

## NOVI ANTIKOAGULANTNI LEKOVI

Marija Marinko<sup>1</sup>, Aleksandra Novaković<sup>1</sup>, Tatjana Divac<sup>2</sup>, Predrag Milojević<sup>3,4</sup>, Dragoslav Nenezic<sup>3,4</sup><sup>1</sup>Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd<sup>2</sup>Klinički centar Srbije, Beograd<sup>3</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd<sup>4</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

## NEW ANTICOAGULANT DRUGS

Marija Marinko<sup>1</sup>, Aleksandra Novaković<sup>1</sup>, Tatjana Divac<sup>2</sup>, Predrag Milojević<sup>3,4</sup>, Dragoslav Nenezic<sup>3,4</sup><sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade<sup>2</sup>Clinical Center of Serbia, Belgrade<sup>3</sup>Institute of Cardiovascular Diseases “Dedinje”, Belgrade<sup>4</sup>Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade

## SAŽETAK

Antikoagulantni lekovi su delotvorni u prevenciji i lečenju tromboze i tromboembolijskih komplikacija, koje su čest uzrok morbiditeta i mortaliteta. Ipak, uprkos kliničkoj delotvornosti, standardni antikoagulansi poseduju značajne nedostatke. Zbog toga, modulacija procesa koagulacije danas predstavlja značajnu metu za razvoj novih, oralnih i parenteralnih, antikoagulanasa. Novi oralni antikoagulansi deluju selektivno na trombin (ksimelagatran, dabigatran eteksilat) ili na faktor koagulacije Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Za razliku od standardnih antikoagulanasa, 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. Novi parenteralni antikoagulansi svoje antikoagulantno dejstvo ostvaruju indirektnom (semuloparin, idrabiotaparinuks) ili direktnom inhibicijom faktora Xa (otamiksaban), kao i inhibicijom faktora koagulacije IXa (RB006). Glavne karakteristike ovih lekova su brz početak dejstva i predvidljiv antikoagulantni efekat, a kod većine je moguće postići brzu neutralizaciju adekvatnim antidotom.

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

## UVOD

Antikoagulantni lekovi su delotvorni u prevenciji i lečenju tromboze i tromboembolijskih komplikacija, koje predstavljaju čest uzrok morbiditeta i mortaliteta (1–3). Normalni hemostazni sistem, precizno regulisan interakcijom između komponenata zida krvnog suda, trombocita i proteina plazme, ograničava gubitak krvi (4). Međutim, prekomerna aktivacija hemostaznog sistema, na pogrešnom mestu u krvnom sudu, može dovesti do stvaranja tromba, što otežava cirkulaciju krvi i može imati za posledicu nastanak infarkta miokarda, moždanog udara, embolije pluća ili venske tromboze (5).

Antikoagulantni lekovi se primenjuju s ciljem da spreče stvaranje tromba, a ako je tromb već nastao, da onemoguće njegovo širenje i smanje mogućnost embolizacije. Svoje dejstvo antikoagulansi ostvaruju

## ABSTRACT

Anticoagulants are effective agents for the prevention and treatment of thrombosis and thromboembolic complications, which represent a common cause of morbidity and mortality. Despite their clinical efficiency, traditional anticoagulants are all associated with significant drawbacks. As a result, modulation of the coagulation process represents an important target in the development of new oral and parenteral anticoagulants today. The new oral anticoagulants selectively target thrombin (ximelagatran, dabigatran etexilate) or factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Unlike the traditional anticoagulants, vitamin K antagonists, these drugs have rapid onset of action and a relatively wide therapeutic range, do not require routine prothrombin time (PT) monitoring and have low potential for food and drug interaction. The new parenteral anticoagulants achieve their effects through indirect (semuloparin, idrabiotaparinux) or direct inhibition of factor Xa (otamixaban), as well as through inhibition of coagulation factor IXa (RB006). The main characteristics of these agents are a rapid onset of action and a predictable anticoagulant effect, whereby the most of them can be rapidly neutralized by an adequate antidote.

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

sprečavanjem stvaranja ili potenciranjem neutralizacije već stvorenog trombina (6). Iako je standardna antikoagulantna terapija delotvorna, još uvek predstavlja problem za lekara i pacijenta, jer se radi o lekovima male terapijske širine koji stupaju u brojne interakcije s hranom i drugim lekovima što može dovesti do krvarenja (3,7). Zbog toga, modulacija procesa koagulacije danas predstavlja značajnu metu za razvoj novih, oralnih i parenteralnih, antikoagulantnih lekova.

Za potrebe ovog rada podaci o novim antikoagulantnim lekovima prikupljeni su iz nekoliko izvora informacija. Najviše podataka je prikupljeno pretraživanjem velike baze podataka MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). U bazama podataka, u periodu od 2007–2012. godine traženi su: pregledni

članci koji se odnose na nove antikoagulantne lekove i kliničke studije u kojima su vršena ispitivanja u vezi sa delotvornošću i neželjenim efektima novih antikoagulantnih lekova (originalni radovi). Svaki pronađen rad je pregledan i dodatno analiziran.

## ORALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOVI

### Standardni oralni antikoagulantni lekovi

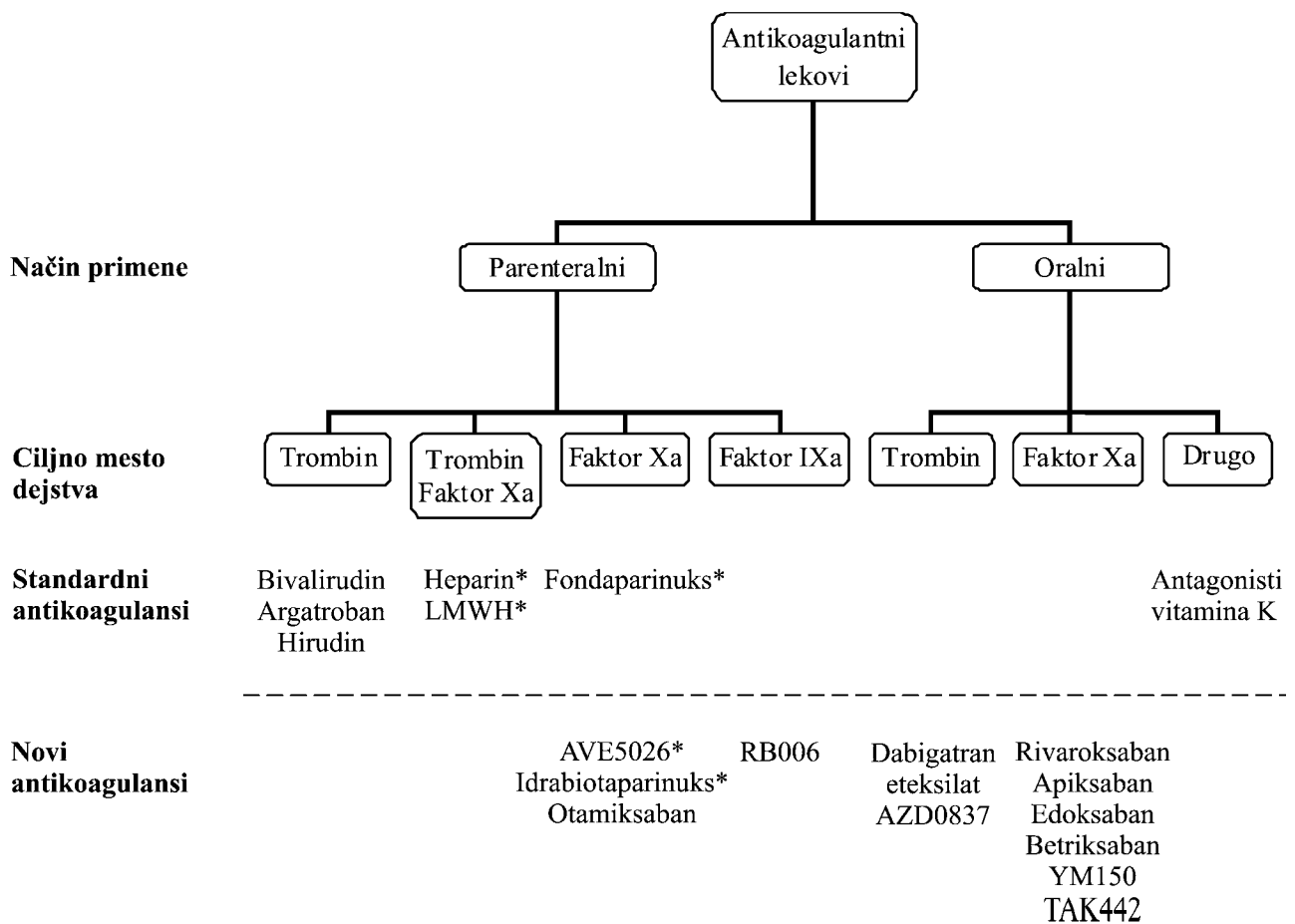
Standardni oralni antikoagulansi, antagonisti vitamina K, koriste se u terapiji više od 50 godina i do skoro su predstavljali jedine oralne antikoagulanse u kliničkoj praksi (8). Antagonist vitamina K, varfarin, predstavlja svetski standard za oralne antikoagulantne lekove i pravi je sinonim za antikoagulantnu terapiju (6).

Antagonisti vitamina K kompetitivno inhibiraju enzim vitamin K epoksid reduktazu, što sprečava resintezu redukovanog vitamina K. S obzirom na to da je redukovani oblik vitamina K neophodan za  $\gamma$ -karboksilaciju glutaminskih ostataka vitamin K-zavisnih faktora koagulacije II, VII, IX i X, kao i antikoagulantnih proteina

C i S, rezultat delovanja oralnih antikoagulanasa je stvaranje delimično karboksilovanih faktora koagulacije sa smanjenom koagulantnom aktivnošću (slika 1, tabela 1) (1, 9, 10).

Brojne kliničke studije su potvrdile efikasnost antagonista vitamina K u primarnoj i sekundarnoj prevenciji venskog tromboembolizma i prevenciji sistemskog embolizma kod bolesnika s veštačkim srčanim valvulama ili fibrilacijom pretkomora. Pored toga, kliničke studije pokazale su da ovi lekovi imaju važnu ulogu u profilaksi sistemskog embolizma posle infarkta miokarda, kao i da smanjuju rizik od ponovnog infarkta (10).

Uprkos potvrđenoj kliničkoj efikasnosti, varfarin poseduje mnogobrojne, dobro poznate nedostatke, kao što su varijabilna farmakokinetika, spor početak i prestanak dejstva, mala terapijska širina, sklonost brojnim interakcijama s hranom i drugim lekovima, kao i značajne inter i intra individualne varijacije u odgovoru na lek (Tabela 1) (3, 10). Tako, na primer, doze varfarina kod istog pacijenta mogu se kretati od 1 do 25 mg/dan (11). Zbog toga su redovna laboratorijska kontrola protrombinskog vremena (PT) i podešavanje doze neophodni da bi



Slika 1. Klasifikacija, prema mehanizmu dejstva, standardnih i novih antikoagulantnih lekova koji su nedavno registrovani za upotrebu ili se nalaze u odmakloj fazi kliničkog razvoja.

\*Indirektno inhibiraju koagulaciju interakcijom sa antitrombinom (na osnovu reference 1)

vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) bila u terapijskom opsegu. Ipak, uprkos redovnom praćenju INR često ostaje van željenog opsega (9).

### Novi oralni antikoagulantni lekovi

Novi oralni antikoagulansi deluju selektivno ili na trombin (ksimelagatran, dabigatran eteksilat) ili na faktor koagulacije Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) (slika 1, tabela 1) (1, 8, 12). Dabigatran eteksilat i rivaroksaban su već registrovani u mnogim zemljama za prevenciju venskog tromboembolizma posle artroplastike kuka i kolena, kao i za prevenciju moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom, dok je, za sada, samo rivaroksaban registrovan za lečenje duboke venske tromboze (13–16).

Za razliku od varfarina, novi oralni antikoagulansi se odlikuju brzim početkom delovanja i relativno velikom terapijskom širinom, tako da ne zahtevaju laboratorijsku kontrolu (17). Pored toga, deluju selektivno samo na jedan

faktor koagulacije, i retko stupaju u interakcije sa hranom i lekovima (1). Poznato je da trombin ima centralnu ulogu u procesu koagulacije jer ne samo da konvertuje rastvoreni fibrinogen u nerastvorljiva vlakna fibrina, već istovremeno pojačava svoje sopstveno stvaranje aktivacijom faktora koagulacije V, VIII, XI i XIII i aktivira trombocitne PAR-1 i PAR-4 receptore (PAR – protease activated receptors; receptori za proteaze). Zbog toga, trombin predstavlja važnu metu delovanja novih antikoagulantnih lekova (1, 8). Oralni direktni inhibitori trombina prouzrokuju inhibiciju trombina vezujući se za aktivno mesto koje se nalazi na njegovoj površini (8).

Pored trombina, faktor Xa takođe predstavlja značajno ciljno mesto dejstva novih antikoagulanasa. Faktor Xa se nalazi na mestu ukrštanja intrinzičkog i ekstrinzičkog puta koagulacije i kada se aktivira, jedan molekul faktora Xa može da stvori > 1000 molekula trombina (1, 8). Oralni inhibitori faktora Xa su mali molekuli koji se reverzibilno vezuju za aktivno mesto ovog faktora koagulacije (1).

Tabela 1. Karakteristike varfarina, oralnih inhibitora trombina i inhibitora faktora Xa koji su odobreni za upotrebu ili se nalaze u odmakloj fazi kliničkog ispitivanja (na osnovu referenci 8, 12 i 24).

Lek	Varfarin	Dabigatran eteksilat	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Ciljno mesto dejstva	Vitamin K epoksid reduktaza	Trombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Prolek	Ne	Da	Ne	Ne	Ne
Bioraspoloživost	> 95%	6–7%	80–100%	~ 66%	50%
T(max)	72–96h	1–2h	2–4h	3h	1–3h
t <sub>1/2</sub>	40h	9–13h	7–11h	8–15h	9–11h
Redovna laboratorijska kontrola	Da	Ne	Ne	Ne	Ne
Doziranje	Jedanput dnevno; podešavanje u odnosu na INR.	Fiksno, jedanput ili dva puta dnevno	Fiksno, jedanput ili dva puta dnevno	Fiksno, dva puta dnevno	Fiksno, jedanput dnevno
Eliminacija	Ne	80%	67% renalno (polovina su neaktivni metaboliti), 33% fecesom	25% renalno, 75% fecesom	35% renalno, 65% fecesom
Potencijalne interakcije	CYP2C9, 3A4 i 1A2	Snažni P-gp inhibitori	Snažni CYP3A4 i P-gp inhibitori	Snažni CYP3A4	Snažni CYP3A4 i P-gp inhibitori

T(max), maksimalna koncentracija u plazmi; h, sati; t<sub>1/2</sub>, poluvreme eliminacije; INR, internacionalni normalizovani odnos; CYP, citohrom P; P-gp p-glikoprotein.

### **a) Oralni direktni inhibitori trombina**

Ksimelagatran, prolek direktnog inhibitora trombina melagatrana, je prvi, klinički ispitani, specifični oralni antikoagulans. Preklinička ispitivanja su ukazala na relativno veću terapijsku širinu ksimelagatrana u odnosu na varfarin, a kliničke studije da ima predvidljiv antikoagulantni efekt uz minimalne interakcije sa hranom i lekovima (8). Pored toga, kliničke studije su potvrdile da je efikasan kao varfarin u profilaksi i lečenju venskog tromboembolizma, kao i u profilaksi moždanog udara kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom (18–23). Međutim, zbog visoke incidence hepatotoksičnosti, zahtev za registraciju ksimelagatrana u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) odbijen je 2004. godine. U Evropi je prvo registrovan za kratkotrajnu profilaksu duboke venske tromboze, a zatim povučen s tržišta 2006. i dalji razvoj ksimelagatrana je obustavljen. Ipak, kliničke studije sa ksimelagatranom pokazale su da oralni antikoagulansi mogu da se primenjuju u vidu fiksne doze, jedanput ili dva puta dnevno, bez potrebe za redovnom laboratorijskom kontrolom procesa koagulacije, što sada predstavlja glavnu karakteristiku svih novih oralnih antikoagulanasa (8).

Dabigatran eteksilat je prolek dabigatrana, kompetitivnog direktnog inhibitora trombina, koji za razliku od ksimelagatrana nije hepatotoksičan. Nakon oralne primene, pod dejstvom esteraza, dabigatran eteksilat se brzo i kompletno konvertuje u svoju aktivnu formu, dabigatran (tabela 1) (1, 8, 24). Oralna bioraspoloživost dabigatrana je mala, 6–7%, pa se u kapsulama nalazi zajedno sa vinskom kiselinom koja mu obezbeđuje kiselu mikrosredinu i omogućava resorpciju nezavisno od pH želuca (8, 21). Međutim, izgleda da je vinska kiselina odgovorna za dispepsiju koja se javlja kod 6–12% pacijenata lečenih dabigatranom (24). Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se 1–2 sata posle primene dabigatrana, a poluvreme eliminacije je od 9–13 sati, što omogućava primenu ovog leka jedanput ili dva puta dnevno (1, 8). S obzirom na to da se oko 80% leka izluči nepromenjeno preko bubrega, a 20% putem žuči posle konjugacije u aktivne metabolite, primena dabigatrana kontraindikovana je kod pacijenata s teškom insuficijencijom bubrega, kao i kod pacijenata s teškom insuficijencijom jetre iako ne postoje dokazi o hepatotoksičnosti dabigatrana (24). Dabigatran stupa u relativno mali broj interakcija pošto mu je metabolizam nezavisan od citohroma P 450 (CYP) (8, 24). Ipak, dabigatran eteksilat je supstrat za P-glikoprotein (P-gp) membranski transporter koji je prisutan u tankom crevu i bubrezima (1). Istovremena primena dabigatran eteksilata s inhibitorima P-gp transportera, kao što su amiodaron ili verapamil, može povećati njegovu koncentraciju u plazmi. Upotrebu rifampicina, induktora P-gp, koji smanjuje antikoagulantni efekat dabigatrana, treba izbegavati (8, 11). Ne postoji specifičan antidot koji bi neutralisao dejstvo dabigatrana; kod predoziranja se može koristiti

dijaliza koja efikasno uklanja oko 60% leka iz krvi tokom 2–3 sata (8).

Dabigatran eteksilat je za prevenciju venskog tromboembolizma posle artroplastike kuka i kolena registrovan u Evropi, Kanadi i Australiji 2008. godine (13, 14). Registracija je izvršena na osnovu rezultata III faze dve kliničke studije (RE-MODEL (n = 2.076) i RE-NOVATE (n = 3.494)) u kojima je pokazano da je dabigatran, u dozi 220 ili 150 mg jedanput dnevno, efikasan i bezbedan kao i enoksaparin, primenjen u dozi od 40 mg dnevno, u prevenciji venske tromboze posle ortopedskih operacija donjih ekstremiteta (25, 26). Doza od 220 mg dabigatrana se preporučuje većini pacijenata, dok je doza od 150 mg rezervisana za pacijente koji istovremeno koriste amiodaron ili za one sa povećanim rizikom od krvarenja (stariji od 75 godina ili sa klirensom kreatinina < 50 ml/min) (1). Terapija dabigatranom treba da traje 6–10 dana kod ugradnje veštačkog kolena, odnosno 28–35 dana kod ugradnje veštačkog kuka (8).

Dabigatran eteksilat je za prevenciju moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, registrovan u SAD u oktobru 2010, a u Evropi u aprilu 2011. godine na osnovu rezultata III faze RE-LY studije (15). Ova studija poredila je dabigatran eteksilat (110 i 150 mg dva puta dnevno) s varfarinom kod 18.113 pacijenata s atrijalnom 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, bio je efikasan kao varfarin (p = 0,34), ali uz značajno smanjenje rizika od krvarenja (p = 0,003) (27). U nekim zemljama odobrena je upotreba obe doze dabigatran eteksilata, dok je u SAD odobrena primena samo veće doze (28).

Nakon puštanja u promet dabigatran eteksilata, Administracija za hranu i lekove (FDA, Food and Drug Administration) u SAD neprekidno prati izveštaje o pojavi ozbiljnih krvarenja kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Pored toga, FDA radi na tome da proceni da li se krvarenja, posle puštanja leka na tržište, javljaju češće nego što se očekuje, a očekivani rezultati se zasnivaju na podacima dobijenim u RE-LY studiji (29).

Dabigatran eteksilat (50–150 mg dva puta dnevno) ispitivan je i u drugoj fazi RE-DEEM studije u koju je bio uključen 1.861 pacijent. Tokom ove studije praćena je pojava velikih i klinički relevantnih malih krvarenja, kao i redukcija nivoa D-dimera kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su dobijali standardnu antiagregacionu terapiju (aspirin i klopidogrel). Pokazano je da dabigatran eteksilat znatno redukuje nivo D-dimera u poređenju sa placebom (p < 0,001), što ukazuje na moguću, značajan potencijal dabigatrana u redukciji



kardiovaskularnih događaja kada se primeni u kombinaciji sa dualnom antiagregacionom terapijom. Međutim, rezultati su pokazali da dabigatran eteksilat, u poređenju s placebom, dozno-zavisno povećava rizik od krvarenja (7,8% prema 2,2%,  $p < 0,001$ ), tako da se ne zna da li će se sprovesti treća faza studije za ovu indikaciju (30).

### **Oralni inhibitori faktora Xa**

Rivaroksaban je specifični, direktni inhibitor faktora Xa, nije prolek i za svoju aktivaciju ne zahteva prisustvo kofaktora. Nakon oralne primene brzo se resorbuje, a maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za 2–4 sata (12). Poluvreme eliminacije rivaroksabana iznosi 7–11 sati (1, 8). S obzirom na to da je u metabolizam rivaroksabana uključen CYP3A4, kao i da predstavlja supstrat za P-gp transporter, istovremena primena sa snažnim inhibitorima P-gp ili CYP3A4, kao što su ketokonazol ili inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir), kontraindikovana je, jer može da dovede do povećanja nivoa leka u plazmi. Zahvaljujući svojim farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama, rivaroksaban može da se primenjuje u fiksnim dozama kod odraslih osoba bez potrebe za rutinskom kontrolom koagulacije (12).

Rivaroksaban je registrovan u Evropi i Kanadi 2008. godine za prevenciju venskog tromboembolizma posle artroplastike kuka i kolena na osnovu rezultata III faze RECORD programa ( $n > 12.700$ ) koji je obuhvatio četiri RECORD studije (12). Odobrena doza je 10 mg dnevno, a terapiju treba započeti 6–8 sati nakon operacije (11). U sve četiri RECORD studije, rivaroksaban je bio superioran u odnosu na enoksaparin u prevenciji venskog tromboembolizma, sa sličnim rizikom od ozbiljnih krvarenja (12, 31–34). Međutim, zbirna analiza četiri studije nagovestila je blagi porast krvarenja, što predstavlja značajan problem za ortopedске hirurge zbog potencijalne potrebe za ponovnim operacijama (35).

Pored toga, 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 ( $n = 14.264$ ), dok je za sada, samo u Evropi (2011), registrovan za lečenje duboke venske tromboze na osnovu III faze EINSTEIN programa (EINSTEIN-Acute DVT ( $n = 3.449$ ) i EINSTEIN-Extension studije ( $n = 1.197$ )) (16). Rezultati ROCKET-AF studije pokazali su da rivaroksaban nije bio inferioran u odnosu na varfarin 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 sa rivaroksabanom procenat intrakranijalnog i fatalnog krvarenja bio manji ( $p = 0,02$  odnosno  $p = 0,003$ ) (36).

Tokom EINSTEIN-Acute DVT studije vršeno je poređenje efikasnosti i bezbednosti rivaroksabana s kombinacijom enoksaparina i antagonistice vitamina K (varfarina ili acenokumarola) kod pacijenata s akutnom, simptomatskom dubokom venskom trombozom, dok je tokom EINSTEIN-Extension studije rivaroksaban bio upoređivan sa placebom. U studiju EINSTEIN-Extension bili su uključeni pacijenti s potvrđenom, simptomatskom dubokom venskom trombozom ili plućnim tromboembolizmom koji su tokom prethodnih 6–12 meseci dobijali rivaroksaban ili antagonistice vitamina K. Tokom obe 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 (15 mg dva puta dnevno u toku 3 nedelje, a zatim 20 mg dnevno tokom 3, 6 ili 12 meseci) i kombinacije enoksaparina i antagonistice vitamina K u prevenciji rekurentne venske tromboze ( $p < 0,001$  za neinferiornost). Rivaroksaban nije značajno povećao rizik od velikih ili klinički značajnih malih krvarenja ( $p = 0,77$ ). EINSTEIN-Extension studija je pokazala da je rivaroksaban (20 mg dnevno tokom 6 ili 12 meseci)) značajno efikasniji u prevenciji rekurentne venske tromboze u poređenju sa placebom ( $p < 0,001$ ), ali sa značajnim povećanjem velikih ili klinički značajnih malih krvarenja ( $p < 0,001$ ) (37).

Takođe, važno je pomenuti da je rivaroksaban jedini novi oralni antikoagulant za koji je, početkom 2012, podnet zahtev u SAD i Evropi da se odobri primena ovog leka u sekundarnoj prevenciji akutnog koronarnog sindroma (38). Zahtev je podnet na osnovu rezultata III faze kliničke studije ATLAS ACS 2- TIMI 51 ( $n = 15.526$ ) koja je poredila rivaroksaban (2,5 i 5 mg dva puta dnevno) s placebom kod pacijenata sa 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 sa akutnim koronarnim sindromom. Međutim, primena rivaroksabana (2,5 i 5 mg dva puta dnevno) znatno je povećala rizik od velikih krvarenja ( $p < 0,001$ ), ali ne i rizik od fatalnih krvarenja ( $p = 0,66$ ) (39).

Apiksaban je aktivni lek koji se brzo resorbuje posle oralne primene, a maksimalnu plazma koncentraciju postiže tokom 3 sata. Istovremena primena apiksabana sa snažnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindikovana (1). Efikasnost apiksabana u prevenciji venskog tromboembolizma posle artroplastike kuka i kolena ispitivana je u III fazi tri ADVANCE studije (ADVANCE-1 ( $n = 3.195$ ), ADVANCE-2 ( $n = 3.057$ ) i ADVANCE-3 ( $n = 5.407$ )). Tokom III faze sve tri ADVANCE studije, s ciljem

procene efikasnosti apiksabana, praćena je pojava ukupnog venskog tromboembolizma i ukupnog mortaliteta, dok je s ciljem procene bezbednosti, praćena pojava krvarenja tokom terapije ili u periodu do 2 dana nakon primene poslednje doze apiksabana. Rezultati III faze studija ADVANCE-1 i ADVANCE-2 pokazali su da je apiksaban (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 slićnim rizikom od krvarenja ( $p = 0,03$ , odnosno  $p = 0,09$ ) (40, 41). Pored toga, rezultati III faze ADVANCE-3 studije pokazali su da je apiksaban (2,5 mg dva puta dnevno) znaćajnije redukovao ukupni venski tromboembolizam kao i ukupni mortalitet u poređenju sa enoksaparinom (40 mg/dan) ( $p < 0,001$ ), uz slićnu incidencu krvarenja ( $p = 0,54$ ), i kod pacijenata sa artroplastikom kuka (42). Na osnovu rezultata ADVANCE studija, apiksaban je registrovan u Evropi u maju 2011. godine, a u Kanadi u martu 2012. godine za prevenciju venskog tromboembolizma posle artroplastike kuka i kolena.

Treća faza AVERROES studije ( $n = 5.599$ ) dizajnirana je s ciljem da uporedi efikasnost i bezbednost apiksabana, primenjenog u dozi od 5 mg dva puta dnevno, sa aspirinom (81–324 mg dnevno) kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom, koji su smatrani nepogodnim za primenu varfarina. Primarni ciljevi studije bili su praćenje pojave moždanog udara i sistemskog embolizma, kao i pojave velikih krvarenja. Apiksaban je znaćajno redukovao rizik od moždanih udara ili sistemskog embolizma ( $p < 0,001$ ) bez znaćajnog povećanja velikih ili intrakranijalnih krvarenja ( $p = 0,66$ ). Studija je prekinuta ranije zbog oćigledne koristi od terapije apiksabanom (43). Suprotno tome, III faza klinićeke studije (APRAISE-2) koja se bavila poređenjem efekata apiksabana (5 mg dva puta dnevno) s placebom, kod 7.392 pacijenata s akutnim koronarnim sindromom koji su dobijali standardnu antiagregacionu terapiju, prekinuta je ranije zbog povećanog rizika od krvarenja ( $p < 0,001$ ) (44).

Pored rivaroksabana i apiksabana, treba pomenuti i edoksaban, koji se trenutno nalazi u trećoj fazi klinićeke studije za prevenciju moždanog udara, u okviru koje se vrši poređenje efekata edoksabana (30 i 60 mg jedanput dnevno) s varfarinom kod 16.500 pacijenata s atrijalnom fibrilacijom (11).

## PARENTERALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOVI

### *Standardni parenteralni antikoagulantni lekovi*

Parenteralni antikoagulansi obuhvataju indirektnu i direktnu inhibitore trombina (6). Nefrakcionisani heparin,

heparini male molekulske težine (LMWH, low molecular weight heparins) i sintetski analozi heparina (fondaparinuks) spadaju u indirektnu antikoagulanse koji svoje dejstvo ostvaruju preko antitrombina (slika 1, tabela 2) (1, 39). Direktni parenteralni inhibitori trombina kao što su argatroban, bivalirudin, hirudin i drugi, direktno se vezuju za trombin i blokiraju njegove interakcije sa supstratima (Slika 1) (6, 45).

Heparin je jedan od najstarijih lekova, uveden još 1935. godine, ali i dalje ostaje najviše korišćeni antikoagulans u klinićevoj praksi. Koristi se u lećenju tromboze dubokih vena, prevenciji venskih tromboza i embolija, akutnoj emboliji pluća, akutnom infarktu miokarda, nestabilnoj angini pektorisa, atrijalnoj fibrilaciji, okluziji perifernih arterija i cerebralnoj emboliji. Osnovni problemi kod upotrebe nefrakcionisanog heparina su njegovo varijabilno doziranje, potreba za ćestom laboratorijskom kontrolom aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT), kao i opasna, heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) (6). S obzirom na to da se LMWH i fondaparinuks mogu primenjivati subkutano bez kontrole koagulacije, kao i da je rizik od HIT manji ili ne postoji, ova dva antikoagulansa su zamenila heparin u mnogim indikacijama. Protamin sulfat, kao antidot, moće brzo i kompletno da neutrališe antikoagulantni efekat heparina, delimićno efekat LMWH, ali ne i aktivnost fondaparinuksa (1).

Direktni inhibitori trombina blokiraju trombin, ali za razliku od nefrakcionisanog heparina, mogu inhibirati i trombin vezan za fibrin i produkte razgradnje fibrina (6, 45). S obzirom na to da se ne vezuju za proteine plazme, deluju pouzdanije od nefrakcionisanog heparina, a trebalo bi da budu i aktivniji zbog delovanja na trombin vezan za fibrin (6). Za direktnu inhibiciju trombina ne postoji antidot (45). Hirudin je predstavljao prototip direktnih inhibitora trombina, ali je posle razvoja rekombinantnih molekula, kao što je bivalirudin, upotreba hirudina prestala (6). Bivalirudin je analog hirudina koji predstavlja bezbednu i delotvornu zamenu heparinu kod izvođenja perkutane koronarne intervencije (PCI) i moće se koristiti kod pacijenata sa HIT (1, 45). Kod pacijenata sa HIT koji idu na PCI, pored bivalirudina, koristi se i argatroban (45).

### *Novi parenteralni antikoagulantni lekovi*

Novi parenteralni antikoagulansi koji se nalaze u odmaklim fazama klinićeke razvoja svoje antikoagulantno dejstvo ostvaruju indirektnom (semuloparin, idrabiotaparinuks) ili direktnom inhibicijom faktora Xa (otamiksaban), kao i inhibicijom faktora koagulacije IXa (RB006) (Slika 1, Tabela 2). Glavne karakteristike ovih lekova su brz poćetak dejstva i predvidljiv antikoagulantni efekat, a kod većine je, ukoliko je to neophodno, moguće postići brzu neutralizaciju adekvatnim antidotom (1).

Semuloparin natrijum (AVE5026) je novi ultraniskomolekularni heparin (ULMWH) sa srednjom molekulskom masom od 2.400 daltona (46). Predominantno deluje na faktor Xa i ima minimalno dejstvo na trombin (odnos anti-Xa/anti-IIa aktivnosti > 30) (1, 46). Poluživot semuloparina je od 11–22 sata, što omogućava subkutanu primenu leka jedanput dnevno. Niska molekulaska masa i visok odnos anti-Xa/anti-IIa aktivnosti mogu se povezati sa visokom efikasnošću i smanjenom sklonošću ka krvarenju (46). Efekat semuloparina se ne može neutralisati protamin sulfatom, a preliminarne in vitro procene ukazuju na nizak rizik od razvoja HIT tokom trajanja terapije (1, 46).

U okviru faze III programa za semuloparin (SAVE program; n > 24.000) vršeno je poređenje semuloparina sa enoksaparinom u prevenciji venskog tromboembolizma posle artroplastike kolena i kuka i operacije frakture kuka (SAVE-KNEE (n = 1.150), SAVE-HIP1 (n = 2.326) i SAVE-HIP2 (n = 1.003) studije). Semuloparin (20 mg jedanput dnevno) i enoksaparin u dozi od 30 mg dva puta dnevno (SAVE-KNEE) ili 40 mg jedanput dnevno (SAVE-HIP1 i SAVE-HIP2), primenjivani su tokom 7–10 dana posle operacije uz praćenje pojava duboke venske tromboze, nefatalne plućne embolije i ukupnog mortaliteta. Analiza rezultata ovih studija je ukazala na bolji efekat semuloparina u odnosu na enoksaparin u prevenciji ukupnog venskog tromboembolizma i ukupnog mortaliteta kod pacijenata posle artroplastike kuka.

Međutim, rezultati nisu uspeli da pokažu superiornost semuloparina kod pacijenata posle artroplastike kolena i operacije frakture kuka. U sve tri studije semuloparin i enoksaparin su pokazali sličan bezbednosni profil (47).

Otamiksaban je parenteralni direktni inhibitor faktora Xa koga karakterišu brz početak dejstva, predvidljiv antikoagulantni efekat i kratak poluživot u plazmi, što čini otamiksaban pogodnim kandidatom za zamenu heparina kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (1). Procena ove mogućnosti je vršena u studiji SEPIA-ACS1 TIMI 42. U fazi II ove studije upoređivano je dejstvo 5 različitih doza otamiksabana (0,08 mg/kg bolus, posle čega je sledila infuzija od 0,035, 0,070, 0,105, 0,140 ili 0,175 mg/kg/h) s kombinacijom nefrakcionisanog heparina (60 IU/kg bolus, posle čega je sledila infuzija 12 IU/kg/h) i eptifibatida (180 µg/kg bolus, a zatim infuzija od 1,0–2,0 µg/kg/min) kao kontrolom kod 3.241 visokorizičnog pacijenta s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije. Za procenu efikasnosti praćena je, tokom 7 dana, pojava ukupnog mortaliteta, ponovnog infarkta miokarda, teške povratne ishemije koja je zahtevala hitnu revaskularizaciju ili upotreba glikoprotein IIb/IIIa antagonista za povratne ishemije ili tromboembolijske komplikacije kod PCI. Ispitivanje s najmanjom dozom otamiksabana je ranije prekinuto zbog neadekvatnog antikoagulantnog efekta. Stopa pojave praćenih parametara u grupama s otamiksabanom bila je 7,2%, 4,6%, 3,8%, 3,6% i 4,3%, a u kontrolnoj grupi

Tabela 2. Karakteristike novih parenteralnih antikoagulanasa: semuloparin natrijuma (AVE5026), idrabiotaparinuksa, otamiksabana i RB006 (na osnovou referenci 1 i 39).

Lek	Semuloparin natrijum (AVE5026)	Idrabiotaparinuks	Otamiksaban	RB006
Ciljno mesto dejstva	Faktor Xa*	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor IXa
Zavisnost od antitrombina	Da	Da	Ne	Ne
t <sub>1/2</sub>	11–22h	130h	25min	Nema podataka
Redovna laboratorijska kontrola	Ne	Ne	Ne	Ne
Doziranje	Subkutano, fiksno, jedanput dnevno	Subkutano, fiksno, jedanput nedeljno	Intravenska infuzija	Intravenska infuzija
Renalna eliminacija	100%	100%	< 25%	Ne
Antidot	Nema	Ima, avidin	Nema	Ima, RB007
Interakcije	Nisu poznate	Nisu poznate	Nisu poznate	Nisu poznate

\*AVE5026 predominantno inhibira faktor Xa i ima minimalno inhibitorno dejstvo na thrombin. t<sub>1/2</sub>, poluvreme eliminacije; h, sati; min, minuti.

6,2%. Stopa pojave krvarenja koje nije povezano s bajpas operacijom, kao parametar bezbednosti, kod primene pet doza otamiksabana bila je 1,6%, 1,6%, 3,1%, 3,4% i 5,4%, dok je u kontrolnoj grupi bila 2,7%. Dve srednje doze otamiksabana (0,08 mg/kg bolus, a zatim infuzija od 0,105 ili 0,140 mg/kg/h) dale su najbolji odnos bezbednosti i efikasnosti; pokazano je smanjenje mortaliteta i ishemijskih komplikacija za 40% u poređenju s kombinacijom heparin-eptifibatid, uz sličnu incidencu krvarenja. Na osnovu rezultata dobijenih tokom II faze SEPIA-ACS1 TIMI 42 studije, istraživači su predložili dalju procenu srednjih doza otamiksabana u trećoj fazi studije (48).

Idrabiotaparinuks je dugodelujući pentasaharid koji svoje antikoagulantno dejstvo ostvaruje inhibicijom faktora Xa (46). Ovaj parenteralni antikoagulans sadrži biotin zahvaljujući kome njegovo antikoagulantno dejstvo može brzo da se neutrališe intravenskom primenom avidina (1, 46, 49). Naime, avidin, protein iz jajeta, vezuje se za biotin, formirajući kompleks koji se brzo izlučuje putem bubrega. Idrabiotaparinuks se primenjuje subkutano jedanput nedeljno (1).

U fazi III studije BOREALIS-AF idrabiotaparinuks je upoređivan s varfarinom u prevenciji moždanog udara kod 9.600 pacijenata s atrijalnom fibrilacijom, ali je studija prekinuta nakon uključivanja 3.773 pacijenata i dalja ispitivanja idrabiotaparinuksa u vezi s ovom indikacijom su obustavljena (50). U obrazloženju se navodi da je, na osnovu nedavnog terapijskog napretka u ovoj oblasti, zaključeno da uvođenje idrabiotaparinuksa u terapiju pacijenata s atrijalnom fibrilacijom ne bi doprinelo značajnom pomaku u lečenju pomenutih pacijenata (51).

U fazi III velike studije CASSIOPEA, efikasnost i bezbednost idrabiotaparinuksa u prevenciji rekurentnih embolija upoređivana je s varfarinom kod 3.200 pacijenata s akutnom embolijom pluća. Pacijenti su primali 5–10 dana enoksaparin 1,0 mg/kg dva puta dnevno, a zatim idrabiotaparinuks (početna doza 3,0 mg/kg) ili odgovarajuće doze varfarina (ciljna vrednost INR bila je 2,0–3,0) tokom 3 ili 6 meseci. Posle 99 dana, u grupi koja je primala enoksaparin-idrabiotaparinuks, 2% pacijenata je imalo rekurentne venske tromboembolije, a u grupi koja je primala enoksaparin-varfarin 3% pacijenata ( $p = 0,0001$ ). Klinički značajna krvarenja su se javila kod 5% pacijenata u grupi enoksaparin-idrabiotaparinuks i kod 7% pacijenata u grupi enoksaparin-varfarin ( $p = 0,0098$ ). Slične razlike u stopi javljanja praćenih parametara među grupama zabeležene su i posle šestomesečne terapije. Na osnovu ovih rezultata, zaključeno je da idrabiotaparinuks može biti dobra alternativa varfarinu u dugotrajnom lečenju embolije pluća, a čini se i da je povezan s manjom stopom neželjenog krvarenja (52).

RB006 predstavlja RNK aptamer koji specifično i s visokim afinitetom deluje na faktor IXa, a formulisan je tako da ima produžen poluživot u plazmi. Primenjen intavenski, RB006 kod zdravih dobrovoljaca ili pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću postiže brz, dozno-zavisan antikoagulantni efekat, koji trenutno može biti prekinut intravenskom primenom njegovog antidota, RB007. Delujući na faktor IXa, RB006 može da spreči aktivaciju procesa koagulacije usled izloženosti krvi veštačkim površinama, kao što je stent. Zbog toga, par RB006/RB007 potencijalno može zameniti heparin i protamin sulfat kod pacijenata koji se podvrgavaju kardiopulmonarnoj bajpas operaciji. Takođe, RB006 može biti koristan u terapiji pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja, kao i kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (1).

## ZAKLJUČAK

S obzirom na to da standardna antikoagulantna terapija, iako delotvorna, poseduje značajne nedostatke, neophodno je uvođenje novih antikoagulanasa u terapiju. Za sada je odobrena primena tri nova oralna antikoagulansa, dabigatran eteksilata, rivaroksabana i apiksabana, a čitav niz novih antikoagulanasa se nalazi u različitim fazama ispitivanja. Međutim, oni ne mogu da zamene standardne antikoagulanse sve dok rezultati studija ne pokažu zadovoljavajući odnos između efikasnosti i bezbednosti ovih lekova, kao i ekonomsku opravdanost njihove primene.

## LISTA SKRAĆENICA

- PT – protrombinsko vreme;
- INR – internacionalni normalizovani odnos;
- PAR – protease activated receptors; receptori za proteaze;
- CYP – citohrom P 450;
- P-gp – P-glikoprotein;
- n – broj pacijenata;
- LMWH – heparini male molekulske težine;
- ULMWH – heparini veoma male molekulske težine,
- APTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme;
- HIT – heparinom izazvana trombocitopenija;
- PCI – perkutana koronarna intervencija.

## LITERATURA

1. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010; 121: 1523–32.
2. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb Res* 2012; 129: 107–15.



3. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther* 2011; 130: 46–58.
4. Handin R. Krvarenje i tromboza. U: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson L, ur. Harisonova načela interne medicine. XV izd. Beograd: Bard-fin, 2004: 354–60.
5. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 17–25.
6. Elezović I. Antikoagulantni lekovi. U: Kažić T, Ostojić M, ur. Klinička kardiovaskularna farmakologija. V izd. Beograd: Integra, 2009: 377–408.
7. Marisavljević D. Oralna antikoagulantna terapija: klinički aspekti. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135: 352–9.
8. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 1): 12–9.
9. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692–711.
10. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 160S–198S.
11. DeLoughery TG. Practical aspects of the oral new anticoagulants. *Am J Hematol* 2011; 86: 586–90.
12. Misselwitz F, Berkowitz SD, Perzborn E. The discovery and development of rivaroxaban. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1222: 64–75.
13. Uchino K, Hernandez A. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
14. Ahrens I, Lip G, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010; 104: 49–60.
15. Marijon E, Fauchier L, Le Heuzey JY. New antithrombotic drugs and European approval processes. *Lancet* 2011; 378: 662–3.
16. Kubitza D, Michael Becka M, Mück W, Schwes S. Effects of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: A phase I study. *Pharmaceuticals* 2012; 5: 279–96.
17. Mannucci PM, Franchini M. Old and new anticoagulant drugs: a minireview. *Ann Med* 2011; 43: 116–23.
18. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349: 1703–12.
19. Colwell CWJ, Berkowitz SD, Lieberman JR, et al. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2169–77.
20. Feissinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 681–9.
21. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713–21.
22. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–8.
23. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690–8.
24. Douketis JD. Dabigatran as anticoagulant therapy for atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121: 73–80.
25. 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.
26. 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.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
28. Beasley BN, 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.
29. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Drug Safety Communication - Safety Review of Post-Market Reports of Serious Bleeding Events. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2011. (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm282820.htm>).

30. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781–9.
31. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–75.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011; 105: 444–53.
36. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
37. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
38. Bayer's Xarelto® (Rivaroxaban) granted priority review by US FDA to prevent secondary cardiovascular events in patients with ACS. Leverkusen: Bayer AG, 2012. (<http://www.bayer.com/en/news-detail.aspx?newsid=15745>).
39. Mega J, Braunwald E, Wiviott S, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
40. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361: 594–604.
41. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): A randomized double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807–15.
42. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487–98.
43. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
44. Alexander J, Lopes R, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
45. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007; 116: 552–60.
46. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, Vargas-Castrillón E. New parenteral anticoagulants in development. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011; 5: 33–59.
47. Lassen MR, Fisher W, Mouret P, et al. Semuloparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: results from three randomized clinical trials, SAVE-HIP1, SAVE-HIP2 and SAVE-KNEE. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 822–32.
48. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, activecontrolled, phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 787–95.
49. Lombo B, Diez JG. Future anticoagulants in interventional cardiology: anti-IXa and anti-Xa agents in percutaneous coronary intervention. *Future Cardiol* 2011; 7: 281–5.
50. Evaluation of Weekly Subcutaneous Biotinylated Idraparinux Versus Oral Adjusted-dose Warfarin to Prevent Stroke and Systemic Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation (BOREALIS-AF). Bethesda: ClinicalTrials.gov A service of U.S. National Institutes of Health, 2011. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/CT00580216?term=NCT00580216&rank=1>).
51. Sanofi-Aventis Press release. Sanofi-aventis provides an R&D. Paris: Sanofi, 2009. ([http://en.sanofi.com/Images/14031\\_20091221\\_rdupdate\\_en.pdf](http://en.sanofi.com/Images/14031_20091221_rdupdate_en.pdf)).
52. Büller HR, Gallus AS, Pillion G, Prins MH, Raskob GE; Cassiopea Investigators. Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 123–9.