



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

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

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

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

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

Ključne reči atrijska fibrilacija, novi antikoagulantni lekovi, farmakologija

Uvod

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

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

Tabela 1. Farmakološke karakteristike novih oralnih antikoagulantnih lekova

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

Prilagođeno iz 7,13,16,22,30,34

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

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

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

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

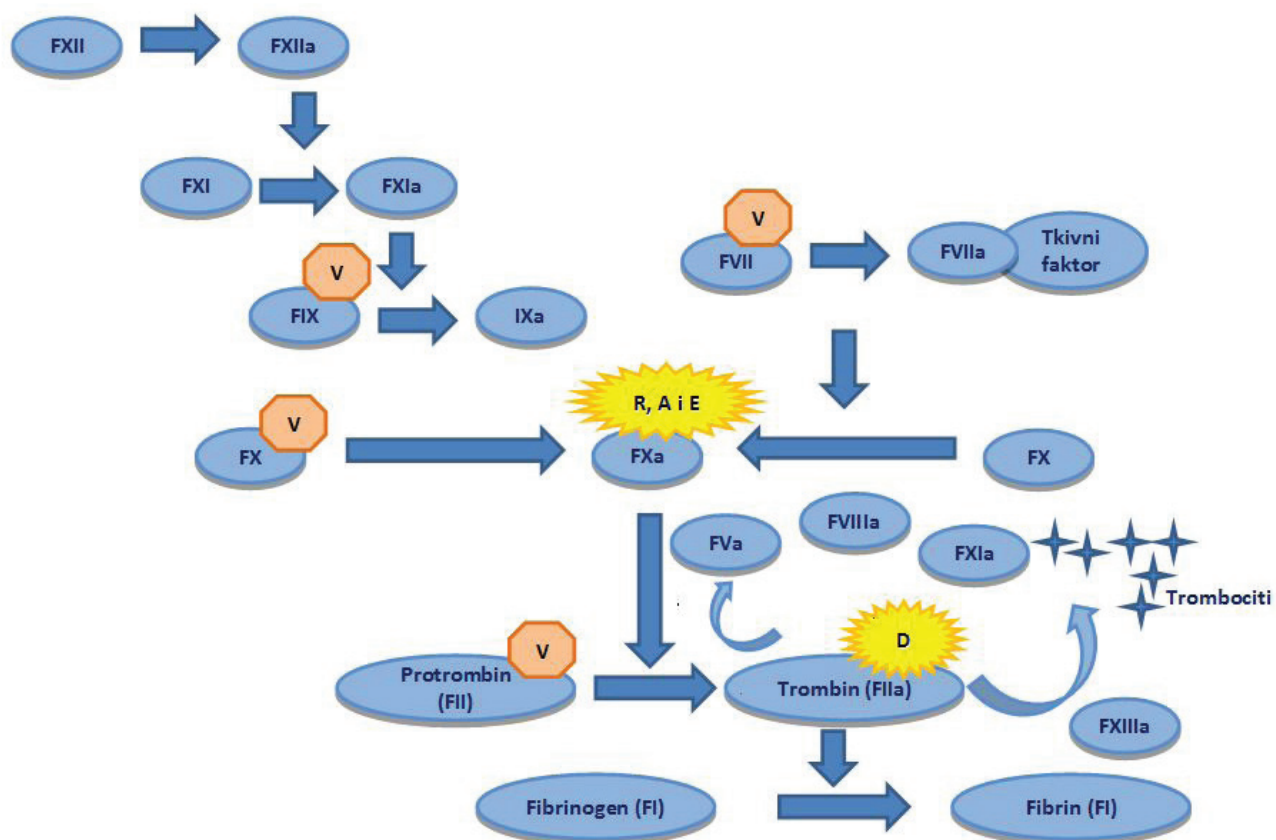
Tabela 2. Interakcije novih oralnih antikoagulantnih lekova

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

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

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

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



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

Dabigatran

Farmakokinetičke osobine i interakcije sa drugim lekovima

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

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

želudačnog sadržaja, pa se dabigatran-eteksilat nalazi u gel kapsulama sa tartaratnom kiselinom koja stabilizuje resorpciju, ali može da izazove dispepsiju (Tabela 1)¹². Srećom, primena antacida, H₂ antagonista i inhibitora protonске pumpe ne utiče značajnije na bioraspoloživost dabigatrana^{13,14}. Uzimanje dabigatrana sa hranom ne smanjuje 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 tromboplastinsko vreme (aPTT) i protrombinsko vreme (PT), a u daljem toku pratiti CrCl

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

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

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

Farmakodinamske osobine i procena antikoagulantnog efekta

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

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

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

Rivaroksaban

Farmakokinetičke osobine i interakcije sa drugim lekovima

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

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

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

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

Farmakodinamske osobine i procena antikoagulantnog efekta

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

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

Apiksaban

Farmakokinetske osobine i interakcije sa drugim lekovima

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

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

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

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

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

Farmakodinamske osobine i procena antikoagulantnog efekta

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

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

Edoksaban

Farmakokinetske osobine i interakcije sa drugim lekovima

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

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

Farmakodinamske osobine i procena antikoagulantnog efekta

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

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

Zaključak

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

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

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

Literatura

1. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949-953.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
3. Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM. Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis* 2011;32:370-82.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
5. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77.
6. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation. A systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
7. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
8. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:581-592
9. Turpie A. Oral, direct factor Xa inhibitors in the development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238-1247.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151
11. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa® (dabigatran-etexilat) Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf. Accessed August 2014.
12. Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1885-9.
13. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-99.
14. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
15. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. 2011;123:1436-50.
16. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
17. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
18. Huel NH, Nar H, Pripke H, et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002;45:1757-66.
19. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
20. The Executive Steering Committee, on behalf of the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340-347.
21. Bayer Pharma AG. Xarelto® (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed August 2014
22. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873-880.
23. Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1056-64.
24. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
25. Gerotziapas GT, Elalamy I, Depasse F, et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 2007;5:886-8.
26. Walenga JM, Hoppensteadt D, Iqbal O, et al. The oral, direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 does not cross-react with anti-heparin/PF4 (heparin-induced thrombocytopenia) antibodies. *Blood* 2005;106:Abstract 1883
27. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit* 2010;32:673-9.
28. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for Reduction In Stroke and Other thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331-339.
29. Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG. Eliquis® (apixaban) Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed August 2014
30. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):1-22.
31. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74-81.
32. Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008;6:820-9.
33. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
34. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-53.
35. Furugohri T, Isobe K, Honda Y, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost* 2008;6:1542-9.
36. Potpara TS, Lip GY. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:115-29.
37. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128:237-43.