

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

Marija M. Polovina<sup>1,2</sup>, Tatjana S. Potpara<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, <sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## Sažetak

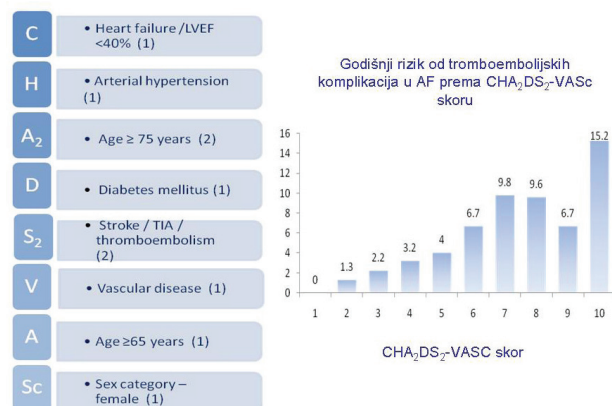
Prevencija arterijskog tromboembolizma je jedan od osnovnih principa lečenja AF. Aspirin i drugi antitrombotični lekovi imaju skroman učinak u tromboprolaksi AF, bez značajnijeg sniženje rizika od krvarenja. Antagonisti vitamina K su vrlo efikasni u sniženju rizika od tromboembolijskih komplikacija, 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 tromboprolaksu 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 postuju 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 revizorski rad posvećen je pregledu rezultata kliničkih istraživanja koja su ispitala efikasnost različitih vidova farmakološke tromboprolakse 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 puta<sup>1</sup>. Međutim, na individualni rizik snažno utiču i drugi činioci, među kojima su najvažniji: starenje organizma (starost  $\geq 65$  godina, a naročito  $\geq 75$  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  $\leq 65$  godina koje imaju „lone“ AF)<sup>2</sup>. Ovi faktori su objedinjeni u CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc shemi (Slika 1) za stratifikaciju individualnog rizika od tromboembolizma, koji kumulativno raste sa povećanjem broja prisutnih faktora rizika<sup>2,3</sup>. Primenom ove sheme mogu da se identifikuju ne samo bolesnici sa umerenim i visokim rizikom, već i oboleli kod kojih je tromboembolijski rizik nizak (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0) i ne zahteva primenu bilo kog vida antitrombotičke terapije (osim u posebnim situacijama kao što je priprema za DC kardioverziju ili



**Slika 1.** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc skor za procenu tromboembolijskog rizika obolelih od atrijalne fibrilacije

lečenje kateter-ablacijom), jer se ne postiže ukupna klinička korist (tj. potencijalni rizici antitrombotičke terapije prevazilaze terapijsku korist)<sup>4</sup>. Za razliku od retkih bolesnika sa AF kod kojih nisu ispoljeni dodatni faktori rizika (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 trombopofilaksi 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	<b>2900</b>	<b>NA</b>	<b>64 (95 % CI 49-74)</b>	

Modifikovano iz reference 13

INR – (International Normalized Ratio) internacionalni normalizovani odnos protrombinskih vremena; BATAF – 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 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥1) kod većine obolelih opravdava primenu antikoagulantne terapije, jer terapijska korist u prevenciji tromboembolijskih komplikacija premašuje potencijalne rizike<sup>3,4</sup>. Važno je napomenuti da tromboembolijski rizik u AF ne zavisi od kliničkog oblika aritmije (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna AF)<sup>5</sup>, 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 tromboze<sup>6</sup>.

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 trombopofilaksa 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<sup>3,7</sup>. 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 trombopofilakse (npr. transkatetersko plasiranje okludera u aurikulu leve pretkomore srca)<sup>3</sup>. Donedavno je jedini dostupan 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 trombopofilakse u kliničkoj praksi<sup>3</sup>. 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, postuju 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 aspirinom<sup>8</sup>, tako i u poređenju sa varfarinom<sup>9-12</sup>.

Ovaj revijalni rad posvećen je pregledu rezultata kliničkih istraživanja koja su ispitala efikasnost različitih vidova farmakološke trombopofilakse u AF, sa posebnim osvrtom na efikasnost novih oralnih antikoagulantnih lekova (dabigatrana, rivaroksabana, apiksabana i edoksabana) 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 %) (Tabela1). 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 placebo<sup>13</sup>. 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 %)<sup>13</sup>.

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 tromboprofilaksi u atrijalnoj fibrilaciji

Studija	Br. pacijenata	Doza aspirina (mg/dan)	Snižnje 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 atrijalnoj 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ starost ≥80 godina,</li> <li>▪ telesna masa ≤60 kg</li> <li>▪ serumski kreatinin &gt;1,5 mg/dL (133μmol/L)</li> </ul>	Apixaban 5 mg dva puta dnevno (2.5 mg 2 puta dnevno ako su ispunjena 2 od 3 uslova: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ starost ≥80 godina,</li> <li>▪ telesna masa ≤60 kg</li> <li>▪ serumski kreatinin &gt;1,5 mg/dL (133μmol/L)</li> </ul>	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: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CrCl 30-50 mL/min,</li> <li>▪ telesna masa ≤60 kg,</li> <li>▪ primena verapamila, kinidina ili dronedarona</li> </ul>
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; CHADS<sub>2</sub> 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	D150	Varfarin	D110 vs. varfarin		D150 vs. varfarin	
	(N = 6015)	(N = 6076)	(N=6022)	RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
	% godišnje	% godišnje	% godišnje				
<b>PRIMARNI CILJ</b>							
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
<b>SEKUNDARNI CILJEVI</b>							
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 placebo<sup>13</sup>. Ove rezultate treba tumačiti sa oprezom imajući u vidu da je statistička analiza u velikoj meri pod uticajem pozitivnih rezultata jedne od studija<sup>15</sup> koja ima izvesna metodološka ograničenja, uključujući i prerani završetak studije. Pored toga, efikasana trombopofilaksa se postiže tek dozom aspirina od 325 mg/dan, dok manje doze nisu efikasnije od placeba<sup>14</sup>. 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 placebo<sup>16</sup>.

Konačno, direktnim poređenjem varfarina sa aspirinom<sup>17</sup> i sa kombinacijom aspirina i klopidogrela<sup>18</sup>, 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 aspirin<sup>17</sup>, odnosno za 44 % u odnosu na kombinaciju aspirina i klopidogrela<sup>18</sup>. U obe studije ukupni rizik od krvarenja tokom primene varfarina nije bio značajno povišen u odnosu na antitrombotične lekove<sup>17,18</sup>, ali je registrovan porast rizika od intrakranijalnih hemoragija u toku terapije varfarinom u odnosu na kombinaciju aspirina i klopidogrela<sup>18</sup>.

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 K<sup>19</sup>, što se neretko teško postiže, dok značajne varijacije INR-a predisponiraju pojavu tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija<sup>20</sup>.

### 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 AF<sup>9</sup>. 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 manifesna 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 %<sup>9</sup> (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)<sup>9</sup>. 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)<sup>9</sup>. Veća učestalost infarkta miokarda sa dabigatranom u odnosu na varfarin pokazana je i u meta-analizi koja je uključila studije prevencije venskog tromboembolizma<sup>21</sup>, a slični rezultati su zabeleženi i kada su analizirani drugi direktni inhibitori trombina (ksimelagatran i AZD0837)<sup>23</sup>. 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 ruptur aterosklerotskog plaka gde postoji vrlo visoka koncentracija aktivnog trombina i gde se prednost varfarina (i drugih antagonista vitamina K) ogleda kroz sistemsko sniženje koncentracije trombina<sup>23</sup>. 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 varfarin<sup>9</sup>. 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,  $P < 0,0001$ )<sup>24</sup>. 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 udara<sup>24</sup>. Slično tome, pokazana je konzistentnost sa rezultatima glavne studije i kada su obavljene analize podgrupa zavisno od kvaliteta regulacije INR-a tokom studije<sup>25</sup>, prethodnog iskustva bolesnika sa antikoagulantnom terapijom<sup>26</sup>, kao i kod starijih bolesnika ( $\geq 75$  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 varfarin<sup>27</sup>, 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 bolesnika<sup>27</sup>. Pokazano je i da se dabigatran može primeniti kao alternativa varfarinu u pripremi za DC kardioverziju AF<sup>28</sup>.

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 AF<sup>29</sup>. 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; 05 % CI, 0,82 do 1,00) i D110 (HR, 0,92; 95 % CI, 0,82 do 1,02) u odnosu na varfarin (Tabela 4)<sup>9</sup>, a u RELY-ABLE studiji pokazano je da nema značajne razlike u ukupnoj kliničkoj koristi kada se uporede manja i veća doza dabigatrana<sup>29</sup>.

### 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) studiji<sup>10</sup>. 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 ejakcionu frakciju leve komore  $\leq 35$  %, arterijsku hipertenziju, dijabetes melitus ili starost  $\geq 75$  godina (tj. CHADS2 score  $\geq 2$ ). 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	
				Ne-inferiornost	Superiornost
	Broj događaja na 100 pacijent godina	Broj događaja na 100 pacijent godina			
<b>PRIMARNI CILJ</b>					
<b>Moždani udar ili sistemski embolizam</b>					
▪ 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
<b>Moždani udar</b>					
▪ 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	
<b>Sistemski embolizam</b>					
	0,04	0,19	0,23 (0,09-0,61)	0,003	
<b>SEKUNDARNI CILJEVI</b>					
<b>Moždani udar, sistemski embolizam i vaskularni mortalitet</b>					
	3,11	3,63	0,86 (0,74-0,99)	0,034	
<b>Moždani udar, sistemski embolizam, vaskularni mortalitet i infarkt miokarda</b>					
	3,91	4,62	0,85 (0,74-0,96)	0,010	
<b>Infarkt miokarda</b>					
	0,91	1,12	0,81 (0,63-1,06)	0,121	
<b>Ukupni mortalitet</b>					
	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)<sup>10</sup>. 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)<sup>10</sup>. 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 lekovima<sup>10</sup>.

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)<sup>30</sup>. 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 populacije<sup>31</sup>. 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) % godišnje	Aspirin (N = 2791) % godišnje	Hazard ratio (95%CI)	P
<b>PRIMARNI CILJ</b>				
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
<b>SKUNDARNI CILJEVI</b>				
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 AF<sup>31</sup>.

### 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 INR<sup>8</sup>. 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 razloga<sup>8</sup>. 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)<sup>8</sup>.

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)<sup>8</sup>. 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)<sup>8</sup>.

**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		
<b>PRIMARNI CILJ</b>				
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
<b>SEKUNDARNI CILJEVI</b>				
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, infarct 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)<sup>33</sup>. 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)<sup>34</sup>.

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)<sup>11</sup>. 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)<sup>11</sup>.

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)<sup>11</sup>. 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)<sup>11</sup>.

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 tromboembolizma<sup>35</sup>. 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
<b>PRIMARNI CILJ</b>							
<b>Moždani udar ili sistemski embolizam</b>							
▪ 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
<b>Moždani udar</b>	1,69	1,49	1,9	0,88 (0,75–1,03)	0,11	1,13 (0,97–1,31)	0,12
<b>Hemoragijski</b>	0,47	0,26	0,16	0,54 (0,38–0,77)	<0,001	0,33 (0,22–0,50)	<0,001
<b>Ishemijski</b>	1,25	1,25	1,77	1,00 (0,83–1,19)	0,97	1,41 (1,19–1,67)	<0,001
<b>Bez trajnih posledica</b>	1,01	0,81	1,13	0,80 (0,65–0,99)	0,044	1,12 (0,92–1,36)	0,26
<b>Sa smrtnim ishodom ili trajnim invaliditetom</b>	0,71	0,69	0,80	0,97 (0,76–1,23)	0,81	1,11 (0,89–1,40)	0,36
<b>Sa smrtnim ishodom</b>	0,45	0,42	0,38	0,92 (0,68–1,25)	0,61	0,84 (0,61–1,15)	0,27
<b>Sistemski embolizam</b>	0,12	0,08	0,15	0,65 (0,34–1,24)	0,19	1,24 (0,72–2,15)	0,43
<b>SEKUNDARNI CILJEVI</b>							
<b>Moždani udar, sistemski embolizam, ili kardiovaskularni mortalitet</b>	4,43	3,85	4,23	0,87 (0,78–0,96)	0,005	0,95 (0,86–1,05)	0,32
<b>Glavni nepovoljni kardiovaskularni događaji</b>	4,98	4,41	4,90	0,88 (0,81–0,97)	0,01	0,98 (0,90–1,08)	0,69
<b>Moždani udar, sistemski embolizam ili mortalitet</b>	5,57	5,01	5,23	0,90 (0,82–0,98)	0,02	0,94 (0,86–1,02)	0,13
<b>OSTALI CILJEVI</b>							
<b>Mortalitet ili intrakranijalno krvarenje</b>	4,88	4,27	4,03	0,87 (0,79–0,96)	0,004	0,82 (0,75–0,90)	<0,001
<b>Mortalitet ili moždani udar sa invaliditetom</b>	4,61	4,27	4,15	0,92 (0,83–1,01)	0,08	0,90 (0,81–0,99)	0,02
<b>Mortalitet</b>							
▪ <b>Ukupni</b>	4,35	3,99	3,80	0,92 (0,83–1,01)	0,08	0,87 (0,79–0,96)	0,006
▪ <b>Kardiovaskularni</b>	3,17	2,74	2,71	0,86 (0,77–0,97)	0,013	0,85 (0,76–0,96)	0,008
<b>Infarkt miokarda</b>	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 apiksabana<sup>36</sup>. Dalje subanalize ARISTOTLE studije su pokazale da na efikasnost i bezbednost apiksabana ne utiče starost bolesnika (uključujući pacijente starije od 80 godina)<sup>37</sup>, prisustvo koronane bolesti<sup>38</sup>, konkomitantna terapija aspirinom<sup>39</sup>, kvalitet regulacije INR-a<sup>40</sup>, klinički oblik AF (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna AF)<sup>41</sup> ili prisustvo srčane insuficijencije (sa ili bez redukovane sistolne funkcije leve komore)<sup>42</sup>. Apiksaban se može smatrati efikasnom i bezbednom alternativom varfarinu za pripremu bolesnika za elektivnu DC kardioverziju AF<sup>43</sup>.

### 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  $\geq 2$  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 edoksabana<sup>12</sup>. 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 terapija<sup>12</sup>. 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)<sup>12</sup>. 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 trudnoće<sup>12</sup>. 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)<sup>12</sup>.

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)<sup>12</sup>. 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 varfarin<sup>12</sup>.

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 događaja<sup>44</sup>.

## Zaključak

Prevencija arterijskog tromboembolizma je jedan od osnovnih principa lečenja AF. Aspirin i drugi antitrombocitni lekovi u trombopofilaksi 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<sup>8,13,14</sup>. 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)<sup>13</sup>. Međutim, lečenje antagonistima vitamina K ima brojna ograničenja koja uslovljavaju nedovoljnu primenu i suboptimalnu trombopofilaksu 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 trombopofilaksi 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 lekovima<sup>9</sup>.

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<sup>9,29</sup>.

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 varfarinom<sup>10</sup>.

Apiksaban je u prevenciji moždanog udara ili sistemskog embolizma superiorniji kako od aspirina, tako i od varfarina<sup>8,11</sup>. 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 varfarinom<sup>11</sup>. 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<sup>8,11</sup>.

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 mortaliteta<sup>12</sup>.

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 mortalitet<sup>12</sup>.

Efikasnost i bezbenost novih oralnih antikoagulantnih lekova nije ispitana kod bolesnika sa težim stepenom oštećenja srčanih zalistaka, uznapredovalom 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 zaliscima<sup>45</sup>.

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, Nieuwlaat 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, Tuttolomondo 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 antagonist 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<sup>1,3</sup>, Tatjana S. Potpara<sup>1,3</sup>, Milica S. Prostran<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Belgrade, Serbia; <sup>3</sup>Faculty 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