

# Poništavanje učinaka antikoagulantnih lijekova u pripremi za hitni zahvat

---

Jambrošić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:289279>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Jambrošić

**Poništavanje učinaka antikoagulantnih lijekova  
u pripremi za hitni zahvat**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, i na Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Ivana Gornika, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/24.

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:**

AA – andeksanet alfa

ADP – adenzin-difosfat (engl. adenosine diphosphate)

AHA – Američko Kardiološko Društvo (engl. American Heart Association)

AKS – akutni koronarni sindrom

ASK – acetilsalicilna kiselina

AT – antitrombin (engl. antithrombin)

Ca<sup>2+</sup> – kalcij

COX – ciklooksigenaza (engl. cyclooxygenase)

CrCl – klirens kreatina (engl. creatinine clearance)

DAPT – dvojna antiagregacijska terapija (engl. dual antiplatelet therapy)

FA – fibrilacija atrijska

F – faktor zgrušavanja

FDA – Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. US Food and Drug Administration)

FFP – svježe smrznuta plazma (engl. fresh frozen plasma)

ICH – intrakranijalno krvarenje (engl. intracranial hemorrhage)

INR – internacionalni normalizirani omjer (engl. international normalized ratio)

LMWH – niskomolekularni heparin (engl. low-Molecular-Weight Heparin)

NO – dušikov oksid (engl. nitric oxide)

NOAK – novi oralni antikoagulantni lijekovi

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. percutaneous coronary intervention)

PCC – koncentrat protrombinskog kompleksa (engl. prothrombin complex concentrate)

PGI<sub>2</sub> – prostaciklin

SSP – svježe smrznuta plazma

TF – tkivni faktor (engl. tissue factor)

TFPI – inhibitor puta tkivnog faktora (engl. tissue factor pathway inhibitor)

t-PA – tkivni aktivator plazminogena (engl. tissue-type plasminogen activator)

TXA – traneksamična kiselina (engl. tranexamic acid)

UFH – nefrakcionirani heparin (engl. unfractionated Heparin)

u-PA – urokinazni aktivator plazminogena (engl. urokinase-type plasminogen activator)

VKA – antagonisti vitamina K (engl. vitamin K antagonists)

VTE – venski tromboembolijski incidenti (engl. venous thromboembolism)

vWF – von Willebrandov faktor

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

ZPI – o proteinu Z ovisan inhibitor proteaze (engl. protein Z-dependent protease inhibitor)

## Sadržaj

Sadržaj .....	v
Sažetak.....	vii
Summary .....	viii
1 Uvod .....	1
2 Hemostaza i koagulacijska kaskada/ kaskada zgrušavanja .....	2
2.1 Vanjski put zgrušavanja .....	3
2.2 Unutarnji put zgrušavanja .....	3
3 Tromboza.....	5
3.1 Klinička slika tromboze .....	6
4 Prirodni mehanizmi protiv zgrušavanja.....	7
5 Sustav fibrinolize.....	9
6 Lijekovi koji utječu na hemostazu .....	10
6.1 Antiagregacijski lijekovi.....	10
6.1.1 Acetilsalicilna kiselina (ASK).....	10
6.1.2 Inhibitori trombocitnog adenozin difosfatnog P2Y12 receptora.....	10
6.2 Antikoagulantni lijekovi – kratka povijest .....	11
6.3 Pregled antikoagulantnih lijekova.....	11
6.3.1 Heparin.....	11
6.3.2 Fondaparinuks .....	12
6.3.3 Antagonisti vitamina K (engl. vitamin K antagonists, VKA).....	12
6.3.4 Novi oralni antikoagulansi (NOAK).....	13
6.4 Reverzija učinaka antiagregacijskih i antikoagulantnih lijekova prije operacijskog zahvata.....	15
6.4.1 Poništavanje učinaka antiagregacijskih lijekova .....	16
6.4.2 Poništavanje učinaka antikoagulantnih lijekova.....	17
7 Zaključak.....	26

Zahvale.....	27
Literatura.....	28
Životopis .....	38

## Sažetak

### Poništavanje učinaka antikoagulantnih lijekova u pripremi za hitni zahvat

Lucija Jambrošić

U ovom radu prikazana je fiziologija hemostaze i koagulacijska kaskada koja vodi do stvaranja fibrinskog ugruška. Kroz prikaz prirodnih mehanizama protiv pretjerane aktivacije tog sustava i sprječavanja posljedica neprimjereno aktiviranog stvaranja ugrušaka u neoštećenim žilama, prikazani su i lijekovi koji vrše istu funkciju. Ti lijekovi uključuju antiagregacijske lijekove, koji smanjuju progresiju plakova u arterijskom sustavu i sprječavaju trombozu na mjestu postavljanja arterijskih potpornica te antikoagulantne lijekove koji smanjuju stvaranje ugrušaka u venskom sustavu i time sprječavaju venske tromboembolizme, odnosno duboke venske tromboze i plućne embolije. Antikoagulantna terapija također se koristi kod pacijenata s mehaničkim srčanim zaliscima, za sprječavanje sistemske embolije u fibrilaciji atrija, a u zadnje vrijeme i u liječenju periferne vaskularne bolesti. Dan je prikaz najčešće korištenih lijekova iz svake skupine, s posebnim naglaskom na direktne (nove) oralne antikoagulantne lijekove koji se dijele na inhibitore faktora Xa te inhibitore trombina. Detaljno su prikazane metode i lijekovi za poništavanje učinaka lijekova protiv zgrušavanja krvi, njihove doze, indikacije kada se koriste, dostupne rezultate istraživanja koja pokazuju superiornost jednog agensa na drugi i prikaz prvih dostupnih specifičnih antidota za nove antikoagulantne lijekove koji omogućuju da se koagulacijska kaskada odvija svojim normalnim tijekom i time prevenira krvarenje u točno određenim indikacijama, uz smanjenje nuspojava direktnim djelovanjem na aktivnu tvar u lijeku kojeg poništavaju.

**Ključne riječi:** andeksanet alfa, idarucizumab, novi oralni antikoagulansi, tromboembolija



## Summary

### Reversing the effects of anticoagulant drugs in preparation for an emergency procedure

Lucija Jambrošić

This paper presents the physiology of hemostasis and the coagulation cascade that leads to the formation of a fibrin clot. It highlights the presentation of natural mechanisms against excessive activation of this system and prevention of the consequences of inappropriately activated clot formation in undamaged vessels, as well as the drugs that serve the same function. These drugs include antiplatelet drugs, which reduce the progression of plaques in the arterial system and prevent thrombosis at the site of placement of arterial stents, and anticoagulant drugs that reduce the formation of clots in the venous system and thus prevent venous thromboembolism, such as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Anticoagulant therapy is also used in patients with mechanical heart valves, to prevent systemic embolism in atrial fibrillation, and more recently in the treatment of peripheral vascular disease. The paper presents the most commonly used drugs from each group, with a special emphasis on the direct (new) oral anticoagulant drugs, which are divided into factor Xa inhibitors and thrombin inhibitors. Detailed descriptions are provided of the methods and drugs used to reverse the effects of anticoagulant drugs, their dosages, indications for use, available research results demonstrating the superiority of one agent over another, and the introduction of the first available specific antidotes for the new anticoagulant drugs, which allow the coagulation cascade to proceed normally, thereby preventing bleeding in specific indications and reducing side effects through direct action on the active substance in the drug being reversed.

**Keywords:** andexanet alfa, idarucizumab, new oral anticoagulants, thromboembolism

# 1 Uvod

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, tromboza je vodeći uzrok smrti u svijetu. Tromboza može napredovati do stanja tromboembolije, poglavito u venskom sustavu, gdje za posljedicu s najvećom smrtnosti može nastati plućna embolija. Stoga su istraživani lijekovi koji dovode do sprječavanja stvaranja tromboze i time smanjuju vjerojatnost od njezinih posljedica. Dvije glavne skupine lijekova su antiagregacijski i antikoagulantni lijekovi. Antikoagulantni lijekovi su u uporabi za sprječavanje venskim tromboembolijskih događaja, od prvo otkrivenih varfarina i heparina, do danas sve više korištenih novih oralnih antikoagulanasa. Nuspojava njihovog korištenja je krvarenje, koje može u određenim situacijama biti životno ugrožavajuće. Posebni problem čine hitne operacije kada se brzo treba poništiti njihov učinak u organizmu. Iz tog su razloga nedavno na tržište došli specifični reverzni agensi za te lijekove. Oni uključuju andeksanet alfu, reverzni agens za inhibitore faktora X a te idarucizumab, reverzni agens za dabigatran.

## 2 Hemostaza i koagulacijska kaskada/ kaskada zgrušavanja

Hemostaza je složeni fiziološki proces u organizmu koji omogućuje prestanak krvarenja uzrokovan oštećenjem krvne žile (1). Taj se proces dijeli na primarnu hemostazu, koja označuje stvaranje trombocitnog čepa što je dostatno za zaustavljanje manjih krvarenja i sekundarnu hemostazu koja rezultira stvaranjem fibrinskog ugruška, a omogućena je pokretanjem koagulacijske kaskade ili kaskade zgrušavanja. Tako su najbitniji elementi uključeni u hemostazu odgovor žilja, pogotovo uloga endotela; trombociti, von Willebrandov faktor i faktori zgrušavanja (2).

Zdrav endotel krvnih žila sprječava aktivaciju mehanizma hemostaze i djeluje antiagregacijski ekspresijom prostaciklina ( $\text{PGI}_2$ ), dušikovog oksida (engl. nitric oxide, NO) i adenzin-difosfata (engl. adenosine diphosphate, ADP) (3). Ekspresijom molekula sličnih heparinu djeluje i antikoagulantno (2).

Nakon ozljede krvne žile, dolazi do izlaganja izvanstaničnog matriksa ispod endotelih stanica žile i njegove interakcije s glikoproteinskim receptorima na trombocitima, ponajprije Gp1b. Taj receptor čvrsto veže von Willebrandov faktor sintetiziran iz endotelnih stanica koji pak povezuje trombocite sa subendotelnim kolagenom otpuštenim prilikom ozljede žile (4). Vezanjem liganada na glikoproteinske receptore, trombociti promjene oblik, smanje svoju gustoću pomoću mehanizma aktina i miozina te se aktiviraju, otpuštajući sadržaj granula, između ostalog ADP, kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ), prostaglandina te tromboksana  $\text{A}_2$ , što onda dovodi do daljnje aktivacije i prijanjanja drugih trombocita (5). Time se kroz par sekundi do minuta stvara ugrušak koji je relativno nestabilan te označava kraj primarne hemostaze. Lijekovi koji utječu na primarnu hemostazu uključuju acetilsalicilnu kiselinu (ASK), indobufen, inhibitore P2Y<sub>12</sub> receptora na trombocitima koji uključuju klopidogrel, prasugrel i tikagrelor, cilostazol i druge (6).

U isto vrijeme, aktivacijom trombocita, njihova fosfolipidna membrana postaje negativno nabijena te se trombociti dovode u prokoagulantno stanje, što pospješuje agregaciju i aktivaciju čimbenika zgrušavanja (7). Oni će sekundarnom hemostazom, kroz vanjski i unutarnji put zgrušavanja dovesti do stvaranja fibrinskog ugruška koji stabilizira onaj nastao primarnom hemostazom. To pokazuje kako su ova dva procesa međusobno povezana i zavisna jedan o drugome te se događaju simultano u organizmu. Ti su neodvojivi procesi puno efektivniji kada rade zajedno nego što bi bili da se zasebno odvijaju i to zbog stabilnosti stvorenog ugruška. Njihova međusobna ovisnost može se promatrati i iz aspekta jer njihovom ekscitivnom interakcijom nastaju trombotski događaji koji vode u stvaranje patoloških ugruška/tromba. S druge strane, pogreška

u bilo kojem od tih procesa može dovesti do životno ugrožavajućeg krvarenja (8). Primarna i sekundarna hemostaza također su povezane preko von Willebrandovog faktora (vWF) koji istovremeno ima funkciju u agregaciji trombocita te služi kao nosač i stabilizator faktora VIII koji služi u kaskadi zgrušavanja.

Faktor VIII (FVIII) i vWF su sintetizirani u endotelnim stanicama dok su ostali faktori zgrušavanja sintetizirani u jetri. (2) Faktori zgrušavanja cirkuliraju u svojem inaktivnom obliku te ih je potrebno aktivirati da bi međusobnim interakcijama pokrenuli kaskadu zgrušavanja. Ona se sastoji od inertnih prekursora enzima, takozvanih zimogena, koji vezanjem određenog kofaktora postaju aktivne proteaze s katalitičkom aktivnosti. Aktivni faktor zgrušavanja pored rimskog broja sadrži malo slovo „a“ (8).

## **2.1 Vanjski put zgrušavanja**

Tijekom ozljede krvne žile, otpušta se i tkivni faktor (engl. tissue factor, TF), poznat još i kao faktor III, koji pokreće vanjski put zgrušavanja aktivirajući FVII. To je inicijacija vanjskog puta zgrušavanja koji je ime dobio zbog sposobnosti aktivacije kada TF dođe u kontakt s plazmom ili krvlju (1). Taj se put još naziva i put tkivnog faktora koji ga i pokreće. Kompleks TF i FVIIa zatim aktivira faktor IX u FIXa te FX u FXa. Sam FXa može aktivirati dodatnu količinu FVII, što ubrzava cijeli proces (9). Za pravilnu funkciju bitni su kofaktori, tako da FVIIIa služi kao kofaktor FIXa, a FVa kao kofaktor FXa.

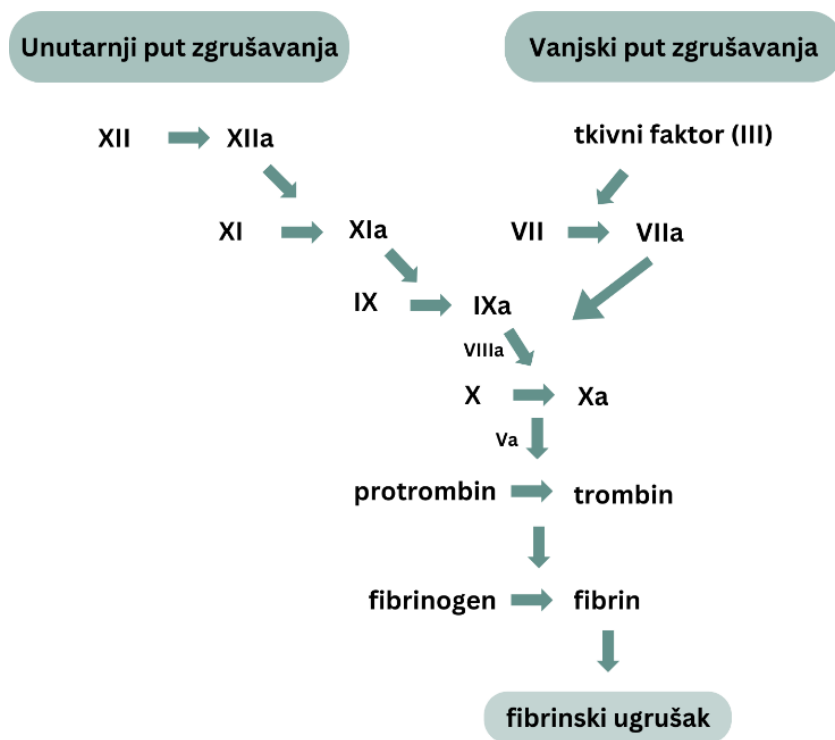
## **2.2 Unutarnji put zgrušavanja**

Unutarnji put zgrušavanja počinje kontaktom krvi s određenim umjetnim materijalima kao što je staklo. To dovodi do aktivacije FXII. FXIIa aktivira plazmatski prekalikrenin u kalikrenin. Ta reakcija može se odvijati i u suprotnom smjeru što dovodi do pozitivne povratne sprege (10). FXIIa aktivira FXI koji pak aktivira FIX. FIXa uz pomoć FVa vodi FX u FXa (1).

Vanjski i unutarnji put zgrušavanja dovode do zajedničkog puta koji tvori kompleks FXa i kofaktora Va. Zato je kaskada zgrušavanja oblika slova „Y“ koji odvojenim putevima vode do istog produkta. Kompleks FXa/FVa zajedno s  $Ca^{2+}$  i fosfolipidima naziva se aktivator protrombina (FII), zato što aktivira zimogen protrombin u proteazu trombin (FIIa) (11). Trombin će dovesti do stvaranja fibrina

iz njegovog inaktivnog prekursora fibrinogena. Fibrin tvori ugrušak, koji je netopiv u vodi te je stoga stabilan u cirkulaciji (12). Time je završena sekundarna hemostaza.

Lijekovi koji utječu na sekundarnu hemostazu uključuju heparin, varfarin te nove (direktne) oralne antikoagulantne lijekove (NOAK odnosno DOAK).



**Slika 1.** Prikaz unutarnjeg, vanjskog i zajedničkog puta zgrušavanja

### 3 Tromboza

Tromboza označava patološki proces koji se za razliku od hemostaze događa bez jasne ozljede žilja te samim time označava neodgovarajuće stvaranje krvnih ugrušaka.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO) iz rujna 2023. iz, tromboza je vodeći uzrok smrti u svijetu (13). Najbitnije manifestacije tromboze čine infarkt miokarda (incidencija 3.8% za populaciju mlađu od 60, a 9.5% za stariju od 60) (14), moždani udar (procjena da će 1 od 4 osobe razviti moždani udar tijekom svojega života) (15) i venska tromboembolija (incidencija oko 1 na 1000 osoba/godina) (16). Podloga infarkta miokarda i moždanog udara je arterijska tromboza, dok venska tromboza dovodi to venskih tromboembolizama.

Podrijetlo tromba diktira njihovu strukturu te se oni međusobno razlikuju. Arterijski trombi su bogati trombocitima i fibrinom te su sivo-bijeli i nazivaju se još i bijelim trombima. Najčešće ih nalazimo na rubovima ili u blizini aterosklerotičnih plakova. Venski trombi su bogati fibrinom i eritrocitima te zato nose naziv crveni trombi. Za razliku od arterijskih tromba, pojavljuju se na mjestima sporog protoka krvi te se mogu razviti i u neoštećenjnoj krvnoj žili. Gotovo uvijek zatvore lumen krvne žile tako da su okludirajući. Smjer rasta tromba se isto tako razlikuje ovisno o smjeru protoka krvi. U arterijama, trombi rastu u smjeru suprotnom kolanju krvi, dok se venski šire u smjeru toka krvi (17,18).

Tromboza, baš kao i hemostaza, ovisi o čimbenicima koji ju potenciraju. Ti čimbenici uključuju oštećenje endotela, poremećaj sastava krvi u smislu hiperkoagulabilnost i poremećaj protoka krvi. Prepoznao ih je još 1856. godine njemački znanstvenik Rudolfa Virchow te po njemu nose naziv Virchowljeva trijada (19). Prvo su zamišljeni kao čimbenici rizika za razvoj venske tromboze no sada se zna da su primjenjivi i na arterijske tromboze, poglavito zbog svojih karakteristika kao što su upala i disfunkcija endotela, ateroskleroza i posljedičan turbulentan tok krvi (20,21). Kao što je već bilo opisano, zdravi endotel eksplicira čimbenike koji sprječavaju zgrušavanje, ali i razne molekule koji sudjeluju u hemostazi i trombozi kao što su von Willebrandov faktor i fibrinogen. Kada se poremeti ravnoteža između antikoagulantnih i prokoagulantnih elemenata, dolazi do nekontrolirane aktivacije čimbenika zgrušavanja. Ta se ravnoteža mijenja kada s oštećenih membrana endotelnih stanica prokoagulantne molekule dospijevaju u plazmu. Kod aterotrombotskih stanja opaža se njihova povećana koncentracija u plazmi što također ide u prilog njihovoj sposobnosti da pokrenu stvaranje ugruška. Tu ravnotežu mijenjaju i neka stanja poput pušenja, kroničnih upala i povišenog krvnog tlaka. Ozljeda žile dovodi i do poremećaja toka krvi

koji je inače laminaran i time ne dopušta trombogenim čimbenicima da dospiju u izravan kontakt s endotelnim stanicama (19). Kada taj tok postane turbulentan, što se javlja prilikom stvaranja ateroma na plakovima, u stenozama, aneurizmatским proširenjima i bifurkacijama žilja, dolazi do oštećenja endotelnih stanica i njihove hipoksije (22). Hiperkoagulabilnost krvi označava povećanje trombogenih čimbenika, koji mogu nastati iz genskih ili stečenih razloga. Među najčešćim genskim uzrocima nalazimo mutacije gena za faktor V poznat i kao Leiden te za protrombin. Stečeni razlozi uključuju infarkt miokarda, fibrilaciju atrijsa, imobilizaciju pacijenta, umjetne materijale u srcu i žilama kao što su stentovi i umjetni zalisci, maligne diseminirane bolesti, opekline i drugo (17).

### **3.1 Klinička slika tromboze**

Klinička prezentacija tromboze ovisi o morfologiji tromba, mehanizmu i mjestu nastanka tromboze i daljnjoj sudbini tromba. On može rasti dok potpuno ne zatvori lumen krvne žile te nastane potpuna okluzija i prestanak protoka krvi, dovodeći do ishemije tkiva ili organa u arterijskom sustavu ili pak do kongestije i edema u venskom sustavu. Tromb može rasti i dovesti do svoje fragmentacije te u slučaju da otkinuti komad tromba nastavi putovati samostalno žiljem, on se naziva embolus. To se stanje naziva tromboemolija i bitan je mehanizam za patologiju venske tromboembolije, gdje najveću mortalitetnu važnost ima plućna embolija. Arterijski sustav je skloniji trombotskim začepljenjima koja vode do ishemije. Tu su poglavito važni infarkti miokarda i moždani udari, zajedno čineći najbrojniji uzrok smrti u svijetu.

## 4 Prirodni mehanizmi protiv zgrušavanja

Koagulacijska kaskada ima svoje regulatore koju ju inhibiraju, djelujući na specifične faktore zgrušavanja. Time se osigurava ravnoteža u hemostazi i sprječava pretjerano tromboziranje. Njezini glavni regulatori su: antitrombin (engl. antithrombin, AT), sustav proteina C (protein C, PC), inhibitor puta tkivnog faktora (engl. tissue factor pathway inhibitor, TFPI) i o proteinu Z ovisan inhibitor proteaze (engl. protein Z-dependent protease inhibitor ZPI). Pokazano je kako ti regulatori djeluju i protu-upalno te su u upali njihove funkcije narušene u korist koagulacijskog sustava i stvaranja ugrušaka (23).

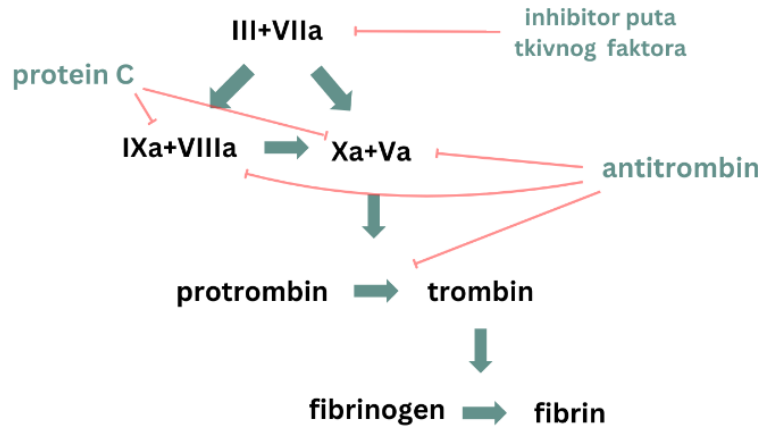
Antitrombin inhibira aktivnost trombina, FXa, FVIIa i FIXa (24). Neovisan je o vitaminu K. Trombin je zadnji enzim u koagulacijskoj kaskadi koji fibrinogen pretvara u fibrin (25). Njega mogu inhibirati i ostali čimbenici poput kofaktora heparina II,  $\alpha_2$ -makroglobulina i  $\alpha_1$ -antitripsina (23). Aktivnost antitrombina je potencirana heparan sulfatom koji se inače nalazi na površini endotelnih stanica. Također, potiče stvaranje prostaciklina koji zatim uzrokuje vazodilataciju i inaktivira agregaciju trombocita.

Sustav proteina C inhibira FVa i FVIIIa tako što ih svojom proteolitičkom aktivnošću cjepa u inaktivne oblike. Ti su faktori inače bitni za propagaciju kaskade. FVIIIa s FIXa tvori kompleks tenaza koji aktivira FXa. On s FVa protrombin pretvara u aktivni trombin. Ovisan je o vitaminu K. Bitan mehanizam koji sprječava stvaranje ugruška na neoštećenom endotelu je potenciran aktivacijom proteina C, a nastaje stvaranjem kompleksa trombomodulina, trans-membranskog receptora na endotelnim stanicama, i trombina (24).

TFPI pak djeluje na kompleks TF i FVIIa koji su pokretači vanjskog puta zgrušavanja (23). Najprije se veže za FXa kojega inhibira tvoreći kompleks s njim. Taj se kompleks veže za kompleks TF i FVIIa.

ZPI je plazmatski enzim koji tvori kompleks s proteinom Z (PZ) te inhibira FIXa, FXa te FXIa. Za tu reakciju je potreban i  $\text{Ca}^{2+}$ . Kompleks ZPI i PZ svojom inaktivacijom slobodnog FXa u kaskadi i FXa vezanog za protrombinazu čini važan antikoagulacijski čimbenik. Ovisan je o vitaminu K (26).

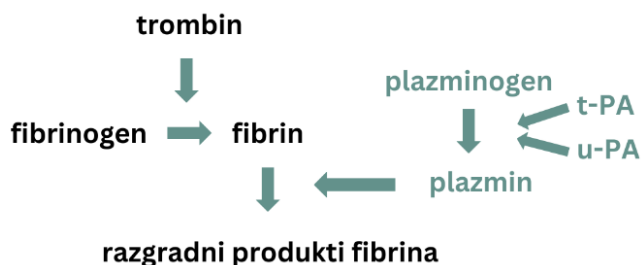




**Slika 2.** Mjesta djelovanja regulatora koagulacijske kaskade

## 5 Sustav fibrinolize

Fibrinoliza označava proces proteolitičke razgradnje fibrina, nastalog u sekundarnoj hemostazi. Najvažniji enzim u tom procesu je plazmin. Da bi plazmin bio djelotvoran, prvo ga njegovi aktivatori moraju pretvoriti iz plazminogena nastalog u jetri i inkorporiranog u nastali ugrušak. Ti su aktivatori tkivni aktivator plazminogena (engl. tissue-type plasminogen activator, t-PA) i urokinazni aktivator plazminogena (engl. urokinase-type plasminogen activator, u-PA). T-PA se u krv otpušta s oštećenih endotelnih stanica te se potom veže za fibrin kojega pomaže razgraditi. U-PA se ne veže za fibrin nego za posebne receptore koji će pomoći u aktivaciji plazminogena (24). Trombozom nastao ugrušak remeti protok krvi te je važno pokrenuti proces fibrinolize što je prije moguće. To se u terapijske svrhe postiže vanjskom primjermom proteolitičkih faktora koji će dovesti do razgradnje fibrina. Brzina razgradnje ovisi o samoj strukturi fibrina i staničnom sastavu ugruška (27). Trombolitički/fibrinolitički preparati se mogu dati intravenski ili se mogu pomoću katetera izravno uvesti u žilu u kojoj postoji ugrušak. Najčešće korišteni preparati su aktivatori plazminogena od kojih je najviše u upotrebi streptokinaza zbog niske cijene, a visoke sigurnosti i efikasnosti. Alteplaza ima veću efikasnost, no time i veći rizik od intrakranijskog krvarenja. Ostali preparati uključuju reteplazu, urokinazu, antistreplazu i ostale (28).



Slika 3. Sustav fibrinolize

## **6 Lijekovi koji utječu na hemostazu**

Lijekovi koji utječu na hemostazu mogu se podijeliti na antiagregacijske i antikoagulantne. Antiagregacijski lijekovi djeluju na trombocite i koriste se u liječenju arterijskih trombotičnih događaja koji uključuju infarkt miokarda i moždani udar. Antikoagulantni lijekovi utječu na sekundarnu hemostazu te se koriste u liječenju i prevenciji venskih tromboembolizama (29).

### **6.1 Antiagregacijski lijekovi**

#### **6.1.1 Acetilsalicilna kiselina (ASK)**

Acetilsalicilna kiselina je najprepisivaniji lijek koji djeluje na trombocite i inhibira njihovu agregaciju. Inhibira enzime ciklooksigenazu-1 i -2 (engl. cyclooxygenase-1, -2 COX-1, COX-2). Trombociti kada sazriju, ekspimiraju COX-1 koji se ne može više mijenjati ili regenerirati zato što trombociti ne sadržavaju jezgru pa je spriječena sinteza enzima. Ovo je razlog ireverzibilnog vezanja ASK (7). Taj učinak postižu pri dozi od 160 do 325 mg. Nakon administracije, učinak mu traje do 10 dana, što odgovara životnom vijeku trombocita (30,31). Također blokira tromboksan A2 koji stimulira aktivaciju i agregaciju trombocita (32). Najvažnija nuspojava mu je gastrointestinalno krvarenje.

#### **6.1.2 Inhibitori trombocitnog adenozin difosfatnog P2Y<sub>12</sub> receptora**

U ovu skupinu spadaju klopidogrel, tikagrelor i prasugrel. Najčešće se koriste u kombinaciji s ASK-om u dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji (engl. dual antiplatelet therapy, DAPT) koja smanjuje ishemični rizik kod akutnog koronarnog sindroma (AKS) (33,34). Izbor lijeka za DAPT ovisi ponajprije o riziku od nastanka recidiva ishemijskog događaja te o riziku nastanka krvarenja. Klopidogrel je prvi korišteni lijek u toj kombinaciji, no prasugrel i tikagrelor su pokazali superiornost zbog relativno stabilnijih antiagregacijskih učinaka. Pokazano je kako je korištenje tikagrelora umjesto klopidogrela u AKS bilo povezano s manjim morbiditetom i mortalitetom (35,36).

Indikacije za antiagregacijsku terapiju uključuju: perkutanu koronarnu intervenciju (engl. percutaneous coronary intervention, PCI) kada se prepisuje dualna antiagregacijska terapija, preboljen moždani udar, aortokoronarno premoštenje (engl. bypass) i esencijalna trombocitoza (37).

## **6.2 Antikoagulantni lijekovi – kratka povijest**

Lijekovi koji se koriste za sprječavanje stvaranja ugrušaka nastalih aktivacijom faktora zgrušavanja u sekundarnoj hemostazi nazivaju se antikoagulantni lijekovi. Koriste se poglavito u sprječavanju venskih tromboembolijskih incidenata (engl. venous thromboembolism, VTE).

Prvi lijek koji je otkriven u tu svrhu bio je heparin. Otkrio ga je 1916. godine Jay McLean, tadašnji student 2. godine medicine. Radilo se o nefrakcioniranom heparinu. Od njegovog otkrića prošlo je više od 20 godina da bi bio prepoznat i doveden u kliničku upotrebu za liječenje duboke venske tromboze donjih ekstremiteta (38). Mehanizam djelovanja nije bio poznat sve do 1970-ih godina, kada su ga uspjeli izolirati i otkriti njegovu strukturu od polimornih polisaharidnih lanaca.

Otkriće varfarina slijedilo je ubrzo nakon toga. 1920. opaženo je da bi stoka nakon ishrane pljesnivom silažom od djeteline ugibala od krvarenja (39). Ta je silaža sadržavala hemoragijski faktor koji je umanjivao aktivnost protrombina. Faktor je identificiran kao kumarin. Kasnije je sintetiziran i nazvan varfarin (engl. Warfarin) po osnivačkoj organizaciji WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) i kumarinu (engl. coumarin) (40). Heparin i varfarin su u narednim godinama usavršavani da bi ušli u redovnu kliničku praksu. Spadaju u skupinu antagonista vitamina K, kao najčešće korišteni lijekovi unutar te skupine. Dakle, otkriće prvih lijekova za prevenciju VTE, nefrakcioniranog heparina i varfarina bilo je posve slučajno.

Došavši na tržište 2010.godine, novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK) doveli su sa sobom novu eru u primjeni antikoagulantne terapije u liječenju tromboembolijskih događaja. Oni su kao nova generacija lijekova koja djeluje na drugim mjestima od varfarina i heparina u koagulacijskoj kaskadi, a sa sličnim ishodom bili istraživani kako bi poboljšali prevenciju i liječenje tromboza. Korišteni su u prevenciji moždanog udara kao komplikacije atrijske fibrilacije i zamijenili dotadašnje korišteni varfarin. Prvi lijek iz ove skupine bio je ksimelegatran no ubrzo je povučen s tržišta zbog neobjašnjivog povišenja jetrenih transaminaza.

## **6.3 Pregled antikoagulantnih lijekova**

### **6.3.1 Heparin**

Danas u upotrebi susrećemo dvije vrste heparina. Nefrakcionirani i niskomolekularni heparin.

Nefrakcionirani heparin (engl. unfractionated heparin, UFH)

Kao što je već spomenuto, bio je prvi otkriveni antikoagulantni lijek. Građen je od polisaharidnih lanaca koji pospješuju aktivnost antitrombina (AT), jednog od fizioloških regulatora kaskade zgrušavanja koji djeluje antitrombogeno. Prilikom vezanja UFH, aktivnost AT se ubrza oko 1000 puta (29).

#### Niskomolekularni heparin (engl. low-molecular-weight heparin LMWH)

Rastom popularnosti antikoagulantnih lijekova, krajem 20.stoljeća sintetiziran je novi lijek koji spada u istu grupu kao i UFH. Naime, LMWH je dobiven razgradnjom UFH te je više nego upola manji. Ima manje nuspojave te prediktivnu farmakokinetiku stoga je i jednostavniji za korištenje. Djelotvornost mu nije manja od UFH, a nema toliki rizik od krvarenja, stoga ga je zamijenio u svakodnevnoj praksi. Skupina LMWH uključuje lijekove kao što su enoxaparin, dalteparin, tinzaparin i drugi, od kojih je enoxaparin najčešći u upotrebi. (41) LMWH se u organizam unose supkutanim injekcijom, točno određene doze što ih čini pogodnima za ambulantno liječenje pacijenata te se za razliku od varfarina ne mora često mjeriti aktivnost koagulacijskih testova u krvi (29).

#### **6.3.2 Fondaparinuks**

Fondaparinuks ima još prediktivniju farmakokinetiku od LMWH te nije potrebno redovito kontrolirati doze lijeka. Sadržava strukturnu sličnost s aktivnom komponentom heparina. No puno je manja molekula od njih što ga čini skupljim za sintezu. Djeluje kao selektivni inhibitor FXa tako što se veže za antitrombin III koji inače neutralizira aktivnost FXa, a sada čini tu reakciju oko 300 puta bržom. Nema utjecaja na druge faktore ili na trombin stoga je manji rizik od neželjenog krvarenja. Negativna strana ovog lijeka je što zahtjeva intravensku primjenu stoga nije primjeren za korištenje izvan bolnice (29).

#### **6.3.3 Antagonisti vitamina K (engl. vitamin K antagonists, VKA)**

Predstavnik skupine je varfarin. Ovi lijekovi smanjuju koncentraciju cirkulirajućeg vitamina K tako što se njihova aktivna tvar, dikumarol, natječe s enzimom vitamin K epoksi reduktazom. Taj je enzim važan za reciklaciju vitamina K. Vitamin K čini bitnu sastavnicu u hemostazi i trombozi jer nekoliko faktora zgrušavanja ovisi o njegovoj aktivnosti. Pogodni su za oralnu primjenu što je jedna od prednosti i dovodi do bolje suradljivosti s pacijentima. Negativna strana VKA je njihov dugi poluživot te brojne interakcije s hranom koja uključuje špinat, sushi, čaj od kamilice, đumbir

i ostalu hranu s visokom koncentracijom vitamina K zbog povećanog rizika od krvarenja (42,43). Najznačajnija nuspojava je intrakranijalno krvarenje (engl. intracranial hemorrhage, ICH) koje nosi vrlo visoki mortalitet. Spomenuti rizici diktiraju pacijentima s ovom terapijom redovito vađenje krvi i praćenje rizika od krvarenja. Dobri prediktori te vrijednosti čine testovi protrombinskog vremena i internacionalnog normaliziranog omjera (engl. international normalized ratio, INR). Tako pri vrijednosti INR > 3.5 raste rizik od ICH više nego dvostruko (29,44).

#### **6.3.4 Novi oralni antikoagulansi (NOAK)**

Ovi su lijekovi sa sobom donijeli novu eru u primjeni antikoagulantne terapije, a sve većom upotrebom polako zamjenjuju druge lijekove u određenim protrombogenim stanjima, poglavito u fibrilaciji atrijske (FA) pacijenata bez mehaničkih valvula i mitralne stenoze (45,46) te u VTE. Istraživanja su pokazala kako su NOAK-i jednako dobri u prevenciji VTE te sigurniji kod prevencije moždanog udara u pacijenata s FA nego VKA (varfarin) (47–49). Također, rizik od ICH je manji primjenom rivaroksabana za 41%, apiksabana za 57% te dabigatrana za 60% u odnosu na varfarin (50). Ovisno o mehanizmu djelovanja, dijele se na dvije glavne skupine: lijekovi koji se vežu za FXa i lijekovi koji se vežu za trombin. NOAK-i nisu ovisni o vitaminu K. Dabigatran (Pradaxa) je direktni inhibitor trombina i bio je prvi lijek koji je za korištenje odobrila Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. US Food and Drug Administration, FDA). Rivaroksaban, apiksaban i edoksaban spadaju u direktne inhibitore FXa (51). Inhibirajući faktor u kaskadi zgrušavanja, vežu se na njegovo aktivno mjesto i sprječavaju daljnju aktivaciju te prekidaju lančanu reakciju koagulacije. U usporedbi s varfarinom, NOAK-i imaju manje nuspojava i interakcija s drugim lijekovima te širi terapijski raspon (52). To se pripisuje njihovom mehanizmu djelovanja gdje za razliku od ostalih antikoagulantnih lijekova direktno inhibiraju ciljani protein, ne utječući na ostale faktore. To ih čini generalno sigurnijim te njihovu farmakokinetiku prediktabilnijom (53). Ulaskom ovih lijekova u praksu, smanjila se potreba dvojnog terapijom koja je označavala simultanu primjeru heparina i varfarina. Varfarinu treba određeni period da počne efikasno djelovati tako da je bilo potrebno dati heparin koji gotovo trenutno djeluje da se smanji rizik od tromboze. Simultanom primjerom ova dva lijeka, rizik od ugrožavajućeg krvarenja je velik (54). Također, NOAK-nemaju ograničenja i interakcije s hranom što ih čini pogodnijima za pacijente (55). Velika prednost im je i u tome što ne zahtijevaju rutinsko praćenje testova zgrušavanja za koje je potrebno vađenje krvi. Danas su prepoznati kao rastuća skupina lijekova koja se može prilagoditi individualnim potrebama pacijenata i time postaju sve prepisivaniji. Ipak,

njihova upotreba je ograničena zbog zabrinjavajućeg rizika od krvarenja, pogotovo ako su nepravilno propisivani te nisu prilagođeni pacijentu (56,57).

**Tablica 1.** Indikacije za primjenu NOAK-a i preporučene doze ovisno o indikaciji

	<b>Rivaroksaban</b>	<b>Apiksaban</b>	<b>Edoksaban</b>	<b>Dabigatran</b>
<b>Mehanizam djelovanja</b>	Direktan inhibitor FXa	Direktan inhibitor FXa	Direktan inhibitor FXa	Direktan inhibitor trombina
<b>Vrijeme za maksimalni učinak</b>	2 do 4 sata	3 do 4 sata	1 do 2 sata	2 sata
<b>Poluvrijeme raspada</b>	5 do 9 sati	12 sati	10 do 14 sati	12 do 14 sati
<b>Profilaksa VTE nakon zamjene kuka/koljena</b>	10 mg 1x1	2.5 mg 2x 1	Nije odobreno	220 mg 1x <sup>1</sup>
<b>Prevenција moždanog udara u nevalvularnoj fibrilaciji atrija</b>	20 mg 1x1 <sup>2</sup>	5mg 2x1 <sup>3</sup>	60 mg 1x1 <sup>4</sup>	150 mg 2x1 <sup>5</sup>
<b>Liječenje akutne VTE</b>	15 mg 2x1, 21 dana, zatim 20 mg 1x1 <sup>6</sup>	10 mg 2x1, 7 dana, zatim 5 mg 2x1	60 mg 1x1 <sup>7</sup>	150 mg 2x1 <sup>8</sup>
<b>Dugotrajna prevencija rekurentne PE/DVT</b>	10 mg 1x1 ili 20 mg 2x1	2.5 mg 2x1		
<b>Akutni koronarni sindrom</b>	2.5 mg 2x1 (s ASKom 100mg)	Nije odobreno	Nije odobreno	Nije odobreno

<sup>1</sup>150mg 1x1 u slučaju da je klirens kreatinina (engl. creatinine clearance, CrCl) 30-50 ml/min, pacijent koristi verapamil, amiodaron ili kvinidin; ili dob ≥ 75 godina

<sup>2</sup>15 mg dnevno ako je CrCl 15-50 ml/min

<sup>3</sup>2.5 mg 2x1 ako: tjelesna masa ≤ 60 kg, dob ≥ 80 godina, CrCl 15-29 ml/min

<sup>4</sup>30 mg dnevno ako: tjelesna masa ≤ 60 kg, CrCl 15-50 ml/min ili pacijent koristi ciklosporin, dronedaron, eritromicin ili ketokonazol

<sup>5</sup>110 mg 2x1 ako dob ≥ 80 godina, pacijent koristi verapamil, CrCl 30-50 ml/min

<sup>6</sup>15 mg 2x1, 21 dana, zatim 15 mg 1x1 ako CrCl 15-50 ml/ml

<sup>7</sup>30 mg 1x1 ako CrCl 15-50 ml/min, tjelesna masa ≤ 60 kg ili pacijent koristi ciklosporin, eritromicin, ketokonazol, dronedaron

<sup>8</sup>110 mg 2x1 ako dob ≥ 80 godina, CrCl 30-50 ml/min, pacijent koristi verapamil (58)

#### **6.4 Reverzija učinaka antiagregacijskih i antikoagulantnih lijekova prije operacijskog zahvata**

S obzirom na mehanizam djelovanja u zaustavljanju hemostaze antiagregacijskih i antikoagulantnih lijekova, logično je da njihova nuspojava uzrokuje propagaciju krvarenja. Zato je potrebno naći antidote koji će u slučaju potrebe moći zaustaviti inhibicijsko djelovanje ovih lijekova na kaskadu zgrušavanja.

Postoje dva načina prevencije ovih nuspojava, a to je prekid uzimanja terapije koji je točno određen s obzirom na indikaciju i vrstu lijeka kojeg pacijent uzima te davanje antidota koji će zaustaviti djelovanje lijeka. Razlozi zbog kojih pacijenti uzimaju antitrombogenu terapiju je sprječavanje tromboembolijskih incidenata stoga moramo imati na umu da svaki put kada zaustavimo primjenu lijeka ili zaustavimo njegovo djelovanje u organizmu, izlažemo pacijenta riziku od posljedica uzrokovanih trombozom i tromboembolijom. Ti rizici nisu samo glavni uzrok smrtnosti od posljedica spomenute terapije već i glavni uzrok smrti u svijetu općenito.

Uzevši u obzir sve veću upotrebu NOAK-a i indikacija za njihovo prepisivanje, raste interes za specifičnim reverznim agensima njihovih učinaka u slučaju povećane potrebe za hemostazom. Ta se potreba ponajprije manifestira kod operativnih zahvata. Problem stvaraju hitne indikacije za operativni zahvat kada nema vremena za isključivanje antikoagulantne terapije i eliminaciju lijeka iz organizma što stvara mogućnost operativnog ili postoperativnog krvarenja (59–61). Također raste i broj hospitalizacija zbog krvarenja uzrokovanih antikoagulantnim lijekovima (62).



#### **6.4.1 Poništavanje učinaka antiagregacijskih lijekova**

Antiagregacijski lijekovi još uvijek nemaju specifičnog agenta za reverziju (36). Prije zahvata koji nose rizik od krvarenja, pacijenti trebaju prestati uzimati lijek, uz iznimku ASK, u vremenu točno određenom prema indikaciji i vrsti lijeka. U specificiranim indikacijama kao što su neurokirurške operacije, intrakranijska krvarenja ili kardiokirurške operacije, nekada je indicirana primjena dezmpresina (63,64), transfuzije trombocita (65–67) ili traneksamične kiseline (68–71), kako bi se spriječilo pretjerano krvarenje potaknuto ovim lijekovima.

##### Dezmopresin

Sintetički je analog vazopresina. Djeluje na otpuštanje vWf te FVIII što pospešuje adheziju trombocita na oštećeni endotel (63). Iako njegova upotreba još nije ušla u redovnu praksu, pokazalo se kako je primjena dezmpresina u pacijenata s traumatskom ozljedom mozga povezana s manjim širenjem hematoma (72).

##### Infuzija trombocita

S ovim modalitetom liječenja treba biti oprezan zbog rizika koje nosi sa sobom. Ti rizici uključuju rizik od infekcija, volumno preopterećenje, anafilaktičke reakcije i ostale (73). Istraživani su u primjeni kod ICH no i dalje se ne preporučuju po smjernicama (67).

##### Traneksamična kiselina

Djeluje na plazminogen inhibirajući njihovu aktivaciju u plazmin tako da stabilizira fibrinski ugrušak. Istraživanja pokazuju korist u njihovom korištenju u kardiokirurškim operacijama (70,71,74).

##### Smjernice za prestanak uzimanja antiagregacijske terapije

U perioperacijskom periodu bi trebalo nastaviti uzimati ASK, dok je preporučljivo primjenu inhibitora P2Y12 receptora obustaviti 3 do 7 dana prije operacije, točno koliko je vremena potrebno da se trombociti odstrane iz krvotoka (75).

**Tablica 2.** Smjernice za uzimanje antiagregacijskih lijekova prije određenih postupaka

<b>Antiagregacijski lijek</b>	<b>Hitna ugradnja bypass-a</b>	<b>Elektivna ugradnja bypass-a</b>	<b>Ne kirurške operacije</b>
<b>ASK</b>	Bez prekida	Bez prekida	Bez prekida
<b>Tikagrelor</b>	Prekid 48-72 sata prije zahvata	Prekid 5 dana prije zahvata	Prekid 5-7 dana prije zahvata
<b>Klopidogrel</b>	Prekid 48-72 sata prije zahvata	Prekid 5 dana prije zahvata	Prekid 5-7 dana prije zahvata
<b>Prasugrel</b>	Prekid 5 dana prije zahvata	Prekid 7 dana prije zahvata	Prekid 7-10 dana prije zahvata

(76)

#### **6.4.2 Poništavanje učinaka antikoagulantnih lijekova**

Prije svakog postupka koji uključuje krvarenje kao posljedicu, bitno je razmotriti terapiju koju pacijent uzima. Danas većina starijih pacijenata ima u svojoj terapiji antikoagulantni lijek stoga su rađene preporuke za vremenski period prestanka uzimanja određenog lijeka prije takvog postupka. Preporuke za prestanak uzimanja NOAK-a prije elektivnih zahvata kažu da se prekine njihova primjena u razdoblju koje odgovara 4 vremena poluvijeka raspada, temeljem procjene rizika od krvarenja i tromboze u perioperacijskom periodu. Za većinu tih rizika dovoljno je prekinuti ih 24 do 48 sati prije zahvata jer imaju kratak poluvijek raspada (77).

**Tablica 3.** Smjernice za prestanak uzimanja antikoagulantne terapije prije operacije (75)

<b>Antikoagulantni lijek</b>	<b>Operacija s malim rizikom od krvarenja</b>	<b>Operacija s velikim rizikom od krvarenja</b>
<b>Varfarin</b>	Prekid 3-5 dana prije zahvata	Prekid 3-5 dana prije zahvata
<b>Rivaroksaban</b>	Prekid 24 sata prije zahvata	Prekid 48 sati prije zahvata
<b>Apiksaban</b>	Prekid 24 sata prije zahvata	Prekid 48 sati prije zahvata
<b>Edoksaban</b>	Prekid 24 sata prije zahvata	Prekid 48 sati prije zahvata
<b>Dabigatran</b>	Prekid 24 sata (ako je CrCl>50ml) ili 72 sata (CrCl<50ml) prije zahvata	Prekid 72 sata (ako je CrCl>50ml) ili 120 sati (CrCl<50ml) prije zahvata

**Tablica 4.** Smjernice za ponovno započinjanje antikoagulantne terapije nakon operacije (75)

<b>Antikoagulantni lijek</b>	<b>Operacija s malim rizikom od krvarenja</b>	<b>Operacija s velikim rizikom od krvarenja</b>
<b>Varfarin</b>	Nakon 24 sata, zajedno s heparinom	Nakon 48-72 sata, zajedno s heparinom
<b>Rivaroksaban</b>	Nakon 24 sata	Nakon 24-48 sati
<b>Apiksaban</b>	Nakon 24 sata	Nakon 24-48 sati
<b>Edoksaban</b>	Nakon 24 sata	Nakon 24-48 sati
<b>Dabigatran</b>	Nakon 24 sata	Nakon 24-48 sati

Veliki problem stvaraju hitne operacije kada se nema vremena ukinuti terapiju i čekati eliminaciju lijeka iz organizma. Postoje određeni reverzni agensi koji se administriraju ovisno o antikoagulansu kojega pacijent uzima.

### Reverzni agensi varfarina

Za poništavanje učinaka varfarina koji djeluje kao antagonist vitamina K, koristi se vitamin K, koncentrat protrombinskog kompleksa (78) te svježe smrznuta plazma (engl. fresh frozen plasma, FFP) (47).

### Vitamin K

Može se primijeniti oralno ili intravenski, što razlikuje brzinu promjene INR vrijednosti. Kada je primijenjen intravenski, brže spušta njezinu vrijednost, no taj se učinak izjednačuje nakon 24 sata (79). Pokazano je kako je kombinacija ta dva pristupa djelotvornija nego monoterapija. Također, prednost ovog pripravka je sigurnost od tromboembolijskih događaja što ga čini dobrim izborom za reverziju varfarina (36).

### Koncentrat protrombinskog kompleksa (engl. prothrombin complex concentrate, PCC)

Razvijen je kao izvor FIX za terapiju hemofilije B. Dijeli se u aktivirane i neaktivirane pripravke, ovisno o postotku faktora zgrušavanja. Može se primjenjivati kao zadana doza ili se doza prilagođava vrijednosti INR-a. Također je relativno siguran jer nosi mali rizik od tromboembolijskih događaja no opisani su slučajevi pojave heparin-inducirane trombocitopenije zato što ovi pripravci mogu sadržavati male količine heparina (80,81).

### Svježe smrznuta plazma (SSP)

Njezina primjerna zahtjeva primjenu velikog volumena što može dovesti do edema i prepunjenosti vaskularnog sustava. Ovoj su komplikaciji skloniji stariji pacijenti te pacijenti s bubrežnim oštećenjima (81).

**Tablica 5.** Reverzija varfarina prema vrijednosti INR-a\* (82)

<b>INR</b>	<b>Nema rizika od krvarenja</b>	<b>Srednji rizik od krvarenja</b>	<b>Životno ugrožavajuće krvarenje</b>
<4.5	Samo prestanak uzimanja varfarina	Vitamin K 2.5 mg p.o. po potrebi	Vitamin K 10 mg i.v. tijekom 30 min. 4 jedinice SSP
4.5-10	Vitamin K 2.5 mg p.o. po potrebi	Vitamin K 2.5 mg p.o./1 mg i.v.	Vitamin K 10 mg i.v. tijekom 30 min. 4 jedinice SSP
>10	Vitamin K 2.5 mg p.o./1-2 mg i.v. (ponavljati po potrebi svaka 24 sata)	Vitamin K 1-2 mg i.v. kroz 30 min. (ponavljati po potrebi svakih 6-24 sata)	Vitamin K 10 mg i.v. tijekom 30 min. 4 jedinice SSP

p.o.-na usta

i.v.-intravenozno

\* U svim se slučajevima treba obustaviti primjena varfarina

### Reverzni agensi heparina

Za reverziju heparina, bilo UFH ili LMWH; koristi se protamin sulfat.

Protamin sulfat sprječava aktivaciju antitrombina III te tako sprečava heparine u aktivaciji. Puni efekt ima na UFH, dok kod LMH poništava tek oko 50% njegovih učinaka. Nuspojave uključuju alergijske reakcije koje mogu kulminirati do anafilaktičke reakcije kod pacijenata koji su uzimali inzulinske pripravke a koji su u sebi sadržavali protamin. koja može dovesti do hemodinamske nestabilnosti, bradikardiju i hipotenziju. Doziranje ovisi o količini primijenjenog heparina tako da se daje 1mg protamina za 100 jedinica heparina. Dovoljno mu je par minuta za djelovanje no ima poluvijek trajanja od svega 10ak minuta tako da je kod UFH potrebno ponavljati njegovu primjenu (83). Maksimalna doza je 50 mg te bi brzina infuzija protamina trebala biti do 5 mg/min. Potrebno je praćenje APTT (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) 5-15 minuta nakon primjene te ponoviti nakon par sati (84).

**Tablica 6.** Doziranje protamin sulfata (85)

<b>Vrijeme zadnje primjene heparina</b>	<b>Doza protamin sulfata</b>
<30 minuta	1 jedinica/100 jedinica heparina
30-60 minuta	0.5-0.75 jedinica/100 jedinica heparina
1-2 sata	0.375-0.5 jedinica/100 jedinica heparina
2 sata	0.25-0.375 jedinica/100 jedinica heparina

### Reverzni agensi NOAK-a

Procjenjuje se kako godišnje oko 10% pacijenata na koagulantnoj terapiji zahtjeva hitni operacijski zahvat. U tom se slučaju nema vremena prekinuti s terapijom i odgoditi zahvat dok se lijek ne eliminira za organizma. Stoga su na tržište došli specifični antidoti koji reverziraju učinke NOAK-a. Kandidati za njihovu primjenu su oni pacijenti izloženi riziku od značajnog krvarenja koje je prema Američkom društvu za kardiologiju definirano kao krvarenje koje zahtjeva primjenu 2 ili više jedinica krvnih pripravaka (86), dovodi do hemodinamske nestabilnosti ili krvarenja u vitalni organ te uzrokuje pad hemoglobina za više od 2 g/dL (87). Najveći problem reverznih agensa NOAK-a je njihova visoka cijena i monopol koji farmaceutske tvrtke drže nad njima. Također, raste rizik od VTE.

Agensi koji reverziraju učinke NOAK-a se mogu podijeliti na nespecifične i specifične. Nespecifični uključuju traneksamičnu kiselinu, PCC i SSP. Traneksamična kiselina (engl. tranexamic acid, TXA) koristi se u zaustavljanju krvarenja jer blokira aktivna mjesta na plazminogenu i time sprječava razgradnju ugrušaka (88). Odobrena je od FDA za obilna menstrualna krvarenja te dentalne postupke i menoragiju u pacijenata s hemofilijom (89). Istraživana je za reverziju NOAK-a kod ekstrakcije zuba i ICH nastalom radi primjene NOAK-a. Oba istraživanja su pokazala kako nema razlike u primjeni TXA u odnosu na placebo (90,91). SPP i PCC su istraživani u pacijenata koji su razvili ICH zbog primjene NOAK-a. Ta se nuspojava javlja u oko 0.1 do 0.2 % pacijenata godišnje (92). PCC je preferiran u odnosu na SSP jer sadržava 25 puta veću količinu faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K te ima manji rizik od ozljede pluća uzrokovane infuzijom, bržu administraciju i manji volumen potrebne infuzije te je siguran u pacijenata sa zatajenjem srca (50).

Nespecifične agense su vremenom zamijenili specifični koji uključuju andeksanet alfa (AA) i idarucizumab. Prvi je na tržište došao idarucizumab, kojega je FDA odobrila 2015. godine za reverziju učinaka dabigatrana (93). 2018. je odobren AA za reverziju inhibitora FXa (94).

## Andeksanet alfa

Andeksanet alfa djeluje kao specifični reverzni agens za inhibitore FXa, točnije za rivaroksaban i apiksaban. Sastavljen je od inaktiviranog FXa koji se reverzibilno veže za inhibitore FXa te tako sprječava njihov učinak, dovodeći do porasta endogenog FXa. Veže se i za TFPI što vodi u povećanje trombinske koncentracije, koja se pripisuje kao mehanizam nastanka VTE. Može se vezati i za nespecifične inhibitore FXa koji uključuju LMWH, UFH te fondaparinuks. U predkliničkim istraživanjima na životinjama je značajno smanjio krvarenje uzrokovano politraumom na modelima koji su primali apiksaban te je preživljenje bilo 100% (95). Istraživanje na zdravim volonterima je dovelo do spoznaje kako AA reverzira učinke inhibitora FXa nakon 2 minute nakon kojih je uočeno normalno vrijeme zgrušavanja (96). Odobrenje od FDA je ovaj lijek dobio temeljem dvije randomizirane, dvostruko slijepe studije: ANNEXA-A (engl. Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors Apixaban) i ANNEXA-R (engl. Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors Rivaroxaban) (97,98). U ANNEXA-A studiji, sudionici su primali apiksaban od 5 mg 2 puta na dan kroz 3 i pol dana, a u ANNEXA-R su primali rivaroksaban od 20 mg dva puta na dan kroz 4 dana. U obje su studije nakon toga sudionici dobili AA ili placebo. U slučaju dobivanja AA, doza se razlikovala ovisno o primjeni inhibitora FXa (400 mg za apiksaban, 800 mg za rivaroksaban). ANNEXA-A je pokazala kako sudionici nakon primjene AA imaju smanjenje aktivnosti inhibitora FXa za 94%, dok je u placebo grupi taj postotak iznosio 21. ANNEXA-R je dobila slične rezultate, smanjenje aktivnosti inhibitora Xa nakon primjene AA je iznosila 92%, dok je u placebo skupini iznosila 18%. Što se nuspojava ticalo, nisu primijetili niti jednu posljedicu kao što su trombotični događaji. Još je jedna studija istraživala primjenu AA u pacijenata nakon značajnog krvarenja koji su zadnju dozu inhibitora FXa primili  $\leq 18$  h. Prosjek starosti pacijenata bio je 77 godina te ih je većina uzimala antikoagulantnu terapiju zbog FA. 64% pacijenata razvilo je ICH, a 26% GI krvarenje. Nakon primjene AA, smanjenje učinaka rivaroksabana i apiksabana se smanjilo za 92%, a enoksaparina za 75%. Niti u jednom od spomenutih istraživanja sudionici nisu razvili protutijela na AA (98,99).

Vrijeme učinka se postiže nakon 2-5 minuta te traje 1-3 sata nakon prestanka administracije. Njegova primjena je u bolusu intravenski kroz 15 do 30 minuta, nakon koje pacijenti primaju infuziju još 2 sata radi poboljšanog trajanja reverzije. Doza ovisi o vremenu i količini uzetog NOAK-a, inhibitora FXa.

Za reverziju apiksabana, potrebno je 400 mg AA u bolusu praćenog infuzijom 4 mg/min 2 sata, dok je za reverziju rivaroksabana potrebno 800 mg u bolusu praćenog infuzijom 8 mg/min kroz 2 sata (98).

AA je trenutno odobren samo za reverziju rivaroksabana i apiksabana kod nekontroliranog ili životno ugrožavajućeg krvarenja zato što postoje limitirani podaci za njegovu reverziju ostalih inhibitora FXa (100).

Postoje dva režima doziranja: niskim dozama ili visokim dozama (58)

Niska doza: 400 mg infuzija u bolusu tijekom 15 minuta, zatim 480 mg infuzije tijekom 2 sata

Visoka doza: 800 mg infuzija u bolusu tijekom 30 minuta, zatim 960 mg infuzije tijekom 2 sata

**Tablica 7.** Doza andeksaneta alfa u ovisnosti o dozi rivaroksabana i apiksabana (101)

<b>Režim doziranja</b>	<b>Rivaroksaban</b>	<b>Apiksaban</b>
Niska doza andeksaneta alfa	≤10 mg (bilo koje vrijeme od zadnje primjene)	≤5 mg (bilo koje vrijeme od zadnje primjene)
Niska doza andeksaneta alfa	>10 mg (≥8 od zadnje primjene)	>5 mg (≥8 od zadnje primjene)
Visoka doza andeksaneta alfa	>10 mg ili nepoznata doza	>5 mg ili nepoznata doza

### Idarucizumab

Odobren je od FDA za reverziju učinaka dabigatrana prije hitne operacije ili u pacijenata koji nekontrolirano krvare (87). On se kao monoklonalno protutijelo veže na njega te mu tijekom par minuta potpuno inhibira djelovanje (102). Razvijen je na miševima koji proizvode protutijela nakon imunizacije na dabigatran (103). Strukturom je sličan trombinu te se veže na slobodan dabigatran te na onaj koji je vezan za trombin. Prospektivna studija koja je potaknula njegovo odobravanje u mnogim zemljama zove se REVERSE-AD (engl. Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) (93). Sudionici su uzimali dabigatran te su se dijelili u dvije grupe: oni koji su imali značajno krvarenje (grupa A) te oni koji su trebali biti hitno operirani (grupa B). Prosjek godina bio je 78 godina, te ih je većina ovaj antikoagulans primala zbog FA. Obe skupine primile su 5 g dabigatrana, prema adekvatnom načinu primjene. U grupi A je medijan vremena za 100%



reverziju dabigatrana te prestanak krvarenja iznosilo 2.5 sata, dok je u grupi B vrijeme za perioperacijsku hemostazu iznosilo 1.6 sati (98). 5-7% pacijenata je razvilo trombotske komplikacije, no one su se ipak prepisale njihovoj osnovnoj bolesti, a ne primjeni idarucizumaba. No nuspojave koje su nakon njega primijećene uključivale su akutnu bubrežnu ozljedu, delirij, ishemijski moždani udar te srčano zatajenje. Neka od ovih nuspojava uočena je u 23.3% sudionika. Neki su razvili i reakcije preosjetljivosti na lijek koje su se manifestirale povraćanjem, osipom i hipotenzijom.

2023. godine su izišle nove smjernice od Američkog Kardiološkog Društva (engl. American Heart Association, AHA) koje predlažu korištenje idarucizumaba za reverziju dabigatrana u pacijenata s FA koji nekontrolirano krvare ili su kandidati za hitni operacijski zahvat.

Doza potrebna za reverziju učinka dabigatrana iznosi 5 g koje je potrebno primijeniti kao dvije odvojene doze od 2.5 g. Vremenski razmak između doza nebi smio prelaziti 15 minuta. Vrijeme poluživota iznosi 45 minuta. Po potrebi se može dati još 5 g ako se krvarenje nastavi.

Preporuke za reverziju antikoagulantne terapije u pacijenata koji aktivno krvare, ACC/AHA/ACCP/HRS smjernice, 2023

#### Klasa preporuke 1

Pacijenti koji imaju FA te razviju životno ugrožavajuće krvarenje, a uzimaju dabigatran, preporučeno je korištenje idarucizumaba za njegovu brzu reverziju.

Pacijenti koji imaju FA te razviju životno ugrožavajuće krvarenje, a uzimaju inhibitore FXa, preporučeno je korištenje AA ili 4-faktorni PCC (4F-PCC) za njihovu brzu reverziju.

Pacijenti koji imaju FA te razviju životno ugrožavajuće krvarenje, a uzimaju varfarin, preporučeno je korištenje 4F-PCC uz vitamin K za brzu korekciju INR-a.

#### Klasa preporuke 2a:

Pacijenti koji imaju FA te razviju životno ugrožavajuće krvarenje, a uzimaju dabigatran, mogu primiti aktivirani PCC ako je idarucizumab nedostupan.

Tablica 8. Sažetak: (100)

	<b>Andeksanet alfa</b>	<b>Idarucizumab</b>	<b>4-faktorni PCC</b>	<b>Aktivirani PCC</b>
<b>Sastav</b>	Rekombinantni modificirani FXa	Humanizirano monoklonsko protutijelo	FII, FVII, FIX, FX, protein C, protein S	FII, FIX, FX, FVIIa
<b>FDA preporuke</b>	Reverzija rivaroksabana/apiksabana kod nekontroliranih ili životno ugrožavajućih krvarenja	Reverzija dabigatrana kod nekontroliranih ili životno ugrožavajućih krvarenja ili u pripremi za hitni zahvat	Reverzija VKA kod akutnih masivnih krvarenja ili u pripremi za hitni zahvat	U pacijenata s hemofilijom A ili B za profilaksu, kontrolu te smanjenje učestalosti krvarenja
<b>Doziranje</b>	Niska doza: 400 mg infuzija u bolusu tijekom 15 minuta, zatim 480 mg infuzije tijekom 2 sata Visoka doza: 800 mg infuzija u bolusu tijekom 30 minuta, zatim 960 mg infuzije tijekom 2 sata	5 g kao dvije odvojene doze od 2.5 g Vremenski razmak između doza nebi smio prelaziti 15 minuta Po potrebi dati još 5 g	INR 2–4: 25 jedinica(j)/kg (do 2500 j) INR 4–6: 35 j/kg (do 3500 j) INR >6: 50 j/kg (do 5000 j) Za inh. FXa: 2000 j ili 25 to 50 j/kg	50 jedinica/kg
<b>Vrijeme za učinak</b>	kroz 2 minute	kroz 5 minuta	kroz 10 minuta	kroz 30 minuta
<b>Trajanje</b>	2 sata	12-24 sata	8 sati	12 sati

## 7 Zaključak

Antikoagulantna terapija u širokoj je primjeni u modernom liječenju, prvenstveno kardiovaskularnih bolesnika. S obzirom na to da antikoagulantni lijekovi onemogućavaju invazivne zahvate zbog rizika krvarenja, njihove učinke nužno je u tim slučajevima privremeno poništiti.

Metode za poništavanje učinaka antikoagulantnih lijekova razlikuju se ovisno o antikoagulantnom lijeku, hitnoći i vrsti zahvata te prihvaćenim indikacijama za reverzne agense.

Specifični reverzni agensi, uglavnom dobiveni rekombinantnom tehnologijom, omogućuju brzo, djelotvorno, pouzdano te dostatno trajno poništavanje antikoagulantnih učinaka NOAK-a čime ovi lijekovi postaju još sigurniji za primjenu u svim njihovim indikacijama.

## Zahvale

Ovim putem zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Ivanu Gorniku na strpljivosti i utrošenom vremenu za izradu ovoga rada. Također mu zahvaljujem na predanom i ustrajnom mentorstvu naše Studentske sekcije za hitnu medicinu, koja je u manje od dvije godine postojanja uspjela ostvariti par uspješnih projekata koji služe za dobrobit studentima, ali i sveukupnoj zajednici.

Hvala i mojoj divnoj obitelji za podršku i utješnu riječ kada je bilo najpotrebnije za vrijeme obrazovanja.

Htjela bih zahvaliti i svim prijateljima koji su omogućili da mi studentski dani ostanu u lijepom sjećanju.

## Literatura

1. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015;50(4):326–36.
2. Primary and Secondary Hemostasis: Normal Mechanisms, Disease States, and Coagulation Tests: Assessment, Analysis, and Associated Dental Management Guidelines. In: *Dentist's Guide to Medical Conditions, Medications, and Complications* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2024 May 31]. p. 229–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119421450.ch15>
3. Key NS, Makris M, Lillicrap D. *Practical Hemostasis and Thrombosis*. John Wiley & Sons; 2017. 516 p.
4. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Jun;36(2):195–8.
5. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*. 2011 Jul 1;25(4):155–67.
6. Virk HUH, Escobar J, Rodriguez M, Bates ER, Khalid U, Jneid H, et al. Dual Antiplatelet Therapy: A Concise Review for Clinicians. *Life*. 2023 Jul;13(7):1580.
7. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. *ScientificWorldJournal*. 2014 Mar 3;2014:781857.
8. Donat C, Kölm R, Csorba K, Tuncer E, Tsakiris DA, Trendelenburg M. Complement C1q Enhances Primary Hemostasis. *Front Immunol*. 2020 Jul 16;11:1522.
9. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021 Mar;46:100733.
10. Factor XI and XII as antithrombotic targets - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21730835/>
11. Ruben EA, Summers B, Rau MJ, Fitzpatrick JAJ, Di Cera E. Cryo-EM structure of the prothrombin-prothrombinase complex. *Blood*. 2022 Jun 16;139(24):3463–73.
12. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*. 2015 Jan;29(1):17–24.

13. Non communicable diseases [Internet]. [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
14. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 Apr 22;23:206.
15. World Stroke Day 2022 [Internet]. [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/srilanka/news/detail/29-10-2022-world-stroke-day-2022>
16. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(4):248–62.
17. Medicinska naklada [Internet]. [cited 2024 Jun 3]. PATOLOGIJA, peto preuređeno i dopunjeno izdanje. Available from: <https://www.medicinskanaklada.hr/patologija-peto-preure%C4%91eno-i-dopunjeno-izdanje>
18. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2016 Dec 30;38(11):785–91.
19. Kushner A, West WP, Khan Suheb MZ, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
20. Gonzalez-Gonzalez FJ, Ziccardi MR, McCauley MD. Virchow's Triad and the Role of Thrombosis in COVID-Related Stroke. *Front Physiol*. 2021 Nov 10;12:769254.
21. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past. *Clin Cardiol*. 2020 Nov 11;43(12):1362–7.
22. Hosseinzadegan H, Tafti DK. Prediction of Thrombus Growth: Effect of Stenosis and Reynolds Number. *Cardiovasc Eng Technol*. 2017 Jun;8(2):164–81.
23. ResearchGate [Internet]. [cited 2024 Jun 5]. The three major physiological anticoagulant mechanisms: antithrombin,... Available from: [https://www.researchgate.net/figure/The-three-major-physiological-anticoagulant-mechanisms-antithrombin-protein-C-system\\_fig5\\_221883102](https://www.researchgate.net/figure/The-three-major-physiological-anticoagulant-mechanisms-antithrombin-protein-C-system_fig5_221883102)
24. Ezihe-Ejiofor JA, Hutchinson N. Anticlotting mechanisms 1: physiology and pathology. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2013 Jun 1;13(3):87–92.

25. Al-Amer OM. The role of thrombin in haemostasis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2022 Apr;33(3):145.
26. Huang X, Swanson R, Kroh HK, Bock PE. Protein Z-dependent protease inhibitor (ZPI) is a physiologically significant inhibitor of prothrombinase function. *J Biol Chem*. 2019 May 10;294(19):7644–57.
27. Risman RA, Kirby NC, Bannish BE, Hudson NE, Tutwiler V. Fibrinolysis: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Feb 17;7(2):100081.
28. Baig MU, Bodle J. Thrombolytic Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557411/>
29. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 2022 Oct 13;11(20):3214.
30. LeBrasseur N. Platelets' preset lifespan. *J Cell Biol*. 2007 Apr 23;177(2):186.
31. Arif H, Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>
32. Rucker D, Dhamoon AS. Physiology, Thromboxane A2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539817/>
33. Sharma R, Kumar P, Prashanth SP, Belagali Y. Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease. *Cardiol Ther*. 2020 Dec;9(2):349–61.
34. Degrauwe S, Pilgrim T, Aminian A, Noble S, Meier P, Iglesias JF. Dual antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Open Heart*. 2017;4(2):e000651.
35. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045–57.

36. Aldhaeefi M, Badreldin HA, Alsuwayyid F, Alqahtani T, Alshaya O, Al Yami MS, et al. Practical Guide for Anticoagulant and Antiplatelet Reversal in Clinical Practice. Pharmacy (Basel). 2023 Feb 11;11(1):34.
37. Polania Gutierrez JJ, Rocuts KR. Perioperative Anticoagulation Management. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557590/>
38. Dinis da Gama A. [The unknown history of heparin's discovery]. Rev Port Cir Cardiorac Vasc. 2008;15(1):25–30.
39. Lim GB. Warfarin: from rat poison to clinical use. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2017 Dec 14 [cited 2024 Jun 4]; Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2017.172>
40. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. Br J Clin Pharmacol. 2006 Nov;62(5):509–11.
41. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 21;2017(4):CD007557.
42. Truman J, Milling J, Ziebell CM. A review of reversal of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. Trends in cardiovascular medicine [Internet]. [cited 2024 Jun 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6763385/>
43. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2021 Feb;87(2):352–74.
44. Witt DM, Delate T, Hylek EM, Clark NP, Crowther MA, Dentali F, et al. Effect of warfarin on intracranial hemorrhage incidence and fatal outcomes. Thrombosis Research. 2013 Dec 1;132(6):770–5.
45. Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Mechanical Heart Valves | Circulation [Internet]. [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035612>
46. Al Rawahi MN, Al-Maqbali JS, Al Noumani J, Al Alawi AM, Essebag V. Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Moderate to Severe Mitral Stenosis: A Systematic Review. Cureus. 15(1):e33222.



47. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Aug 4;76(5):594–622.
48. Patel P, Pandya J, Goldberg M. NOACs vs. Warfarin for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cureus*. 9(6):e1395.
49. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Previous Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis | *Neuroepidemiology* | Karger Publishers [Internet]. [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://karger.com/ned/article/58/1/1/866810/Effectiveness-and-Safety-of-Non-Vitamin-K-Oral>
50. Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, Bashline M, Houghton DE, Rabinstein A, et al. Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 4;5(11):e2240145.
51. Chen A, Stecker E, A. Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 15;9(13):e017559.
52. Clark NP. Role of the anticoagulant monitoring service in 2018: beyond warfarin. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):348–52.
53. Weitz JI, Jaffer IH, Fredenburgh JC. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Res*. 2017 Jun 23;6:985.
54. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012 Sep 25;126(13):1630–9.
55. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Aug;27(8):2049–58.
56. Pollack CV, Peacock WF, Bernstein RA, Clark CL, Douketis J, Fermann GJ, et al. The safety of oral anticoagulants registry (SOAR): A national, ED-based study of the evaluation and management of bleeding and bleeding concerns due to the use of oral anticoagulants. *Am J Emerg Med*. 2020 Jun;38(6):1163–70.
57. Ieko M. [Novel oral anticoagulants (NOAC)]. *Rinsho Ketsueki*. 2015 Oct;56(10):2123–33.

58. Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2024 May;41(5):327.
59. Sauter TC, Eberle B, Wuillemin WA, Thiele T, Angelillo-Scherrer A, Exadaktylos AK, et al. How I manage patients with anticoagulation-associated bleeding or urgent surgery. *Swiss Medical Weekly*. 2018 Mar 14;148(1112):w14598–w14598.
60. Galhardo C, Yamauchi LHI, Dantas H, Guerra JC de C. Clinical protocols for oral anticoagulant reversal during high risk of bleeding for emergency surgical and nonsurgical settings: a narrative review. *Braz J Anesthesiol*. 2021 Apr 19;71(4):429–42.
61. Kassahun WT, Wagner TC, Babel J, Mehdorn M. The Effects of Oral Anticoagulant Exposure on the Surgical Outcomes of Patients Undergoing Surgery for High-Risk Abdominal Emergencies. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(11):2939–47.
62. Walenga JM, Thethi I, Lewis BE. Nonhemostatic adverse effects of anticoagulants and antiplatelet agents. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Nov;38(8):884–92.
63. Vande Walle J, Stockner M, Raes A, Nørgaard JP. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf*. 2007 Sep;2(3):232–8.
64. Feldman EA, Meola G, Zyck S, Miller CD, Krishnamurthy S, Cwikla GM, et al. Retrospective Assessment of Desmopressin Effectiveness and Safety in Patients With Antiplatelet-Associated Intracranial Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2019 Dec;47(12):1759–65.
65. Arnone GD, Kumar P, Wonais MC, Esfahani DR, Campbell-Lee SA, Charbel FT, et al. Impact of Platelet Transfusion on Intracerebral Hemorrhage in Patients on Antiplatelet Therapy- An Analysis Based on Intracerebral Hemorrhage Score. *World Neurosurg*. 2018 Mar;111:e895–904.
66. Jehan F, Zeeshan M, Kulvatunyou N, Khan M, O’Keeffe T, Tang A, et al. Is There a Need for Platelet Transfusion After Traumatic Brain Injury in Patients on P2Y12 Inhibitors? *J Surg Res*. 2019 Apr;236:224–9.
67. Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, Lindholm PF, Bernstein RA, Batjer HH, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012 Feb;16(1):82–7.

68. Ahn SW, Shim JK, Youn YN, Song JW, Yang SY, Chung SC, et al. Effect of tranexamic acid on transfusion requirement in dual antiplatelet-treated anemic patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Circ J*. 2012;76(1):96–101.
69. Weber CF, Görlinger K, Byhahn C, Moritz A, Hanke AA, Zacharowski K, et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Jan;28(1):57–62.
70. Banihashem N, Khorasani M, Vaffai H, Naziri F, Khafri S, Seyfi S. The effect of low- dose tranexamic acid on postoperative blood loss in patients treated with clopidogrel and aspirin. *Caspian J Intern Med*. 2019;10(2):156–61.
71. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Karevold A, Dale O. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg*. 2003 Apr;96(4):923–8.
72. Barletta JF, Abdul-Rahman D, Hall ST, Mangram AJ, Dzandu JK, Frontera JA, et al. The Role of Desmopressin on Hematoma Expansion in Patients with Mild Traumatic Brain Injury Prescribed Pre-injury Antiplatelet Medications. *Neurocrit Care*. 2020 Oct;33(2):405–13.
73. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928769/>
74. Shi J, Ji H, Ren F, Wang G, Xu M, Xue Y, et al. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg*. 2013 Jun;148(6):538–47.
75. Moster M, Bolliger D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Curr Anesthesiol Rep*. 2022 Jun 1;12(2):286–96.
76. Thrombosis Canada [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://thrombosiscanada.ca/>
77. Boschitz D, Fastowiec DM, Bolliger D. Update on Perioperative Antithrombotic Management. *Curr Anesthesiol Rep* [Internet]. 2024 May 15 [cited 2024 Jun 8]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40140-024-00633-0>

78. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):622–31.
79. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2003 Nov 10;163(20):2469–73.
80. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-e88S.
81. Rodgers GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *American Journal of Hematology*. 2012;87(9):898–902.
82. Joppa S, Saliccioli J, Adamski J, Patel S, Wysokinski W, McBane R, et al. A Practical Review of the Emerging Direct Anticoagulants, Laboratory Monitoring, and Reversal Agents. *JCM*. 2018 Feb 11;7(2):29.
83. Protamine Sulfate - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/protamine-sulfate>
84. (protamine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [cited 2024 Jun 23]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/protamine-343746>
85. GrepMed [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 23]. Standard Heparin Reversal: Protamine < 30 minutes ... Available from: <https://grepmed.com/images/13507/heparin-protamine-reversal-pharmacology-hematology>
86. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Dec 19;70(24):3042–67.
87. Mujer MTP, Rai MP, Atti V, Dimaandal IL, Chan AS, Shrotriya S, et al. An Update on the Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Adv Hematol*. 2020 Jan 27;2020:7636104.

88. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG, et al. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol*. 2020 Feb;104(2):79–87.
89. Chauncey JM, Wieters JS. Tranexamic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532909/>
90. Polymeris AA, Karwacki GM, Siepen BM, Schaedelin S, Tsakiris DA, Stippich C, et al. Tranexamic Acid for Intracerebral Hemorrhage in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (TICH-NOAC): A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Stroke*. 2023 Sep;54(9):2223–34.
91. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, Vanassche T, Belmans A, Vanhove J, et al. Tranexamic acid and bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants undergoing dental extraction: The EXTRACT-NOAC randomized clinical trial. *PLoS Med*. 2021 May 3;18(5):e1003601.
92. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke*. 2017 May;48(5):1432–7.
93. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431–41.
94. Medscape [Internet]. [cited 2024 Jun 24]. FDA Approves First Factor Xa Inhibitor Antidote, Andexxa. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/896182>
95. Grottke O, Akman N, Conley PB, Honickel M. Abstract 20205: The Impact of Andexanet Alfa in a Porcine Polytrauma Model Under Apixaban Anticoagulation: Investigation of Hemostatic Safety and Efficacy. *Circulation*. 2017 Nov 14;136(suppl\_1):A20205–A20205.
96. Siegal D, Lu G, Leeds JM, Karbarz M, Castillo J, Mathur V, et al. Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa. *Blood Advances*. 2017 Sep 22;1(21):1827–38.
97. Siegal Deborah M., Curnutte John T., Connolly Stuart J., Lu Genmin, Conley Pamela B., Wiens Brian L., et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2413–24.

98. Chaudhary R, Sharma T, Garg J, Sukhi A, Bliden K, Tantry U, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Feb 1;49(2):271–86.
99. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1131–41.
100. Joglar J, Chung M, Armbruster A, Benjamin E, Chyou J, Cronin E, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 2;83(1):109–279.
101. AndexXa, andexanet alfa (coagulation factor Xa recombinant, inactivated-zhzo) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [cited 2024 Jun 24]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/andexxa-andexanet-alfa-coagulation-factor-xa-recombinant-inactivated-zhzo-999945>
102. Horst SFB van der, Martens ESL, Exter PL den, Bos MHA, Mens TE van, Huisman MV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal: A systematic review and meta-analysis of indications and outcomes. *Thrombosis Research*. 2023 Aug 1;228:21–32.
103. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. *Circulation*. 2015 Dec;132(25):2412–22.

## Životopis

Rođena sam 04.09.1999. u Zagrebu. Nakon završene XV. gimnazije, 2018. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sudjelovala sam osam puta na kongresima kao aktivni sudionik te bila demonstrator iz anatomije, fiziologije i imunologije te kirurgije. Sudjelujem u radu laboratorija za proteomiku. Osnovala sam u listopadu 2022. Studentsku sekciju za hitnu medicinu u kojoj od početka djelujem kao predsjednica sekcije, uz pomoć mentora sekcije, prof. dr. sc. Ivana Gornika. Sekcija broji preko 400 članova te sudjeluje u brojim aktivnostima gdje je primarni cilj edukacija studenata za budući rad. Sudjelovala sam na razmjeni studenata u Turskoj, grad Antalya, u kolovozu 2023. godine na odjelu plastične kirurgije u trajanju od mjesec dana.