odnosu na CHADS2 skor 4 i 6), kao i prema individualnim faktorima koji mogu povećati koncentraciju leka u plazmi, kao što su bubrežna funkcija, telesna masa i konkomitanta terapija¹². Prilikom randomizacije i tokom trajanja studije primenjena doza edoksabana je prepolovljena (tj. smanjena sa 60 mg na 30 mg/dan, odnosno sa 30 mg na 15 mg/dan) ukoliko je utvrđen bar 1 faktor koji bi mogao da dovede do povećanja koncentracije edoksabana u plazmi (CrCl 30-50 mL/min., telesna masa ≤60 kg ili istovremena primena verapamila, kinidina i dronedarona)¹². Prema protokolu studije istraživači i pacijenti nisu bili upoznati sa vrstom, niti sa dozom primenjenog studijskog leka (edoksaban 15 mg, 30 mg ili 60 mg/dan ili varfarin), a svaki primenjeni lek je imao svoju placebo-kontrolu. Kao i u ranijim studijama, isključeni su bolesnici sa uznapredovalom valvularnom bolešću, značajnom disfunkcijom jetre i bubrega (CrCl <30 mL/min.), reverzibilnim uzrocima AF, visokim hemoragijskim rizikom i trudnoće¹². U sve tri studijske grupe CHADS2 skor između 4 i 6 bio je prisutan kod oko 22 % pacijenata, a prethodni moždani udar ili TIA dokumentavani su kod oko 28 % pacijenata. Mediana TTR-a kod bolesnika lečenih varfarinom bila je 68,4 % (Tabela 3)¹².

Primarni cilj ENGAGE AF-TIMI 48 studije bio je da se ispita efikasnost edoksabana u prevenciji moždanog udara ili sistemskog tromboembolizma kod obolelih od nevalvularne AF (Tabela 8)¹². Pokazano je da su obe doze edoksabana (60 mg/dan i 30 mg/dan) jednako efikasne u odnosu na varfarin u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolijskih komplikacija ($P < 0,001$ za neinferiornost), a veća doza edoksabana je bila superiornija u odnosu na varfarin u ostvarenju primarnog cilja ($P = 0,02$ za superiornost). U prevenciji ishemijskog moždanog udara nije pokazana razlika između veće doze edoksabana i varfarina (HR, 1,00; 95 % CI 0,83 do 1,19), dok je manja doza edoksabana (30 mg/dan) bila manje efikasna od varfarina u prevenciji ishemijskog insulta (HR, 1,41; 95 % CI, 1,19 do 1,67). Obe doze edoksabana su bile efikasnije od varfarina u smanjenju rizika od hemoragijskog moždanog udara (oba $P < 0,001$). Učestalost moždanog udara sa smrtnim ishodom ili trajnim invaliditetom, kao i učestalost sistemskih embolijskih komplikacija, bila je slična kod sve tri grupe ispitanika (sva 3 $P > 0,05$). Kardiovaskularni mortalitet je snižen kako primenom veće doze (HR, 0,86; 95 % CI 0,77 do 0,97) tako i primenom manje doze edoksabana (HR, 0,85; 95 % CI, 0,76 do 0,96) u poređenju sa varfarinom. Primena manje doze edoksabana bila je praćena i sniženjem ukupnog mortaliteta (HR, 0,87; 95 % CI 0,79 do 0,96) (Tabela 8). Primarna analiza ukupne kliničke koristi (prevencija moždanog udara, sistemskog embolizma, klinički značajnog krvarenja i ukupnog mortaliteta) pokazala je prednost veće doze edoksabana (HR, 0,89; 95 % CI, 0,83 do 0,96), kao i manje doze edoksabana (HR, 0,83; 95 % CI, 0,77 do 0,90) u odnosu na varfarin, a isti rezultati su pokazani i u sekundarnoj analizi (prevencija moždanog udara sa trajnim invaliditetom, vitalno ugrožavajućeg krvarenja, ukupnog mortaliteta) i u tercijarnoj analizi

(prevencija moždanog udara, sistemskog embolizma, vitalno ugrožavajućeg krvarenja i ukupnog mortaliteta) ukupne kliničke koristi primene edoksabana u odnosu na varfarin¹².

Subanaliza ENGAGE AF-TIMI 48 studije koja je poredila efikasnost edoksabana u prevenciji različitih tipova cerebrovaskularnih događaja potvrdila je da se primenom edoksabana 60 mg/dan postiže značajno sniženje relativnog rizika od moždanog udara (ishemijski+hemoragijski moždani udar) (HR, 0,80; 95 % CI, 0,65 do 0,98) dok je doza edoksabana 30 mg/dan manje efikasna od varfarina, naročito u pogledu prevencije ishemijskih cerebrovaskularnih događaja⁴⁴.

Zaključak

Prevencija arterijskog tromboembolizma je jedan od osnovnih principa lečenja AF. Aspirin i drugi antitrombotični lekovi u tromboprolaksi AF ostvaruju skromnu efikasnost u poređenju sa antagonistima vitamina K ili novim oralnim antikoagulantnim lekovima (npr. apiksaban), bez značajnijeg efekta na sniženje rizika od krvarenja^{8,13,14}. Varfarin (i drugi antagonisti vitamina K) su veoma efikasni u sniženju rizika od tromboembolijskih komplikacija AF, kako u poređenju sa placebom (sniženje rizika za 64 %), tako i u poređenju sa aspirinom (sniženje rizika za 46 %), a primenom ovih lekova snižava se u i ukupni mortalitet (za 26 % u odnosu na placebo)¹³. Međutim, lečenje antagonistima vitamina K ima brojna ograničenja koja uslovljavaju nedovoljnu primenu i suboptimalnu tromboprolaksu u svakodnevnoj praksi. Novi oralni antikoagulantni lekovi (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) odlikuju se stabilnim, dozno-zavisnim terapijskim efektom, bez potrebe za laboratorijskim monitoringom intenziteta antikoagulantnog dejstva, a njihova efikasnost je pokazana u velikim randomiziranim kliničkim studijama koje su uključile više desetina hiljada obolelih od AF. Najvažniji zaključci ovih istraživanja u pogledu efikasnosti novih oralnih antikoagulantnih lekova u tromboprolaksi AF su sledeći: Svi novi oralni antikoagulantni lekovi su jednako efikasni kao i varfarin u prevenciji moždanog udara i sistemskog tromboembolizma. Primena ovih lekova konzistentno je povezana sa nižim rizikom od hemoragijskog moždanog udara u poređenju sa varfarinom.

Dabigatran 150 mg dva puta dnevno je efikasniji od varfarina u prevenciji moždanog udara ili sistemskog embolizma, i jedini je novi oralni antikoagulantni lek koji je superiorniji od varfarina u prevenciji ishemijskog moždanog udara, što je od posebnog značaja za pacijente sa visokim tromboembolijskim rizikom, kao i za bolesnike kod koji je do ishemijskog insulta došlo uprkos adekvatnoj antikoagulantnoj terapiji drugim lekovima⁹.

Dabigatran 110 mg dva puta dnevno je jednako efikasan kao i varfarin u prevenciji moždanog udara ili sistemskog embolizma, ali nije efikasniji u prevenciji ishemijskog moždanog insulta, mada ima niži hemoragijski rizik od veće doze dabigatrana^{9,29}.

Rivaroksaban nije inferiorniji od varfarina u prevenciji moždanog udara ili sistemskog embolizma (u per protocol analizi je superiorniji), a njegova primena snižava rizik od hemoragijskog insulta u poređenju sa varfarinom¹⁰.

Apiksaban je u prevenciji moždanog udara ili sistemskog embolizma superiorniji kako od aspirina, tako i od varfarina^{8,11}. Na superiornost apiksabana u odnosu na varfarin u značajnoj meri utiče sniženje rizika od hemoragijskog moždanog udara, dok je rizik od ishemijskog moždanog insulta komparativan sa varfarinom¹¹. Međutim, terapija apiksabanom je povezana sa značajnim sniženjem rizika od krvarenja, kao i od ukupnog mortaliteta, kako u poređenju sa aspirinom, tako i u poređenju sa varfarinom^{8,11}.

Edoksaban 60 mg/dan je superiorniji od varfarina u prevenciji moždanog udara ili sistemskog embolizma, što je najverovatnije uslovljeno značajnim smanjenjem rizika od hemoragijskog insulta, dok rizik od ishemijskog moždanog udara nije dodatno snižen primenom edoksabana 60 mg/dan u poređenju sa varfarinom. Primena edoksabana 60 mg/dan praćena je smanjenjem kardiovaskularnog mortaliteta¹².

Edoksaban 30 mg/dan jednako je efikasan kao i varfarin u prevenciji moždanog udara ili sistemskog embolizma, ali je inferiorniji od varfarina u sprečavanju ishemijskog moždanog udara. Primenom manje doze edoksabana snižava se rizik od krvarenja, kao i ukupni i kardiovaskularni mortalitet¹².

Efikasnost i bezbenost novih oralnih antikoagulantnih lekova nije ispitana kod bolesnika sa težim stepenom oštećenja srčanih zalistaka, uznapređovalom bubrežnom i hepatičkom insuficijencijom, malignitetima, kao i kod dece, trudnica i dojilja. Primena novih lekova je kontraindikovana kod pacijenata na dijalizi, kao i kod bolesnika sa mehaničkim srčanim zaliscima⁴⁵.

Pojavom novih oralnih antikoagulantnih lekova stvorene su mogućnosti za individualizovani pristup prevenciji tromboembolizma u AF, koji bi trebalo da omogući veću efikasnost i bezbednost antikoagulantne terapije i njenu širu primenu. Imajući u vidu da za sada nema direktnih poređenja novih oralnih antikoagulantnih lekova, prilikom njihovog izbora u kliničkoj praksi treba se rukovoditi rezultatima kliničkih istraživanja. Treba odabrati lek koji će omogućiti optimalnu efikasnost i bezbednost u skladu sa individualnim karakteristikama pacijenta, vodeći računa o starosti, pridruženim komorbiditetima, hemoragijskim rizicima i konkomitantnoj terapiji.

Literatura

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. 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;137:263-72.
- 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.
- Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012;141:147-53.
- Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:657-663.
- Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-66.
- Antiplatelets in stroke prevention. Pinto A, Di Raimondo D, Tutto-lomondo A, Buttà C, Licata G. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:803-11.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- 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.
- 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.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
- 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.
- Potpara TS, Licina MM, Polovina MM, Prostran MS. Aspirin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a changing perspective. In *Bioethics and Pharmacology: Ethics in Preclinical and Clinical Drug Development*. Ed: Todorovic Z, Prostran M, Turza K.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
- Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAF (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-62.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
- The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
- 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.
- 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.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
- Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* 2013;112:1973-9.
- Chan NC, Paikin JS, Hirsh J, et al. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thromb Haemost* 2014;111:798-807.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983.
- Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-2253.
- 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 the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
28. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
 29. 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.
 30. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-22.
 31. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
 32. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014 Sep 2.
 33. Diener H-C, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with previous stroke and transient ischemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomized trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 225-31.
 34. Eikelboom J, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;6:429-435.
 35. Easton DJ, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 503-511.
 36. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30.
 37. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:1864-72.
 38. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013;170:215-20.
 39. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:224-32.
 40. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127:2166-76.
 41. Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;34:2464-71.
 42. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:451-60.
 43. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1082-7.
 44. Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: effective anticoagulation with factor xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48. *Stroke* 2014;45:2372-8.
 45. 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.

Abstract

Efficacy of novel oral anticoagulant medications for the prevention of thromboembolic complications in patients with 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

Prevention of stroke and systemic embolism is one of the principal treatment goals in patients with atrial fibrillation (AF). Aspirin and other antiplatelet medications provide only modest protection from AF-related thromboembolism, without significantly reducing the risk of bleeding. Despite proven efficacy and relatively low bleeding risk, stroke prevention with vitamin K antagonists is limited by the narrow therapeutic window and requirements for frequent monitoring of anticoagulation intensity as well as numerous drug-drug interactions. These limitations result in systemic under-use or suboptimal treatment with vitamin K antagonists in every-day clinical practice.

Recently, significant advances in AF thromboprophylaxis have been achieved with the introduction of novel oral anticoagulant medications (NOACs) that act as reversible direct inhibitors of activated thrombin (dabigatran) or activated factor X (rivaroxaban, apixaban and edoxaban) in the blood and exert a stable, dose-dependent pharmacological effect with rapid onset and offset of action, without the need for routine monitoring of anticoagulation intensity. The efficacy of NOACs for stroke prevention in AF has been confirmed in several large randomized clinical trials. The purpose of this review article is to provide an overview of clinical trial results that have evaluated the efficacy of different modalities of pharmacological thromboprophylaxis in AF, with a focus on NOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) in AF-related stroke prevention.

Keywords: atrial fibrillation, novel anticoagulants, stroke prevention

Bezbednost oralne antikoagulantne terapije za tromboprofilaksu u atrijsalnoj fibrilaciji – rezultati randomizovanih kliničkih studija faze III i njihove kliničke implikacije

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

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Oralna antikoagulantna terapija je indicirana kod većine bolesnika sa atrijsalnom fibrilacijom (AF) i ona je najčešće doživotna. Za razliku od ranijeg vremena kada su oralni antagonisti vitamina K bili jedina dostupna oralna antikoagulantna terapija (vrlo efikasna, ali sa brojnim nedostacima koji su često kompromitovali dugoročnu uspešnu tromboprofilaksu), sada kliničarima širom sveta na raspolaganju stoji više terapijskih rešenja (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, a uskoro i edoxaban) sa mogućnošću odabira visoko individualizovane tromboprofilaktičke terapije kod bolesnika sa AF. Međutim, takve mogućnosti su i zadatak više za kliničare, jer je dobro poznavanje karakteristika pojedinačnih oralnih antikoagulantnih lekova, kao i rezultata randomizovanih kliničkih studija, koje su ove lekove poredile sa varfarinom kod bolesnika sa AF, neophodno za racionalan i kvalitetan izbor oralne antikoagulantne terapije kod svakog pojedinačnog bolesnika sa AF. U ovom preglednom radu prikazani su rezultati randomizovanih kliničkih studija faze III koje su poredile bezbednost dabigatrana, rivaroxabana, apixabana i edoxabana sa varfarinom, i apixabana sa aspirinom, u prevenciji ishemijskog moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa nevalvularnom AF, a prikazana je i diskusija o mogućim kliničkim implikacijama ovih rezultata.

Ključne reči

atrijsalna fibrilacija, oralni antikoagulantni lekovi, bezbednost

Uvod

Oralna antikoagulantna terapija indicirana je kod većine bolesnika sa atrijsalnom fibrilacijom (AF) i to najčešće kao doživotna¹. Ukupan klinički efekat (takozvani 'net clinical benefit') oralne antikoagulantne terapije pozitivan je skoro kod svih bolesnika sa AF (izuzev malog broja onih koji nemaju ni jedan dodatni tromboembolijski faktor rizika) i to nezavisno od stepena individualnog hemoragijskog rizika². Međutim, impresivna efikasnost savremenih oralnih antikoagulantnih lekova u redukciji rizika od ishemijskog moždanog udara i drugih tromboembolijskih komplikacija AF^{3,4}, kao i sve rasprostranjenija upotreba oralne antikoagulantne terapije kod obolelih od AF⁵, dovele su do toga da se pažnja kliničara sa efikasnosti sve više usmerava na bezbednost oralne antikoagulantne terapije, koja se razlikuje zavisno od karakteristika oralnog antikoagulantnog leka, kliničkih okolnosti i individualnih karakteristika bolesnika.

Za razliku od ranijeg vremena kada su oralni antagonisti vitamina K bili jedina dostupna oralna antikoagulantna

terapija (vrlo efikasna, ali sa brojnim nedostacima koji su često kompromitovali dugoročnu uspešnu tromboprofilaksu), sada kliničarima širom sveta na raspolaganju stoji više terapijskih rešenja (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, a uskoro i edoxaban) i mogućnost odabira visoko individualizovane antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF^{6,7}. Međutim, takve mogućnosti su i zadatak više za kliničare, jer je dobro poznavanje karakteristika pojedinačnih oralnih antikoagulantnih lekova, kao i rezultata randomizovanih kliničkih studija koje su ove lekove poredile sa varfarinom kod bolesnika sa AF, neophodno za racionalan i kvalitetan izbor oralne antikoagulantne terapije kod svakog pojedinačnog bolesnika sa AF.

U ovom preglednom radu prikazani su rezultati randomizovanih kliničkih studija faze III, koje su poredile bezbednost dabigatrana, rivaroxabana, apixabana i edoxabana sa varfarinom, i apixabana sa aspirinom, u prevenciji ishemijskog moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa nevalvularnom AF, kao i diskusija o mogućim kliničkim implikacijama ovih rezultata.

Tabela 1. Primarni ishodi randomizovanih kliničkih studija faze III u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom (bezbednost NOAK)

Studija	Primarni ishod (bezbednost)	Definicija krvarenja
RE-LY ⁸	Veliko krvarenje	Smanjenje vrednosti hemoglobina za najmanje 20g/L, transfuzija najmanje 2 jedinice krvi ili simptomatsko krvarenje u kritičnom području ili organu.
ROCKET-AF ⁹	Veliko ili dugo klinički relevantno krvarenje	<i>Veliko krvarenje</i> – klinički ispoljena hemoragija sa fatalnim ishodom ili krvarenje koje zahvata kritična anatomska područja (intrakranijalno, spinalno, intraokularno, perikardijalno, intraartikularno, retroperitonealno ili intramuskularno sa kompartment sindromom), smanjenje koncentracije hemoglobina ≥ 2 g/dL, transfuzija ≥ 2 jedinice pune krvi ili koncentrovanih eritrocita ili trajna nesposobnost (definicija Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu – ISTH). <i>Klinički relevantno krvarenje</i> – klinički ispoljena hemoragija koja ne ispunjava kriterijume za veliko krvarenje, ali zahteva medicinsku intervenciju, nepredviđeni kontakt sa lekarom, privremeni prekid studijskog leka (odlaganje sledeće doze), praćena je bolom ili onemogućava uobičajene dnevne aktivnosti.
ARISTOTLE ¹⁰	Veliko krvarenje	ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu) definicija.
AVERROES ³⁰	Veliko krvarenje	Klinički ispoljena hemoragija sa fatalnim ishodom ili krvarenje koje zahvata kritična anatomska područja (intrakranijalno, spinalno, intraokularno, perikardijalno, intraartikularno, retroperitonealno ili intramuskularno sa kompartment sindromom), smanjenje koncentracije hemoglobina ≥ 2 g/dL za 24 sata ili transfuzija ≥ 2 jedinice koncentrovanih eritrocita.
ENGAGE-AF ¹¹	Veliko krvarenje	ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu) definicija.

RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation.

Definicija bezbednosti oralne antikoagulantne terapije

Za poređenje bezbednosti 'novih' oralnih antikoagulanata (tačnije 'non-vitamin K' oralnih antikoagulantnih lekova – NOAK) u odnosu na varfarin (ili aspirin) korišćen je primarni bezbednosni ishod studije (Tabela 1) kao i više sekundarnih ishoda, od kojih su najvažniji intrakranijalna hemoragija i gastrointestinalno krvarenje^{8–11}. Uzgred, intrakranijalna hemoragija je obuhvatila i hemoragijski moždani udar (intracerebralno krvarenje praćeno fokalnim neurološkim simptomima i znacima), koji je takođe ubrojan i u parametre za procenu efikasnosti NOAK. Među studijama postoje manje razlike u definiciji primarnog ishoda studije u odnosu na bezbednost (Tabela 1), što ne utiče presudno na interpretaciju rezultata^{8–11}.

U svakoj od studija doza varfarina određivana je tako da se postigne terapijski INR (International Normalized Ratio) 2.0–3.0. Kvalitet oralne antikoagulantne terapije izražen procentom vremena u kome je INR bio u terapijskom opsegu (TTR od engleskog naziva time in therapeutic range) se u izvesnoj meri razlikovao među studijama (srednja vrednost TTR je bila 64 % u RE-LY studiji⁸, 55 % u ROCKET-AF studiji⁹, 62 % u ARISTOTLE studiji¹⁰ i 65 % u ENGAGE-AF studiji¹¹). Ove razlike su donekle i posledica izvesnih razlika u dizajnu studija i strukturi uključenih bolesnika. Na primer, učesnici ROCKET-AF studije bili su stariji i imali su više pridruženih bolesti (tj., veći CHADS2 skor) u odnosu na učesnike ostalih studija. Sa druge strane, u RE-LY studiji je, uprkos PROBE dizajnu (Prospective Randomized Open Label Blinded Endpoint adjudication), koji je omogućio da lekari imaju uvid u to koji bolesnici dobijaju varfarin (i na taj način eventualno bolje kontrolišu INR), kva-

litet oralne antikoagulantne terapije bio sličan kao u ARISTOTLE i ENGAGE-AF studijama.

Pregled rezultata RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE i ENGAGE-AF studija u pogledu bezbednosti NOAK u odnosu na varfarin

1. Velika krvarenja

U RE-LY studiji ispitivane su dve doze dabigatrana, 150 mg dva puta dnevno i 110 mg dva puta dnevno. Učestalost velikih krvarenja u grupi bolesnika koja je dobijala dabigatran 150 mg dva puta dnevno bila je slična kao u grupi lečenih varfarinom. Velika krvarenja su bila statistički značajno ređa među bolesnicima koji su dobijali dabigatran 110 mg dva puta dnevno u odnosu na bolesnike lečene varfarinom. Drugim rečima, u odnosu na varfarin, dabigatran 150 mg dva puta dnevno bio je jednako bezbedan, a dabigatran 110 mg dva puta dnevno još bezbedniji (Tabela 2)⁸.

Bezbednost dabigatrana, međutim, nije bila jednaka u svim podgrupama bolesnika. Naime, dabigatran 150 mg dva puta dnevno je bio jednako bezbedan kao varfarin kod mlađih od 75 godina, dok je kod starijih postojala tendencija ka većoj učestalosti velikih ekstrakranijalnih krvarenja u grupi lečenih dabigatranom 150 mg dva puta dnevno u odnosu na grupu bolesnika lečenih varfarinom ($p=0.07$). Zbog toga se kod osoba sa AF starijih od 75 godina, ukoliko je za tromboprolifaksu odabran dabigatran, savetuje doza od 110mg dva puta dnevno. Pri tome treba imati u vidu da je dabigatran 110 mg dva puta dnevno u RE-LY studiji bio bezbedniji od varfarina samo kod bolesnika mlađih od 75 godina, dok je kod

Tabela 2. Učestalost velikog krvarenja u randomizovanim kliničkim studijama faze III u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom (bezbednost NOAK)

Studija		Godišnja učestalost velikog krvarenja (n; % na godinu dana)					
RE-LY ^{8, 12}	W	D ₁₅₀	D ₁₅₀ vs. W RR (95 %CI)	P	D ₁₁₀	D ₁₁₀ vs. W RR (95 %CI)	P
	397; 3.36 %	375; 3.11 %	0.93 (0.81–1.07)	0.31	322; 2.71 %	0.80 (0.69–0.93)	0.003
<i>Interakcija sa životnim dobom*</i>							
<65god	2.43 %	0.89 %			0.82 %		
65-74god	3.25 %	2.29 %			2.29 %		
≥75god	4.37 %	5.10 %			4.43 %		
ROCKET-AF ⁹	W	Rivaroxaban	Rivaroxaban vs. W HR (95%CI)	P			
	386; 3.4 %	395; 3.6 %	1.04 (0.90–1.20)	0.58			
ARISTOTLE ^{10,14}	W	Apixaban	Apixaban vs. W HR (95%CI)	P			
	462; 3.09 %	327; 2.13 %	0.69 (0.60–0.80)	<0.001			
<i>Interakcija sa bubrežnom funkcijom[†]</i>							
eGFR>80	1.84 %	1.46 %					
eGFR 50-80	3.21 %	2.45 %					
eGFR<50	6.44 %	3.21 %					
ENGAGE-AF ¹¹	W	Edoxaban High-dose	High-dose E vs. W HR (97 %CI)	P	Edoxaban Low-dose	Low-dose E vs. W HR (97 %CI)	P
	524; 3.43 %	418; 2.75 %	0.80 (0.71–0.91)	<0.001	254; 1.61 %	0.47 (0.41–0.55)	<0.001
AVERROES ³⁰	ASA	Apixaban	Apixaban vs. ASA HR (95%CI)	P			
	39; 1.2 %	44; 1.4 %	1.13 (0.74–1.75)	0.57			

*P za interakciju <0.001; †P za interakciju =0.03; W: Warfarin; D₁₅₀: Dabigatran 150mg twice daily; D₁₁₀: Dabigatran 110mg twice daily; RR: Relativni Rizik; HR: Hazard Ratio; RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation; ASA: Acetylsalicylic Acid.

starijih osoba sa ≥75 godina bezbednost dabigatrana 110mg bila slična kao bezbednost varfarina¹².

U ROCKET-AF studiji poređeni su rivaroxaban 20mg jednom dnevno i varfarin. Nije bilo statistički značajne razlike u bezbednosti rivaroxabana i varfarina (Tabela 2), kao ni razlike u bezbednosti rivaroxabana kod različitih podgrupa bolesnika (na primer, starijih od 75 godina, osoba sa redukovanom bubrežnom funkcijom, isl.)⁹. Značajno je pomenuti da je učestalost velikih krvarenja u ovoj studiji relativno niska s obzirom na to da se radilo o starijoj i bolesnijoj populaciji bolesnika sa AF u odnosu na ostale 3 studije (a kod takvih bolesnika je rizik od hemoragijskih komplikacija oralne antikoagulantne terapije uvek povećan), što po-

tvrdi bezbednost rivaroxabana u tromboprolaksi kod obolelih od AF. Jedina statistički značajna interakcija efekata rivaroxabana na rizik od pojave velikog krvarenja zabeležena je u odnosu na podatak o ranijem gastrointestinalnom krvarenju (p za interakciju =0.002). Bolesnici lečeni rivaroxabanom imali su povećan rizik od velikog krvarenja u pređenju sa bolesnicima na varfarinu, ukoliko su pre početka lečenja nekada ranije već imali gastrointestinalno krvarenje (HR 2.33; 95 %CI, 1.39–3.88). Kod ostalih je rizik od velikog krvarenja bio sličan, bilo da su dobijali rivaroxaban ili varfarin (HR 1.00; 95 %CI, 0.86–1.16)¹³. U ARISTOTLE studiji, apixaban 5 mg dva puta dnevno je bio značajno bezbedniji od varfarina (Tabela 2) u po-

Tabela 3. Učestalost intrakranijalne hemoragije u randomizovanim kliničkim studijama faze III u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom

Godišnja učestalost intrakranijalne hemoragije (n; % na godinu dana)							
Studija	W	D ₁₅₀	D ₁₅₀ vs. W RR (95 %CI)	P	D ₁₁₀	D ₁₁₀ vs. W RR (95 %CI)	P
RE-LY ⁸							
	87; 0.74 %	36; 0.30 %	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	27; 0.23%	0.31 (0.20–0.47)	<0.001
ROCKET-AF ⁹	W	Rivaroxaban	Rivaroxaban vs. W HR (95%CI)	P			
	84; 0.7 %	55; 0.5 %	0.67 (0.47–0.93)	0.02			
ARISTOTLE ¹⁰	W	Apixaban	Apixaban vs. W HR (95%CI)	P			
	122; 0.80 %	52; 0.33 %	0.42 (0.30–0.58)	<0.001			
ENGAGE-AF ¹¹	W	Edoxaban High-dose	High-dose E vs. W HR (97 %CI)	P	Edoxaban Low-dose	Low-dose E vs. W HR (97 %CI)	P
	132; 0.85 %	61; 0.39 %	0.47 (0.34–0.63)	<0.001	41; 0.26 %	0.30 (0.21–0.43)	<0.001
AVERROES ³⁰	ASA	Apixaban	Apixaban vs. ASA HR (95 %CI)	P			
	13; 0.4 %	11; 0.4 %	0.85 (0.38–1.90)	0.69			

W: Warfarin; D₁₅₀: Dabigatran 150mg twice daily; D₁₁₀: Dabigatran 110mg twice daily; RR: Relativni Rizik; HR: Hazard Ratio; RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ASA: Acetylsalicylic Acid.

gledu učestalosti velikih krvarenja, sa redukcijom relativnog rizika za 31 %¹⁰. Analize različitih podgrupa bolesnika pokazale su statistički značajnu razliku u efektima apixabana kod bolesnika sa umerenom bubrežnom insuficijencijom, kod kojih je apixaban bio još bezbedniji od varfarina, nego kod bolesnika sa normalnom bubrežnom funkcijom, kod kojih je razlika u bezbednosti takođe bila značajna u korist apixabana. Sličan efekat je zabeležen i kod osoba sa redukovanom telesnom težinom (≤60 kg), dok je bezbednost apixabana bila manja kod bolesnika sa diabetes mellitus-om u poređenju sa bolesnicima koji nisu imali šećernu bolest¹⁴.

U ENGAGE-AF studiji ispitivane su dve doze edoxabana – 60 mg jednom dnevno i 30 mg jednom dnevno. Obe doze su bile statistički značajno bezbednije od varfarina u odnosu na učestalost velikih krvarenja i nije bilo značajnih razlika u bezbednosti edoxabana u zavisnosti od kliničkih karakteristika bolesnika, barem prema primarnoj publikaciji rezultata studije (naknadno se očekuje objavljivanje različitih subanaliza)¹¹.

Rezultati meta-analize

Metaanaliza podataka iz sve četiri randomizovane kliničke studije o efektima NOAK u odnosu na varfarin u tromboprolaksi kod bolesnika sa AF, pokazala je da su NOAK, kao grupa, bili povezani sa brojno manjom učestalošću velikih krvarenja, ali razlika u broju događaja nije bila od statističkog značaja [4]. Drugim rečima, NOAK su, u pogledu učestalosti velikih krvarenja, kao grupa bili jednako bezbedni kao varfarin kod bolesnika sa AF (Relativni Rizik [RR] 0.80; 95 %CI, 0.73–1.00, p=0.06). Metaanaliza je, pored ostalog, omogućila i bolji uvid u interakciju efekata NOAK sa pojedinim kliničkim karakteristikama bolesnika. Za razliku od životnog doba, pola, dijabetes melitusa, bubrežne funkcije, prethodnog moždanog udara, vrednosti CHADS2 skora i prethodnog iskustva sa varfarinom, gde su efekti NOAK bili konzistentni bez obzira na podgrupe. Jedina statistički značajna interakcija efekata NOAK zabeležena je u odnosu na kvalitet oralne antikoagulantne terapije varfarinom u pojedinačnom centru. Naime, NOAK su bili značajno bezbedniji od varfarina u centrima čiji je srednji TTR bio ispod 66 % (HR 0.69; 95 %CI, 0.59–0.81), dok je u centrima sa TTR ≥66 % učestalost velikih krvarenja bila slična sa NOAK i sa varfarinom (RR 0.93; 95 %CI, 0.76–1.13), p za interakciju =0.022.

Tabela 4. Učestalost intrakranijalne hemoragije u randomizovanim kliničkim studijama faze III u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Godišnja učestalost gastrointestinalnog krvarenja (n; % na godinu dana)							
Studija	W	D ₁₅₀	D ₁₅₀ vs. W RR (95 %CI)	P	D ₁₁₀	D ₁₁₀ vs. W RR (95 %CI)	P
RE-LY ⁸	120; 1.02 %	182; 1.51 %	1.50 (1.19–1.89)	<0.001	133; 1.12 %	1.10 (0.86–1.41)	0.43
ROCKET-AF ⁹	W	Rivaroxaban	Rivaroxaban vs. W HR (95 %CI)	P			
	154; 2.2 %	224; 3.2 %	NR	NR			
ARISTOTLE ¹⁰	W	Apixaban	Apixaban vs. W HR (95%CI)	P			
	119; 0.86 %	105; 0.76 %	0.89 (0.70–1.15)	<0.37			
ENGAGE-AF ¹¹	W	Edoxaban High-dose	High-dose E vs. W HR (97 %CI)	P	Edoxaban Low-dose	Low-dose E vs. W HR (97 %CI)	P
	190; 1.23 %	232; 1.51 %	1.23 (1.02–1.50)	0.03	129; 0.82%	0.67 (0.53–0.83)	<0.001
AVERROES ³⁰	ASA	Apixaban	Apixaban vs. ASA HR (95 %CI)	P			
	14; 0.4 %	12; 0.4 %	0.86 (0.40–1.86)	0.71			

W: Warfarin; D₁₅₀: Dabigatran 150mg twice daily; D₁₁₀: Dabigatran 110mg twice daily; RR: Relativni Rizik; HR: Hazard Ratio; RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation; AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ASA: Acetylsalicylic Acid.

Kliničke implikacije

Imajući u vidu da većina zdravstvenih ustanova u našoj zemlji vrlo teško može da postigne, a još teže da održi TTR preko 66 %, jasno je da bilo koji lek iz grupe NOAK ima nesumnjivu prednost u odnosu na varfarin (ili ostale antagoniste vitamina K) kada su u pitanju velika krvarenja, odnosno bezbednost oralne antikoagulantne terapije za prevenciju moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa AF.

Krajnji odabir konkretnog oralnog antikoagulantnog leka, koji će biti propisan datom bolesniku, zavisi od brojnih činilaca koje je neophodno uzeti u obzir (karakteristike samog leka i rezultati odgovarajuće studije, kliničke karakteristike datog bolesnika i lične preference bolesnika)¹. Ukoliko je tokom odabira posebno važna bezbednost leka, kod starijih osoba prednost imaju rivaroxaban i apixaban (najverovatnije i edoxaban, kada njegova primena kod bolesnika sa AF bude odobrena), a može se primeniti i dabigatran 110 mg dva puta dnevno. Kod bolesnika sa blago ili umereno redukovanom bubrežnom funkcijom se mogu primenjivati apixaban, rivaroxaban ili dabigatran (sa ovim lekom je neophodan dodatni oprez, odnosno česta kontrola bubrežne funkcije, koja se lako i brzo može pogoršati, naročito kod

starijih osoba), u budućnosti i edoxaban. Poseban oprez tokom terapije dabigatranom je potreban jer se ovaj lek pretežno izlučuje putem bubrega (80 %), a poznato je da se funkcija bubrega smanjuje sa starenjem i kod osoba bez strukturne bubrežne bolesti.

2. Intrakranijalna hemoragija

Intrakranijalno krvarenje je najteža komplikacija oralne antikoagulantne terapije, koja se završava fatalno u ≥40 % slučajeva, dok najmanje polovina onih koji prežive intrakranijalnu hemoragiju trajno ostaju teški invalidi^{15–17}. U principu, intrakranijalna hemoragija povezana sa primenom oralne antikoagulantne terapije ima lošiju prognozu od spontanog intrakranijalnog krvarenja¹⁷.

U skorašnjim randomizovanim kliničkim studijama koje su poredile varfarin sa nekom drugom antitrombotskom terapijom kod bolesnika sa AF godišnja učestalost intrakranijalne hemoragije se kretala od 0.33 % do 0.85 %, sa zbirnom učestalošću od 0.61 % (95 %CI, 0.47–0.73)¹⁸. Za razliku od randomizovanih kliničkih studija, učestalost intrakranijalne hemoragije povezane sa primenom varfarina u opservacionim istraživanjima uglavnom je veća i dostiže do 2.5 % godišnje kod bolesnika kod kojih je upravo započeta terapija varfarinom¹⁹.

U sve četiri studije (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF) učestalost intrakranijalne hemoragije je bila daleko manja kod grupa bolesnika lečenih dabigatranom, rivaroxabanom, apixabanom i edoxabanom u poređenju sa odgovarajućom grupom bolesnika koja je dobijala varfarin (Tabela 3)^{8–11}. Nije bilo statistički značajnih interakcija između ovog efekta NOAK i bilo koje kliničke karakteristike bolesnika. Primena NOAK je konzistentno bila povezana sa impresivnom redukcijom rizika od intrakranijalnog krvarenja u odnosu na varfarin u svim starosnim grupama, bez obzira na bubrežnu funkciju, ostale komorbiditete, kvalitet antikoagulantnog efekta varfarina, itd. Postoji više teorijskih objašnjenja za ovako dramatičnu razliku u efektima NOAK i varfarina u odnosu na intrakranijalnu hemoragiju. Ona se međusobno dopunjavaju, a najčešće se polazi od razlike u mehanizmima dejstava NOAK u odnosu na dejstvo varfarina. Naime, varfarin ekstenzivno remeti koagulaciju krvi utičući na koagulation faktore II (trombin), VII, IX i X, dok NOAK deluju krajnje selektivno, direktno i reverzibilno samo na jedan faktor u koagulacionom lancu (dabigatran inhibira trombin, a rivaroxaban, apixaban i edoxaban inhibiraju aktivirani faktor X). Formiranje kompleksa sastavljenog od tkivnog faktora (faktor III) i aktiviranog faktora VII (VIIa) je primarni ćelijski pokretač fiziološke hemostaze koja štiti od iskrvarenja usled različitih povreda krvnih sudova. Dok je mogućnost formiranja ovog kompleksa pod dejstvom varfarina (i ostalih antagonista vitamina K) značajno smanjena, NOAK ne deluju na faktor VII i na taj način manje remete fiziološke mehanizme povratne sprege kojima se obezbeđuje odbrambena hemostaza. To značajno doprinosi daleko većoj bezbednosti ovih lekova u odnosu na varfarin kada je u pitanju najteža komplikacija oralne antikoagulantne terapije, intrakranijalna hemoragija²⁰.

Odgovarajuće subanalize RE-LY i ROCKET-AF studije^{21,22} pokazale su da je, intrakranijalna hemoragija kod bolesnika sa AF koji su dobijali dabigatran ili rivaroxaban, najčešće bila spontano (to jest, netraumatsko) intracerebralno krvarenje, bez statistički značajne razlike u mortalitetu usled cerebralne hemoragije u odnosu na varfarin.

Već pomenuta metaanaliza sve četiri studije pokazala je da NOAK kao grupa smanjuju relativni rizik od intrakranijalne hemoragije za 52 % u odnosu na varfarin (RR 0.48; 95 %CI, 0.39–0.59, $p < 0.0001$)⁴.

3. Gastrointestinalno krvarenje

Gastrointestinalno krvarenje se javlja kod starijih osoba i bez oralne antikoagulantne terapije, sa godišnjom učestalošću između 0.3 % i 0.5 %²³. U odnosu na placebo, varfarin trostruko povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja, dok kombinacija varfarina i aspirina udvostručava rizik od gastrointestinalne hemoragije u poređenju sa monoterapijom varfarinom^{23,24}. Za razliku od anti-trombocitnih lekova kao što su aspirin ili tienopiridini, koji stvaraju erozije i/ili ulceracije na sluznici gastrointestinalnog trakta, te tako uzrokuju krvarenje, antikoagulantni lekovi samo olakšavaju pojavu krvarenja iz prethodno već nastalih lezija^{23–25}.

Metaanaliza četiri studije koje su poredile NOAK sa varfarinom za tromboprolifaksu kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom pokazala je da su NOAK kao grupa povezani sa statistički značajno većim rizikom od gastrointestinalnih krvarenja u odnosu na varfarin (RR 1.25 %; 95 %CI, 1.01–1.55, $p = 0.043$)⁴. Što se tiče pojedinačnih NOAK (i odgovarajuće studije), među njima postoje izvesne razlike (Tabela 4).

U primarnoj publikaciji rezultata RE-LY studije, učestalost gastrointestinalnih krvarenja je bila slična u grupi lečenih dabigatranom 110 mg dva puta dnevno, u odnosu na grupu bolesnika koja je dobijala varfarin. Učestalost gastrointestinalnih krvarenja bila je značajno veća sa dabigatranom 150mg dva puta dnevno u odnosu na varfarin⁸. Treba imati u vidu da je postojala i statistički značajna interakcija između efekata dabigatrana 110mg dva puta dnevno na učestalost gastrointestinalnog krvarenja kod mlađih u odnosu na starije bolesnike sa AF. Naime, dok je učestalost gastrointestinalnih hemoragija bila slična kod osoba mlađih od 75 godina bez obzira da li su dobijali dabigatran 110 mg dva puta dnevno ili varfarin (RR 0.82; 95 %CI, 0.58–1.15), kod osoba starijih od 75 godina gastrointestinalna krvarenja su bila značajno češća sa dabigatranom 110mg dva puta dnevno nego sa varfarinom (RR 1.39; 95 %CI, 1.03–1.98)¹². Za razliku od varfarina, koji je češće bio povezan sa krvarenjima iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, dabigatran je češće bio povezan sa gastrointestinalnim krvarenjima iz donjeg dela digestivnog trakta (53 % svih gastrointestinalnih krvarenja povezanih sa dabigatranom bilo je lokalizovano u donjem delu digestivnog trakta)¹². Mada skorašnji izveštaj iz registra bolesnika lečenih dabigatranom u svakodnevnoj kliničkoj praksi nije pokazao povećanu učestalost gastrointestinalnih krvarenja u odnosu na varfarin među bolesnicima uključenim u taj registar²⁶, rezultati randomizovane kliničke studije sa dabigatranom sugerišu da ovaj lek ne bi trebalo da bude terapija prvog izbora kod bolesnika sa poznatim oboljenjima gastrointestinalnog trakta, ili kada postoji opravdana sumnja da je rizik od gastrointestinalnog krvarenja povećan iz ma kog razloga (naročito kod starijih osoba). Analiza ROCKET-AF studije pokazala je da je rivaroxaban povezan sa većom učestalošću gastrointestinalnih krvarenja nego varfarin⁹. Pri tome treba imati u vidu da je samo kod bolesnika koji su ranije već imali krvarenje iz gastrointestinalnog trakta rizik od ponovnog velikog krvarenja bio veći uz rivaroxaban u odnosu na varfarin, dok je kod bolesnika bez ranijih gastrointestinalnih krvarenja ovaj rizik bio sličan za oba leka¹³. Gastrointestinalna krvarenja kod bolesnika na rivaroxabanu su ređe bila opasna po život i ređe su se završavala fatalnim ishodom nego gastrointestinalna krvarenja kod bolesnika lečenih varfarinom²⁷.

U ARISTOTLE studiji nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti gastrointestinalne hemoragije kod grupe bolesnika koja je lečena apixabanom u poređenju sa bolesnicima koji su dobijali varfarin¹⁰. Dve trećine svih gastrointestinalnih krvarenja koja su zabeležena kod bolesnika lečenih apixabanom bila su lokalizovana u gornjem delu digestivnog trakta¹⁴.

Što se tiče edoxabana, dozni režim od 60 mg jednom dnevno bio je povezan sa značajno većom učestalošću gastrointestinalnih krvarenja, u odnosu na varfarin, dok

je učestalost gastrointestinalne hemoragije bila statistički značajno manja u grupi lečenoj edoxabanom 30 mg jednom dnevno, u odnosu na bolesnike koji su dobijali varfarin. Slično apixabanu, dve trećine svih gastrointestinalnih krvarenja povezanih sa edoksabanom bilo je lokalizovano u gornjem delu gastrointestinalnog trakta¹¹. Ukupno uzevši, bilo koje prethodno krvarenje, uključujući i gastrointestinalno, povećava rizik od ponovnog hemoragijskog događaja u toku primene oralne antikoagulantne terapije bilo kojim lekom. Međutim, podatak o ranijim gastrointestinalnim krvarenjima nije apsolutna kontraindikacija za primenu oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF, kod kojih postoji povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija (a to su u suštini svi bolesnici kod kojih CHA2DS2-VASc skor iznosi 1 ili više, izuzev mlađih osoba ženskog pola sa lone AF). Naprotiv, pokazalo se da prekidanje oralne antikoagulantne terapije varfarinom kod bolesnika sa AF, koji su doživeli gastrointestinalno krvarenje, povećava ne samo rizik od tromboze, već i mortalitet²⁸. Oralna antikoagulantna terapija može da se nastavi po uspostavljanju hemostaze, kada postoji dokaz o barem delimičnom zaceljivanju lezije u gastrointestinalnom traktu koja je bila izvor hemoragije. Kod ovih bolesnika svakako treba primeniti gastroprotektivnu terapiju inhibitorima protonске pumpe ili bar blokatorima H2 receptora. Uzgred, kod osoba sa višestrukim angiektazijama u gastrointestinalnom traktu rizik od gastrointestinalne hemoragije ostaje trajno povišen i neophodno je pažljivo proceniti indikaciju za dugoročnu oralnu antikoagulantnu terapiju²⁹.

Pregled rezultata AVERROES studije u pogledu bezbednosti apixabana u odnosu na aspirin

U AVERROES studiju su uključeni bolesnici sa AF koji nisu prihvatili da uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju, kao i bolesnici koji su pokušali da uzimaju varfarin, pa odustali, ili je njihov lekar unapred procenio da nisu pogodni za takvu vrstu terapije (najčešći razlog takve procene bila je sumnja da će INR biti redovno kontrolisan ili uverenje da je tromboembolijski rizik relativno nizak, pošto bolesnik ima CHADS2 skor 1)³⁰. Bolesnici su randomizovani na apixaban ili aspirin, a studija je prekinuta pre isteka planiranog perioda praćenja zbog očigledne prednosti apixabana u odnosu na aspirin. Ukratko, pored toga što je bio dvostruko efikasniji u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija (HR 0.46; 95 %CI, 0.33–0.65), apixaban je bio jednako bezbedan kao aspirin u pogledu rizika od velikih krvarenja (Tabela 2), intrakranijalne hemoragije (Tabela 3) i gastrointestinalnog krvarenja (Tabela 4)³⁰. Uzgred, učestalost hemoragijskog moždanog udara je bila slična u grupi lečenih apixabanom i kod bolesnika koji su dobijali aspirin (HR 0.67; 95 %CI, 0.24–1.88, $p=0.45$). Podnošljivost apixabana je bila bolja u poređenju sa aspirinom – posle 2 godine praćenja 17.9 % bolesnika je trajno prestalo da uzima apixaban, a 20.5 % bolesnika aspirin (HR 0.88; 95 %CI, 0.78–0.99, $p=0.03$).

Kliničke implikacije

AVERROES studija je prva (i za sada jedina) randomizovana klinička studija koja je direktno uporedila bezbednost i efikasnost jednog inhibitora faktora Xa (apixabana) sa aspirinom u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kod bolesnika sa AF. Rezultati ove studije su pokazali da kod bolesnika sa AF kod kojih je indikovana tromboprolifaksa oralnom antikoagulantnom terapijom, a koji ne mogu, ili ne žele da uzimaju antagoniste vitamina K, postoji rešenje koje je kvalitetnije od aspirina (u smislu bolje efikasnosti i podnošljivosti terapije), a jednako je bezbedno u pogledu rizika od hemoragijskih komplikacija tromboprolifaktičke terapije.

Zaključak

Oralni antikoagulantni lekovi su terapija izbora za prevenciju tromboembolijskih komplikacija AF kod svih bolesnika koji pored ove aritmije imaju još jedan ili više tromboembolijskih faktora rizika. Bilo koja oralna antikoagulantna terapija (antagonisti vitamina K ili NOAK) bolja je od aspirina ili dvostruke antitrombotične terapije, a NOAK su kod većine bolesnika sa AF bolje terapijsko rešenje od VKA, prvenstveno zbog veće bezbednosti. Konkretni izbor NOAK zavisi od kliničkih karakteristika bolesnika, individualnog tromboembolijskog i hemoragijskog rizika, a u izvesnoj meri i od preferenci samog bolesnika.

Literatura

1. 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; **33**: 2719-47.
2. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; **125**: 2298-307.
3. 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**: 857-67.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; **383**: 955-62.
5. Lip GY, Laroche C, Dan GA et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europe* 2014; **16**: 308-19.
6. Potpara TS, Lip GY. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of arterial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Current Pharma Design* 2010; **16**: 3455-71.
7. Potpara TS, Lip GY. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Clin Haematol* 2013; **26**: 115-29.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1139-51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 883-91.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 981-92.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2093-104.
12. 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 the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; **123**: 2363-72.
13. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 891-900.
 14. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 2141-7.
 15. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke* 2012; **43**: 1795-9.
 16. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Medicin* 2007; **120**: 700-5.
 17. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 880-4.
 18. 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; **172**: 623-31; discussion 31-3.
 19. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; **115**: 2689-96.
 20. Lauer A, Pfeilschifter W, Schaffer CB et al. Intracerebral haemorrhage associated with antithrombotic treatment: translational insights from experimental studies. *Lancet neurology* 2013; **12**: 394-405.
 21. Hart RG, Diener HC, Yang S et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012; **43**: 1511-7.
 22. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; **45**: 1304-12.
 23. Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Practice* 2012; **66**: 53-63.
 24. Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *Brit Med J* 2006; **333**: 726.
 25. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 762-8 e6.
 26. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 2264-73.
 27. Nessel C MK, Piccini J, et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKET-AF trial. *Chest* 2012.
 28. Witt DM, Delate T, Garcia DA et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Int Med* 2012; **172**: 1484-91.
 29. Desai J, Granger CB, Weitz JJ, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endoscop* 2013; **78**: 227-39.
 30. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **364**: 806-17.

Abstract

Safety of oral anticoagulant therapy for thromboprophylaxis in atrial fibrillation – Results of the randomized clinical trials phase III and their clinical implications

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

¹Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Oral anticoagulant therapy is warranted in most patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Until recently, oral vitamin K antagonists were the only available oral anticoagulant therapy (with high efficacy but numerous other disadvantages, which often compromised their long-term use). Now, we have several treatment options for oral anticoagulant therapy (i.e., dabigatran, rivaroxaban and apixaban), and edoxaban will be available soon. For the first time clinicians have a possibility of tailoring an individualized strategy for stroke prevention in patients with AF, which necessitates certain knowledge on the pharmacological characteristics of each oral anticoagulant drug, as well as the awareness of the main results of randomized clinical trials comparing newer oral anticoagulant drugs with the 'old' standard warfarin for stroke prevention in patients with AF, in order to ensure optimal treatment choice for each patient.

In this review article we summarize the safety results of the randomized clinical trials which compared dabigatran, rivaroxaban, apixaban or edoxaban versus warfarin (and apixaban versus aspirin) for the prevention of stroke or systemic embolism in patients with non-valvular AF, and then we discuss the clinical implications of these results.

Keywords: atrial fibrillation, novel antocoagulants, safety

Oralna antikoagulantna terapija u elektivnim perkutanom koronarnim intervencijama

Miloje Tomašević^{1,2}, Srđan Aleksandrić¹

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

²Klinika za kardiologiju, Klinički centar Kragujevac; Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

Bolesnici koji imaju atrijalnu fibrilaciju (AF), a pripremaju se za elektivnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI), zahtevaju kombinovanu dvojni antitrombotičnu i oralnu antikoagulantnu terapiju koja se danas naziva trojna antitrombotska terapija. Kod većine ovih bolesnika trojna terapija je neophodna u cilju prevencije arterijskih tromboza i tromboembolijskih komplikacija, naročito moždanog tromboembolizma. Oralni antikoagulantni lekovi ne mogu da zamene dvojni antitrombotičnu terapiju (DAT) u prevenciji stent tromboze jer u ovom procesu vodeću ulogu imaju trombociti. Sa druge strane, studije ACTIVE-W 1 i BAFTA2 su pokazale da je oralna antikoagulantna terapija (OAKT) daleko superiornija u prevenciji moždanog tromboembolizma kod bolesnika sa AF u odnosu na DAT, jer u formiranju tromba u aurikuli leve pretkomore dominantnu ulogu ima fibrinogen, a ne aktivacija i agregacija trombocita.

Danas su nam na raspolaganju brojni novi antitrombotični i antikoagulantni lekovi, što odluku o načinu njihove istovremene primene čini težom. Od antitrombotičnih lekova, pored dobro poznatih aspirina i klopidogetrela, sve su više u upotrebi novi blokatori trombocitnih P2Y₁₂ receptora (prasugrel i tikagrelor). Od oralnih antikoagulantnih lekova, pored vitamin K-antagonista (VKA), sve se više primenjuju direktni inhibitori trombina (dabigatran) i direktni inhibitori faktora Xa (rivaroxaban i apixaban). Način primene ovih lekova i njihove kombinacije se razlikuju pre planirane interventne procedure, u toku same procedure i nakon završene procedure.

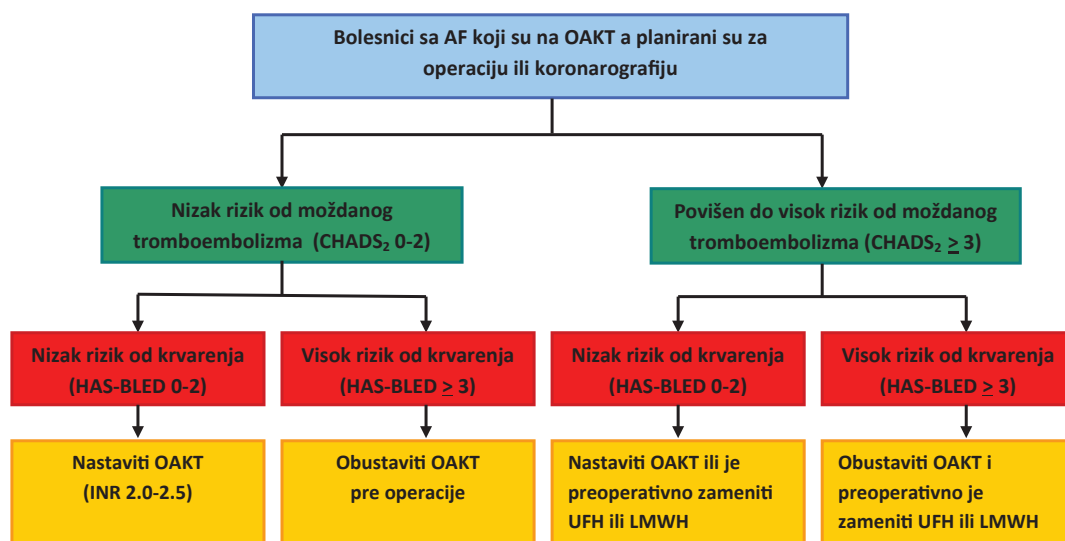
Kod bolesnika sa AF petostruko raste rizik od moždanog tromboembolizma i isti je bez obzira na tip AF (paroksizmalna, perzistentna, permanentna)³⁻⁶. Moždani tromboembolizam je praćen velikom smrtnošću (oko 25 %), dok se kod dve trećine bolesnika javlja trajna nesposobnost⁷⁻⁸. Taj rizik nije homogeno raspoređen kod svih bolesnika sa AF, već zavisi od nekoliko faktora koji povećavaju ovaj rizik. Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje AF (IA preporuka), za procenu rizika od moždanog tromboembolizma koristi se klinički scoring sistem CHA₂DS₂-VASc skor³⁻⁴. Na osnovu vrednosti ovog skora donosi se odluka o primeni OAKT kod bolesnika sa AF. Primena OAKT neophodna je kod AF bolesnika kod kojih je CHA₂DS₂-VASc skor > 1, s tim da vrednosti INR-a (Internacionalni Normalizovan Odnos) treba da budu između 2 i 3, osim kod bolesnika sa veštačkim zaliscima kod

kojih vrednosti INR-a treba da budu između 2,5 i 3,5. Kod AF bolesnika čiji je CHA₂DS₂-VASc skor 0, nije potrebna oralna antikoagulantna terapija³⁻⁴. Dakle, OAKT je indikovana kod svih bolesnika sa AF osim onih koji imaju mali rizik, mlađi su od 65 godina i nemaju dodatne tromboembolijske faktore rizika³⁻⁴. Istovremeno, pre uključivanja antikoagulantne terapije, potrebno je kod svih bolesnika sa AF proceniti i rizik od krvarenja, a za procenu ovog rizika koristi se HAS-BLED skor³⁻⁴. Vrednosti ovog skora > 3 ukazuju na visok rizik od nastanak krvarećih komplikacija. Kod onih bolesnika sa AF koji ne žele da uzimaju OAKT može se razmotriti primena DAT (aspirin i klopidogetrel ili samo aspirin) koja je, ipak, značajno manje efikasna u prevenciji moždanog tromboembolizma od oralnih antikoagulanasa.

Priprema bolesnika sa AF za elektivnu PCI

Kod bolesnika koji su planirani za PCI neophodna je adekvatna medikamentna priprema koja podrazumeva primenu DAT (aspirin + blokatori P2Y₁₂ receptora), najmanje 7 do 10 dana pre elektivne PCI. U CREDO studiji pokazano je da kombinovana primena aspirina u dozi od 100 mg i udarne doze klopidogetrela od 300 mg najmanje 6 sati pre planirane PCI značajno smanjuje učestalost velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (smrtni ishod, infarkt miokarda, moždani udar)⁹. Danas se vodi intenzivna rasprava o neophodnosti primene udarne doze novih antitrombotičnih lekova u akutnom koronarnom sindromu, u prvom redu prasugrela (ACCOAST studija)¹⁰. Što se tiče tikagrelora, korist od prehospitane u odnosu na hospitalnu primenu udarne doze ovoga leka od 180 mg kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) očekujemo uskoro iz rezultata ATLANTIC studije¹¹. Međutim, nema podataka o efikasnosti i bezbednosti novih antitrombotičnih lekova kod bolesnika sa hroničnom (stabilnom) koronarnom bolešću koji se podvrgavaju elektivnoj PCI jer do sada nije sprovedena nijedna randomizovana klinička studija koja bi ispitala efekte ovih lekova kod stabilnih bolesnika.

Kod bolesnika sa AF koji su planirani za elektivnu PCI, neophodna je primena DAT koja podrazumeva kombinaciju aspirina 100 mg i klopidogetrela 75 mg dnevno. Tikagrelor i prasugrel se koriste kod AF bolesnika planiranih za elektivnu PCI samo ukoliko je postojala stent tromboza dok je bolesnik bio na terapiji klopidogetrelom. U visoko rizičnim



OAKT – oralna antikoagulantna terapija; UFH – nefracionisani heparin;

LMWH – niskomolekularni heparin

Slika 1. Preporuke za primenu oralne antikoagulantne terapije (OAKT) kod bolesnika sa AF koji su planirani za operaciju ili koronarografiju³⁻⁴

situacijama, kao što je stentiranje glavnog stabla leve koronarne arterije, izvođenje PCI kod visokorizičnih bolesnika za trombozu stenta ili kod bolesnika sa dijabetesom, potrebno je takođe razmotriti primenu tikagrelora ili prasugrela¹². U trenutku kada anatomija koronarnih arterija nije poznata ne preporučuje se priprema bolesnika za intervenciju klopidoogrelom. Tek nakon inicijalne koronarografije, poznate koronarne anatomije i donesene odluke o datumu intervencije treba planirati početak primene drugog antitrombotičnog leka, najčešće klopidoogrela. Kod niskorizičnih bolesnika koji su planirani za elektivnu PCI ne preporučuje se primena prasugrela ili tikagrelora¹². Koronarna angiografija spada u intervencije sa malim rizikom od krvarenja. Kod bolesnika sa AF antikoagulantni lek treba isključiti 5 dana pre intervencije i sačekati da vrednost INR-a padne ispod 1,5 posle čega je izvođenje interventne procedure bezbednije. Ukoliko je dan pre intervencije INR i dalje visok (>1,5), treba razmotriti dodavanje male doze vitamina K u dozi od 1 do 2 mg. Ukoliko bolesnik sa AF uzima neki od novih oralnih antikoagulantnih lekova (NOAC), onda lek treba prekinuti 24 sata pre izvođenja elektivne PCI. Ukoliko kod ovih bolesnika postoji visok rizik od krvarenja, NOAC treba prekinuti 48 sata pre izvođenja PCI. Iako određivanje aPTT-a i PT-a predstavlja semikvantitativno određivanje inhibicije faktora Xa i trombina, odlaganje intervencije do normalizacije ovih faktora nije u praksi dokazano kao korisno¹³.

Postavlja se pitanje da li bolesniku sa AF koji uzima OAKT radi prevencije ishemijskog šloga treba obustaviti OAKT ukoliko ide na operaciju ili koronarografiju. Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje AF (Slika 1), bolesnici koji imaju nizak rizik od moždanog tromboembolizma (CHADS₂ 0–2) i nizak rizik od krvarenja (HAS-BLED 0–2), mogu da nastave da uzimaju OAKT, s tim da vrednosti INR-a moraju biti na donjoj granici terapijskog opsega (INR 2.0–2.5)³⁻⁴. Kod bolesnika sa AF koji imaju povišen do visok rizik od moždanog tromboembolizma (CHADS₂ > 3) i visok rizik od krvarenja (HAS-

BLED > 3) preporučuje se zamena OAKT parenteralnom terapijom nefracionisanim (UFH - unfractionated heparin) ili niskomolekularnim heparinom (LMWH – low-molecular weight heparin) najmanje 24 sata pre operacije ili koronarografije. Nefracionisani heparin se daje u vidu kontinuirane intravenske infuzije. Kod bolesnika sa mehaničkim valvulama neophodna je intravenska infuzija UFH, a smatra se da je bolesnik u terapijskim granicama dobre zaštite ukoliko je aPTT 1,5 do 2 puta veći od njegove gornje normalne granice. Infuzija se prekida 4 sata pre intervencije ukoliko želimo kompletnu eliminaciju, ili kraće 1 do 2 sata ukoliko želimo da delovanje UFH prestane u toku samog izvođenja procedure. U slučaju LMWH, poslednja doza se daje 24 sata pre planirane PCI¹⁴.

Važno je napomenuti da je potrebna potpuna individualizacija antitrombotične i antikoagulantne terapije kod AF bolesnika koji su imali akutni koronarni sindrom (AKS) na osnovu aterotrombotičkog, tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Oni se određuju na osnovu postojećih GRACE, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skorova¹⁴.

Postupci u toku same intervencije

Trojna antitrombotička terapija udružena je sa značajnim povećanjem jednogodišnjeg rizika od krvarenja¹⁵. Do danas nema velike randomizovane studije koja bi ukazala na bezbednost i efikasnost trojne terapije, ali se ona ipak koristi u svakodnevnoj praksi. Manje studije ukazuju na porast rizika od krvarenja, ali kratkotrajna primena je izgleda prihvatljiva terapijska opcija pod uslovom da vrednosti INR-a budu na donjoj granici terapijskog okvira (2–2,5). Kako kod ovih bolesnika izabrati tip koronarnog stenta (metalni stent vs. stent sa oslobađanjem leka), koliko je trajanje trojne antitrombotičke terapije i koju terapiju bolesnik treba da dobija ukoliko ide na PCI ili hirušku revaskularizaciju miokarda ostaju ključna pitanja u razmatranju rizika od stent tromboze, trombo-

Tabela 1. Preporuke za primenu trojne antitrombotske terapije nakon primarne ili elektivne PCI kod bolesnika sa AF koji imaju povišen ili visok rizik od moždanog tromboembolizma (CHADS2 > 1)³⁻⁴

Rizik od krvarenja	Kliničke indikacije	Tip stenta	Način primene trojne antitrombotske terapije
Nizak ili povišen rizik (HAS-BLED 0-2)	Elektivna PCI	BMS	1 mesec: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogetrel 75 mg/d) Do godinu dana: OAKT (INR 2.0-2.5) + klopidogetrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo OAKT (INR 2.0-3.0)
	Elektivna PCI	DES	3-6 meseci: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogetrel 75 mg/d) Do godinu dana: OAKT (INR 2.0-2.5) + klopidogetrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo OAKT (INR 2.0-3.0)
	AKS	BMS/DES	6 meseci: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogetrel 75 mg/d) Do godinu dana: OAKT (INR 2.0-2.5) + klopidogetrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Nakon godinu dana: samo OAKT (INR 2.0-3.0)
Visok rizik (HAS-BLED ≥ 3)	Elektivna PCI	BMS	2-4 nedelje: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogetrel 75 mg/d) Dozivotno samo OAKT (INR 2.0-3.0)
	AKS	BMS	4 nedelje: trojna terapija (OAKT (INR 2.0-2.5) + aspirin 100 mg/d + klopidogetrel 75 mg/d) Do godinu dana: OAKT (INR 2.0-2.5) + klopidogetrel 75 mg/d ili aspirin 100 mg/d Dozivotno samo OAKT (INR 2.0-3.0)

BMS – metalni stent (bare-metal stent); DES – stent sa oslobađanjem leka (drug-eluting stent)

embolijskih događaja i krvarenja. Na osnovu konsenzus dokumenta Evropskog udruženja kardiologa o antitrombotičnoj terapiji kod bolesnika sa AF kojima je ugrađen koronarni stent, danas ipak postoje smernice o kombinovanju i pravilnom doziranju ovih lekova (Tabela 1)³⁻⁴. Kod bolesnika sa AF preporučuje se ugradnja metalnih stentova (BMS – bare metal stent), dok se stentovi sa oslobađanjem leka (DES – drug eluting stent) primenjuju u strogo indikovanim slučajevima (dijabetes, mali krvni sudovi, hronične totalne okluzije) pod uslovom da je rizik od krvarenja nizak (HAS-BLED 0–2). Kod bolesnika sa AF koji imaju visok rizik od krvarenja (HAS-BLED > 3) ugradnja DES-a se ne reporučuje. Kod bolesnika sa AF čiji je CHADS2 > 1 i imaju nizak rizik od krvarenja (HAS-BLED 0–2) trojna antitrombotska terapija (INR 2.0–2.5) daje se prvih mesec dana nakon ugradnje BMS, 3–6 meseci nakon ugradnje DES i 6 meseci nakon AKS bez obzira na tip ugrađenog stenta. Kod bolesnika koji imaju visok rizik od krvarenja (HAS-BLED > 3) trojna antitrombotska terapija daje se prve 2–4 nedelje nakon PCI i 4 nedelje nakon AKS³⁻⁴.

Transradijalni pristup, naročito prilikom izvođenja elektivne PCI, smanjuje rizik od krvarenja na mestu punkcije. Smanjenje rizika od krvarećih komplikacija primenom transradijalnog pristupa veće je nego primenom bilo koje strategije u antikoagulantnoj terapiji. Rizik od tromboembolizma ili od dugotrajne primene trojne antitrombotske terapije i krvarenja može uticati i na odluku o načinu miokardne revaskularizacije kod višesudovne koronarne bolesti (PCI ili aorto-koronarni bypass operacija). Hiruška revaskularizacija miokarda naravno u ovim uslovima ima prednosti.

Ponovno uvođenje antikoagulantne terapije posle uspešne PCI

Prekid redovne OAKT i njeno ponovno uvođenje nije bez rizika. Ponovno uvođenje OAKT (VKA) je praćeno i rebound efektom, tako da je protrombotski efekat ovih lekova prisutan prvih nekoliko dana po njihovom uvođenju. Kod AF bolesnika sa niskim rizikom od tromboembolij-

skih komplikacija, ali i kod većine visokorizičnih bolesnika nije neophodna „bridging” terapija ukoliko je prekid OAKT kratak. Ukoliko bolesnik već uzima OAKT više od mesec dana, verovatnoća da je došlo do rezolucije potencijalnog tromba u levoj pretkomori je velika, pa kratkotrajni prekid OAKT da bi se izvela PCI ne nosi sa sobom visok rizik od tromboembolijskih komplikacija. Ukoliko je hemostaza kompletna i izvodi se odmah nakon PCI, NOAC mogu ponovo da se uvedu 6 do 8 sati nakon PCI ili nakon postizanja stabilne hemostaze¹³. Studija PRODIGY je pokazala da dugotrajna DAT (duža od 24 meseca) nema prednosti u odnosu na kartkotrajnu DAT (do 6 meseci) bez obzira na tip ugrađenog stenta¹⁶.

Rizik od dugotrajne trojne antitrombotske terapije nakon PCI je neprihvatljiv. WOEST studija, jedina randomizovana studija sa trojnom antitrombotskom terapijom, pokazala je gotovo duplo povećanje rizika od krvarenja u odnosu na kombinovanu terapiju VKA i klopidogetrelom. U grupi bolesnika koji su dobijali kombinovanu terapiju VKA i klopidogetrelom čak je i mortalitet bio značajno manji. To je dovelo do praktičnih implikacija da se trojna terapija koristi što kraće ili da se, ukoliko je to ikako moguće, u potpunosti izbegne nakon PCI i zameni kombinovanom terapijom VKA i klopidogetrelom, eventualno aspirinom umesto klopidogetrela. Rezultati su takvi da je dovoljno obustaviti aspirin kod 4 bolesnika sa AF i ugrađenim koronarnim stentom da bi se sprečila jedna krvareća epizoda. To su mala i minorna krvarenja, ali su u kliničkom smislu ipak značajna. Da bi se sprečilo jedno veliko krvarenje, treba obustaviti aspirin kod 40 ovakvih bolesnika. Sa druge strane, i kombinovana terapija VKA i klopidogetrelom povećava rizik od krvarenja u odnosu na DAT ili samo OAKT. Trojna antitrombotska terapija sa NOAC najmanje povećava rizik od krvarenja¹⁷. U RELY studiji koja je ispitivala efekte dabigatrana kod AF bolesnika pokazano je da dodavanje jednog ili dva antitrombotična leka povećava rizik od krvarenja za 60 ili 130 %. Prednosti koje imaju NOAC u odnosu na VKA verovatno se održavaju i u dvojnjoj i trojnoj terapiji, ali ova hipoteza do danas nije potvrđena u kliničkim studijama¹⁴.

Kod bolesnika koji su na hroničnoj terapiji VKA koronarna intervencija može biti bezbedna i bez „bridginga“, ali i bez dodavanja heparina. Da li se isto može primeniti na NOAC, nije potpuno jasno, ali analogija sa fondaparinuxom i učestalom trombozom katetera u OASIS studiji ukazuje na to da možda NOAC nisu dovoljno bezbedni za izvođenje PCI. Zbog toga su potrebne nove randomizovane kliničke studije koje bi razrešile postojeće dileme. Potrebna je potpuna individualizacija antitrombotične i antikoagulantne terapije nakon AKS na osnovu ateroskotskog, tromboembolijskog i rizika od krvarenja. Oni se određuju na osnovu postojećih GRACE, CHA2DS2-VASc i HAS-BLED skorova¹⁴.

Literatura

1. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
2. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010;31:2369-2429.
4. Camm AJ, Lip GYH, 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012;33:2719-2747.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-988.
6. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117(4):e25-146.
7. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.
8. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27:1760-1764.
9. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(8):987.
10. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-segment elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013;369(11):999-1010.
11. Navarese EP, Buffon A., Kozinski M, et al. A critical overview on ticagrelor in acute coronary syndromes. *QJM* 2013;106(2):105-115.
12. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
13. 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;15:625-651.
14. Cook BW. Anticoagulation Management. *Semin Intervent Radiol*, 2010;27(4):360-367.
15. Hälg C, Brunner-La Rocca HP, et al. Early and late increased bleeding rates after angioplasty and stenting due to combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *EuroIntervention* 2009;5(4):425-431.
16. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. *Circulation* 2012;125:2015-2026.
17. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.

Koncept modifikacije doze oralnih antikoagulantnih lekova radi smanjenja rizika od hemoragijskih komplikacija – Kako odabrati pravu dozu?

Tatjana S. Potpara^{1,2}, Gregory Y.H. Lip³

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

³University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, United Kingdom

Jedna od vodećih poteškoća tokom dugoročne terapije antagonistima vitamina K jeste velika varijabilnost intenziteta antikoagulantnog efekta ovih lekova koja zavisi od individualnih genetskih karakteristika bolesnika, ishrane, konzumacije alkohola i istovremene primene drugih lekova. Zbog toga su redovna kontrola INR-a (International Normalized Ratio) i podešavanje doze varfarina (ili drugih antagonista vitamina K) prema dobijenim vrednostima INR-a neophodni za postizanje zadovoljavajuće dugoročne tromboprotifikacije. Česte oscilacije vrednosti INR-a van terapijskog opsega 2.0–3.0 i posledično nizak TTR povećavaju rizik i od tromboembolijskih i od hemoragijskih komplikacija, a mnogi bolesnici zbog obaveznih redovnih kontrola i vađenja krvi vremenom odstaju od oralne antikoagulantne terapije^{1–4}.

Potruga za novim oralnim antikoagulantima je upravo zbog toga i započela, sa ciljem da se formulišu lekovi koji bi bili jednako efikasni kao antagonisti vitamina K, ali po mogućstvu bezbedniji i jednostavniji za dugoročnu primenu (to jest, sa stabilnim, dozno-proporcionalnim antikoagulantnim efektom koji ne zavisi previše od načina ishrane i drugih lekova) i koji bi se primenjivali u fiksnoj dozi, bez potrebe za laboratorijskom kontrolom jačine njihovog antikoagulantnog dejstva⁵. Prema trenutno dostupnim podacima, čini se da su sa NOAK ovi ciljevi u velikoj meri postignuti⁶. Pre svega, sada su nam dostupni oralni antikoagulantni lekovi koji su daleko bezbedniji od antagonista vitamina K, pre svega u pogledu rizika od najteže, često i fatalne hemoragijske komplikacije antikoagulantne terapije – intracerebralne hemoragije. Efikasnost ovih lekova je manje-više slična kao efikasnost antagonista vitamina K, interakcije sa hranom nema, a broj klinički relevantnih interakcija sa drugim lekovima je daleko manji nego kod antagonista vitamina K^{5,7,8}.

Međutim, što se tiče doziranja NOAK i eventualne laboratorijske kontrole krvi kod bolesnika koji uzimaju neki od ovih lekova, trenutno dostupni podaci nagoveštavaju da još uvek nismo pronašli „univerzalnu veličinu odele“ za sve bolesnike sa AF. Naime, sve randomizovane kliničke studije koje su ispitivale efikasnost i bezbednost inhibitora aktiviranog faktora X (ROCKET-AF – rivaroxaban, ARISTOTLE – apixaban i ENGAGE-AF – edoxaban) u poređenju sa varfarinom kod bolesnika sa AF u suštini su testirale i modifikaciju doze NOAK u zavisnosti od

određenih kliničkih karakteristika bolesnika, a principi modifikacije doze NOAK bili su definisani protokolom date studije [9–11]. Nasuprot tome, u RE-LY studiji koja je ispitivala efikasnost i bezbednost dve doze direktnog oralnog inhibitora trombina – dabigatrana kod bolesnika sa AF (150 mg i 110 mg dva puta dnevno), protokolom nije bila predviđena redukcija doze dabigatrana i bolesnici su nezavisno od kliničkih karakteristika randomizovani na jednu od dve ispitivane doze leka¹².

U ovom preglednom članku navedeni su kriterijumi za redukciju doze ispitivanog NOAK u svakoj od ovih randomizovanih studija, a zatim su razmatrane moguće kliničke implikacije odgovarajućeg terapijskog režima NOAK, shodno postignutim rezultatima u odgovarajućoj randomizovanoj kliničkoj studiji.

Rivaroxaban (ROCKET-AF)

U ROCKET-AF studiji bolesnici su randomizovani na rivaU ROCKET-AF studiji bolesnici su randomizovani na rivaroxaban 20 mg jednom dnevno ili varfarin u dozi podešenoj tako da se INR kreće u terapijskom opsegu od 2.0 do 3.0. Doza rivaroxabana je pri randomizaciji bila smanjena na 15 mg jednom dnevno samo kod bolesnika sa redukovanim bubrežnom funkcijom, odnosno kreatinin klirensom (CrCl) manjim od 50 mL/min. (30–49 mL/min.) [11]. Od ukupno 7111 bolesnika randomizovanih na rivaroxaban, 1474 bolesnika (20.7 %) je dobilo redukovanu dozu rivaroxabana od 15 mg jednom dnevno [13]. Svi efekti rivaroxabana bili su konzistentni nezavisno od doze leka, odnosno nije bilo statistički značajne interakcije između doze rivaroxabana (20 mg ili 15 mg jednom dnevno) i efikasnosti i bezbednosti u odnosu na varfarin.

Jednostavan princip selekcije bolesnika kod kojih je potrebna redukovana doza rivaroxabana i konzistentnost efekata obe doze leka u ROCKET-AF studiji daju dobru osnovu za pravilnu primenu rivaroxabana u kliničkoj praksi, prema protokolu koji se lako pamti i ne ostavlja previše prostora za grešku pri izboru doze leka.

Apixaban (ARISTOTLE)

U ARISTOTLE studiji bolesnici sa AF su randomizovani na apixaban 5 mg dva puta dnevno ili varfarin u dozi podešenoj tako da se INR kreće u terapijskom opsegu od 2.0

do 3.0. Doza apixabana je pri randomizaciji redukovana na 2.5 mg dva puta dnevno kod bolesnika kod kojih su bila prisutna dva od sledeća tri kriterijuma: životno doba od ≥ 80 godina, telesna težina ≤ 60 kg ili serumski kreatinin ≥ 1.5 mg/dL ($133 \mu\text{mol/L}$), odnosno kod ukupno 428 bolesnika (4.7 %) randomizovanih na apixaban¹⁰. Svi efekti apixabana bili su konzistentni nezavisno od doze leka, odnosno nije bilo statistički značajne interakcije između doze apixabana (5 mg ili 2.5 mg dva puta dnevno) i efikasnosti i bezbednosti u odnosu na varfarin¹⁴. Mada je princip po kome se vrši izbor doze apixabana za tromboprofilaksu u AF nešto zahtevniji za pamćenje u odnosu na pravilo u ROCKET-AF studiji, konzistentni efekti obe doze apixabana u ARISTOTLE studiji, sa značajno boljom efikasnošću i većom bezbednošću apixabana u odnosu na varfarin, uključujući i redukciju ukupnog mortaliteta kod bolesnika na apixabanu, pružaju dovoljno osnova za trud da se terapijski pristup testiran u ARISTOTLE studiji što tačnije prenese u svakodnevnu kliničku praksu.

Edoxaban (ENGAGE-AF)

U ENGAGE-AF studiji bolesnici su randomizovani na edoxaban 60 mg jednom dnevno, edoxaban 30 mg jednom dnevno ili varfarin u dozi podešenoj tako da se INR kreće u terapijskom opsegu od 2.0 do 3.0. U obe grupe bolesnika randomizovanih na edoxaban, doza edoxabana je pri randomizaciji redukovana na polovinu početne vrednosti ukoliko je kod bolesnika bio prisutan jedan od sledećih kriterijuma: CrCl < 50 mL/min. ($30\text{--}49$ mL/min.), telesna težina ≤ 60 kg ili konkomitantna primena verapamila, kinidina ili dronedarona¹¹.

Za razliku od ROCKET-AF i ARISTOTLE studije, gde je redukcija doze leka bila moguća samo pri randomizaciji, kriterijumi za redukciju početne doze edoxabana u ENGAGE-AF studiji važili su tokom celog perioda praćenja i redukcija doze leka je bila moguća u bilo kom trenutku tokom celog perioda studije, pod uslovom da je ispunjen jedan od tri kriterijuma za redukciju doze edoxabana. Pored toga, naknadno je bilo moguće smanjenu dnevnu dozu povećati na početnu dozu leka ukoliko je razlog za redukciju prestao da važi (na primer, ukoliko je dronedaron isključen iz terapije).

Sve u svemu, bolesnici u ENGAGE-AF studiji mogli su dobijati jednu od tri doze edoxabana: 60mg jednom dnevno, 30 mg jednom dnevno ili 15 mg jednom dnevno. Ukupno 5330 bolesnika (25.3 %) je dobilo redukovanu dozu edoxabana ili placeba. Posle randomizacije, redukcija doze je u daljem toku studije primenjena kod 1.7 % bolesnika, a povećanje doze kod 1.2 %, sa sličnom učestalošću u sve tri terapijske grupe u studiji¹¹. Sve analize po završetku studije rađene su prema randomizacionim grupama, a ne prema stvarnoj dozi edoxabana/placeba koju je dati bolesnik dobijao tokom studije. Na taj način je u ENGAGE-AF studiji testiran princip „klizajućeg“ doziranja edoxabana, što je jedinstveni pristup doziranju NOAK u do sada objavljenim randomizovanim kliničkim studijama o tromboprofilaksi u AF.

Oba dozna režima edoxabana bila su neinferiorna u odnosu na varfarin u prevenciji bilo kojeg moždanog udara ili sistemskih tromboembolija, sa značajno manjom uče-

stalošću velikih hemoragijskih događaja i sa značajno manjim kardiovaskularnim mortalitetom u odnosu na varfarin¹¹. Postojala je statistički značajna interakcija između redukcije doze edoxabana i učestalosti velikih krvarenja, na taj način što je efekat na smanjenje učestalosti velikih krvarenja sa edoxabanom u odnosu na varfarin bio statistički značajno veći kod bolesnika koji su pri randomizaciji podvrgnuti redukciji početne doze edoxabana u odnosu na bolesnike koji su dobili dozu edoxabana predviđenu randomizacijom.

Terapijski pristup doziranju NOAK testiran sa edoxabanom u ENGAGE-AF studiji, mada na prvi pogled komplikovan, zapravo omogućava dodatno prilagođavanje doze oralnog antikoagulansa kliničkim karakteristikama bolesnika i trenutnim kliničkim okolnostima, što može da ima vrlo povoljne efekte na prevenciju neželjenih ishoda (kako tromboembolijskih, tako i hemoragijskih). Sa druge strane, kliničaru je olakšano da u strahu od pojave hemoragijskih komplikacija oralne antikoagulantne terapije (koji ne mora uvek odgovarati realnom hemoragijskom riziku kod datog bolesnika) podlegne iskušenju da nepotrebno propiše manju dozu NOAK od optimalne izlažući na taj način bolesnika nepotrebnom riziku od tromboembolijskih događaja usled insuficijentne tromboprofilakse, a ne smanjujući značajno osnovni rizik od hemoragijskih komplikacija oralne antikoagulantne terapije, koji je uzgred budi rečeno kod većine bolesnika sa AF niži od tromboembolijskog rizika^{8,15–17}. Neosnovanu primenu redukovanih doza NOAK svakako treba izbegavati u kliničkoj praksi.

Dabigatran (RE-LY)

U RE-LY studiji bolesnici su randomizovani na dabigatran 150 mg dva puta dnevno, dabigatran 110 mg dva puta dnevno ili varfarin u dozi podešenoj tako da se INR kreće u terapijskom opsegu od 2.0 do 3.0 i nije bilo predviđeno smanjenje početne doze dabigatrana pri randomizaciji (a ni u daljem toku studije) bez obzira na individualne kliničke karakteristike bolesnika uključenih u studiju¹². Na osnovu naknadnih subanaliza RE-LY studije preporučeno je da se kod starijih osoba ($> 75\text{--}80$ godina), kao i kod osoba sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (CrCl $30\text{--}49$ mL/min.) i povećanim hemoragijskim rizikom primenjuje isključivo dabigatran 110 mg dva puta dnevno^{18,19}, a isto važi i za bolesnike sa AF koji istovremeno uzimaju verapamil (klinički značajna interakcija sa dabigatranom)¹⁹.

Da li je to sve?

Na ovaj način posmatrano, donošenje odluke o dozi izabranog NOAK ne izgleda previše zahtevno za kliničara. Potrebno je poznavati sledeće parametre:

- demografske karakteristike bolesnika (godine starosti
 - za apixaban i dabigatran i telesnu težinu – za apixaban, dabigatran i edoxaban),
- konkomitantnu terapiju (na primer, verapamil, dronedaron, kinidin) od značaja za dejstvo NOAK (ovaj podatak je od značaja za izbor doze dabigatrana i edoxabana) i nivo kreatinina u serumu, kao i klirens kreatinina (od značaja za izbor doze sva četiri NOAK).

Svi pomenuti parametri su lako dostupni u dnevnoj kliničkoj praksi – potreban je samo razgovor sa bolesnikom

i rutinska biohemijska analiza krvi, a krajnja odluka se donosi na osnovu kompletne anamneze, pregleda i laboratorijskih analiza (koji treba da pruži i sve ostale podatke od značaja za odluku o započinjanju bilo koje oralne antikoagulantne terapije, kao što je na primer krvna slika, biohemijski pokazatelji funkcije jetre itd.).

Međutim, nedavno objavljeni podaci otvaraju jedan novi ugao gledanja na doziranje NOAK. Naime, prema unapred planiranom protokolu RE-LY studije, meren je nivo dabigatrana u plazmi učesnika studije, a potom je analizirana povezanost koncentracije dabigatrana u plazmi sa ishodima RE-LY studije (ishemijski moždani udar ili sistemske tromboembolije i velika krvarenja). Ukratko, koncentracija dabigatrana je izmerena kod 9183 učesnika RE-LY studije, a u ovoj podgrupi je do kraja studije zabeleženo 112 ishemijskih moždanih udara ili sistemskih tromboembolija (1.3 %) i 323 velika krvarenja (3.8 %). Očekivano, koncentracija dabigatrana u plazmi je bila dozno-zavisna, ali su se izmerene vrednosti više nego petostruko razlikovale od bolesnika do bolesnika, sa značajnim preklapanjima između doze od 150 mg i 110 mg dva puta dnevno kod oko 70 % bolesnika, što u kontekstu rezultata RE-LY studije indirektno ukazuje na širok terapijski opseg dabigatrana. Pored toga, individualna koncentracija dabigatrana u plazmi zavisila je od bubrežne funkcije, životnog doba, telesne težine i ženskog pola (multivarijantna analiza)²⁰.

Terapijska koncentracija dabigatrana u plazmi bila je statistički značajno povezana sa svim ishodima RE-LY studije kako u pogledu efikasnosti tako i bezbednosti. Međutim, nije se mogla izdvojiti nijedna vrednost koncentracije dabigatrana u plazmi koja bi pružila optimalan odnos efikasnosti i bezbednosti svim bolesnicima. Naprotiv, kako su sami autori ove analize sugerisali u zaključku, mnogi bolesnici kod kojih je povećan rizik od ishemijskih i/ili hemoragijskih događaja (na primer, starije osobe ili bolesnici sa umereno redukovanom bubrežnom funkcijom) imali bi značajnu korist od individualne modifikacije doze dabigatrana radi optimalne ekspozicije leku. Nažalost, esej za određivanje koncentracije dabigatrana u plazmi nije dostupan u rutinskoj kliničkoj praksi, a malo je verovatno i da će biti u skorijoj budućnosti. U međuvremenu, ukoliko je dabigatran odabran za tromboprofilksu u AF, kliničko odlučivanje o dozi dabigatrana treba da se bazira na kliničkim karakteristikama bolesnika i laboratorijskim pokazateljima funkcije bubrega, uz česte kontrole bubrežne funkcije kod starijih osoba i bolesnika sa umereno redukovanom bubrežnom funkcijom, uz nadu da smo visokorizičnim bolesnicima pružili optimalnu zaštitu i od tromboembolijskih i od hemoragijskih komplikacija.

Uz gred, pokazalo se i da je individualna ekspozicija aktivnom metabolitu dabigatrana značajno povezana sa genetskim karakteristikama datog bolesnika. Naime, kod skoro trećine učesnika RE-LY studije koji su podvrgnuti genetskoj analizi (ukupno 2944 bolesnika) postojao je genski polimorfizam povezan sa smanjenom ekspozicijom leku. Prema rezultatima ove subanalize, genetski determinisana smanjena ekspozicija dabigatranu bila je povezana sa smanjenim rizikom od hemoragijskih događaja bez smanjenja efikasnosti (to jest, dejstva na učestalost ishemijskog moždanog udara)²¹.

Međutim, ova subanaliza je imala više nego skromnu statističku snagu, daleko od dovoljne da omogućiti relevantno zaključivanje o uticaju genetski determinisanih razlika u ekspoziciji datoj dozi dabigatrana na kvalitet zaštite od ishemijskih tromboembolijskih komplikacija, to jest, na efikasnost dabigatrana kod datog bolesnika. Autori ove subanalize na kraju su sugerisali da bi rutinska genotipizacija bolesnika sa AF kod kojih je planirano lečenje dabigatranom značajno doprinela boljem izboru doze koja bi individualnom bolesniku pružila optimalni efekat u pogledu efikasnosti i bezbednosti dabigatrana.

Nazad u kliničku stvarnost

Visoko personalizovana tromboprofilaksa kod bolesnika sa AF nesumnjivo pruža najbolju moguću zaštitu od komplikacija same aritmije (ishemijski moždani udar i sistemske tromboembolije), kao i od komplikacija terapije (hemoragije povezane sa primenom oralnih antikoagulantnih lekova). Međutim, malo je verovatno da će merenje koncentracije NOAC u plazmi na početku i tokom lečenja i/ili genotipizacija pre početka terapije ikada postati široko rasprostranjen terapijski standard u rutinskoj svakodnevnoj kliničkoj praksi, čak i u visoko razvijenim zemljama. Mnogo je realnije uzdati se u kliničke i demografske karakteristike bolesnika i jednostavne, lako dostupne biohemijske parametre. Sve dok su ovi parametri dovoljni za adekvatan izbor optimalne doze NOAK u rutinskoj kliničkoj praksi, bez potrebe da se poseže za komplikovanim i skupim ispitivanjima kako bi se obezbedio optimalan efekat terapije, NOAK ostaju lekovi izbora za optimalnu prevenciju tromboembolijskih komplikacija AF

Literatura

1. Potpara TS, Lip GY. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of arterial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Curr Pharmacol Ther* 2010; 16: 3455-71.
2. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet* 2007; 6: 981-93.
3. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1087-107.
4. Wilke T, Groth A, Mueller S et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1053-65.
5. Husted S, De Caterina R, Andreotti F et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014; 111: 781-2.
6. Schulman S. New oral anticoagulant agents – general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014; 111: 575-82.
7. Huber K, Connolly SJ, Kher A et al. Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 516-26.
8. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584-9.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.

10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009; 361: 1139-51.
13. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *N Engl J Med* 2011; 32: 2387-94.
14. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2141-7.
15. 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.
16. Gallego P, Roldan V, Marin F et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1189-98.
17. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 997-1011.
18. 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 the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
19. 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.
20. Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321-8.
21. Pare G, Eriksson N, Lehr T et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* 2013; 127: 1404-12.

Abstract

The concept of dose modification for lowering the risk of bleeding with non-vitamin K oral anticoagulant drugs – How to choose the right dose?

Tatjana S. Potpara^{1,2}, Gregory Y.H. Lip^{2,3}

¹Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, ²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

³University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, United Kingdom

Variable intensity of anticoagulant effect with oral vitamin K antagonists (VKA), which may be aggravated by diet, alcohol consumption and concomitant drug therapy necessitates regular laboratory monitoring of anticoagulant intensity and VKA dose adjustments. Frequent oscillations of the International Normalized Ratio (INR) values outside the therapeutic range and resultant low Time in therapeutic Range (TTR) increase the risk of both thromboembolic and bleeding events, and many patients eventually stop taking VKA after some time.

Those were the reasons that prompted the search for alternative oral anticoagulant drugs. It was never about efficacy, but a more convenient (and possibly safer) therapy has been searched for, which would allow for a fixed dosing without the need for routine laboratory monitoring of anticoagulant effect due to stable, dose-dependent anticoagulation. Now it seems that these aims have been achieved, at least partly. Since recently, we have oral anticoagulant drugs which are much safer than VKAs, particularly in terms of significantly reduced risk of the most serious, often fatal haemorrhagic complication of oral anticoagulant therapy – intracerebral haemorrhage. Efficacy of these 'new' drugs – non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) is more or less similar to the efficacy of VKAs, with no food interaction and fewer clinically relevant interactions with other drugs as compared to warfarin and other VKAs.

However, with respect to the dosing of NOACs and the need for blood analyses in patients taking a NOAC, available data suggest that we might not have found the 'one size fits all' jacket yet. In essence, all randomized clinical trials comparing the efficacy and safety of oral direct factor Xa inhibitors versus warfarin for stroke prevention in AF (ROCKET-AF – rivaroxaban, ARISTOTLE – apixaban and ENGAGE-AF – edoxaban) also tested the NOAC dose modifications in relation to certain clinical characteristics of the patient, and the principles of dose modifications were pre-defined by the study protocol. In contrast, the RE-LY study tested efficacy and safety of the two doses of oral direct thrombin inhibitor dabigatran (110 mg or 150mg twice daily) with no dose modification, irrespective of the patient characteristics.

In this commentary we discuss the principles of NOACs individual dose selection for stroke prevention in AF in the context of recently published data.

CARDIOHELP SYSTEM THE MULTI-THERAPY SOLUTION



CARDIOHELP is a multi-therapy cardiopulmonary support system which can be rapidly deployed and used for a wide range of indications in intensive care, emergency medicine, cardiology and cardiac surgery.

CARDIOHELP is a compact and light weight system making it also ideal for transporting patients whilst on respiratory and / or circulatory support.

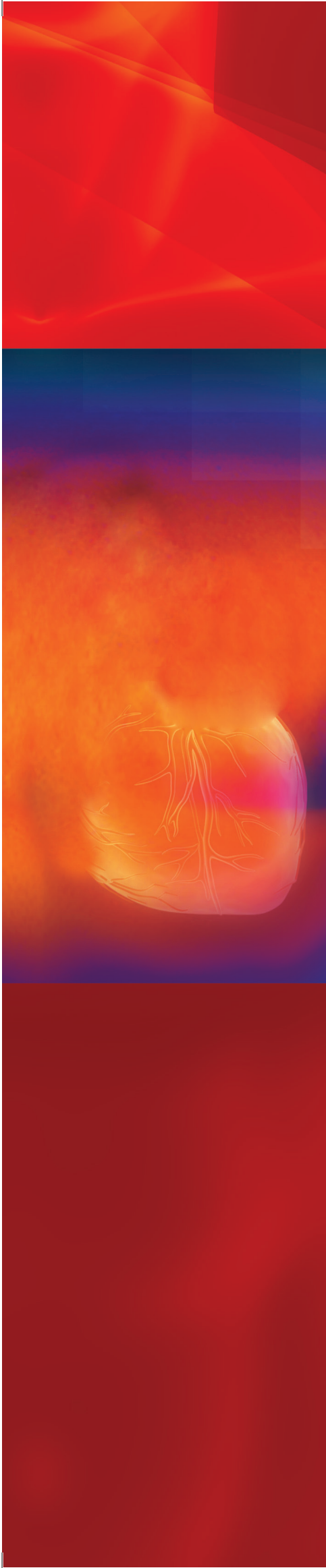
MAQUET – The Gold Standard.

MAQUET

GETINGE GROUP

MAQUET South East Europe d.o.o.
3 Spanskih boraca Street
11070 Belgrade
SERBIA
Tel: +381 11 7856370
Fax: +381 11 7856371
office@maquet.rs
www.maquet.com

MORE INFORMATION: www.maquet-cardiohelp.com



APSTRAKTI

Elektromehanička funkcija leve pretkomore procenjena ehokardiografski kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom kao prediktor pojave pretkomorskih aritmija

Dijana Đikić¹, Tatjana Potpara^{1,2}, Marija Polovina^{1,2}, Nataša Janković¹, Ivana Petrović¹, Dragan Simić^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd.

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

CILJ: Pretkomorske aritmije su čest problem kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Neke skorašnje studije su pokazale da je pretkomorsko električno kašnjenje procenjeno ehokardiografski (novi ehokardiografski marker) produženo kod bolesnika sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na kontrolu. Cilj ovog rada je da proceni elektromehaničku funkciju leve pretkomore kod bolesnika sa različitim stepenima arterijske hipertenzije u odnosu na zdrave.

METOD: U studiju je uključeno 103 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, koji su podeljeni u četiri grupe u odnosu na stepen arterijske hipertenzije i 46 zdravih kontrola. Volumeni leve pretkomore su mereni ehokardiografski koristeći metodu diska, aktivni i pasivni volumeni pražnjenja leve pretkomore i frakcije su izračunavani. Električno kašnjenje unutar leve pretkomore i između dve pretkomore su mereni tkivnim doplerom.

REZULTATI: Vrednosti pasivne frakcije pražnjenja leve pretkomore su bile najviše kod bolesnika iz kontrolne grupe i kod bolesnika sa prehipertenzijom, značajno su opadale kako je rastao stepen arterijske hipertenzije (12.8...12.6...11.2...10.2...9.9, $p < 0.001$). Vrednosti aktivne frakcije pražnjenja leve pretkomore su bile veće kod bolesnika iz kontrolne grupe sa prehipertenzijom, značajno su opadale kako je rastao stepen arterijske hipertenzije (28...23...40...40...39). Električno kašnjenje unutar leve pretkomore je bilo značajno niže kod bolesnika iz kontrolne grupe i značajno se povećavalo kako je rasla pripadnost grupi sa većim stepenom arterijske hipertenzije (6...9...15...23...31, $p < 0.001$). Bolesnici sa prehipertenzijom su imali značajno veće vrednosti električnog kašnjenja unutar leve pretkomore u odnosu na bolesnike iz kontrolne grupe. Električno kašnjenje između dve pretkomore je značajno raslo kako je rasla pripadnost grupi sa većim stepenom arterijske hipertenzije (15.6...25.3...35.2...50.2...67.4, $p < 0.001$).

ZAKLJUČAK: Studija je pokazala da i bolesnici sa regulisanom arterijskom hipertenzijom imaju narušenu elektromehaničku funkciju leve pretkomore. Električno kašnjenje unutar pretkomore i između dve pretkomore se produževa kako raste stepen arterijske hipertenzije, što može da govori o povišenom riziku za nastanak pretkomorskih aritmija kod ovih bolesnika.

Učestalost kongestivne srčane insuficijencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i visokim rizikom za nastanak tromboembolijskih komplikacija

Dragan Matić¹, Milan Zlatar¹, Branislava Zlatar², Marija Marjanović³, Dario Jelić¹, Milan Gajić⁴

¹Urgentni centar; Odeljenje urgentne kardiologije; Klinički centar Srbije; Beograd, ²Gradski zavod za javno zdravlje; Beograd, ³Klinika za kardiologiju; Centar za ispitivanje, dijagnostiku i lečenje arterijske hipertenzije; Klinički centar Srbije; Beograd, ⁴Institut za medicinsku statistiku i informatiku; Medicinski fakultet; Univerzitet u Beogradu

UVOD: Kongestivna srčana insuficijencija je jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak atrijalne fibrilacije. Cilj naše studije bio je da se ispita učestalost kongestivne srčane insuficijencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i visokim tromboembolijskim rizikom kao i povezanost atrijalne fibrilacije sa ostalim komorbiditetima.

METOD: U našu studiju je uključeno 229 bolesnika sa elektrokardiografski dokazanom atrijalnom fibrilacijom koji su lečeni u prijemnoj kardiološkoj ambulanti Urgentnog centra u Beogradu, u periodu od januara 2009. do decembra 2012. Procena tromboembolijskog rizika vršena je na osnovu CHADS2 skora, a visok rizik imali su bolesnici sa skorom ≥ 2 . Kongestivna srčana insuficijencija definisana je prema važećim dijagnostičkim preporukama Evropskog kardiološkog društva.

REZULTATI: Od ukupno 229 bolesnika uključenih u našu studiju koji su imali dokazanu atrijalnu fibrilaciju i visok tromboembolijski potencijal, kongestivnu srčanu insuficijenciju imalo je 156 bolesnika (68.1 %). Kongestivna srčana insuficijencija se javljala mnogo češće kod bolesnika sa permanentnom atrijalnom fibrilacijom (54.8 % prema 23.9 %; $p = 0.000$) i pacijenata starije životne dobi – preko 64 godine (92.3 % prema 61.6 %; $p = 0.000$). Pacijenti koji nisu imali srčanu insuficijenciju u znatno većoj meri su bili ženskog pola (61.6 % prema 47.4 %; $p = 0.045$), pušači (27.4 % prema 16.0 %; $p = 0.044$), dijabetičari (68.5 % prema 13.5 %; $p = 0.000$) i u većem procentu su imali paroksizmalnu atrijalnu fibrilaciju (54.8 % prema 23.9 %; $p = 0.000$) i hipertireozu (19.4 % prema 8.3 %; $p = 0.016$).

ZAKLJUČAK: Kongestivna srčana insuficijencija se javlja relativno često kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i najčešće je udružena sa starijim životnim dobom, muškim polom i permanentnom atrijalnom fibrilacijom.

Rezistencija na oralne antikoagulantne lekove – prikaz slučaja

M. Šipić¹, S. Lazić¹, B. Krdžić¹, Z. Marčetić¹

Medicinski fakultet Priština – Kosovska Mitrovica, Interni klinika¹

UVOD: Na osnovu važećih preporuka AHA/ACC/ESC trajna oralna antikoagulantna (OAK) terapija je neophodna u prevenciji sistemskog tromboembolizma pacijenata sa permanentnom atrijalnom fibrilacijom (AF). Terapijski odgovor se meri International Normalised Ratio (INR-om), a zavisi od genetskih i kliničkih faktora (pol, starost, BMI, komorbiditeta). Rezistencija na varfarin postoji kada je nedeljna doza varfarina veća od 105 mg da bi se INR održavao u optimalnom rangu.

CIJL: Ukazati na moguće poteškoće u postizanju optimalnog INR-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

METOD: Istorija bolesti, EKG, transtorakalna ehokardiografija, INR, CT endokranijuma.

PRIKAZ SLUČAJA: Pacijent M. R. starosti 68 godina, dugogodišnji hipertoničar. Hipertenzivna kardiomiopatija i permanentna atrijalna fibrilacija od 2010. godine i od tada na redovnoj OAK. EKG atrijalna fibrilacija sa fr. komora 75–100/min., osovina u normalnom opsegu, niska voltaža QRS u standardnim odvodima, slaba progresija r zubca u V2 odvodu. Ehokardiografija: aorta u korenu graničnih dimenzija. Leva komora povećanih endsistolnih i enddiastolnih dimenzija (44/67 mm), zadebljelih zidova (IVS 14 mm, ZZ 13 mm) uz globalno sniženu EF koja je procenjena na 40–45 %. Mitralni listići fibrozno izmenjeni i registruje se MR do 2+ u LA koji je jako uvećanog dijametra (55 mm). Uz dnevnu dozu 15 mg varfarina INR se kretao u opsegu od 0.95 do 1.05 (PV 93 %). Kako nije postignut optimalan INR marta 2012. godine, konsultovan hematolog koji navodi da se najverovatnije radi o primarnoj rezistenciji na OAK i predlaže dalju terapiju fraxiparinom a` 0,3 ml sc. na 12 h. Jula meseca 2012. godine primljen je na odeljenje neurologije zbog slabosti leve ruke i noge, nemogućnost hoda i otežanog govora. Na CT-u endokranijuma opisuje se u desnoj hemisferi mozga temporoparijetalno diskretni hipodenzitet parenhima koji odgovara akutnoj ishemičnoj leziji. U obe hemisfere prezentuju se znaci periventrikularne vaskularne leukoencefalopatije sa mikroinfarkcijama.

ZAKLJUČAK: Rezistencija na OAK je jako retka, ali je izazov kliničaru da izabere najoptimalnije terapijsko rešenje za dalje lečenje pacijenta.

Zadovoljstvo primenom oralne antikoagulantne terapije antagonistima vitamina K – šta kažu pacijenti?

Marija Polovina^{1,2}, Milica Vukićević¹, Vera Jokić², Tatjana Potpara^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

UVOD: Bolesnici koji primaju oralnu antikoagulantnu terapiju (OAK) antagonistima vitamina K susreću se sa teškoćama zbog potrebe za čestim vađenjem krvi radi monitoringa INR-a (International Normalized Ratio), kao i zbog interakcija sa hranom, alkoholnim pićima i drugim lekovima koje utiču na stabilnost terapijskog efekta. To je jedan od razloga niske dugotrajne kompliance tromboprotikse antagonistima vitamina K.

METOD: Primenom upitnika sastavljenog od strane istraživača ispitali smo zadovoljstvo terapijom antagonistima vitamina K kod konsektivnih bolesnika sa AF i ≥ 1 tromboembolijskim faktorom rizika koji su lečeni u Klinici za kardiologiju KCS.

REZULTATI: Uključeno je 229 bolesnika (srednja starost: 67,8 $\pm$ 9,1 godina) koji su primali antagoniste vitamina K. Medijana CHA2DS2-VASc skora bila je 3,0 (opseg 1–8), 22,8 % su započeli OAK u prethodnih 6 meseci, dok su ostali duže primali OAK. 43,5 % ispitanika je navelo da im smeta primena antagonista vitamina K, a najčešći razlozi za nezadovoljstvo su bili: neophodnost redovne kontrole INR-a (43,9 %), teškoće u realizaciji kontrole INR-a (24,5 %), ograničenja u ishrani (21,4 %) i pojava krvarenja (4,5 %). Prekid OAK je razmatralo 84,9 % svih bolesnika, a 25,0 % je smatralo da se jednako efikasno mogu lečiti aspirinom, ali da njihov lekar insistira na OAK. Tromboembolijski rizik je ocenjen kao nizak od strane 51,7 % učesnika, 36,1 % je smatralo da je njihov tromboembolijski rizik umeren, a 12,2 % ispitanika su ocenili svoj rizik kao povišen. Nije postojala korelacija između sopstvene ocene tromboembolijskog rizika i realnog rizika procenjenog CHA2DS2-VASc skorom (korelacioni koeficijent = 0,107, $P=0,153$). Za nove oralne antikoagulantne lekove (NOAK) je čulo samo 26,9 % ispitanika, ali se, uprkos tome, 79,2 % učesnika izjasnilo da bi radije nastavili terapiju primenom NOAK, nego antagonistima vitamina K.

ZAKLJUČAK: Skoro polovina ispitanika nije zadovoljna terapijom antagonistima vitamina K zbog teškoća povezanih sa primenom ovih lekova, a većina je spremna da prekine terapiju ili nastavi lečenje drugom vrstom leka. Neophodno je intenzivirati napore da se kod obolelih od AF poveća svest o važnosti kontinuiranog sprovođenja OAK. Veća zastupljenost NOAK mogla bi da doprinese dugotrajnoj compliance i poboljšanju osećaja zadovoljstva primenom terapijom.

Oral Anticoagulant Therapy In Patient With Rendu-Osler-Weber Syndrome, Atrial Fibrillation And Very High Cha2ds2-Vasc Score – The Risk With And The Risk Without It: Case Report

Zdravkovic Marija¹, Krotin Mirjana¹, Danica Popovic Lisulov¹, Mirna Zaja-Simic¹, Neda Stojkovic¹, Dragoslava Jovanovic², Sasa Hinic¹, Olivera Markovic¹, Branka Filipovic¹

¹University Hospital Medical Center Bezanijska kosa, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, ²University Hospital Medical Center Zemun, Zemun, Belgrade

Patient aged 72, first examination in our out-patient clinic, with history of atrial fibrillation for more than 3 years and previous ischaemic CVI 3 years ago, without previous oral anticoagulant therapy (OACT). History of diabetes mellitus for 10 years, currently on oral antidiabetics, with hypothyreosis on substitutional therapy, hypertensive. Rendu-Osler-Weber diases was diagnosed 5 years ago, although skin telangiectasia are present from the birth. There was no history of previous gastrointestinal bleeding. At the admission with the initial heart failure, CHA₂DS₂-VASc Score – 7. The patient presented with the normocytic sideropenic anemia (Hb 103 g/l, MCV 86, Fe 6,5 umol/l, TIBC 69,9 feritin 9. Upper endoscopy was done revealing multiple surface gastric erosions and the lower endoscopy revealed surface erosions in sigmoid colon. OACT was implemented with the Proton-Pump Inhibitor (PPI) in the therapeutic range of the INR 2-3. There were no further signs of the GI bleeding. Control upper endoscopy revealed no erosions and the control Hb, three weeks later, after PPI and iron supplementation was 111 g/l. Conclusion: Although patient with Rendu-Osler-Weber syndrome had a high bleeding risk on OACT, the necessary therapy was implemented without complications.

Zastupljenost hiperlipoproteinemije kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i visokim tromboembolijskim rizikom

Milan Zlatar¹, Dragan Matić¹, Branislava Zlatar², Marija Marjanović³, Dario Jelić¹, Milan Gajić⁴

¹Urgentni centar; Odeljenje urgentne kardiologije; Klinički centar Srbije; Beograd, ²Gradski zavod za javno zdravlje; Beograd, ³Klinika za kardiologiju; Centar za ispitivanje, dijagnostiku i lečenje arterijske hipertenzije; Klinički centar Srbije; Beograd, ⁴Institut za medicinsku statistiku i informatiku; Medicinski fakultet; Univerzitet u Beogradu

UVOD: Hiperlipoproteinemija predstavlja jedan od najvažnijih faktora rizika za neželjene kardiovaskularne događaje. Cilj naše studije bio je da se ispita učestalost hiperlipoproteinemije u populaciji bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i visokim tromboembolijskim rizikom.

METOD: U našoj studiji bilo je analizirano ukupno 229 bolesnika sa elektrokardiografski dokazanom atrijskom fibrilacijom i visokim tromboembolijskim rizikom koji su lečeni u prijemnoj kardiološkoj ambulanti Urgentnog centra u Beogradu, u periodu od januara 2009. do decembra 2012. Visok tromboembolijski rizik procenjen je kao ukupna vrednost CHADS₂ skora ≥ 2 . Hiperlipoproteinemija je procenjena prema vrednostima serumskog holesterola i triglicerida definisanih od strane Evropskog kardiološkog udruženja.

REZULTAT: U našoj studiji hiperlipoproteinemija je bila prisutna kod 86 bolesnika (37.5 %). Češće se javljala kod pacijenata koji su bili pušači (29.4 % prema 13.9 %; $p=0.004$), dijabetičara (43.5 % prema 23.6 %; $p=0.002$), osoba koje su imale dijagnostikovanu koronarnu arterijsku bolest (31.8 % prema 18.1 %; $p=0.017$) i preležan akutni infarkt miokarda (18.8 % prema 8.3 %; $p=0.019$), dok se ređe javljala kod starijih od 64 godine (71.8 % prema 88.9 %; $p=0.001$).

ZAKLJUČAK: Hiperlipoproteinemija se često javlja kao komorbiditet kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i udružena je sa pušenjem, dijabetesom, dokazanom koronarnom arterijskom bolešću i preležanim akutnim infarktom miokarda.

Procena adekvatnosti primene oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i visokim rizikom za nastanak tromboembolijskih komplikacija

Milan Zlatar¹, Dragan Matić¹, Branislava Zlatar², Marija Marjanović³, Dario Jelić¹, Milan Gajić⁴

¹Urgentni centar; Odeljenje urgentne kardiologije; Klinički centar Srbije; Beograd, ²Gradski zavod za javno zdravlje; Beograd, ³Klinika za kardiologiju; Centar za ispitivanje, dijagnostiku i lečenje arterijske hipertenzije; Klinički centar Srbije; Beograd, ⁴Institut za medicinsku statistiku i informatiku; Medicinski fakultet; Univerzitet u Beogradu

UVOD: Antikoagulantna terapija predstavlja kamen temeljac terapijskih mera za sprečavanje nastanka tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom. Posebno je važna njena primena kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i visokim tromboembolijskim rizikom. Cilj naše studije je bio da se ispita primena antikoagulantne terapije kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i visokim rizikom za nastanak tromboembolijskih komplikacija.

METOD: U našu studiju bilo je uključeno 229 bolesnika sa elektrokardiografski dokazanom atrijskom fibrilacijom koji su lečeni u prijemnoj kardiološkoj ambulanti Urgentnog centra u Beogradu u periodu od januara 2009. do decembra 2012. Procena tromboembolijskog rizika vršena je na osnovu CHADS2 skora. Pacijenti sa visokim tromboembolijskim rizikom imali su CHADS2 skor ≥ 2 .

REZULTATI: Od ukupno 229 bolesnika uključenih u našu studiju koji su imali dokazanu atrijsku fibrilaciju i visok tromboembolijski potencijal, antikoagulantna terapija bila je primenjena kod 100 bolesnika (43.7 %). Nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika koji su primali oralnu antikoagulantnu terapiju u odnosu na grupu bolesnika bez oralne antikoagulantne terapije kada su u pitanju demografske karakteristike pacijenata (starost i pol), kao i prisustvo drugih faktora rizika i komorbiditeta (pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, kongestivna srčana insuficijencija, prethodni šlog, hronična bubrežna insuficijencija i hipertireozna). Nađena je statistički značajna razlika u učestalosti između ove dve grupe bolesnika po pitanju dokazane koronarne arterijske bolesti (31.0 % prema 17.0 %; $p=0.013$), preležanog akutnog infarkta miokarda (18.0 % prema 7.8 %; $p=0.019$), kontrolnim pregledima od strane lekara specijalista interne medicine (61.0 % prema 21.7 %; $p=0.000$), kao i po zastupljenosti prateće antiagregacione terapije (16.0 % prema 69.0 %; $p=0.000$).

ZAKLJUČAK: Kod atrijske fibrilacije oralna antikoagulantna terapija se ne propisuje u velikom procentu slučajeva kako to nalažu važeće preporuke. Pacijenti koji su primali oralnu antikoagulantnu terapiju u značajno većoj meri imali su prisutnu koronarnu arterijsku bolest, preležan akutni infarkt miokarda, češće su kontrolisani od strane lekara specijalista interne medicine i u znatno manjoj meri su primali prateću antitrombotičnu terapiju.

Faktori koji utiču na kvalitet antikoagulantne terapije antagonistima vitamina K kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom

Savić J.¹, Vučković B.^{1,2}, Gnip S.¹, Čanak V.¹, Radović P.¹, Anučin Novaković S.¹, Šćekić M.¹, Filipov P.¹, Mitić G.^{1,2}

¹Odeljenje za trombozu, hemostazu i hematološku dijagnostiku, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

UVOD: Uprkos uvođenju u primenu novih oralnih direktnih inhibitora FIIa i FXa, antagonisti vitamina K (VKA) i dalje ostaju najčešće primenjivani antikoagulantni lekovi kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom (AF). Njihova efikasnost i bezbednost u velikoj meri koreliraju sa vremenom tokom kojeg je protrombinsko vreme unutar terapijskog opsega (TTR), kao merom kvaliteta kontrole antikoagulantne terapije.

CILJ: Utvrditi TTR i njegovu povezanost sa polom, starosnom dobi, indeksom telesne mase (BMI), učestalošću kontrola odnosa protrombinskog vremena (INR), brojem komorbiditeta i istovremenom primenom antitrombotične terapije.

METOD: Ispitivanjem je obuhvaćeno 523 bolesnika, 239 (45,7 %) žena i 284 (54,3 %) muškarca, sa AF koji koriste VKA, a koji su imali više od 6 kontrola INR-a u periodu januar 2012–avgust 2014. godine u ambulanti Odeljenja za trombozu, hemostazu i hematološku dijagnostiku Kliničkog centra Vojvodine. Ispitanici su grupisani u odnosu na pol, starost, BMI, učestalost kontrola, broj komorbiditeta (arterijska hipertenzija, dijabetes, srčana insuficijencija, jetrena i bubrežna oboljenja), kao i u odnosu na uporednu primenu antitrombotične terapije. Statistički značajna povezanost između ispitivanih faktora je utvrđivana primenom χ^2 testa nezavisnosti.

REZULTATI: Prosečan TTR u ispitivanoj grupi je iznosio 34,24 %. Statistički značajno više vrednosti TTR su uočene kod žena u odnosu na muškarce, u grupi bolesnika starosti 70–79 godina u odnosu na ostale starosne grupe, u grupi pacijenata sa BMI vrednostima 25–30, kao i kod bolesnika bez pratećih komorbiditeta, i onih koji nisu uzimali antitrombotične lekove. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne povezanosti između TTR-a i učestalosti kontrola INR.

ZAKLJUČAK: Dobijene vrednosti TTR-a u ispitivanoj grupi bolesnika su značajno ispod nivoa koji obezbeđuje adekvatnu zaštitu od tromboembolijskih komplikacija. Statistički značajna povezanost viših vrednosti TTR-a je uočena kod bolesnika ženskog pola, bolesnika starosne dobi 70–79 godina, BMI 25–30, odsustvom komorbiditeta, kao i bolesnika lečenih samo VKA. Učestalost INR kontrola nije bila statistički značajno povezana sa TTR-om.

Potenciranje antikoagulantnog efekta farina amiodaronom – prikaz slučaja

S. Lazić¹, M. Šipić¹, B. Lazić², S. Ogarević³

¹Medicinski fakultet Priština – Kosovska Mitrovica, Interna klinika, Srbija, ²Medicinski fakultet Priština – Kosovska Mitrovica, Hirurška klinika, Srbija, ³KBC Priština – Gračanica, Interna klinika, Srbija

UVOD: Prevencija moždanog udara adekvatnom trombopofilaksom ima centralnu ulogu u terapiji atrijalne fibrilacije. Optimizovanje trombopofilakse zahteva pažljivu procenu CHA₂DS₂VASc i HAS – BLED scorova, uz oprez zbog moguće interakcije Farina sa brojnim lekovima.

CILJ: Upozoriti na mogućnost fatalnih hemoragijskih komplikacija uz visok INR kod istovremene primene Farina i Amiodarona.

PRIKAZ SLUČAJA: Žena starosti 63 godine hospitalizovana je zbog izraženog krvarenja iz nosa, brojnih krvarenja po koži, krvavog iskašljaja i sveže krvi u stolici. Tegobe datiraju unazad 15 dana, a unazad 2 meseca je bez kontrole INR-a koristila po 1 tabletu farina dnevno (živi sama u jednoj od kosovskih enklava). Leči se od permanentne apsolutne aritmije, arterijske hipertenzije, diabetes mellitusa, pre 4 godine preležala je ishemijski moždani udar. Tri meseca unazad zbog tachy-brady forme apsolutne aritmije implantiran je trajni antibradikardni pejsmejker sistem, a zbog epizoda ventrikularne tahikardije ordiniran je antiaritmik amiodaron. CHA₂DS₂VASc scorom tromboembolijski rizik je ocenjen sa 5, što apsolutno opravdava primenu antikoagulantnog leka farina, a rizik od velikih krvarenja procenjen HAS – BLED scorom ocenjen je zbirom 2. Pri prijemu Er 4,0 x 10¹²/L, kreatinin 59 mmol/L, glycemia 7,4 mmol/L, ukupni proteini 74 g/L, albumini 44 g/L, AST 15 U/L, ALT 19 U/L, vreme krvarenja 1 minut i 30 sec, aPTT 30 sec, INR 9. Primenom sveže smrznute plazme i redukcijom doze farina optimizovan je INR.

ZAKLJUČAK: Potenciranje antikoagulantnog odgovora u našem slučaju je rezultat istovremene administracije amiodarona i farina. Amiodaron je redukovao klirens farina i elevirao INR. Narušeni terapijski indeks potencirao je hemoragijske komplikacije. Korekcija doze Farina obično je dovoljna za postizanje optimalnog terapijskog indeksa izraženog INR-om. U konkretnom slučaju treba razmotriti primenu „nove OAT“.

Nedovoljna profilaksa tromboembolizma kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i amputacijom donjeg ekstremiteta vaskularne etiologije

S. Ralević¹, J. Peruničić², B. Vidaković Maksimović¹, T. Blagojević¹, B. Gavrilović¹, B. Grujić¹

¹Specijalna bolnica za rehabilitaciju i ortopedsku protetiku, Beograd, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinički centar Srbije

UVOD: Atrijalna fibrilacija je najčešća dugotrajna aritmija i nosi visok rizik od tromboembolizmom izazvanog moždanog udara, kao i drugih tromboembolijskih komplikacija. Sama vaskularna bolest je nezavisni faktor rizika za moždani udar u pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Zbog toga je u lečenju ovih pacijenata od velike važnosti trombopofilaksa oralnim antikoagulantnim lekovima.

METOD: U istraživanje je uključeno 177 konsekutivnih pacijenata sa amputacijom donjeg ekstremiteta vaskularne etiologije primljenih na rehabilitaciju u Specijalnu bolnicu za rehabilitaciju i ortopedsku protetiku u Beogradu od 01. 01. 2013. do 31. 12. 2013. godine. Kriterijum za uključivanje u istraživanje je bila perzistentna ili permanentna atrijalna fibrilacija nevalvularne etiologije. Prema preporukama za atrijalnu fibrilaciju Evropskog udruženja kardiologa za prevenciju tromboembolizma kod svih pacijenata je izračunat CHA₂DS₂-VASc skor i HAS-BLED skor.

REZULTATI: Prosečna starost pacijenata sa amputacijom donjeg ekstremiteta (ADE) vaskularne etiologije je bila 67,92±10,14 godina. Od 177 pacijenata, 115 (65 %) je imalo natkolenu amputaciju, a 133 (75,1 %) su bili muškarci. Atrijalna fibrilacija (AF) je bila prisutna kod 25 pacijenata (14,1%): 16 muškaraca (9,04 %) i 9 žena (5,07 %). Pacijenti sa ADE koji su imali atrijalnu fibrilaciju (AF) su bili značajno stariji (76,92±5,81 godina vs 66,44±9,94 godina; t= 5,121; DF = 175; p<0,05) u odnosu na pacijente bez AF i češće su imali srčanu insuficijenciju (52 % vs 11,26 %, p = 0,00). Trombopofilaksu oralnim antikoagulantnim lekovima je dobijalo samo 13 pacijenata (52 %). Pacijenti sa ADE i AF koji nisu dobijali trombopofilaksu nisu se statistički značajno razlikovali po vrednostima CHA₂DS₂-VASc skora (5,18±1,72 vs 5,64±1,65; p = 0,502) i HAS-BLED skora (3,27±0,47 vs 3,75±1,06; p = 0,182) u odnosu na one koji su dobijali trombopofilaksu.

ZAKLJUČAK: Uprkos poznatom riziku od tromboembolijskih komplikacija, trombopofilaksu dobija samo 52 % pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i amputacijom donjeg ekstremiteta vaskularne etiologije. Razlozi su verovatno brojni i potrebna su dalja istraživanja kako bi se uticalo na povećanje broja pacijenata koji dobijaju trombopofilaksu.

CONCIERGE Guiding Excellence™
GUIDING CATHETER

THE BAR HAS BEEN RAISED

MERTMEDICAL

ASAP LP
ASAP

ASPIRATION CATHETERS AND KITS

Your Options for
Effective and Quick
Clot Aspiration



**WHEN PRECISE
PLACEMENT
IS CRITICAL**



stialPRO®
Stent Positioning System

ANGIOGRAFSKI SET

**DA LI STE SVE
PRIPREMILI?**



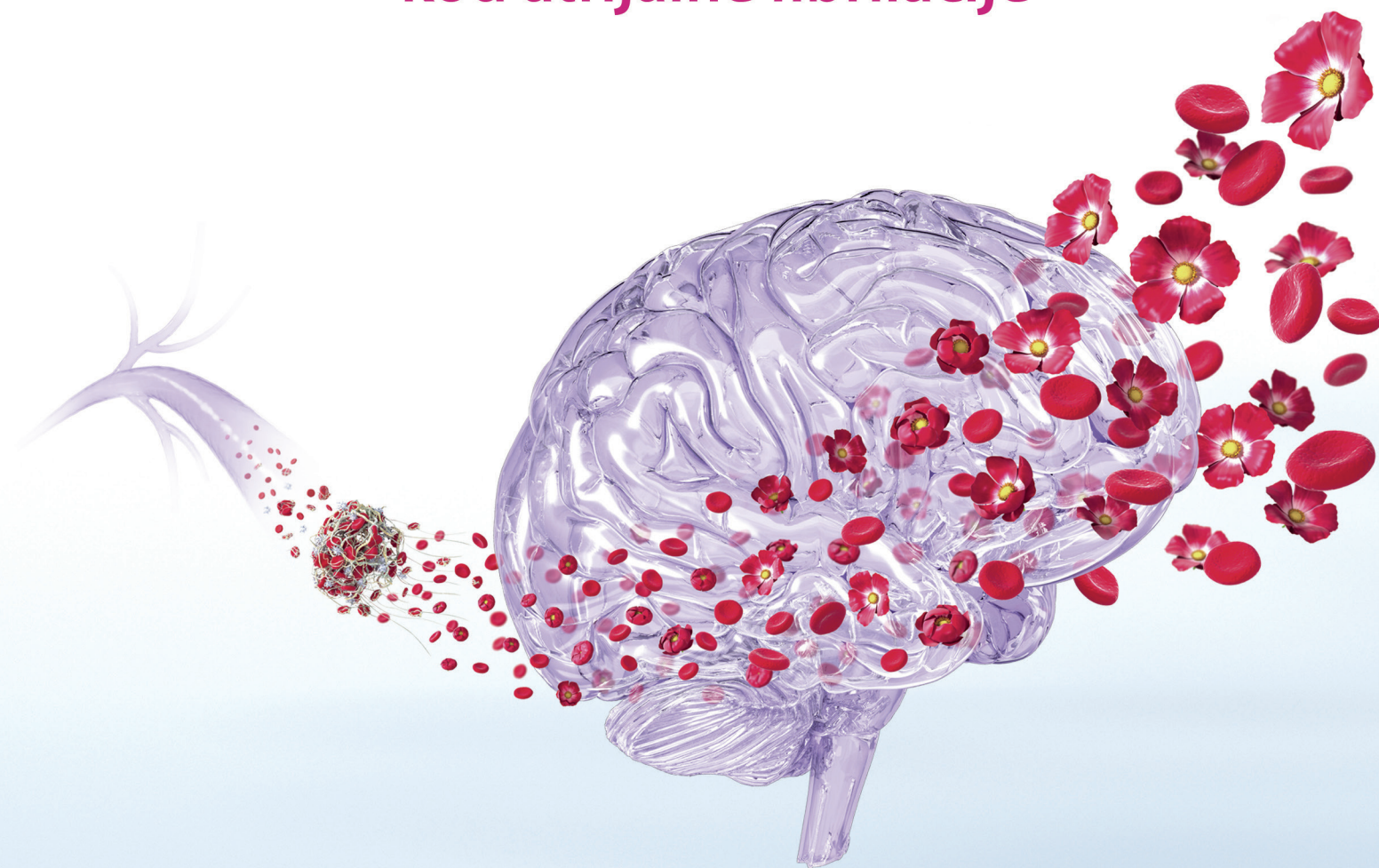
Ekskluzivni zastupnik za Srbiju:
APTUS Beograd
Tel.011/ 79 43 741, 79 43 742
aptus@vektor.net



Bayer HealthCare

Xarelto®: efikasna zaštita 1 x DNEVNO

U prevenciji moždanog udara kod atrijalne fibrilacije



 **Xarelto®**
rivaroxaban

Samo za stručnu javnost

Način izdavanja leka: lek se može izdavati samo uz lekarski recept.

Broj i datum dozvole: Xarelto®, film tablete, 14x(15mg): 515-01-8741-11-001 od 18.04.2013., Xarelto®, film tablete, 14x(20mg): 515-01-8742-11-001 od 18.04.2013., Xarelto®, film tablete, 28x(15mg): 515-01-3983-12-001 od 18.04.2013., Xarelto®, film tablete, 28x(20mg): 515-01-3985-12-001 od 18.04.2013. Xarelto®, film tablete, 42x(15mg): 515-01-3984-12-001 od 18.04.2013.

Nosilac dozvole: Bayer d.o.o. Omladinskih brigada 88b, 11070 Beograd