

# Új típusú orális antikoagulánsok alkalmazása cerebrovaszkuláris betegségekben

OROSZ PÉTER

*Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika, Budapest*

Az iszkémiás agyi infarktus esetek egyötöde kardioembolizáció következménye, amely leggyakrabban nonvalvuláris pitvarfibrilláció talaján alakul ki. Az ebben a betegcsoportban alkalmazott, a primer és szekunder stroke prevencióban bizonyított hatékonyságú K-vitamin antagonistá terápia számos hátránya – jelentős vérzéskockázat, monitorozásra szoruló és nehezen beállítható célérték INR – miatt biztonságosabb gyógyszerek fejlesztése elengedhetlenné vált. Az úgynevezett új típusú orális antikoagulánsok új támadáspontokon próbálják befolyásolni a véralvadási kaskád működését. Az apixaban, edoxaban és rivaroxaban az aktivált X-es faktor, a dabigatran a thrombin inhibitoraként fejt ki hatását. A III. fázisú klinikai vizsgálatok mind a stroke prevencióban, mind a vérzéses szövődmények tekintetében ígéretes eredményeket mutattak, ezért az amerikai és európai kardiológiai valamint stroke társaságok legújabb ajánlásai pitvarfibrilláló betegek kezelése kapcsán az új típusú orális antikoagulánsok alkalmazását már tartalmazzák. A pitvarfibrilláló, illetve kardioembolizációs stroke-on már átesett betegek ellátása során a számos hátránnyal rendelkező K-vitamin antagonisták helyett, az új típusú orális antikoagulánsok alkalmazása megfontolandó.

*(Neuropsychopharmacol Hung 2015; 17(4):183–190)*

**Kulcsszavak:** stroke, pitvarfibrilláció, új típusú orális antikoagulánsok

A cerebrovaszkuláris betegségek döntő többsége iszkémiás mechanizmussal magyarázható és csupán 15%-át okozza vérzés. Az iszkémiás stroke esetek 20%-a kardioembolizáció eredménye (Ferro, 2003), ezen belül minden második nonvalvuláris pitvarfibrilláció (PF) talaján alakul ki. A PF a leggyakoribb szívritmuszavar, incidenciája az életkor előrehaladtával emelkedik (Rosamond et al., 2008; Lloyd-Jones et al., 2004), az agyi infarktus erős, független rizikófaktora, a stroke rizikót ötszörösére emeli (Wolf et al., 1991). A PF okozta agyi infarktus gyakran recidivál, súlyosabb tünetekkel jár, valamint mortalitása kétszerese a nem pitvarfibrilláló betegekének (Lamassa et al., 2001). Ezen betegcsoport korai diagnosztizálása alapvető fontosságú, ugyanis a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt szignifikáns hatása miatt korunk egyik jelentős közegészségügyi problémája, a megfelelő kezelés alkalmazása pedig hatékonyan képes csökkenteni a stroke ismétlődését.

Számos tanulmány igazolta, hogy nonvalvuláris PF-ben szenvedő betegek esetén orális antiokoagulációt kell beállítani (Ringleb et al., 2008). A K-vitamin antagonisták (VKA) legismertebb képviselője, a warfarin

hatékonyan, mintegy 64%-kal csökkenti a stroke és szisztémás embolizáció kockázatát (Hart et al., 2007). Magyarországon a VKA-k közül az acenokumarol (Syncumar®) a legelterjedtebb, a hidroxikumarin (warfarin) mellett. Alkalmazását azonban számos kedvezőtlen tényező nehezíti. Jelentős vérzéskockázattal jár, a plazmakoncentrációját a táplálkozás jelentősen befolyásolja, valamint szűk terápiás tartománya miatt szoros monitorozást igényel: 2 és 3 közötti INR esetén érhetjük el az optimális stroke és vérzési rizikót. A terápiás tartomány alatt, például már 1,7-es INR esetén a stroke kockázata kétszeresére nő, 3 feletti INR mellett a vérzéskockázat jelentősen megemelkedik (Lip et al., 2015). Kimutatták, hogy az INR megfelelő compliance mellett is csupán az esetek 68%-ában van terápiás tartományban (White et al., 2007).

Az Európai Stroke Társaság 2008-ban kiadott, majd 2009-ben revideált ajánlása értelmében alacsony rizikójú betegek és kontraindikáció esetén acetil-szalicilsav alkalmazása javasolt, amelyet az aszpirin – warfarinhoz képest csekélyebb – protektív hatásával indokolnak (Ringleb et al., 2008; Hart et al., 2007). Az új kutatások azonban az aszpirin szerepét már

megkérdőjelezték, a 2014-es Amerikai Stroke Társaság (American Stroke Association, ASA) ajánlása alapján már csak abban az esetben adható, ha a beteg orális antikoagulációra nem alkalmas (Kernan et al., 2014). Egy 2014-ben publikált, retrospektív, 115 ezer beteg bevonásával végzett tanulmány kimutatta, hogy pitvarfibrilláló betegek stroke prevenciója szempontjából az aszpirin monoterápiának nincs kimutatható protektív hatása, ráadásul idős páciensek esetén az iszkémiás agyi infarktus rizikóját tovább emelheti (Själänder et al., 2014).

### AZ ÚJ TÍPUSÚ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSOK

A goldstandardnak számító warfarin számos hátránya miatt biztonságosabban alkalmazható orális antikoagulánsok fejlesztése elengedhetlenné vált. A rivaroxaban, apixaban és edoxaban az aktivált X-es faktor (Xa), a dabigatran direkt thrombin inhibitoroként fejt ki hatását. Jelenleg Magyarországon az apixaban, rivaroxaban és dabigatran érhetőek el. A legfrissebb szakmai ajánlások az alábbi III. fázisú klinikai vizsgálatok eredményeire hivatkoznak.

- A ROCKET-AF klinikai vizsgálat a rivaroxabant hasonlította össze warfarinnal 14 264 nonvalvuláris pitvarfibrillációban szenvedő, döntően közepes és magas stroke rizikójú beteg bevonásával. Napi 1x20 mg rivaroxaban a stroke és szisztémás embolizáció prevenció tekintetében a warfarinhoz képest noninferiornak bizonyult, a major vérzéses szövődmények vonatkozásában nem igazoltak szignifikáns különbséget. Rivaroxaban terápia mellett kevesebb fatális és intrakraniális vérzést regisztráltak, azonban a gastrointesztinális vérzések száma gyakrabban fordult elő (Patel et al., 2011).
- A 18 201 betegen elvégzett ARISTOTLE klinikai vizsgálat az apixabant hasonlította össze warfarinnal. A beválasztott betegek stroke rizikója hasonló arányban oszlott meg az enyhe, közepes és súlyos kategóriák között. 2x5 mg apixaban warfarinnal összevetve szignifikánsan alacsonyabb stroke és szisztémás embolizációval járt, valamint a major vérzések és mortalitás tekintetében is kedvezőbbnek bizonyult (Granger et al., 2011).
- A harmadik nagy, III. fázisú klinikai vizsgálat, amely a dabigatrant hasonlította össze warfarinnal, a 18 113 beteget bevonó RE-LY study volt. Napi 2x150 mg dabigatran szuperiornak, 2x110 mg dózisban alkalmazva azonosnak bizonyult a warfarinhoz képest a stroke és szisztémás

embolizáció prevenció tekintetében. A nagyobb gyógyszerdózis a warfarinnal megegyező major vérzési rizikóval járt, míg a 2x110 mg esetén alacsonyabbnak mutatkozott ez a kockázat. Megemlítendő, hogy warfarinnal összevetve mindkét dózis esetén gyakrabban fordult elő miokardiális infarktus (Connolly et al., 2009).

- Az ENGAGE-AF TIMI 48 nevű tanulmány az edoxaban hatékonyságát vizsgálta warfarinnal összevetve. 21 105 beteg vizsgálatával végezték, napi egyszeri 30 és 60 mg-os dózissal. Mindkét esetben az edoxaban noninferiornak bizonyult a stroke és szisztémás embolizáció tekintetében, valamint szignifikánsan csökkentette a major vérzések, intrakraniális vérzések és a mortalitás előfordulását (Giugliano et al., 2013).

Az új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) metabolizációja, valamint szervezetből való eliminációjának ismerete a megfelelő dózis megválasztása szempontjából elengedhetetlen. A dabigatran 80%-ban, a rivaroxaban 66%-ban, az edoxaban 35%-ban, az apixaban pedig 27%-ban választódik ki a vesén keresztül, metabolizmusukban a máj játssza a döntő szerepet (Gonsalves et al., 2013; Bathala et al., 2012). Valamennyi szer esetén fontos tehát a máj- és a vese-funkció (szérum kreatinin és GFR) ismerete és időszakos ellenőrzése.

A haemorrhágiás szövődmények és agyi infarktus prevenció tekintetében tapasztalt kedvező eredmények mellett az új típusú orális antikoagulánsok fontos előnye, hogy INR monitorozást nem igényelnek, amely nagyban hozzájárulhat a beteg compliance javulásához.

A fentiek alapján látható, hogy a rivaroxabannal végzett tanulmány mutatta a legkevésbé kimagasló eredményeket, azonban figyelembe kell vennünk, hogy a ROCKET-AF a többi vizsgálatához képest súlyosabb stroke rizikójú betegeket vizsgált. Ez a tény, valamint az alkalmazott gyógyszer dózis, eddig még ismeretlen farmakokinetikai és farmakodinámiai mechanizmusok magyarázhatják az észlelt különbségeket.

A négy nagy klinikai vizsgálat eredményeit egy, a közelmúltban megjelent metaanalízis foglalta össze (Ruff et al., 2014). Az eredmények alapján az új típusú orális antikoagulánsok a warfarinhoz képest szignifikánsan csökkentették a stroke, illetve szisztémás embolizáció kockázatát, az intrakraniális vérzés rizikót, valamint a mortalitást, ugyanakkor a gastrointesztinális vérzések száma tekintetében kedvezőtlenebbnek bizonyultak. Napi 2x150 mg

dabigatran és 2x5 mg apixaban esetén figyelhető meg a legjelentősebb iszkémiás és vérzéses agyi infarktus szám csökkenés, a warfarinnal hasonló vérzési rizikó mellett. A legkedvezőbb vérzési kockázat pedig napi 2x5 mg apixaban, 1x30 mg edoxaban, illetve 2x110 mg dabigatran mellett látható (Rasmussen et al., 2012; Skjøth et al., 2014).

A bizonyított kedvező eredmények ellenére fontos megjegyeznünk, hogy ezek a gyógyszerek csupán rövid ideje vannak forgalomban, a nagy összehasonlító metaanalízisek még hiányoznak.

## TERÁPIÁS DÖNTÉS

Az új típusú orális antikoagulánsok megjelenése a pitvarfibrilláló betegek stroke prevencióját alapjában változtatta meg, a VKA-k mellett kedvező tulajdonságú alternatívákat kínálnak a klinikai gyakorlatban.

Mivel a pitvarfibrilláló betegek stroke rizikója különböző, a helyes terápiás döntés érdekében minden esetben rizikóbecslést kell végeznünk. Az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) 2012-es ajánlása szerint (Camm et al., 2012) a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc pontrendszer (1. táblázat) ajánlott a nonvalvuláris pitvarfibrilláló betegek stroke rizikó becslésére. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc 1 pont esetén OAC, vagy aspirin, 2, vagy annál több pont esetén orális antikoaguláció választandó. A vérzési kockázat felmérésére a HAS-BLED pontrendszert (2. táblázat) validálták kezeletlen, aspirinnel, vagy NOAC-kal kezelt betegek esetére (Pisters et al., 2010): 0-2 pontig alacsony, 3, vagy annál több pont esetén magas vérzési rizikóról beszélünk. Utóbbi esetben az antikoaguláns kezelés nem kontraindikált, mindig egyéni mérlegelést igényel, csupán szorosabb monitorozás fontosságára hívja fel a figyelmet.

Néhány országban finanszírozási okokból a NOAC-ok bevezetését néhány hónapos sikertelen K-vitamin antagonistával végzett antikoaguláns kezelésnek kell megelőznie. Ez a stratégia azonban veszélyes, mivel a kezelés kezdeti fázisában a nem megfelelő antikoagulálás megnövekedett agyi infarktus kockázattal járhat (Azoulay et al., 2014). Ebben a kérdésben segítségünkre lehet az újonnan felfedezett pitvarfibrilláló betegek esetén a K-vitamin antagonistával végzett antikoaguláció sikerességét becsülő új pontrendszer (SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score, 3. táblázat, Apostolakis et al., 2013): 0 és 2 pont között 65%-nál magasabb terápiás tartományban töltött idő (time in therapeutic range, TTR) várható, tehát ez a betegcsoport VKA kezelésre állítható. 2-nél magasabb pontszám esetén azonban nem várható megfelelő

TTR, tehát azonnal NOAC-kal kell megkezdenünk az antikoagulációt, megelőző VKA terápiás próbálkozás nélkül.

A stroke ellátással kapcsolatos irányelvek közül az Amerikai Stroke Társaság 2014-ben kiadott ajánlása a legfrissebb (Kernan et al., 2014). Az új típusú orális antikoagulánsokra is vonatkozó alapvető terápiás irányelveket ez alapján tüntetjük fel. Az ajánlások osztályozását a 4. táblázat mutatja be.

- A nonvalvuláris pitvarfibrilláló betegek stroke prevenciója céljából VKA-t és apixabant (I/A), valamint dabigatrant (I/B) adhatunk. Rivaroxaban adása PF betegek visszatérő agyi infarktusa esetén ajánlott (IIa/B). A kezelés megválasztásának minden esetben egyedinek kell lennie, figyelembe véve a rizikófaktorokat, a költségeket, a tolerabilitást, a beteg igényeit, a felmerülő gyógyszer interakciókat, a vesefunkciót, valamint VKA szedők esetén a terápiás tartományban töltött időt.
- Aszpirin monoterápia csupán orális antikoaguláns szedésre alkalmatlan PF betegek esetében javasolt (I/A).
- Az orális antikoagulációt 14 napon belül meg kell kezdeni, kivéve, ha nagy a vérzéses transzformáció valószínűsége. Ebben az esetben a terápia bevezetése egyedi mérlegelés alapján 14 napon túl is bevezethető (IIa/B).

Összességében tehát pitvarfibrilláló betegek stroke prevenciója céljából orális antikoagulációt kell alkalmaznunk rizikóbecslés, valamint a kontraindikációk mérlegelését követően. Válasszunk új típusú orális antikoaguláns magas vérzési kockázat (elsősorban intrakraniális vérzés), lehetséges gyógyszer interakciók, illetve megfelelő compliance mellett is instabil INR esetén.

## ÚJ TÍPUSÚ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSSAL ANTIKOAGULÁLT BETEGEK AKUT STROKE ELLÁTÁSA

Orális antikoaguláns medikációban részesülő betegek esetén a stroke rizikó jelentősen csökken, de teljesen nem szűnik meg. Ezen felül ebben a betegcsoportban más patomechanizmussal is kialakulhat agyi infarktus. Az akut stroke ellátás során bizonyítottan hatékony rekombináns szöveti típusú plazminogén aktivátor (rtPA) alkalmazása terápiás tartományban lévő antikoagulált betegek esetén kontraindikált. A thrombolízis elvégzése azonban bizonyos esetekben megfontolandó. A warfarinnal antikoagulált

## 1. táblázat

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc pontrendszer	
Rizikófaktor	Pontszám
Pangásos szívelégtelenség ( <i>Congestive heart failure</i> )	1
Hipertónia ( <i>Hypertension</i> )	1
Életkor ( <i>Age</i> ) ≥ 75 év	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombembólia az anamnézisben	2
Vascularis betegség ( <i>Vascular disease</i> )	1
Életkor ( <i>Age</i> ) 65-74 év	1
Női nem ( <i>Sex category, female</i> )	1
<b>Maximum</b>	<b>9</b>

## 2. táblázat

HAS-BLED pontrendszer	
Rizikófaktor	Pontszám
Hipertónia ( <i>Hypertension</i> )	1
Abnormális vese- vagy májfunkció ( <i>Abnormal renal or liver function</i> )	1 vagy 2
Stroke az anamnesisben	1
Vérzés ( <i>Bleeding</i> ) az anamnézisben	1
Labilis INR ( <i>Labile INR</i> )	1
Életkor ( <i>Elderly</i> ) >65 év	1
Gyógyszerek (pl. thrombocytáaggregáció gátló, non-szteroid gyulladásgátló) vagy alkoholfogyasztás ( <i>Drugs or alcohol</i> )	1 vagy 2
<b>Maximum</b>	<b>9</b>

betegek trombolízisével kapcsolatos tanulmányok azt igazolták, hogy 1,7, vagy annál alacsonyabb INR mellett a thrombolízis biztonsággal elvégezhető, a súlyos intrakraniális vérzés kockázatát és a mortalitást nem befolyásolta (Frank et al., 2013; Mazya et al., 2013). Amennyiben 1,7-nél magasabb, az intravénás thrombolízis kontraindikált, azonban a mechanikus endovaszkuláris beavatkozások biztonsággal elvégezhetőek (Diener et al., 2013).

Ezzel szemben a NOAC-kal antikoagulált betegek akut stroke ellátásával kapcsolatban még kevés tapasztalatunk van. Általánosságban elmondható,

hogy NOAC-kal megfelelően antikoagulált betegek esetén rtPA alkalmazása kontraindikált. Amennyiben normál vesefunkciójú beteg utolsó gyógyszerbevételét követően több mint 48 óra eltelt, vagy normál alvadási paramétereket mérünk (thrombocytaszám, INR, aPTI, ECT, TI), vagy normál direkt Xa gátló aktivitást igazolunk, a thrombolízis, vagy mechanikus thrombektómia elvégezhető (III/C, Jauch et al 2013, Diener et al., 2013). Hazánkban ezek a fent említett tesztek csak korlátozottan érhetőek el, de minden akut stroke ellátást végző centrumban javasolt lenne a bevezetésük.

## 3. táblázat

SAME-TT <sub>2</sub> R <sub>2</sub> pontrendszer	
Rizikófaktor	Pontszám
Női nem ( <i>Sex, female</i> )	1
Életkor ( <i>Age</i> ) <60 év	1
Anamnézis ( <i>Medical history</i> ) <sup>1</sup>	1
Kezelés ( <i>Treatment</i> ): a terápiát befolyásoló gyógyszerek, pl. amiodaron	1
Dohányzás ( <i>Tobacco use</i> ): két éven belül	2
Rassz ( <i>Race</i> ): ha nem fehér	2
<b>Maximum</b>	<b>8</b>

<sup>1</sup> Az alábbiak közül kettő jelenléte: hipertónia, diabetes mellitus, koronáriabetegség, vagy miokardiális infarktus, perifériás érbetegség, pangásos szívelégtelenség, korábbi stroke, tüdő-, máj- vagy vesebetegség.

## 4. táblázat

Az ajánlások osztályozása		
Osztályok	Meghatározás	Javasolt alkalmazás
I. osztály	Az adatok alátámasztják és/vagy általános az egyetértés abban a tekintetben, hogy az adott kezelés kedvező hatású, hasznos és hatásos.	Ajánlott/indikált
II. osztály	Az adott kezelés hasznosságával/hatásosságával kapcsolatban ellentmondásos adatok és/vagy véleménykülönbségek léteznek.	
II.a osztály	Az adatok/vélemények többsége a hasznosság/hatásosság mellett foglal állást.	Megfontolandó
II.b osztály	Az adatok/vélemények kevésbé támasztják alá a hasznosságot/hatásosságot.	Megfontolandó
III. osztály	Az adatok alátámasztják és/vagy általános az egyetértés arra vonatkozóan, hogy az adott kezelés nem hasznos/hatásos és hogy esetenként káros is lehet.	Nem ajánlott

Az adatok bizonyító ereje	
„A” szintű	Több randomizált klinikai vizsgálat, vagy metaanalízis alapján nyert adatok.
„B” szintű	Egy randomizált klinikai vizsgálat, vagy nagy, nem randomizált vizsgálatok alapján nyert adatok.
„C” szintű	A szakértők és/vagy kisebb vizsgálatok, retrospektív vizsgálatok, felmérések közötti konszenzus.

### INTRAKRANIÁLIS VÉRZÉS ELLÁTÁSA ÚJ TÍPUSÚ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSSAL KEZELT BETEGEKBEN

Az antikoagulált betegek legsúlyosabb szövődménye a warfarinhoz köthető halálozás 90%-áért felelős intrakraniális vérzés (Fang et al., 2007). Az új típusú orális antikoagulánsok egyik fontos előnye éppen

ebben a vonatkozásban nyilvánul meg. A warfarinhoz képest alacsonyabb vérzési rizikóval járnak, ezért magas kockázatú betegek esetén előnyben részesítjük őket. Az intrakraniális vérzés ellátására vonatkozó általános irányelveket itt nem részletezem, azt az érvényes ajánlások tartalmazzák, csupán az antikoaguláns hatás felfüggesztésével kapcsolatos ismeretanyagra fókuszálók. Warfarin esetén K-vita-



mint, friss fagyasztott plazmát, illetve prothrombin komplex koncentrátumot adhatunk. Új típusú orális antikoagulánsok alkalmazása mellett bekövetkező intrakraniális vérzés esetén szintén friss fagyasztott plazma, prothrombin komplex koncentrátum, valamint VII-es faktor adható. Speciális antidótumok kifejlesztése is folyamatban van, amelyek közül az idarucizumab az Egyesült Államokban már törzskönyvezésre került. Az idarucizumab egy humán monoklonális antitest fragmentum, amely célzottan a dabigatranhoz kötődik, intravénás alkalmazást követően hatását percekben belül kifejti, addicionális prokoaguláns hatást nem figyeltek meg (Pollack et al., 2015; Glund et al 2015). Az andexanet alfa nevű molekulát rivaroxaban és apixaban, a PER977 molekulát valamennyi aktivált X-es faktor gátló antidótumaként fejlesztik (Das & Liu, 2015; Connors, 2015; Siegal et al., 2015).

## MEGBESZÉLÉS

A nonvalvuláris pitvarfibrillációban szenvedő betegek primer és szekunder stroke prevenciója során goldstandardnak számító warfarin mellett az új ajánlások már biztonságosabb gyógyszerek alkalmazását is tartalmazzák. Az új típusú orális antikoagulánsok bizonyítottan kedvezőbb vérzési kockázattal járnak, terápiás monitorozást nem igényelnek. A megfelelő antikoaguláns kezelés kiválasztása minden esetben egyedi mérlegelést igényel, kockázatbecslésnek kell megelőznie. Elsősorban magas vérzési rizikó, rossz compliance, valamint nehezen beállítható INR esetén törekedjünk NOAC választására. Számos előnyük ellenére az új típusú orális antikoagulánsok még csupán rövid ideje vannak forgalomban, ezért az alkalmazásuk során felmerülő kérdések – akut stroke ellátás, antikoaguláns hatás felfüggesztése, hosszú távú kimenetel – még további vizsgálatokat igényelnek.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>aPTI</b>	aktivált parciális tromboplastin idő
<b>ASA</b>	American Stroke Association
<b>ECT</b>	ecarin clotting time
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESO</b>	European Stroke Organization
<b>NOAC</b>	új típusú orális antikoaguláns
<b>PF</b>	pitvarfibrilláció
<b>rtPA</b>	rekombináns szöveti típusú plazminogén aktivátor
<b>TI</b>	thrombin idő
<b>TTR</b>	time in therapeutic range
<b>VKA</b>	K-vitamin antagonistista
<b>Xa</b>	aktivált X-es faktor

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Dr. Orosz Péter, Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika, 1083 Budapest, Balassa u. 6.  
E-mail: orosz.peter@med.semmelweis-univ.hu

## IRODALOM

1. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. (2013) Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest*, 144(5):1555-63.
2. Das A, Liu D. (2015) Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. *Exp Hematol Oncol*, 15:4:25.
3. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. (2014) Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*, 35(28):1881-7.
4. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. (2012) Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos*, 40(12):2250-5.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 14(10):1385-413.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. RE-LY Steering Committee and Investigators. (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 17;361(12):1139-51.
7. Connors JM. (2015) Antidote for Factor Xa Anticoagulants. *N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMe1513258.
8. Diener HC, Foerch C, Riess H, Röther J, Schroth G, Weber R. (2013) Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet Neurol*, 12(7):677-88.
9. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. (2007) Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*, 120(8):700.
10. Ferro JM. (2003) Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*, 2:177-88.
11. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, Mishra NK, Shuaib A, Wahlgren NG, Weimar C, Lees KR; VISTA Collaborators. (2013) Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke*, 44(3):727-33.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. (2013) Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369(22):2093-104.
13. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Reilly P. (2015) A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*, 113:943-951.
14. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. (2013) The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 88(7):777.

15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365(11):981-92.
16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. (2007) Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146(12):857-67.
17. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. (2013) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(3):870-947.
18. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7):2160-236.
19. Lip GY, Lane DA. (2015) Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*, 313(19):1950-62.
20. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. (2004) Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110(9):1042-6.
21. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, Wolfe CD, Inzitari D. (2001) Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke*, 32(2): 392-398.
22. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N. (2013) Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*, 74(2):266-74.
23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8): 983-988.
24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365(10):883-91.
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138(5):1093-100.
26. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. (2015) Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*, 373(6):511-20.
27. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GY. (2012) Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*, 345:e7097.
28. Ringleb P, Schellinger PD, Hacke W; Europäischen Schlaganfallorganisation. (2008) European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack. Part 1. *Nervenarzt*, 79(8):936-57.
29. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2008) Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 117(4):e25-146.
30. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921):955-62.
31. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. (2015) Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1510991.
32. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. (2014) Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*, 16(5):631-8.
33. Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY. (2014) Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. An indirect comparison analysis. *Thromb Haemost*, 111(5):981-8.
34. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. (2007) Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*, 167(3):239-45.

## The role of new oral anticoagulants in cerebrovascular diseases

Cardioembolisation is responsible for 20 percent of ischaemic stroke cases, which most commonly derives from non-valvular atrial fibrillation. Although warfarin is highly effective in primary and secondary stroke prevention, its use is limited by the high risk of haemorrhagic complications and a narrow therapeutic range that needs regular monitoring of INR. These limitations explained the strong need for developing new oral anticoagulants. The so-called 'new oral anticoagulants' are trying to find new targets for modifying the coagulation cascade. Apixaban, edoxaban and rivaroxaban are direct factor Xa inhibitors, while dabigatran works as a direct thrombin inhibitor. Recent phase-III clinical trials proved their effectiveness in stroke prevention and risk reducing of haemorrhagic events as well, so they can already be found as recommended drugs in new guidelines of European and American societies of cardiology and stroke. The use of new oral anticoagulants instead of warfarin in patients with atrial fibrillation or as a secondary prevention after cardioembolic stroke has to be considered.

**Keywords:** stroke, atrial fibrillation, new oral anticoagulants