

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOVI U PROFILAKSI I TERAPIJI TROMBOEMBOLIJSKIH BOLESTI

Milan Tomić¹, Aleksandra Novaković², Predrag Milojević^{3,4}, Dragoslav Nenezić^{3,4}, Ivan Stojanović^{3,4}, Predrag Gajin^{3,4}

¹Klinički centar Srbije, Beograd

²Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

³Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DIRECT ORAL ANTICOAGULANT DRUGS IN THE PROPHYLAXIS AND THERAPY OF THROMBOEMBOLIC DISEASES

Milan Tomić¹, Aleksandra Novaković², Predrag Milojević^{3,4}, Dragoslav Nenezić^{3,4}, Ivan Stojanović^{3,4}, Predrag Gajin^{3,4}

¹Clinic Center of Serbia, Belgrade, Serbia

²Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Serbia

³Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia

⁴Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Više od 50 godina, antagonisti vitamina K bili su jedini dostupni oralni antikoagulantni lekovi. S obzirom na to da njihova primena podrazumeva brojna ograničenja, bilo je neophodno razviti i uvesti u kliničku praksu nove oralne antikoagulantne lekove. Ovi lekovi imaju brojne prednosti u poređenju s antagonistima vitamina K, koje uključuju brz početak i prestanak dejstva, mali broj interakcija s drugim lekovima i hranom, pojednostavljen način doziranja, kao i predvidivu farmakokinetiku, čime se eliminiše potreba za svakodnevnim laboratorijskim praćenjem. Osim toga, novi oralni antikoagulantni lekovi deluju selektivno samo na jedan faktor koagulacije. Trenutno su odobreni za upotrebu direktni inhibitor trombina, dabigatran eteksilat, kao i direktni inhibitori faktora Xa, rivaroksaban, edoksaban i apiksaban. Dabigatran eteksilat i apiksaban odobreni su za primarnu prevenciju venske tromboembolije kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu totalne zamene kuka ili kolena, dok je za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, pored navedenih antikoagulantnih lekova, odobren i edoksaban. Za terapiju i prevenciju rekurentne duboke venske tromboze odobreni su dabigatran eteksilat, rivaroksaban i edoksaban. Osim toga, rivaroksaban je odobren i za sekundarnu prevenciju aterotrombotičkih događaja nakon akutnog koronarnog sindroma.

Cljučne reči: antikoagulansi; trombin; faktor Xa; faktor IXa; tromboza.

UVOD

Tromboza, kao patološki proces intravaskularnog zgrušavanja krvi u odsustvu krvarenja može se javiti u venskoj ili arterijskoj cirkulaciji. Pojačano neželjeno zgrušavanje krvi može izazvati i emboliju, a takva stanja se zajednički nazivaju tromboembolijska stanja. Tromboza predstavlja jedan od značajnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta kod različitih populacija

ABSTRACT

More than 50 years ago, vitamin K antagonists were the only available oral anticoagulants. Since their application involves a number of limitations, it was necessary to develop new oral anticoagulant drugs and introduce them into clinical practice. These drugs have many advantages over vitamin K antagonists, including rapid onset/offset, a small number of interactions with other drugs and food, simplified dosing and predictable pharmacokinetics, eliminating the need for daily laboratory monitoring. In addition, new oral anticoagulant drugs act selectively on a single coagulation factor. Currently, the following drugs are approved for use: direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. Dabigatran etexilate and apixaban are approved for the primary prevention of venous thromboembolism in adult patients undergoing elective surgery of total hip or knee replacement, while in addition to these anticoagulants edoxaban is approved for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation. For the treatment and prevention of recurrent deep vein thrombosis dabigatran etexilate, rivaroxaban and edoxaban are approved. In addition, rivaroxaban is approved for the secondary prevention of atherothrombotic events in patients with acute coronary syndrome.

Key words: anticoagulants; thrombin; factor Xa; factor IXa; thrombosis.

pacijenata. Svake godine oko 795.000 osoba doživi novi ili ponovljeni moždani udar. Godišnje se otkrije više od 200.000 novih slučajeva venskog tromboembolizma; pri čemu 30% ljudi umre u toku 30 dana od postavljanja dijagnoze, a jedna petina doživi iznenadnu smrt usled plućne embolije (1).

Antikoagulantni lekovi su delotvorni u prevenciji i lečenju tromboze i tromboembolijskih komplikacija. Više od 50 godina antagonisti vitamina K predstavljali su jedine oralne antikoagulanse u kliničkoj praksi. Iako su

brojne kliničke studije potvrdile njihovu efikasnost, dobro je poznato da antagonisti vitamina K poseduju brojne nedostatke kao što su: spor početak i prestanak delovanja, mala terapijska širina, prilagođavanje doziranja i brojne interakcije sa hranom i drugim lekovima. Novi oralni antikoagulantni lekovi (NOAK) selektivni su za jedan, specifični faktor koagulacije, trombin (dabigatran

eteksilat) ili faktor Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Za razliku od antagonista vitamina K, imaju brz početak dejstva i relativno veliku terapijsku širinu, ne zahtevaju laboratorijsku kontrolu protrombinskog vremena (PT) i retko stupaju u interakcije sa hranom i lekovima (tabela 1) (2). Cilj našeg rada je da napravimo pregled NOAK u profilaksi i terapiji tromboembolijskih

Tabela 1. Usporedni prikaz osobina varfarina i NOAK (prema ref. 2–4, 16, 44–45, 51, 52).

	Varfarin	Novi oralni antikoagulansi
T (max)	72–96 h	1–4 h
T _{1/2}	40 h	7–15 h
Doziranje	Individualno i u zavisnosti od vrednosti INR-a	Fiksno (jedanput ili dvaput dnevno)
Interakcije sa hranom	Da	Ne
Interakcije sa lekovima	Brojne (posredovane enzimima CYP 2C9, 3A4 i 1A2)	Manja verovatnoća za stupanje u interakcije (preko enzima CYP 3A4)
Rutinsko laboratorijsko praćenje	Da	Ne
Trajanje efekta razređivanja krvi	Dugo	Kratko
Dostupnost reverzibilnog agensa	Da	Idarucizumab je specifičan antidot za dabigatran, ostali NOAK nemaju reverzibilne agense
Cena Odnos cene leka i efikasnosti	Zavisi od kvaliteta antikoagulantne terapije varfarinom i praćenja INR-a	Povoljan odnos

T (max) – vreme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije leka u plazmi,
(T_{1/2}) – poluvreme eliminacije, INR – internacionalni normalizovani odnos.

Tabela 2. Pregled odobrenih indikacija za primenu NOAK (prema ref. 7–11, 18, 21–23, 30–32, 34, 37–38, 42).

Indikacije					
Naziv leka	Prevenција DVT nakon elektivne operacije kolena ili kuka	Prevenција moždanog udara kod nevalvularne AF	Terapija i sekundarna prevenција VTE		Sekundarna prevenција aterotrombotičkih događaja nakon AKS
			DVT	PE	
Apiksaban	EMA, FDA	EMA, FDA	FDA	FDA	–
Dabigatran	EMA, FDA	EMA, FDA	FDA	FDA	–
Rivaroksaban	EMA, FDA	EMA, FDA	EMA, FDA	EMA, FDA	EMA
Edoksaban	Trenutno nije odobren	FDA	FDA	FDA	Trenutno nije odobren

DVT – duboka venska tromboza, PE – plućna embolija, AF – atrijalna fibrilacija, AKS – akutni koronarni sindrom, VTE – venski tromboembolizam, FDA – Američka agencija za hranu i lekove, EMA – Evropska agencija za lekove.

bolesti sa osvrtom na njihov mehanizam dejstva, neželjene efekte, rezultate kliničkih studija i trenutno mesto u terapiji, kao i na njihove antidote.

MATERIJAL I METODE

Za potrebe ovog rada korišćeni su podaci iz primarne literature, kao i sekundarni izvori podataka, i to: PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), *The New England journal of Medicine* (<http://www.nejm.org>), Medscape (<http://www.medscape.com>), Wiley Online Library (<http://onlinelibrary.wiley.com>). U bazama podataka, u periodu 2007–2017. godine, detaljno su pretraživani pregledni radovi i kliničke studije (originalni radovi) koji se odnose na NOAK, njihovu efikasnost i bezbednost, kao i poređenje s konvencionalnom antikoagulantnom terapijom. Vršena je kritička procena pouzdanosti pronađenih informacija. Prednost je davana radovima objavljenim u poslednjih pet godina, kliničkim placebo kontrolisanim studijama i metaanalizama.

Kao ključne reči koristili smo „novi oralni antikoagulantni lekovi”, novi oralni antikoagulanasi + antidoti, zatim nazive novih originalnih antikoagulanasa pojedinačno, kao i u različitim kombinacijama, npr. rivaroksaban + kliničke studije, rivaroksaban + atrijska fibrilacija...

Konvencionalni oralni antikoagulantni lekovi

Oralni antikoagulantni lekovi (varfarin, acenokumarol) derivati su 4-hidroksi kumarina, koji dovode do antikoagulantnog efekta ometajući cikličnu interkonverziju vitamina K i njegovih 2,3 epoksida (3).

Antikoagulantni efekat varfarina nastupa nakon nekoliko dana od početka primene, tokom kojih se degradiraju postojeći faktori koagulacije. Uobičajena početna doza varfarina je 5–10 mg tokom prvog dana, a zatim se prelazi na dozu održavanja (3–9 mg), koja se podešava tako da vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) bude u terapijskom opsegu. U početku je neophodna češća laboratorijska kontrola INR (svaki ili svaki drugi dan), a kada se postigne željena vrednost INR treba nastaviti s redovnom kontrolom u dužim intervalima (najčešće jedanput mesečno) (3).

Glavno neželjeno dejstvo varfarina je krvarenje. Velika krvarenja dešavaju se kod < 5% pacijenata (sa ciljnim vrednostima INR 2–3) godišnje. U slučaju velikog krvarenja, neophodno je prekinuti primenu varfarina i dati 5–10 mg fitomenadiona (vitamina K) zajedno s protrombinskim složenim koncentratom ili preparatom sveže smrznute plazme (3). Varfarin i drugi kumarinski antikoagulantni lekovi stupaju u klinički značajne interakcije s velikim brojem lekova jer se vezuju za proteine plazme u visokom stepenu (99%), imaju CYP 450 zavisani metabolizam i malu terapijsku širinu (3).

Novi oralni antikoagulantni lekovi

NOAK koji selektivno deluju na jedan specifičan faktor koagulacije, trombin ili faktor Xa, razvijeni su i uvedeni u kliničku praksu za prevenciju i lečenje tromboze. Trombin ima važnu ulogu kao prokoagulans, jer konvertuje fibrinogen u fibrin i aktivira faktore koagulacije V, VIII, IX, XIII. Direktni inhibitori trombina zato predstavljaju veoma atraktivnu strategiju za postizanje antikoagulantnog efekta. Oralni direktni inhibitori trombina deluju tako što se direktno vezuju za aktivno mesto na trombinu. Faktor Xa, takođe, predstavlja atraktivno mesto za dizajniranje novih antikoagulantnih lekova, jer je faktor Xa uključen u proces koagulacione kaskade na mestu gde se spoljašnji i unutrašnji put susreću, odnosno na početku zajedničkog puta (4). Trenutno su za kliničku primenu odobreni: dabigatran (direktni inhibitor trombina), kao i rivaroksaban, edoksaban i apiksaban (direktni inhibitori faktora Xa) (5).

Efikasnost i bezbednost NOAK pokazana je u brojnim kliničkim studijama. Međutim, uprkos mnogim prednostima, treba biti oprezan u propisivanju ovih lekova pacijentima, posebno starijim, koji imaju poremećenu funkciju bubrega ili jetre, malu telesnu težinu ili istoriju krvarenja (2).

Važno je istaći, da iako NOAK ne zahtevaju rutinsko laboratorijsko praćenje, ono može da pomogne u praćenju komplijanse ili otkrivanju prekomernog antikoagulantnog efekta (2).

Indikacije za primenu NOAK

U tabeli 2 dat je pregled indikacija za koje su NOAK odobrili Evropska agencija za lekove (EMA) i Američka agencija za hranu i lekove (FDA).

Prevencija moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom

Dabigatran eteksilat je za prevenciju moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom registrovan u SAD u oktobru 2010, a u Evropi u aprilu 2011. na osnovu rezultata III faze RE-LY studije (7). Ova studija poredila je dabigatran eteksilat (110 i 150 mg dva puta dnevno) s varfarinom kod 18.113 pacijenata s atrijskom fibrilacijom. Praćena je pojava moždanog udara ili sistemskog embolizma, kao i pojava velikih krvarenja. Rezultati studije pokazali su da primena dabigatrana u dozi od 150 mg dva puta dnevno značajnije snižava incidencu moždanog udara i sistemskog embolizma ($p < 0,001$), bez povećanog rizika od velikih krvarenja u odnosu na varfarin ($p = 0,31$). Dabigatran eteksilat, primenjen u dozi od 110 mg imao je najmanje isti efekat kao varfarin ($p = 0,34$), ali uz značajno smanjenje rizika od krvarenja ($p = 0,003$). Stopa ukupnog mortaliteta niža je za dabigatran u dozi od 150 mg nego kod varfarina (3,6% u odnosu na 4,1% godišnje) (6). U nekim zemljama odobrena je upotreba obe doze

dabigatran eteksilata (150 mg, odnosno 110 mg, dva puta dnevno), dok je u SAD odobrena primena samo veće doze (7). Manja doza dabigatrana preporučuje se pacijentima starijim od 80 godina, kao i svim pacijentima s povećanim rizikom od krvarenja (7).

U maju 2014, FDA je na osnovu retrospektivne, opservacione studije procenjivala bezbednost i efikasnost dabigatrana u odnosu na varfarin i potvrdila povoljan profil odnosa korist/rizik dabigatrana kod više od 134.000 pacijenata s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, tj. rezultati su bili u skladu sa ključnom RE-LY studijom (8).

Rivaroksaban je registrovan u Evropi i SAD za prevenciju moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom 2011. godine, na osnovu rezultata III faze ROCKET-AF studije (n = 14.264) (9). Rezultati ROCKET-AF studije pokazali su da rivaroksaban (u dozi od 20 mg jednom dnevno, tj. 15 mg dnevno kod pacijenata sa ClCr 30–49 ml/min) nije bio inferioran u odnosu na varfarin (INR 2,5) u prevenciji moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom (p < 0,001 za neinferiornost). Takođe, pokazano je da nije bilo razlike u riziku od nastanka velikih i klinički relevantnih malih krvarenja između dve studijske grupe (p = 0,44), iako je u grupi s rivaroksabanom procenat intrakranijalnog i fatalnog krvarenja bio manji (p = 0,02, odnosno p = 0,003) (9).

Edoksaban je odobren u SAD na osnovu III faze ENGAGE AF-TIMI 48 studije (n = 21.105) koja je poredila efikasnost edoksabana (primenjenog u dozama od 60 mg i 30 mg) s varfarinom (ciljni INR 2–3) (10). Primarni cilj studije bio je praćenje pojave moždanog udara ili sistemskog embolijskog događaja. Pokazano je da je edoksaban, u dozi od 60 mg (30 mg kod određenih pacijenata), primenjen jednom dnevno, nije bio inferiorniji u odnosu na varfarin. Osim toga, edoksaban primenjen u dozi od 30 mg bio je značajno manje efikasan i inferiorniji u smanjenju ishemijskog moždanog udara od varfarina (p < 0,001) (10). Rezultati ove studije govore u prilog tome da postoji snažna veza između nivoa edoksabana u krvi i njegove efikasnosti u smanjenju incidence moždanog udara. Naime, kod pacijenata koji su dobijali edoksaban u dozi od 30 mg došlo je do povećanja incidence ishemijskog moždanog udara za 64% u poređenju sa pacijentima koji su dobijali 60 mg edoksabana, jer se približno polovina primenjene doze eliminiše putem bubrega, pa je nivo leka u krvi niži (10).

Apiksaban je za ovu indikaciju odobren i u Evropi i u SAD, a potvrda o njegovoj efikasnosti dobijena je na osnovu ARISTOTLE studije (n = 18.201) (11). Pacijenti uključeni u ovu studiju dobijali su apiksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno (tj. 2,5 mg za posebne kategorije pacijenata) ili varfarin. Apiksaban je bio superiorniji u redukovanju incidence nastanka moždanog udara (pogotovu hemoragijskog) i sistemskog embolizma u odnosu na varfarin (p = 0,01). Takođe, apiksaban je prouzrokovao značajno manju incidencu velikog

krvarenja (p < 0,001) (11). Osim toga, apiksaban je evaluiran i u jednoj manjoj studiji (AVERROES), u kojoj su pacijenti, kod kojih terapija antagonistima vitamina K nije bila pogodna, primali ili apiksaban ili acetilsalicilnu kiselinu (ASA) u dozi od 81–324 mg jedanput dnevno. Pokazano je da apiksaban smanjuje rizik od moždanog udara za > 50% (p < 0,001) u poređenju sa ASA, bez značajnog povećanja rizika od obilnog ili intrakranijalnog krvarenja (p = 0,66) (12). S obzirom na to da ASA nije ni efikasna, ni bezbedna kao tromboprolifaksa za atrijalnu fibrilaciju, (13), kao i da može da poveća rizik od pojave moždanog udara kod starijih pacijenata (14), savremeni vodiči je više ne preporučuju za ovu indikaciju (15). Uprkos tome, ASA se i dalje, u praksi, vrlo često primenjuje u primarnoj, pa čak i sekundarnoj prevenciji moždanog udara pacijenata s atrijalnom fibrilacijom, što verovatno doprinosi nedovoljnoj primeni antikoagulantnih lekova (15).

Prevenција venskog tromboembolizma nakon elektivne operacije kolena ili kuka

Nakon ortopedске hirurške intervencije postoji visok rizik za razvoj venskog tromboembolizma. Bez primene tromboprolifakse, procenjena učestalost duboke venske tromboze iznosi 40–60% (16).

Dabigatran eteksilat prvo je odobren za prevenciju venskog tromboembolizma nakon elektivne operacije kolena ili kuka u Evropi, Kanadi i Australiji 2008, a zatim i u SAD 2015, na osnovu rezultata III faze tri kliničke studije, RE-NOVATE i RE-NOVATE II (n = 5.428), kao i RE-MODEL (n = 2.076) (17, 18, 19). Rezultati pomenutih studija pokazali su da je dabigatran, u dozi 220 mg ili 150 mg jedanput dnevno, bio efikasan i bezbedan kao i enoksaparin, primenjen u dozi od 40 mg dnevno, u prevenciji venskog tromboembolizma nakon ortopedskih operacija donjih ekstremiteta (17, 18, 19). Zbirna analiza ove tri studije pokazala je da nije bilo statistički značajne razlike u pojavi velikog krvarenja: 1,7% kod pacijenata koji su dobijali dabigatran u odnosu na 1,3% kod pacijenata koji su primali enoksaparin (p = 0,19) (20). Terapija dabigatranom treba da traje 6–10 dana kod ugradnje veštačkog kolena, odnosno 28–35 dana kod ugradnje veštačkog kuka (18, 19).

Rivaroksaban je registrovan u Evropi i Kanadi 2008. (21), kao i u SAD 2011. godine (22), na osnovu rezultata III faze RECORD programa (n = 12.729) koji je obuhvatio četiri prospektivne studije: RECORD 1 i 2 (pacijenti koji su operisali kuk) i RECORD 3 i 4 (pacijenti koji su operisali koleno) (23). U pomenutim studijama pokazano je da je rivaroksaban (10 mg, terapija započeta 6–8 sati nakon operacije) bio superioran u odnosu na enoksaparin (40 mg, prva doza primenjena 12 sati pre operacije, a naredna 6–8 sati nakon operacije (24–26), odnosno 30 mg, terapija započeta 12–24 sata nakon operacije (27)), u prevenciji venskog tromboembolizma, sa sličnim rizikom

od ozbiljnih krvarenja (23–27). Odobren je u dozi od 10 mg jedanput dnevno tokom 35 dana nakon zamene kuka i tokom 12 dana nakon operacije kolena (28).

Na osnovu rezultata III faze ADVANCE studija (ADVANCE-1 (n = 3.195), ADVANCE-2 (n = 3.057) i ADVANCE-3 (n = 5.407), apiksaban je registrovan u Evropi u maju 2011, a u SAD i Kanadi u martu 2012. za prevenciju venskog tromboembolizma posle artroplastike kuka i kolena (29, 30, 31). Tokom III faze sve tri ADVANCE studije, radi procene efikasnosti apiksabana, praćena je pojava ukupnog venskog tromboembolizma i ukupnog mortaliteta, dok je radi procene bezbednosti, praćena pojava krvarenja tokom terapije ili u periodu do dva dana nakon primene poslednje doze apiksabana. Rezultati III faze studija ADVANCE-1 i ADVANCE-2 pokazali su da je apiksaban primenjen u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno bio efikasniji u prevenciji tromboza nakon artroplastike kolena, u odnosu na enoksaparin primenjen u dozi od 30 mg dva puta dnevno ili 40 mg jedanput dnevno, s manjim ili sličnim rizikom od krvarenja ($p = 0,03$, odnosno $p = 0,09$) (29, 30). Treba pomenuti da su rezultati III faze ADVANCE-3 studije pokazali da je apiksaban (2,5 mg dva puta dnevno) značajnije redukovao ukupni venski tromboembolizam kao i ukupni mortalitet u poređenju s enoksaparinom (40 mg/dan) ($p < 0,001$), uz sličnu incidencu krvarenja ($p = 0,54$), i kod pacijenata sa artroplastikom kuka (31). Ipak, apiksaban se nije pokazao efikasnijim od enoksaparina primenjenog u dozi od 30 mg dva puta dnevno (29).

Na osnovu rezultata svih pomenutih studija, može se reći da dabigatran, rivaroksaban i apiksaban nisu bili inferiorniji ili superiorniji u poređenju sa enoksaparinom (40 mg/dan) u prevenciji venskog tromboembolizma nakon elektivne operacije kuka ili kolena.

Venski tromboembolizam: lećenje i sekundarna prevencija

Dabigatran eteksilat je FDA odobrio za lećenje i sekundarnu prevenciju venskog tromboembolizma 2014. godine na osnovu rezultata III faze dve kliničke studije (RE-COVER, n = 1.274 i RE-COVER II, n = 1.279) (32). Pacijenti su primali dabigatran u dozi od 150 mg dva puta dnevno ili varfarin, nakon inicijalne terapije parenteralnim antikoagulansima tokom 5–10 dana. U ovim studijama pokazana je neinferiornost dabigatrana u odnosu na varfarin uzimajući u obzir procenat fatalnih plućnih embolija, simptomatskih nefatalnih plućnih embolija i simptomatske rekurentne duboke venske tromboze ($p < 0,001$) (32). U III fazi dve randomizovane, duplo slepe studije, RE-MEDY (n = 2.856) i RE-SONATE (n = 1.343), dabigatran u dozi od 150 mg dva puta dnevno poređen je s varfarinom, odnosno placebo (33). Rezultati ove dve studije potvrdili su neinferiornost dabigatrana u odnosu na varfarin u pogledu prevencije rekurentne ili fatalne venske tromboze ($p = 0,01$), odnosno superiornost u odnosu na placebo ($p < 0,001$) (33).

Osim dabigatrana, za sekundarnu prevenciju i lećenje venskog tromboembolizma FDA je iste godine odobrio i primenu apiksabana (34). Efikasnost i bezbednost apiksabana ispitivana je u III fazi dve kliničke studije, AMPLIFY i AMPLIFY-EXT (35, 36). U AMPLIFY studiji svi pacijenti (n = 5.244) primali su apiksaban u dozi od 10 mg dva puta dnevno tokom sedam dana, a zatim 5 mg dva puta dnevno tokom šest meseci, ili enoksaparin 1 mg/kg TM tokom sedam dana, a zatim varfarin tokom šest meseci. U ovoj studiji apiksaban nije bio inferioran u odnosu na enoksaparin/varfarin ($p < 0,001$) (35). Rezultati AMPLIFY-EXT (n = 2.482) studije pokazali su da je apiksaban primenjen u dozi od 2,5 mg, odnosno 5 mg bio superiorniji u odnosu na placebo u terapiji simptomatskog, rekurentnog venskog tromboembolizma ($p < 0,001$ za obe doze) (36).

Za lećenje, kao i za smanjenje rizika od pojave rekurentne venske tromboze i plućne embolije, rivaroksaban su odobrili FDA i EMA na osnovu rezultata EINSTEIN DVT (n = 3.449) i EINSTEIN PE (n = 4.832) studija (37, 38). Tokom EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE studija vršeno je poređenje efikasnosti i bezbednosti rivaroksabana (15 mg dva puta dnevno tokom prve tri nedelje, a zatim 20 mg jedanput dnevno tokom 3, 6 ili 12 meseci) s kombinacijom enoksaparina i antagonist vitamina K kod pacijenata sa akutnom, simptomatskom dubokom venskom trombozom, odnosno kod pacijenata sa akutnim simptomatskim plućnim embolizmom sa dubokom venskom trombozom ili bez nje (38). Tokom ove dve studije praćena je pojava rekurentnog venskog tromboembolizma, kao i pojava velikih ili klinički relevantnih malih krvarenja. Rezultati EINSTEIN-Acute DVT studije pokazali su da nije bilo značajne razlike u efikasnosti između rivaroksabana i kombinacije enoksaparina i antagonist vitamina K u prevenciji rekurentne venske tromboze ($p < 0,001$ za neinferiornost) (38). Rivaroksaban nije značajno povećao rizik od velikih ili klinički značajnih malih krvarenja ($p = 0,77$) (38).

U EINSTEIN-EXT studiji, rivaroksaban je bio superioran u odnosu na placebo u slučaju rekurentne duboke venske tromboze i nefatalne i fatalne plućne embolije (39).

Edoksaban je odobrio FDA za lećenje pacijenata s dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom na osnovu Hokusai VTE studije (n = 8.240), koja je poredila edoksaban u dozi od 60 mg jedanput dnevno s varfarinom kod pacijenata s akutnom simptomatskom dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom (40). Pokazano je da je edoksaban imao najmanje isti efekat kao varfarin ($p < 0,001$). Krvarenje je predstavljalo najčešću neželjenu reakciju, s incidencom od 1,4% za oba leka, dok je incidenca klinički značajnog krvarenja bila niža za edoksaban nego varfarina ($p = 0,004$) (40).

Sekundarna prevencija akutnog koronarnog sindroma

Rivaroksaban je, za sada, jedini NOAK odobren u Evropi za primenu u sekundarnoj prevenciji akutnog koronarnog sindroma. Naime, EMA je odobrila upotrebu rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno kod odraslih pacijenata s povišenim markerima nakon akutnog sindroma (41).

Primena rivaroksabana odobrena je na osnovu rezultata III faze kliničke studije ATLAS ACS 2-TIMI 51 (n = 15526), koja je poredila rivaroksaban (2,5 i 5 mg dvaput dnevno) s placebom kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom koji su primali standardnu antiagregacionu terapiju (aspirin i klopidogrel). Tokom studije praćeni su kardiovaskularni i ukupni mortalitet, kao i pojava velikih krvarenja. Rezultati studije pokazali su da je rivaroksaban primenjen u dozi od 2,5 mg smanjio kardiovaskularni (p = 0,002), kao i ukupni mortalitet (p = 0,002) pacijenata s akutnim koronarnim sindromom. Međutim, primena rivaroksabana (2,5 i 5 mg dvaput dnevno) značajno je povećala rizik od velikih krvarenja (p < 0,001), ali ne i rizik od fatalnih krvarenja (p = 0,66) (42).

Budućnost u razvoju NOAK

Betrixaban je direktni inhibitor faktora Xa, peti NOAK, koji čeka odobrenje FDA (43). Trenutno se u fazi III APEX kliničke studije betrixaban ispituje radi primene u profilaksi venskih tromboembolijskih bolesti, kao i za prevenciju moždanog udara i sistemskog embolizma udruženog s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (43). APEX studija evaluira i profil efikasnosti i bezbednosti produžene upotrebe betrixabana (čak do 35 dana) kod pacijenata sa visokim rizikom od akutnog venskog tromboembolizma. Produžena tromboprofilaksa je indikacija bez konkurencije u odnosu na ostale NOAK. Uspeh u APEX studiji od ključnog je značaja za budući klinički razvoj betrixabana (43).

Antidoti: sadašnjost i budućnost

Jedan od glavnih nedostataka NOAK svakako je nepostojanje specifičnog antidota, u slučaju kada je pacijent izložen povećanom riziku od krvarenja usled prekomerne antikoagulacije, koje može biti životno ugrožavajuće.

Idarucizumab je prvi specifični antidot za dabigatran, koji je odobrio FDA. Predstavlja fragment monoklonskog antitela, a razvijen je sa ciljem da kompletno blokira antikoagulantni efekat dabigatrana. U oktobru 2015, FDA je odobrila Praxbind® za dve indikacije (44): hitna operacija/urgentne procedure, kao i životno ugrožavajuće ili nekontrolisano krvarenje. On je odobren na osnovu rezultata tri randomizovane, placebo kontrolisane studije koje su obuhvatale ukupno 283 zdrava dobrovoljca koji su primali ili dabigatran i idarucizumab ili dabigatran i

placebo (44). Primarni cilj svih ovih studija bio je smanjenje koncentracije nevezanog dabigatrana do nivoa koje nije moguće detektovati nakon administracije 5 g idarucizumaba. Idarucizumab vezuje slobodne molekule dabigatrana, kao i dabigatran koji je vezan za trombin, i tako neutrališe njegovu aktivnost (45, 46).

Jedna od ove tri studije je prospektivna kohortna studija koja je sprovedena sa ciljem da se utvrdi bezbednost primene 5 g idarucizumaba i njegova sposobnost da blokira antikoagulantni efekat dabigatrana kod 90 pacijenata koji su dobijali ovaj lek. Pacijenti su podeljeni u dve grupe (grupa A – 51 pacijent sa ozbiljnim krvarenjem, grupa B – 39 pacijenata kod kojih je bila neophodna hitna intervencija) (47). Primarni cilj bio je da se utvrdi maksimalan procenat blokade antikoagulantnog efekta dabigatrana u roku od četiri sata nakon administracije idarucizumaba, na osnovu određivanja razblaženog trombinskog vremena ili ECT (ecarin clotting time) (47). Inicijacija koagulacije vrši se dodatkom zmijskog otrova, a ekarin aktivira protrombin, koji stimuliše meizotrombin, koji je prekursor u sintezi trombina. Sposobnost dabigatrana da inhibira aktivnost ovog prekursora, a kasnije i formiranje ugruška rezultira produženjem ECT (48).

Sekundarni cilj bio je ponovno uspostavljanje hemostaze. Rezultati studije pokazali su da je, kod 68 pacijenata s povišenim vrednostima razblaženog trombinskog vremena i 81 pacijenta sa povišenim ECR na početku, srednja vrednost maksimalnog procenta blokade bila 100% (interval pouzdanosti 95%). Idarucizumab je normalizovao vrednosti ispitivanih parametara kod 88–98% pacijenata. Koncentracija nevezanog dabigatrana bila je ispod 20 ng/ml tokom 24 h kod 79% pacijenata. Kod 35 pacijenata u grupi A, hemostaza je obnovljena u roku od 11,4 h. U grupi B, normalni nivo hemostaze je prijavljen kod 33, blaga ili umerena abnormalna hemostaza kod dva, odnosno jednog pacijenta. Dokazano je da idarucizumab brzo (u roku od nekoliko minuta) i kompletno blokira antikoagulantni efekat dabigatrana kod 88–98% pacijenata (47).

Podaci o bezbednosti primene ovog leka evaluirani su kod 224 zdrava dobrovoljca, koji su dobili najmanje jednu dozu idarucizumaba i 123 pacijenta koji su primali idarucizumab. Najčešće prijavljivani neželjeni efekat bila je glavobolja, i to kod više od 5% zdravih dobrovoljaca. Kod pacijenata lečenih idarucizumabom, neželjeni efekti prijavljeni su kod više od 5% pacijenata, i to: hipokalemija, delirijum, konstipacija, povišena telesna temperatura i pneumonija (44).

Preporučena doza za idarucizumab je 5 g, tj. 2,5 g po ampuli, koje se daju uzastopno, jedna za drugom, intravenski kao dve infuzije ili bolus injekcije.

Andeksanet alfa je novi lek, koji je još u fazi istraživanja. Predstavlja potentan, rekombinantni modifikovan humani molekul faktora Xa, dizajniran sa ciljem da poništi antikoagulantni efekat starih i novih,

direktnih i indirektnih inhibitora faktora Xa (LMWH, fondaparinuks, apiksaban, edoksaban i rivaroksaban). Deluje kao lažni supstrat za inhibitore faktora Xa, vezuje ih većim afinitetom od samog faktora Xa, tako da je moguće ponovno uspostavljanje aktivnosti endogenog faktora Xa i smanjenje stepena antikoagulantne aktivnosti. Ukoliko bude odobren, biće to prvi univerzalni antidot za pomenute antikoagulantne lekove.

ANNEXA-A i ANNEXA-R su randomizovane, duplo slepe, placebo kontrolisane studije koje su dizajnirane sa ciljem da se evaluiira sposobnost andeksaneta da prekine antikoagulantni efekat apiksabana ili rivaroksabana, kao i bezbednost kod zdravih odraslih dobrovoljaca (49). Dobrovoljci su primali 5 mg apiksabana dva puta dnevno ili 20 mg rivaroksabana jedanput dnevno. Studije su rađene u dva dela: andeksanet dat kao bolus injekcija, i kao bolus, a zatim infuzija u trajanju od dva sata. U grupi koja je primala apiksaban, antifaktor Xa aktivnost smanjena je za 94% (andeksanet kao bolus) u poređenju sa 21% u grupi koja je dobijala placebo ($p < 0,001$), a koncentracija nevezanog apiksabana smanjena je sa 9,3 ng/ml na 1,9 ng/ml ($p < 0,001$). U grupi koja je primala rivaroksaban, antifaktor Xa aktivnost je smanjena za 92% (andeksanet kao bolus), dok je u grupi koja je dobijala placebo smanjena za 18% ($p < 0,001$), a koncentracija nevezanog rivaroksabana smanjena je sa 23,4 ng/ml na 4,2 ng/ml ($p < 0,001$). Ovi efekti su održivi kada se andeksanet daje kao bolus injekcija u kombinaciji sa infuzijom. Andeksanet, kao specifični, brzodelujući antidot ponovo uspostavlja aktivnost faktora Xa, stvaranje trombina i smanjuje koncentraciju nevezanih inhibitora faktora Xa (apiksaban i rivaroksaban), a time i ponovo uspostavljanje hemostaze kada je to neophodno. Ovi efekti nisu udruženi s trombotičkim događajima i problemima u pogledu bezbednosti. U toku je ANNEXA-4 studija koja evaluiira efikasnost i bezbednost andeksaneta kod pacijenata s akutnim velikim krvarenjem koji dobijaju inhibitore faktora Xa (49).

Ciraparantag (Aripazin) jeste sintetski, mali molekul koji deluje kako na stare parenteralne (heparin, LMWH), tako i na nove oralne antikoagulanse (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban). Ovaj lek je i dalje u fazi II duplo slepe, randomizovane, placebo kontrolisane studije koja uključuje 80 zdravih dobrovoljaca (50).

S obzirom na to da je jedan od glavnih nedostataka NOAK nepostojanje specifičnog antidota, nedavno uvođenje idarucizumaba, kao i kliničke studije koje su u toku i njihovi preliminarni rezultati, predstavljaju značajan napredak u kliničkoj praksi i mogućnosti šire primene NOAK. Ipak, poželjno je da se u budućnosti pronađu adekvatni parametri za merenje stepena koagulacije NOAK. Osim toga, treba da postoje i vodiči za upotrebu ovih antidota, koji će sadržati i opšte mere za lečenje krvarenja povezanog s upotrebom NOAK.

U fazi I i II kliničkih studija, betriksaban je pokazao dobru podnošljivost kod različitih grupa pacijenata s

komparabilnom ili boljom tolerancijom u odnosu na varfarin i enoksaparin, postigao je klinički značajnu antikoagulantnu aktivnost i predvidivu farmakokinetičku i farmakodinamsku aktivnost. Posедуje jedinstvene farmakokinetičke osobine u poređenju s trenutno dostupnim NOAK, koje podrazumevaju najniži stepen renalne ekskrecije, minimalan metabolizam preko CYP P450 i dug poluživot (51). Ovakav farmakokinetički profil može omogućiti veću fleksibilnost pri upotrebi kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, pogodnost usled doziranja jedanput dnevno i mnogo manje interakcija. Nedostatak odgovarajućeg, efikasnog antidota može predstavljati značajniji problem za betriksaban u poređenju s već odobrenim direktnim oralnim antikoagulantima, s obzirom na to da ima duži poluživot.

ZAKLJUČAK

NOAK, koji uključuju direktne inhibitore trombina (dabigatran) i faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban), mogu zameniti standardne oralne antikoagulanse u mnogim indikacijama. Veliki broj kliničkih studija pokazao je da je profil efikasnosti i bezbednosti NOAK isti ili čak bolji u poređenju s varfarinom (prevencija moždanog udara u atrijalnoj fibrilaciji, lečenje i sekundarna prevencija venskog tromboembolizma), odnosno LMWH (inicijalni tretman venskog tromboembolizma i tromboprofilaksa kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji kuka ili kolena).

Međutim, integrisanje ove nove grupe lekova u svakodnevnu kliničku praksu je sporije nego što se očekivalo, a razlog tome su problemi sa adherencom, doziranjem kod određene grupe pacijenata (bubrežna insuficijencija, telesna težina), kao i njihova visoka cena u poređenju sa varfarinom. Ostali problemi vezani za primenu NOAK jesu nemogućnost praćenja antikoagulantnog efekta standardnim laboratorijskim testovima, i, za sada, nepostojanje univerzalnog antidota.

Idarucizumab, kao prvi lek koji specifično blokira antikoagulantni efekat dabigatrana, nedavno je odobrio FDA za lečenje pacijenata s krvarenjem koje je životno ugrožavajuće i zahteva hitnu intervenciju. Novi antidoti se nalaze u različitim fazama kliničkih ispitivanja, a njihovo uvođenje u kliničku praksu omogućilo bi u budućnosti širu primenu NOAK.

Može se zaključiti da, iako su se NOAK pokazali kao dobra alternativa varfarinu, on će, bar za sada, ostati lek izbora kod mnogih pacijenata. S tim u vezi, izbor adekvatnog antikoagulanasa postaje sve veći izazov za lekare.

LISTA SKRAĆENICA

AKS – akutni koronarni sindrom,
ASA – acetilsalicilna kiselina,
ECT – vreme zgrušavanja ekarina,

EMA – Evropska agencija za lekove,
 FDA – Američka agencija za hranu i lekove,
 INR – internacionalni normalizovani odnos,
 LMWH – heparini male molekulske težine,
 n – broj pacijenata,
 NOAK – novi oralni antikoagulantni lekovi,
 PT – protrombinsko vreme,
 T (max) – vreme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije leka u plazmi,
 T_{1/2} – poluvreme eliminacije.

LITERATURA

- Freedman JE, Loscalzo J. Arterial and venous thrombosis. U: Harrison's Principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill Education, 2011: 117.
- Ciurus T, Sobczak S, Cichocka-Radwan A, Lelonek M. New oral anticoagulants – a practical guide. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2015; 12: 111-8.
- Ugrešić N, Petrović SR, Savić M, et al. *Farmakoterapija za farmaceute*. 1st ed. Beograd: Farmaceutski fakultet, 2011.
- Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: Oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemostasis* 2011; 9: 12–9.
- Vo T, Vazquez S, Rondina MT. Current state of anticoagulants to treat deep venous thrombosis. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 463.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Beasley NB, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options: Why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1788-90.
- FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. 2014.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
- Ben FS, Gersh BJ, Lip GY. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 653–6.
- Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 602–6.
- Freedman B, Potpara T, Lip G. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388: 806–17.
- Cowell RPW. Direct oral anticoagulants: Integration into clinical practice. *Postgrad Med J* 2014; 90: 529–39.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *J Thromb Haemost* 2011; 105: 721–9.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178–85.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooled analysis of two phase 3 randomized trials. *Thromb J* 2015; 13: 36.
- Steffel J, Lüscher TF. Novel anticoagulants in clinical development: Focus on factor Xa and direct thrombin inhibitors. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10: 616–23.
- Stiles S. FDA approves oral anticoagulant rivaroxaban for DVT prevention at surgery. *Heartwire* 2011.
- Misselwitz F, Berkowitz SD, Perzborn E. The discovery and development of rivaroxaban. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1222: 64–75.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–9.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–86.

27. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–80.
28. DeLoughery TG. Practical aspects of the oral new anticoagulants. *Am J Hematol* 2011; 86: 586–90.
29. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361: 594–604.
30. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807–15.
31. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487–98.
32. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
33. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–18.
34. U.S. FDA Approves Eliquis (apixaban) for the Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE), and for the Reduction in the Risk of Recurrent DVT and PE Following Initial Therapy. Pfizer. 2014. 2016.
35. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
36. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
37. Galanis T, Eraso LH, Merli GJ, et al. Prevention of venous thromboembolism after total joint replacement. *Rivaroxaban Update Fed Pract* 2014; 31: 18–23.
38. Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
39. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 841–4.
40. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.
41. European Medicines Agency. Assessment report: Xarelto. 2013. Procedure (No. EMEA/H/C/000944/X/00017; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/000944/WC500144718.pdf).
42. Gibson MC, Mega JL, Burton P, et al. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 161: 815–21.
43. Chan NC, Bhagirath V, Eikelboom JW. Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 343–51.
44. U. S. Food and Drug Administration. (www.fda.gov).
45. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51.
46. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood* 2014; 124: 344–53.
47. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–20.
48. 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.
49. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24.
50. Husted S, Verheugt FWA, Comuth WJ. Reversal Strategies for NOACs: State of development, possible clinical applications and future perspectives. *Drug Saf* 2016; 39: 5–13.
51. Amin A, Bruno A, Trocio J, et al. Comparison of differences in medical costs when new oral anticoagulants are used for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism vs warfarin or placebo in the US. *J Med Econ* 2015; 18: 399–409.
52. Sorensen SV, Dewilde S, Singer DE, et al. Cost-effectiveness of warfarin: trial versus „real-world“ stroke prevention in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009; 157: 1064–73.