

# Suvremena antikoagulantna terapija

---

Čolak, Danijel

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:392293>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Danijel Čolak**

**Suvremena antikoagulantna terapija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom izv. prof. prim. dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med., znanstvenog savjetnika u trajnom zvanju, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **Popis kratica korištenih u radu**

**APTV** – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**ASK** – acetilsalicilna kiselina

**CrCl** – klirens kreatinina (eng. creatinine clearance)

**CVK** – centralni venski kateter

**DOAK** – direktni oralni antikoagulantni lijekovi

**DVT** – duboka venska tromboza

**ESC** – Europsko kardiološko društvo (eng. European Society of Cardiology)

**HIT** – heparinom inducirana trombocitopenija (eng. heparin induced thrombocytopenia)

**INR** – internacionalni normirajući omjer (eng. international normalized ratio)

**LMWH** – niskomolekularni heparin (eng. low-molecular-weight heparin)

**NOAK** – novi oralni antikoagulantni lijekovi

**P-gp** – glikoprotein P

**PCC** – koncentrat protrombinskog kompleksa (eng. prothrombin complex concentrate)

**PCI** – perkutana koronarna intervencija (eng. percutaneous coronary intervention)

**PE** – plućna embolija

**PV** – protrombinsko vrijeme

**SSP** – svježe smrznuta plazma

**TFPI** – inhibitor puta tkivnog faktora (eng. Tissue Factor Pathway Inhibitor)

**UFH** – nefrakcionirani heparin (eng. unfractionated heparin)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod .....	1
2. Hemostaza .....	2
2.1. Regulatori koagulacije – prirodni antikoagulansi .....	2
3. Indikacije za primjenu antikoagulantnih lijekova .....	3
4. Parenteralni antikoagulantni lijekovi .....	8
4.1. Heparin .....	8
4.1.1. Nefrakcionirani heparin .....	9
4.1.2. Niskomolekularni heparin .....	11
4.2. Fondaparinuks .....	12
4.3. Izravni inhibitori trombina .....	13
5. Oralni antikoagulantni lijekovi .....	14
5.1. Antagonisti vitamina K .....	14
5.2. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi .....	20
5.2.1. Dabigatran .....	22
5.2.2. Rivaroksaban .....	24
5.2.3. Apiksaban .....	26
5.2.4. Edoksaban .....	27
6. Zaključak .....	28
7. Zahvale .....	29
8. Literatura .....	30
9. Životopis .....	34

# SAŽETAK

## Suvremena antikoagulantna terapija

Danijel Čolak

Hemostaza je fiziološki proces zaustavljanja krvarenja. U slučaju prokoagulantno narušene hemostatske ravnoteže nastaje tromboza. Antikoagulantni lijekovi omogućuju prevenciju i liječenje tromboembolijskih incidenata inhibirajući faktore zgrušavanja. Važno je prepoznati klinička stanja u kojima je potrebno uvesti profilaksu ili započeti liječenje. Najvažnije indikacije za uvođenje antikoagulantnih lijekova su venske i arterijske tromboembolije, bolesti srčanih zalistaka, postojanje umjetnih srčanih zalistaka, atrijska fibrilacija, infarkt miokarda, perioperativna i postoperativna profilaksa, te profilaksa u drugih protrombogenih bolesti i stanja. Prema načinu primjene, antikoagulanse dijelimo na parenteralne i oralne. U skupinu parenteralnih antikoagulantnih lijekova ubrajamo nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparin, fondaparinuks i argatroban.

U skupinu oralnih antikoagulantnih lijekova ubrajamo antagoniste vitamina K i direktne oralne antikoagulantne lijekove (DOAK). Najčešći predstavnik antagonista vitamina K je varfarin. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi uzrokuju inhibiciju trombina – dabigatran, ili faktora Xa – rivaroksaban, apiksaban, edoksaban. U ovom radu prikazujemo obilježja parenteralnih i oralnih antikoagulantnih lijekova koji su danas dostupni u suvremenom kliničkom radu, njihovu farmakodinamiku, farmakokinetiku, doziranje, kliničke indikacije i kontraindikacije te nuspojave.

**Ključne riječi:** tromboza, antikoagulantna terapija, heparin, varfarin, DOAK

# SUMMARY

## Contemporary anticoagulant therapy

Danijel Čolak

Hemostasis is the physiological process that stops bleeding. In the case of a procoagulantly disrupted hemostatic balance, thrombosis occurs. Anticoagulant drugs enable the prevention and treatment of thromboembolic incidents by inhibiting clotting factors. It is important to recognize conditions in which prophylaxis or treatment is necessary. The most important indications for introducing anticoagulant therapy are arterial and venous thromboembolism, heart valve diseases, the presence of artificial valves, atrial fibrillation, myocardial infarction, perioperative and postoperative prophylaxis and prophylaxis in other prothrombogenic diseases and conditions. Depending on the route of administration, anticoagulants are divided into parenteral and oral. Parenteral anticoagulant drugs include unfractionated heparin, low molecular weight heparin, fondaparinux and argatroban.

Oral anticoagulant drugs are categorized into vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants (DOACs). The most common representative of vitamin K antagonists is warfarin. Direct oral anticoagulant drugs cause thrombin inhibition (dabigatran) or factor Xa inhibition (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). This thesis presents the characteristics of parenteral and oral anticoagulant drugs that are currently available in modern clinical practice, their pharmacodynamics, pharmacokinetics, dosages, clinical indications and contraindications, and side effects.

**Keywords:** thrombosis, anticoagulant therapy, heparin, warfarin, DOAC

## 1. Uvod

Hemostaza je fiziološki proces do kojega dolazi na mjestu oštećenja krvne žile kako bi se zaustavilo krvarenje. U trenutku oštećenja žilne stijenke, potreban je mehanizam koji će zaustaviti istjecanje krvi i uz to pokrenuti i podržavati ponovnu uspostavu cjelovitosti stijenke. Kako bi došlo do pravilnog hemostatskog odgovora, proces mora biti lokaliziran, brz i ispravno reguliran. To se postiže međusobno povezanim prokoagulantnim i antikoagulantnim čimbenicima odgovornima za postizanje hemostaze. U slučaju prokoagulantno narušene hemostatske ravnoteže, kada je proces zgrušavanja pretjerano aktivan, nastaje tromboza.

Antikoagulantni lijekovi koriste se u prevenciji i liječenju tromboze. Svrha ovog rada jest opisati suvremene antikoagulantne lijekove, njihovu farmakodinamiku, farmakokinetiku, doziranje, kliničke indikacije i kontraindikacije te nuspojave. Kako bi bolje razumjeli djelovanje antikoagulantnih lijekova potrebno je za početak opisati hemostazu.



## **2. Hemostaza**

Prva reakcija na oštećenje integriteta stijenke krvne žile je vazospazam (1). Slijedi proces nakupljanja trombocita što čini primarnu fazu hemostaze zajedno s vazokonstrikcijom. Na mjestu ozljede trombociti prolaze kroz tri faze: aktivaciju, adheziju i agregaciju. Nakupljanje trombocita rezultira nastajanjem trombocitnog čepa čija čvrstoća još uvijek nije dovoljna za osiguranje mjesta ozljede od ponovnog krvarenja. Slijedi sekundarna faza hemostaze koja se sastoji od aktivacije koagulacijske kaskade posredstvom faktora zgrušavanja što završava stvaranjem fibrina. Tercijarna tj. završna faza hemostaze sastoji se od cijeljenja stijenke krvne žile i razgradnje fibrina kako ne bi nastao ugrušak (1, 2).

### **2.1. Regulatori koagulacije – prirodni antikoagulansi**

Fiziološki inhibitori koagulacije održavaju homeostazu hemostaze. Kod aktivirane koagulacije, postoji tendencija širenja procesa izvan područja u kojemu je potrebna. Kako bi se spriječilo regionalno ili sustavno širenje, na ograničenje zgrušavanja krvi djeluje nekoliko mehanizama: razrijeđenje faktora krvnim protokom, uklanjanje faktora retikuloendotelnim sustavom (jetra), te fiziološkim antitrombotskim faktorima. Među prirodne antikoagulantne faktore ubrajamo: antitrombin, inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI), heparinski kofaktor II i proteine C i S (3).

### **3. Indikacije za primjenu antikoagulantnih lijekova**

Terapija antikoagulantnim lijekovima indicirana je u medicinskim stanjima i bolestima kod kojih je potrebno prevenirati nastajanje krvnih ugrušaka ili liječiti već nastalu trombozu. Prije uvođenja antikoagulantne terapije potrebna je stratifikacija rizika i detaljna procjena zdravstvenog stanja bolesnika, na temelju kojih se donosi odluka o izboru samog lijeka. Također, kod izbora i odluke koji će se od antikoagulantnih lijekova uvesti u terapiju, treba uzeti u obzir i preferencije samog bolesnika koje često uključuju njegove financijske i socijalne mogućnosti. Najčešće indikacije za antikoagulantnu terapiju opisane su u nastavku.

#### **Venska tromboembolija – profilaksa i terapija**

U venske tromboembolije ubrajaju se duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE). Antikoagulansi su indicirani za prevenciju venskih tromboembolija u dugotrajno hospitaliziranih bolesnika, poslijeoperativnim stanjima, kao i kod osoba s paraneoplastičkim sindromom. Tromboembolije su značajno rjeđe kada se primjenjuje antikoagulacijska profilaksa.

Kod liječenja venskih tromboembolija, trajanje antikoagulantne terapije ovisi o precipitirajućim okolnostima, dodatnim rizičnim čimbenicima i komorbiditetima (4).

#### **Bolesti srčanih zalistaka i zamijenjeni srčani zalisci**

Antikoagulantna terapija indicirana je i kod osoba s umjetnim srčanim zaliscima. Mehanički srčani zalisci imaju izrazito jaki protrombogeni učinak. Zbog toga je potrebno antikoagulanse primjenjivati doživotno u bolesnika s ugrađenim mehaničkim zaliscima (5).

#### **Atrijska fibrilacija**

Antikoagulantna terapija smanjuje rizik nastanka embolije kod osoba s atrijskom fibrilacijom. Ovo stanje nosi veliki rizik od moždanog udara, što potvrđuje činjenica kako dvadeset posto bolesnika s prvim moždanim udarom ima i atrijsku fibrilaciju. Dokazano je da postojanje fibrilacije atrijske doprinosi stopi invaliditeta i smrtnosti kod navedenih bolesnika.

Za procjenu uvođenja terapije kod osoba s rizikom od ishemijskog moždanog udara zbog atrijske fibrilacije možemo koristiti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustav bodovanja. U Tablici 1. navedeni su čimbenici koji se uzimaju u vrednovanje rizika s pripadajućim bodovima. Bolesnike konačno dijelimo u tri skupine: s niskom rizikom (0 bodova), bolesnici s umjerenim rizikom (1 bod) i bolesnici s visokim rizikom (≥2 boda). Antikoagulantna terapija uvodi se kod zbroja ≥1 za muškarace i ≥2 kod žena (6).

**Tablica 1.** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustav bodovanja za procjenu rizika od moždanog udara kod osoba s atrijskom fibrilacijom (prilagođeno prema: Hindricks i sur., str. 31)

Kriteriji		Bodovi
<b>C</b>	Kongestivno zatajenje srca znakovi ili simptomi zatajenja srca potvrđeni objektivnim znakovima srčane disfunkcije	<b>1</b>
<b>H</b>	Hipertenzija RR > 140/90 mmHg u dva različita mjerenja ili postojanje antihipertenzivne terapije	<b>1</b>
<b>A<sub>2</sub></b>	Dob iznad 75 godina	<b>2</b>
<b>D</b>	Dijabetes melitus glukoza na tašte iznad 6,9 mmol/L, korištenje oralnih antidijabetika ili inzulina	<b>1</b>
<b>S<sub>2</sub></b>	Moždani udar/TIA/sustavna tromboembolija	<b>2</b>
<b>V</b>	Vaskularne bolesti Infarkt miokarda, periferna arterijska bolest ili aortalni plak	<b>1</b>
<b>A</b>	Dob 65-74 godina	<b>1</b>
<b>Sc</b>	Ženski spol	<b>1</b>

Kod osoba koje primaju antikoagulantnu terapiju zbog atrijske fibrilacije potrebno je procijeniti i ukupni rizik od krvarenja. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2020., preporuka je koristiti HAS-BLED sustav bodovanja (6). U Tablici 2. prikazuju se kriteriji za procjenu i pripadajući bodovi. Kod osoba kojima je broj bodova  $\geq 3$ , potrebno je redovno kontrolirati terapiju te isključiti utjecaj čimbenika koji su reverzibilni.

**Tablica 2.** HAS-BLED sustav bodovanja za procjenu rizika od krvarenja zbog primjene antikoagulantnih lijekova u prevenciji moždanog udara kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom (prilagođeno prema: Hindricks i sur., str 32)

Kriteriji		Bodovi
<b>H</b>	Hipertenzija Nekontrolirana, sistolički tlak >160 mmHg	<b>1</b>
<b>A</b>	Smanjena bubrežna i/ili jetrena funkcija Dijaliza, transplantacija, kreatinin >200 $\mu\text{mol/L}$ Dvostruko povećani bilirubin AST, ALT, ALP trostruko povećane od ref. vrijednosti	<b>1 ili 2</b>
<b>S</b>	Prethodni moždani udar	<b>1</b>
<b>B</b>	Krvarenje Trenutno krvarenje ili hemoragijska dijateza	<b>1</b>
<b>L</b>	Labilne vrijednosti INR-a nestabilan ili previsok INR	<b>1</b>
<b>E</b>	Životna dob >65 godina	<b>1</b>
<b>D</b>	Korištenje lijekova i/ili alkohola Aspirin, klopidogrel, NSAID Više od 8 alkoholnih pića tjedno	<b>1 ili 2</b>

### **Akutni infarkt miokarda**

Rana antikoagulantna terapija heparinom moguća je kod bolesnika s dokazanom dijagnozom akutnog infarkta miokarda ili akutnog koronarnog sindroma (7). Antikoagulansi smanjuju rizik stvaranja tromba ukoliko se primjene rano i kada se liječenje provodi dulje od 48 sati. Heparin je indiciran i za osobe koje se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI). Bolesnici koji se ne podvrgavaju PCI, liječe se niskomolekularnim heparinom ili parenteralnim heparinom (8).

### **Tromboembolije kod neoplazme**

Tromboembolije su česte komplikacije bolesnika s tumorima zbog otpuštanja prokoagulantnih čimbenika iz neoplastično promijenjenih stanica. Rizik od nastanka venskih tromboembolija kod ovih je bolesnika povećan 4-7 puta (9).

### **Tromboembolije povezane s centralnim venskim kateterima**

Centralni venski kateter (CVK) oblik je parenteralnog venskog pristupa koji se postavlja putem vena na vratu ili prsima, a završava najčešće u gornjoj šupljoj veni ispred desnog atrija. Primjenjuje se kod bolesnika kojima je potrebna dugotrajna ili specifična intravenska terapija. Prisutnost CVK-a može uzrokovati trombozu povezanu sa središnjim venskim kateterom (10).

### **Venske tromboembolije u trudnoći**

Antikoagulantni lijekovi koriste se u trudnoći za profilaksu i liječenje venske tromboembolije, bolesti srčanih zalistaka, kod komplikacija u trudnica s antifosfolipidnim sindromom, manjkom antitrombina ili drugih trombofilija s prethodno dokazanim venskim tromboembolijama. Danas se u profilaksi i liječenju tromboze kod trudnica u pravilu primjenjuje niskomolekularni heparin (11). Niskomolekularni heparin ne prolazi kroz posteljicu i ne uzrokuje antikoagulacijski učinak u plodu. Dokazano je kako se u trudnoći rizik od venskih tromboembolija povećava do pet puta. Kod visokorizičnih roditelja, tromboprofilaksa se nastavlja tijekom šest tjedana nakon poroda (12).

### **Arterijske tromboembolije**

Za prevenciju tromboza u arterijskom sustavu, uglavnom se koriste antitrombocitni lijekovi. Ipak u slučajevima gdje takva terapija nije dostatna, mogu se uvesti i antikoagulantni lijekovi. Primjer je periferna arterijska bolest.

## 4. Parenteralni antikoagulantni lijekovi

### 4.1. Heparin

Heparin je fiziološki antikoagulantni čimbenik koji se kemijski ubraja u skupinu glikozaminoglikana. Budući da se radi o tvari koja se fiziološki sintetizira u organizmu, najčešće se heparin za farmakološku primjenu dobiva iz svinjskih ili kravljih crijeva. Heparin može biti nefrakcioniran kao mješavina molekula različitih molekulskih masa ili u frakcioniranom obliku kao niskomolekularni heparin. Molekule nefrakcioniranog heparina prosječno imaju lanac duljine 45 saharidnih jedinica i srednje su molekulske mase oko 15 000 daltona.

Niskomolekularni heparin proizvodi se enzimskom ili kemijskom depolimerizacijom nefrakcioniranog heparina čime se dobiva molekula heparina prosječne duljine 15 saharidnih jedinica, srednje molekulske mase oko 5000 daltona (13). Djelovanje heparina posredovano je vezanjem polisaharidnog lanca na molekule antitrombina. Jedinstveni pentasaharidni slijed veže se na amino-terminalni kraj antitrombina. Ovo vezanje uzrokuje konformacijsku promjenu kojom antitrombin postaje snažniji inaktivator faktora Xa, i to za tisuću puta.

I frakcionirani i nefrakcionirani heparin inaktiviraju faktor Xa posredstvom antitrombina. Nefrakcionirani heparin potentniji je inaktivator trombina jer je za navedeni učinak potrebno postojanje kompleksa između heparina, antitrombina i trombina, za što je potrebna veća duljina lanca (14).

### **4.1.1. Nefrakcionirani heparin**

Apsorpcija nefrakcioniranog heparina (UFH) nije moguća iz probavnog sustava, stoga se on primjenjuje parenteralno tj. intravenski ili supkutano. Antikoagulantno djelovanje je izravno kod intravenske primjene. U supkutane primjene, vršni plazmatski nivoi postižu se u periodu od dva do četiri sata sa značajnom individualnom varijacijom. Distribucija lijeka krvnom plazmom protječe vezanjem pretežno za lipoproteine niske gustoće, globuline i fibrinogen. Biotransformacija je djelomična u jetri, posredovana heparinazom i značano retikuloendotelnim sustavom. Poluvijek mu je od 45 minuta do 90 minuta nakon intravenske primjene, a ovisi o specifičnim saturabilnim i nesaturabilnim procesima eliminacije, te o individualnom metabolizmu bolesnika (15). Eliminira se uglavnom u metaboliziranom obliku putem bubrega – nesaturabilni proces.

Nefrakcionirani heparin ima mnogo pozitivnih svojstava. Karakterizira ga brz početak, ali i brz prestanak djelovanja. Navedeno omogućava nešto veću fleksibilnost u doziranju, te jednostavno ukidanje u slučajevima kada je potreban prestanak njegova učinka, primjerice kod operativnog zahvata. Nadalje, jedna od glavnih vrlina nefrakcioniranog heparina jest postojanje antidota, protamin sulfata. Protamin sulfat neutralizira učinak nefrakcioniranog heparina. Djelovanje mu počinje 5 minuta nakon intravenske primjene i nastavlja se kroz 2 sata. Njegov značaj posebno dolazi do izražaja pri velikim krvarenjima kada je važno brzo poništiti neželjeni učinak nefrakcioniranog heparina. S druge strane, pri manjim krvarenjima, uglavnom je dostatno privremeno prekinuti terapiju nefrakcioniranim heparinom ili smanjiti njegovu dozu (16). Praćenje terapije se rutinski provodi mjerenjem APTV-a.

Od nepoželjnih karakteristika i nuspojava nefrakcioniranog heparina izdvaja se njih nekoliko. Prva je nemogućnost njegove oralne primjene, a često ga je potrebno primjenjivati u kontinuiranoj infuziji kako bi se održale adekvatne koncentracije lijeka u organizmu. Drugo, teško je točno predvidjeti odgovor na primijenjenu dozu zbog varijabilnosti farmakokinetičkih svojstava u različitim osoba, pa tako osobe na terapiji nefrakcioniranim heparinom često krvare. Treće, puno je veći rizik od nastanka HIT-a tj. trombocitopenije izazvane heparinom. HIT je rijetka i potencijalno fatalna komplikacija izloženosti heparinu koja se pojavljuje u 1-3% bolesnika. Dolazi do indukcije anti-heparin/PF4 protutijela koji aktiviraju trombocite preko Fc receptora.



Posljedično nastaju venske i arterijske tromboze s paradoksalnom trombocitopenijom. Češće se događa kod korištenja nefrakcioniranog heparina (17).

Četvrto, moguća je nekroza kože i alergijske reakcije, pogotovo kod supkutane primjene. Kod bolesnika koji primaju nefrakcionirani heparin kroz dulji vremenski period, zabilježena je demineralizacija kosti što može dovesti do osteoporoze (14).

Indikacije za primjenu nefrakcioniranog heparina su životno ugrožavajuće embolije, primjerice plućna embolija sa značajnom hipoksemijom, hipotenzijom, akutnim desnostranim srčanim zatajenjem. Nalazi također široku primjenu tijekom vaskularnih i kardiokirurških operativnih zahvata (18). Heparin je zbog postojanja antidota povoljna terapija za bolesnike koji istovremeno imaju visok rizik ili već prisutne tromboze, a također su u opasnosti od iskrvarenja ili se u njih očekuje operativni zahvat.

Nefrakcionirani heparin kontraindiciran je u stanjima koji nose povećan rizik pojave krvarenja i kod slabije funkcije koagulacije, primjerice, kod aktivnih krvarenja, hemofilije, teže bolesti jetre, varikoziteta jednjaka, purpure, teške hipertenzije, trombocitopenije, operativnih zahvata na mozgu ili kralježničkoj moždini.

Doziranje nefrakcioniranog heparina provodi se u jednokratnom intravenskom bolusu od 80 IU/kg. Terapija se nastavlja kontinuiranom infuzijom od 18 IU/kg/h (19). Druga mogućnost je 5000 IU, a kod plućne embolije i 10 000 IU intravenski gdje se terapija ponavlja svaka četiri sata. Potrebno je nakon 6 sati provjeriti APTV, ukoliko su dvije uzastopne vrijednosti zadovoljavajuće, nastavlja se s laboratorijskom provjerom jednom dnevno. APTV ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme laboratorijski je test koji procjenjuje unutrašnji i zajednički put zgrušavanja. Kod primjene heparinske terapije, APTV treba biti od 1,5 do 2,5 puta viši od referentnih vrijednosti (7).

#### **4.1.2. Niskomolekularni heparin**

Niskomolekularni heparin (LMWH) ima brojne prednosti nad nefrakcioniranim heparinom. Karakterizira ga veća bioraspoloživost koja iznosi blizu 100%, dulje trajanje antikoagulantnog učinka te predvidljiviji odnos primijenjene doze i antikoagulantnog učinka. Također, manji je rizik od heparinom inducirane trombocitopenije te je niža incidencija osteoporoze u bolesnika koji su dulji period na terapiji. Važno je napomenuti kako je antikoagulans prvog izbora za korištenje u trudnoći. U odnosu na nefrakcionirani heparin, nedostatak mu je blago odgođeni početak djelovanja. U praksi ne postoji specifični antidot koji bi u zadovoljavajućoj mjeri poništio djelovanje niskomolekularnog heparina (20), iako određeni antidotni učinak pokazuje protamin-sulfat.

Danas se koristi nekoliko različitih niskomolekularnih heparina među kojima su: enoksaparin, dalteparin, nadroparin i tinzaparin.

Primjena niskomolekularnog heparina uobičajeno je supkutana. Niskomolekularni heparin ne zahtjeva laboratorijsko praćenje parametara zgrušavanja. Iznimno, kod bolesnika s ekstremno visokom ili niskom tjelesnom masom, u trudnoći kao i kod onih s glomerularnom filtracijom nižom od 30 ml/min, moguće je kontrolirati aktivnost anti-Xa u specijaliziranim koagulacijskim laboratorijima. Poluživot mu iznosi oko četiri sata, što omogućava primjenu u jednoj dnevnoj dozi (7). Dobar je izbor za bolesnike koji u kućnim uvjetima moraju svakodnevno primiti antikoagulantnu terapiju radi prevencija i liječenja venskih tromboembolija.

Niskomolekularni heparin primarno se eliminira putem bubrega, zbog toga kod bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom dolazi do produljenog djelovanja.

## 4.2. Fondaparinuks

Fondaparinuks je kemijski sintetizirani selektivni inhibitor faktora Xa. Odobren je za prevenciju i liječenje PE i DVT, a najčešće se primjenjuje u bolesnika s HIT-om. U upotrebi je posljednjih dvadesetak godina, za to vrijeme pokazao se klinički kao efikasan i siguran lijek. Sintetska proizvodnja fondaparinuksa smanjuje mogućnost kontaminacije pripravka. U teoriji, ne uzrokuje heparinom induciranu trombocitopeniju. Primjenjuje se supkutano pri čemu ima stopostotnu bioraspoloživost, a vrlo brzo se apsorbira. Dnevna doza ovisi o tjelesnoj masi, klirensu kreatinina (CrCl) i indikaciji. Početna doza iznosi 2,5 mg, a prema potrebi može biti i mnogo viša. Vršna se koncentracija u plazmi nakon primjene 2,5 mg lijeka postiže za 2 sata. Poluvijek u plazmi iznosi 17-21 sat. Izlučuje se putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

Fondaparinuks je pokazao djelotvornost i sigurnost u terapiji te nije inferioran u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom, a klinički ne pokazuje lošija svojstva od enoksaparina.

Kontraindikacije su klinički značajno aktivno krvarenje i akutni bakterijski endokarditis. Treba izbjegavati korištenje u bolesnika s teškim poremećajem rada bubrega kod kojih je klirens kreatinina manji od 20 ml/min (21).

### **4.3. Izravni inhibitori trombina**

Argatroban je direktni inhibitor trombina. Djeluje i na cirkulirajući i na trombin vezan u ugrušku zbog svoje male molekularne mase. Ovo svojstvo je prednost u odnosu na heparin koji djeluje na cirkulirajući trombin. Početak djelovanja je jedan do tri sata nakon intravenske primjene, a poluvijek eliminacije mu je oko jedan sat. Može se koristiti kod bolesnika koji su na heparinskoj terapiji razvili HIT kao alternativa heparinu jer ne reagira križno s cirkulirajućim protutijelima. Moguće je koristiti ga i kod perkutanih koronarnih intervencija. Kod bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, potrebna je prilagodba doze. U kronične bubrežne bolesti nije potrebno smanjiti dozu (22).

## 5. Oralni antikoagulantni lijekovi

### 5.1. Antagonisti vitamina K

Lijekovi koji antagoniziraju djelovanje vitamina K najčešće su korišteni antikoagulansi, a pripadaju i među najčešće propisivane lijekove uopće. Glavni predstavnik je varfarin, a drugi lijekovi iste skupine su fenprokumon i acenokumarol. Otkriće kumarinskih antikoagulantnih svojstava otkriveno je nakon slučaja trovanja goveda biljkama vrste *Melilotus officinalis*. Dikumarol i varfarin su isprva korišteni kao rodenticidi. Varfarin je od sredine 20. stoljeća uveden u upotrebu kao antikoagulantni lijek i dugi je niz desetljeća bio zlatni standard oralne antikoagulantne terapije. Široka dostupnost i jeftina proizvodnja doprinjeli su velikom kliničkom iskustvu u upotrebi varfarina. Moguće je regulirati stupanj antikoagulacije prema individualnoj potrebi svakoga bolesnika i njegovoga stanja praćenjem laboratorijskih parametara i prilagodbom doze (23).

#### Farmakološka svojstva

Varfarin je uobičajeno primjenjivan u obliku natrijevih soli te ima stopostotnu oralnu bioraspoloživost. Pokazuje svojstva kiralnosti, pri čemu je S-varfarin oko četiri puta potentniji od R-varfarina. U plazmi se nalazi vezan na plazmatske albumine (>99%) i ima dug poluvijek eliminacije od 36 sati. Metabolizira se u jetri, a izlučuje se bubrezima u obliku metabolita.

Kumarinski antikoagulansi blokiraju  $\gamma$ -karboksilaciju glutamatnih ostataka protrombina i faktora VII, IX i X. Endogeni antikoagulantni proteini C i S također su podložni inaktivaciji. Zbog blokade karboksilacije, molekule koagulacijskih faktora biološki su inaktivne. Reakcija karboksilacije vezana je s vitaminom K. Naime, vitamin K postoji u kinonskom, hidrokinonskom i epoksidnom obliku. Radi se o kružnom kemijskom procesu u kojem se oksidacijskim i redukcijским reakcijama aktivira faktore koagulacije, ali i opet iznova dobiva aktivna molekula vitamina K koja može učiti u proces aktivacije novih faktora zgrušavanja. Kako bi došlo do aktivacije koagulacijskih faktora, vitamin K u hidrokinonskom obliku služi kao donor elektrona te on prelazi u epoksidni oblik. Nakon prelaska u epoksidni oblik, enzim epoksid-reduktaza zaslužna je za reaktivaciju vitamina K. Varfarin onemogućava djelovanje enzima epoksid-reduktaze i na taj način

spriječava kofaktorsko djelovanje vitamina K u aktivaciji koagulacijskih faktora što rezultira smanjenom koagulacijom (23).

Prvi učinci varfarina počinju nakon 8-12 sati, a puno djelovanje nastupa nakon 3-5 dana. Ovo vrijeme uvjetovano je sintetiziranjem neaktiviranih faktora i eliminacijom cirkulirajućih aktivnih faktora. Kod većih inicijalnih doza, postoji mogućnost prolaznog hiperkoagulabilnog stanja zbog brže inaktivacije proteina C i S u odnosu na inaktivaciju faktora X i II. Radi odgođenog početka djelovanja i indukcije prolaznog stanja hiperkoagulabilnosti, kod akutnih DVT ili PE se uz varfarin primjenjuju heparinski antikoagulansi u trajanju 5-7 dana sve dok se ne postige terapijski INR (internacionalni normirajući omjer) od 2,0-3,0 (u nekim indikacijama 2,5-3,5), nakon čega se prekida heparin i nastavlja samo s varfarinom (7, 24).

### **Doziranje i način primjene**

Postoje različite smjernice za uvođenje varfarinske terapije. Međutim, niti jeda od njih nije standard koji bi predstavljao najbolji i jedini ispravan način s kojim dozama započeti terapiju. Najčešće se kod inicijalne terapije prvi i drugi dan primjenjuju dvije ili tri tablete varfarina od 3 mg. Potrebno je nakon toga redovito pratiti vrijednosti INR i prilagoditi doziranje uzimajući u obzir odgovor bolesnika na lijek. Doze je ponekad potrebno smanjiti zbog duboke starosti, pothranjenosti, bolesti bubrega, jetre ili srčanog zatajenja. Načelno, cilj je prilagoditi dozu lijeka prema izmjerenom INR-u, kako bi on bio unutar terapijskog intervala. Izračun INR-a proizlazi iz utvrđenog PV-a (protrombinskog vremena).

PV je vrijeme koje je potrebno kako bi došlo do formiranja ugruška i normalno iznosi 10,5 do 13,5 sekundi (7). Kako bi se lakše standardizirale vrijednosti PV-a između laboratorija, uveden je parametar INR. Formula prema kojoj se dobije INR je  $(PV \text{ pacijenta/srednje protrombinsko vrijeme})^{ISI}$ , pri čemu je eksponent ISI Internacionalni indeks osjetljivosti ovisan o reagensima i instrumentima te najčešće iznosi 1. Ciljne terapijske vrijednosti INR-a su 2,0-3,0 a u određenih bolesnika granice se mogu proširiti ovisno o indikaciji za lijek. Kod bolesnika s mehaničkim srčanim valvulama i rekurentnim trombozama uz kontinuiranu terapiju, ciljni INR je 2,5 – 3,5 (23, 25).

Na početku terapije se INR određuje svaka 2 dana. Potom se vrijednosti provjeravaju dva puta tjedno. Kada vrijednosti budu stabilne, dovoljno je provjeravati INR jednom tjedno. Po postizanju stabilnih terapijskih vrijednosti u tjednom intervalu, on se može produljiti na dva tjedna. Konačno, INR se provjerava jednom mjesečno za vrijeme

trajanja terapije. Još jednom valja naglasiti da se kod akutnih venskih tromboembolija uz varfarin primjenjuje heparin u trajanju 5-7 dana sve dok se ne postige ciljni terapijski INR, nakon čega se prekida heparin i nastavlja samo s varfarinom.

### **Indikacije**

Postoje brojne indikacije za primjenu varfarina, a najznačajnije su atrijska fibrilacija, prevencija ishemijskog moždanog udara, sekundarna prevencija akutnog koronarnog sindroma, zatajenje srca, prevencija i liječenje DVT i PE, antifosfolipidni sindrom, bolesti srčanih zalistaka ili postojanje umjetnih zalistaka (25).

### **Kontraindikacije**

Primjena varfarina kontraindicirana je u osoba koje urođeno imaju povećanu sklonost nastanka krvarenja. Bolesnici s nedavnim intrakranijskim krvarenjem ili prisutnom aneurizmom moždanih arterija imaju povećan rizik za ponovna krvarenja. Slično je i s bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju zabilježena krvarenja gastrointestinalnog ili urogenitalnog trakta zbog primjerice divertikulitisa ili novotvorina. Budući da varfarin ima usku terapijsku širinu, ne preporučuje se korištenje u osoba s demencijom ili psihozom zbog smanjene suradljivosti. Slično je i kod alkoholičara, uz dodatni problem jetrenog oštećenja. Naime, primjena lijeka je kontraindicirana u teškom jetrenom zatajenju i cirozi, poglavito zbog složenog metabolizma i ovisnosti o brojnim enzimima. Kod trudnica se varfarin ne primjenjuje zbog dokazane teratogenosti u prvom trimestru na koštanohrskavična tkiva fetusa (26).

### **Interakcije i posebne napomene**

Zabilježena je i rezistencija na varfarin zbog mutacije faktora koji sudjeluju u reaktivaciji vitamina K. U tih osoba se niti uz visoke doze varfarina ne postiže terapijska vrijednost INR-a. Prije postavljanja zaključka o rezistenciji, potrebno je provjeriti je li uzimanje lijeka bilo prema uputi, radi li se o nesuradljivosti ili mogućim interakcijama s hranom, kao i eventualnoj laboratorijskoj pogrešci.

Polimorfizmi gena 2CYP2C9 i VKORC1 uvelike određuju odgovor na doze lijeka. Kod slabih metabolizatora 2CYP2C9, potrebno je započeti terapiju manjim početnim dozama i dozama održavanja (23). Ipak, klasični klinički algoritam započinjanja terapije uz nadzor INR-a i prilagodbe doze, bez određivanja genskog polimorfizma, pokazao se praktično jednako vrijednim.

Metronidazol, flukonazol i trimetoprim-sulfometoksazol inhibiraju metaboličku transformaciju S-varfarina. Amiodaron, disulfiram i cimetidin inhibiraju razgradnju oba enantiomera. Aspirin svojim djelovanjem na funkciju trombocita sinergistički djeluje s varfarinom. Kod bolesti jetre i hipertireoidizma, varfarin također ima jače djelovanje zbog posljedica navedenih stanja na faktore zgrušavanja. Cefalosporini treće generacije svojim antibiotskim djelovanjem eliminiraju crijevne bakterije koje su izvor vitamina K, ali i direktno inhibiraju djelovanje epoksid-reduktaze. Dakle, svi navedeni lijekovi i stanja uzrokuju pojačano ili produženo djelovanje varfarina.

S druge strane, rifampin i barbiturati značajno smanjuju antikoagulantni učinak zbog snažne indukcije jetrenih enzima koji sudjeluju u razgradnji varfarina. Diuretici poput klortalidona i spironolaktona uzrokuju koncentraciju faktora zgrušavanja. Kolestiramin smanjuje bioraspodivnost i resorpciju vezajući varfarin u probavnom traktu (23, 27).

Hrana bogata vitaminom K također smanjuje djelovanje varfarina. Najčešće se radi o zelenom povrću, kao što su primjerice kupus, špinat, blitva, brokula, kelj ili raštika. Od voća je potrebno pripaziti kod konzumacije avokada. Žumanjak, jetrica i krvavice su namirnice životinjskog podrijetla koje također mogu u većim količinama interagirati s varfarinom. Kod svih navedenih prehrambenih sastojaka važno je razumno reducirati unošenje, ali nije potrebno apsolutno ih isključiti iz prehrane (28).

### **Nuspojave**

Glavna nuspojava varfarina pretjerana je sklonost krvarenju. Redovno praćenje INR-a potrebno je kako bi doziranje prilagodili željenom terapijskom rasponu s minimalnim rizikom za razvoj hemoragije.

Nekroza kože zabilježena je kod bolesnika s primijenjenim visokim inicijalnim dozama varfarina u prvim danima terapije. Biopsijama je dokazano kako je riječ o lezijama krvnih žila s fibrinskom trombozom lumena i povezanim intersticijskim krvarenjem. Vjerojatan mehanizam nastanka je redukcija nivoa proteina C u osoba koje inicijalno imaju snižene vrijednosti proteina C što dovodi do prolaznog hiperkoagulabilnog stanja (29).



## **Promjena terapije**

Važno je pri promjeni antikoagulantne terapije imati na umu kako je puno djelovanje varfarina odgođeno za nekoliko dana bez obzira na promijene INR-a. Druga važna činjenica koju treba uzeti u obzir je dug poluvijek varfarina u plazmi, te posljedično produljen antikoagulantni učinak i nakon prestanka uzimanja lijeka.

Pri prelasku s heparina, fondaparinuksa ili argatrobana na varfarin, potrebno je pet dana paralelno koristiti dvojni terapiju uz provjeru postignutog INR-a. Drugi način je održavanje dvojne antikoagulantne terapije najmanje 24 sata nakon postizanja INR-a u ciljanom rasponu.

Pri prelasku s direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova (DOAK) na varfarin, terapija se uzima paralelno do postizanja punog učinka varfarina. Kod bolesnika s visokim tromboembolijskim rizikom, moguće je uvesti parenteralni antikoagulans kao terapiju premošćivanja.

Prelazak s varfarina na heparin, fondaparinuks ili argatroban započinje kada se razina INR-a spusti ispod 2,0.

Prelazak s varfarina na DOAK započinje prestankom uzimanja varfarina. Kod bolesnika kojima je  $INR \leq 2,0$  uvođenje DOAK-a moguće je odmah. U rasponu do 2,5 preporučeno je početi korištenje DOAK-a sljedeći dan. Za više vrijednosti valja provjeriti INR i čekati optimalne vrijednosti. Za rivaroksaban dovoljan je INR manji od 3,0. Za uvođenje edoksabana povoljan je INR niži od 2,5, a dabigatrana i apiksabana niži od 2,0 (30).

## **Priprema za operativni zahvat i antagonisti varfarina**

Ukidanje varfarina kod bolesnika koji idu na elektivni operativni zahvat ovisi o operativnom riziku od krvarenja. Kod zahvata niskog rizika, nije potrebno ukidanje antikoagulantne terapije. Ukoliko planirani zahvat ima povišeni rizik, važno je na pravilan način obustaviti primjenu lijeka. U vremenskom periodu do operacije trebalo bi doći do snižavanja INR-a ukoliko je prethodno bio u terapijskom rasponu. U preoperativnoj pripremi za zahvate s visokim rizikom od krvarenja, važno je održavati  $INR < 1,3$ .

Kod bolesnika koji su nakon ukidanja varfarina u visokom riziku od tromboembolija, moždanog udara, ako imaju ugrađene mehaničke srčane valvule ili  $CHA_2DS_2-VASc$  score iznad 7 ili 8, započinje se terapija niskomolekularnim heparinom onoga dana kada se prekine varfarin. Niskomolekularni heparin isključuje se 24 sata prije zahvata, a kod operacija visokog rizika od krvarenja posljednja doza može se prepoloviti. Varfarin se ponovno primjenjuje u slučaju uspješno postignute postoperativne hemostaze u vremenskom intervalu između 12-24 sata. Niskomolekularni heparin se također uvodi, ali tek 24 sata nakon manjih zahvata. Kod većih zahvata, potrebno je čekati 48-72 sata. Ukidanje niskomolekularnog heparina slijedi kada je uz istovremeno primanje varfarina postignut INR u terapijskom rasponu iznad 2,0 (31).

Hitni invazivni postupci podrazumijevaju brzo zaustavljanje antikoagulantnog učinka. U slučaju predoziranja varfarinom, krvarenja uz varfarin ili potrebe reverzije učinka varfarina zbog potrebe za hitnom operacijom, dostupno je više terapijskih opcija. Ukoliko je vremenski okvir do operativnog zahvata između jednog i dva dana, može se oralno ili intravenski primijeniti 2,5-5 mg vitamina K.

Ako zahvat mora biti izveden isti dan, primjenjuje se vitamin  $K_1$  intravenski u dozi od 10 mg kroz 10-20 minuta. Ako je nužno i ako postoji životno ugrožavajuće krvarenje, može se dati i koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC) koji sadrži faktore II, VII, IX i X i proteine C i S. Primjena je intravenska u dozi od 1500-2000 IU. Provjera INR-a slijedi 15 minuta nakon infuzije. Ukoliko nije došlo do razine INR-a  $\leq 1,5$ , može se dati dodatna doza. Primjenom PCC-a moguće je izazvati trombozu (32). Mnogi centri umjesto PCC-a za konverziju INR-a kod krvarenja ili potrebe za hitnom operacijom primjenjuju svježe smrznutu plazmu (SSP) u dozi od 10-15 ml/kg u intravenskoj infuziji uz provjeru INR-a do ciljane razine manje od 1,5. Intravenski vitamin K u dozi od 10 mg kroz 10-20 minuta također se daje i uz SSP (16).

## 5.2. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi (DOAK) relativno su nova skupina lijekova koji ciljano (direktno) djeluju samo na jedan faktor zgrušavanja. Zbog toga se u nekim izvorima još uvijek navode pod nazivom novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK). Prvi DOAK, dabigatran, odobren je u SAD-u 2010. godine. Nova farmakološka opcija dovela je do svojevrsne revolucije u prevenciji i liječenju tromboembolija.

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi dijele se prema ključnom mjestu djelovanja na direktne inhibitore faktora II – **trombina** (dabigatran) i direktne inhibitore faktora **Xa** (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Dakle, za razliku od antagonista vitamina K koji djeluju na niz faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (faktor II, VII, IX i X, ali i protein C i protein S), DOAC-i djeluju samo na jedan faktor zgrušavanja.

Prednost DOAK-a je efikasnost kod primjene fiksnih oralnih doza uz značajno manju varijabilnost terapijskog odgovora u usporedbi s varfarinom, tj. antagonistima vitamina K. Poluvijek u plazmi od otprilike deset sati i postizanje vršnih plazmatskih koncentracija unutar 2-4 sata također su vrlo povoljne farmakološke karakteristike. U usporedbi s heparinom i varfarinom, korištenje DOAK-a može se smatrati sigurnijim izborom zbog manje učestalosti fatalnih intrakranijskih krvarenja (33). Također, kod varfarina postoji potreba laboratorijskog praćenja zbog uske terapijske širine i varijabilnog odgovora na dozu lijeka. Kod DOAK-a nije potrebno laboratorijsko praćenje parametara koagulacije, što je veliko rasterećenje za bolesnike i zdravstveni sustav. Kod izuzetno pretilih i kod izuzetno pothranjenih bolesnika postoji bojazan o preslaboj ili pretjeranoj antikoagulantnoj aktivnosti DOAK-a. Prehrambene navike kod uzimanja DOAK-a nije potrebno prilagoditi jer je djelovanje neovisno o razini vitamina K. DOAC-i se ne primjenjuju u trudnoći. U teškoj bubrežnoj insuficijenciji neki su kontraindicirani, dok drugi trebaju redukciju doze. Veliki je nedostatak DOAK-a visoka cijena lijeka uz potrebu nadoplate od strane bolesnika prema sadašnjim propisima zdravstvenog osiguranja u Hrvatskoj. Ograničena dostupnost antidota zbog visoke cijene ili nepostojanje antidota u slučaju značajnog krvarenja također su značajni nedostaci.

U nekim indikacijama se s druge strane varfarin pokazao superiornijim u odnosu na DOAK-e, poput tromboprolifakse u bolesnika s mehaničkim srčanim valvulama i s antifosfolipidnim sindromom (34, 35).

Važno je napomenuti da su DOAC-i različiti lijekovi s posebnim svojstvima, različitim putevima eliminacije, te se različito doziraju, i potrebno je dobro poznavati karakteristike bolesnika kako bi se odabrao najoptimalniji antikoagulans.

### **5.2.1. Dabigatran**

Dabigatran (Pradaxa®) je direktni inhibitor trombina (faktora II). Primjenjuje se oralno u obliku dabigatran eteksilata te se u jetri konvertira u aktivan oblik – dabigatran. Važno svojstvo mu je dvojna inhibicija trombina jer inhibira cirkulirajući trombin, ali i trombin vezan u ugrušku (36). Poluvijek u plazmi iznosi 12 do 17 sati kod bolesnika koji imaju urednu bubrežnu funkciju.

Indikacije za korištenje dabigatrana su: prevencija i liječenje venskih tromboembolija, prevencija moždanog udara kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom te liječenje ishemijske bolesti srca. Dabigatran se ne koristi u prevenciji tromboza u bolesnika s ugrađenim mehaničkim srčanim valvulama. Ne koristi se kod trudnica, ali može se koristiti u pedijatrijskoj populaciji.

Prije početka terapije dabigatranom, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju. Eliminacija ovog lijeka pretežno se odvija putem bubrega u nemetaboliziranom obliku (85 %). Zbog toga kod slabije bubrežne funkcije može doći do smanjenog izlučivanja aktivnog sastojka i posljedične akumulacije lijeka u organizmu. U bolesnika kojima je klirens kreatinina manji od 30 ml/min, liječenje dabigatranom je kontraindicirano (37, 38).

Dabigatran se primjenjuje u fiksnim oralnim dozama, a puni učinak mu nastupa nakon dva do tri sata. Za prevenciju moždanog udara u atrijskoj fibrilaciji daje se doza od 150 mg dvaput dnevno.

Kod primarne profilakse venskih tromboembolija, primjerice nakon ugradnje endoproteza kuka ili koljena, prvi dan se primjenjuje 110 mg, a zatim 220 mg jednom dnevno. Terapija traje ovisno o postoperativnom riziku, u prosjeku 28-35 dana nakon operacije kuka i deset dana nakon operacije koljena (39).

U terapiji venskih tromboembolija dabigatran se uvodi nakon 5 do 10 dana terapije parenteralnim heparinom, i to dva puta dnevno u dozi od 150 mg per os.

Terapija dabigatranom smanjuje stopu ishemijskih moždanih udara efikasnije od varfarina uz manji rizik nastanka intrakranijskih krvarenja. Studije su pokazale kako je ukupni mortalitet bolesnika na terapiji dabigatranom manji u odnosu na grupu kod koje je primjenjivan varfarin.

Ipak, kao i svi antikoagulantni lijekovi, dabigatran povećava rizik nastanka krvarenja. Stopa gastrointestinalnog krvarenja izazvana dabigatranom nešto je veća nego kod bolesnika koji primaju varfarin, ali samo kod primjene doza od 150 mg dva puta dnevno (40). Dabigatran može izazivati i dispeptične tegobe.

U slučaju životno ugrožavajućeg krvarenja ili zbog hitnog operativnog zahvata s većim rizikom nastanka težeg krvarenja, u velikim bolničkim centrima postoji specifični antidot – idarucizumab (Praxbind®). Doza od 5 g idarucizumaba vrlo brzo neutralizira djelovanje dabigatrana, a učinak traje sljedećih 12 sati (41).

### **5.2.2. Rivaroksaban**

Rivaroksaban (Xarelto<sup>®</sup>) je direktni oralni inhibitor aktiviranog faktora X. Rivaroksaban djeluje na inhibiciju slobodnog faktora Xa, ali također i Xa vezanog za protrombinazu te Xa unutar formiranog ugruška. Karakterizira ga brza apsorpcija s postizanjem vršnih plazmatskih koncentracija 2-4 sata nakon primjene. Ima visoku peroralnu bioraspodivnost kada se uzima uz obrok (80-100 %), a poluvijek u plazmi mu je kod mlađih osoba 5-9 sati. Kod starijih bolesnika ovo vrijeme može biti nešto duže i iznosi 11-13 sati (42). Ne primjenjuje se kod bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 15 ml/min, a potreban je oprez kod bolesnika s klirensom manjim od 30 ml/min uz snižavanje doze.

Primjenjuje se u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s atrijskom fibrilacijom u jednoj dnevnoj dozi od 20 mg, a kod klirensa kreatinina nižeg od 50 ml/min u dozi od 15 mg.

Indiciran je i u prevenciji i liječenju venskih tromboembolija (DVT i PE) i prevenciji ponavljajućih tromboembolija. Liječenje akutne venske tromboembolije se inicira primjenom 15 mg rivaroksabana dva puta na dan tijekom tri tjedna. Nakon toga nastavlja se primjena rivaroksabana 20 mg jednom na dan. Kod produljene sekundarne prevencije venskih tromboembolija, uobičajena je doza od 10 mg jedanput na dan, a u slučaju vrlo visokog rizika ili recidiva treba razmotriti povišenje doze na 20 mg jedanput dnevno.

Daljnja indikacija za primjenu rivaroksabana je postoperativna prevencija venske tromboembolije nakon podvrgavanja elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena. Preporučena dnevna doza je 10 mg u trajanju od 5 tjedana nakon ugradnje endoproteze kuka, a nakon operacije koljena dostatna je primjena u trajanju 2 tjedna. Terapiju treba započeti unutar 6-10 sati nakon operativnog zahvata ukoliko je postignuta hemostaza.

Rivaroksaban se u dozi od 2,5 mg može koristiti zajedno s acetilsalicilnom kiselinom (ASK) za prevenciju aterotrombotskih događaja kod bolesnika s bolesti koronarnih arterija ili kod bolesnika sa simptomatskom bolešću perifernih arterija s velikim rizikom od ishemijskih događaja. Ista se doza rivaroksabana zajedno s ASK-om i klopidogrelom primjenjuje u prevenciji aterotrombotskih događaja nakon akutnog koronarnog sindroma u bolesnika s povišenim srčanim biomarkerima (42, 43).

Moguće je primjenjivati rivaroksaban i kod djece s trombozom povezanom s centralnim venskim kateterom.

Terapija rivaroksabanom ne zahtjeva redovito praćenje parametara zgrušavanja. Ukoliko postoji potreba, moguće je procijeniti aktivnost anti-Xa u specijaliziranim koagulacijskim laboratorijima.

Rivaroksaban je u nekim studijama u odnosu na druge DOAK-e povezan s većim rizikom od nastanka gastrointestinalnih krvarenja (44). Za reverziju antikoagulantnog učinka rivaroksabana u nekontroliranog i životno ugrožavajućeg krvarenja može se koristiti andeksanet alfa (Ondexxya®) kao antidot rivaroksabana (45), no za sada taj lijek nije dostupan u Hrvatskoj.



### 5.2.3. Apiksaban

Apiksaban (Eliquis<sup>®</sup>) direktni je oralni inhibitor faktora Xa. Za razliku od rivaroksabana, primjenjuje se u dvije dnevne doze što doprinosi manjoj oscilaciji plazmatske koncentracije lijeka. Poluvijek eliminacije apiksabana iznosi 12 sati. U retrospektivnoj studiji koja je uključivala 37000 odraslih osoba s VTE u povijesti bolesti, rizik od recidiva bio je manji kod bolesnika koji su koristili apiksaban u odnosu na grupu koja je koristila rivaroksaban. Također, utvrđena je manja učestalost gastrointestinalnih i intrakranijalnih krvarenja (46).

Primjena apiksabana kod liječenja akutne DVT i PE započinje dvostrukim dnevnim dozama od 10 mg u prvih sedam dana. Terapija se nastavlja dozom od 5 mg dvaput na dan tijekom najmanje tri mjeseca. U prevenciji rekurentne DVT ili PE, koriste se doze od 2,5 mg dvaput na dan.

Kao i ostali direktni oralni antikoagulansi, indiciran je i u bolesnika nakon ugradnje endoproteze kuka u trajanju 32 do 38 dana. Nakon ugradnje endoproteze koljena, dostatno je trajanje liječenja 10 do 14 dana.

U prevenciji nastanka moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika s fibrilacijom atriya preporučuje se dugotrajno liječenje primjenom doze od 5 mg dvaput na dan. Smanjenje doze na 2,5 mg dvaput na dan potrebno je kod starijih od 80 godina, kod osoba s tjelesnom masom ispod 60 kg ili kod bolesnika s klirensom kreatinina u rasponu 15-30 ml/min (47). Ne preporučuje se primjena apiksabana kod osoba s klirensom kreatinina ispod 15 ml/min iako od svih DOAK-a pokazuje najveću neovisnost o bubrežnoj funkciji. Apiksaban se ne primjenjuje kod trudnica i bolesnika s mehaničkim srčanim zaliscima.

Snažni inhibitori P-glikoproteina i CYP-3A4 kao što su azolni antimikotici, ako su nužni, moraju se oprezno primjenjivati zajedno s apiksabanom ili rivaroksabanom jer mogu povećati razine lijeka u plazmi i izazvati krvarenje. Induktori P-gp-a i CYP-3A4 pak smanjuju antikoagulantni učinak apiksabana i rivaroksabana (48).

Andeksanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) također poništava antikoagulacijski učinak apiksabana (45), no za sada nije dostupan u Hrvatskoj.

#### 5.2.4. Edoksaban

Edoksaban (Roteas<sup>®</sup>) isto tako pripada u skupinu direktnih oralnih inhibitora faktora Xa. Poluvijek eliminacije edoksabana iznosi 10-14 sati što je važno uzeti u obzir jer na tržištu ne postoji antidot koji bi mogao poništiti djelovanje edoksabana u slučaju težeg krvarenja. Kod operativnih postupaka s visokim rizikom nastanka krvarenja, terapija edoksabanom obustavlja se najmanje 24 sata prije planiranog zahvata. Kako je edoksaban reverzibilni inhibitor faktora Xa, učinak mu se vremenom smanjuje i prestaje kroz 24-48 sati.

Indikacije za korištenje uključuju liječenje i prevenciju venskih tromboembolija. Terapija edoksabanom u liječenju PE ili DVT započinje 5-10 dana nakon uvođenja parenteralne antikoagulantne terapije.

Edoksaban je također indiciran u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Doziranje je fiksno u dozi od 60 mg jedanput na dan. Kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl = 15-50 ml/min) preporučena doza je 30 mg jedanput na dan. Ista doza koristi se u bolesnika s niskom tjelesnom težinom ( $\leq 60$  kg) i kod primjene inhibitora P-gp.

Nije indiciran u tromboprolaksi nakon ortopedskih operativnih zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena.

Ne koristi se u slučaju CrCl  $\leq 15$  ml/min. Istraživanja su pokazala kako bolesnici s atrijskom fibrilacijom u kojih je CrCl  $\geq 95$  ml/min imaju povećan rizik nastanka ishemijskog moždanog udara u odnosu na skupinu koja je na terapiji varfarinom (49). Kontraindiciran je u bolesnika s bolestima jetre povezanim s koagulopatijom i općenito kod bolesnika koji imaju povećan rizik nastanka krvarenja. Ne koristi se za vrijeme trudnoće niti kod bolesnika s ugrađenim mehaničkim srčanim zaliscima.

U slučaju potrebe za hitnom reverzijom antikoagulantnog učinka, koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC) poništava djelovanje edoksabana unutar vremenskog intervala od 30 minuta. Rizik nastanka komplikacija (tromboembolije) zbog primjene PCC-a je značajan (32).

## 6. Zaključak

Suvremena antikoagulantna terapija revolucionarizirala je liječenje i prevenciju tromboembolijskih događaja. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi imaju bolju učinkovitost, sigurnost i praktičnost u usporedbi s tradicionalno upotrebljavanim oralnim antikoagulansima. Selektivnom inhibicijom specifičnih čimbenika zgrušavanja osiguravaju predvidljive antikoagulantne učinke uz smanjeni rizik nastanka komplikacija, a bolesnici više ne trebaju rutinsko laboratorijsko praćenje parametara zgrušavanja.

Opsežne kliničke studije pokazale su jednakovrijednost, a u nekim slučajevima i superiornost DOAK-a nad tradicionalnim farmakološkim opcijama poput antagonista vitamina K. Direktni oralni antikoagulansi postali su vodeća terapijska opcija u prevenciji moždanog udara kod fibrilacije atrijske, liječenju venske tromboembolije i prevenciji tromboembolijskih događaja u visokorizičnih kirurških bolesnika. Većina današnjih smjernica naglašava povoljne karakteristike DOAK-a u brojnim indikacijama.

Iako je otkriće DOAK-a značajno promijenilo pristup antikoagulantnoj terapiji, treba naglasiti kako je varfarin (kao glavni predstavnik antagonista vitamina K i više od pola stoljeća zlatni standard oralne antikoagulantne terapije) i dalje vrlo prisutan antikoagulantni lijek u naših bolesnika, a u nekim indikacijama i superioran u odnosu na DOAK-e (primjerice, u bolesnika s antifosfolipidnim sindromom i mehaničkim srčanim zaliscima). Potrebno je istaknuti jeftinu i dostupnu mogućnost konverzije antikoagulantnog učinka varfarina u slučaju krvarenja ili potrebe za hitnom operacijom.

Parenteralni antikoagulansi poput nefrakcioniranog heparina, heparina niske molekularne mase i fondaparinuksa i dalje su prva terapijska opcija u pojedinim kliničkim entitetima.

Zaključno, možemo reći kako suvremenost antikoagulantne terapije nije determinirana samo otkrićima novih lijekova, nego stalnom nadopunom smjernica na temelju rezultata kontroliranih kliničkih studija, studija iz stvarnog života (takozvanih „real-world“ studija) i kliničkog iskustva. Potrebno je dobro poznavati kliničke i laboratorijske karakteristike pojedinog bolesnika kako bi se odabrao najoptimalniji antikoagulantni lijek.

## 7. Zahvale

*Prvenstveno zahvaljujem svojem mentoru, izv. prof. prim. dr. sc. Draženu Pulaniću na prihvaćanju mentorstva, mnoštvu korisnih savjeta, nesebično prenesenom znanju i velikom strpljenju tijekom izrade ovoga rada.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi koju su mi pružili tijekom odrastanja. Hvala za svaku riječ podrške i ohrabrenja, blizinu u teškim trenucima, i za toliko istinske radosti!*

*Hvala i mojim prijateljima koji su uvijek bili raspoloženi uljepšati mi studentske dane odvlačeći me od učenja. Naučili ste me kako ono najvažnije u životu uvijek stoji između redaka.*

## 8. Literatura

1. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017 Oct 1;11(4):319-327.
2. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938-949
3. Ezihe-Ejiofor JA, Hutchinson N. Anticlotting mechanisms 1: physiology and pathology. *BJA Educ*. 2013 Jun;13(3):87–92.
4. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010;149(6):824-833.
5. David T. How to Decide Between a Bioprosthetic and Mechanical Valve. *Can J Cardiol*. 2021;37(7):1121-1123.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
7. Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R. ur. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23.izd. Edinburgh: Elsevier; 2018. str. 938–940.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.
9. Wilks ML. Direct Oral Anticoagulants and Cancer Thrombosis: What APs Need to Know. *J Adv Pract Oncol*. 2022 Apr;13(3):253-256.
10. Citla Sridhar D, Abou-Ismaïl MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res*. 2020;187:103-112.
11. Konkle BA. Diagnosis and management of thrombosis in pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(3):185-189.
12. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:203-207
13. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.

14. Beurskens DMH, Huckriede JP, Schrijver R, Hemker HC, Reutelingsperger CP, Nicolaes GAF. The Anticoagulant and Nonanticoagulant Properties of Heparin. *Thromb Haemost.* 2020;120(10):1371-1383.
15. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006;133(1):19-34.
16. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(5):410-415.
17. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med.* 2020;25(2):160-173.
18. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertoletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells.* 2022;11(20):3214.
19. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, i sur. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
20. Hao C, Sun M, Wang H, Zhang L, Wang W. Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:21-39.
21. Bauersachs RM. Fondaparinux Sodium: Recent Advances in the Management of Thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2023 Jan 1;28:107424842211450.
22. Moledina M, Chakir M, Gandhi PJ. A synopsis of the clinical uses of argatroban. *J Thromb Thrombolysis.* 2001;12(2):141-149.
23. Katzung B, Vanderah T. *Basic & Clinical Pharmacology*, 15th Edition. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2021. str. 614–617.
24. 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;141(2 Suppl):e44S-e88S.
25. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, i sur. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol.* 2011;154(3):311-324.
26. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(3):499-521.
27. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of Warfarin With Drugs, Natural Substances, and Foods. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(2):127-132.
28. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):433-451.

29. Patel NB, Jain G. Warfarin induced skin necrosis. *Postgrad Med J.* 2022 Dec;98(1166):e41.
30. Abdelnabi M, Benjanuwattra J, Okasha O, Almaghraby A, Saleh Y, Gerges F. Switching from warfarin to direct-acting oral anticoagulants: it is time to move forward! *Egypt Heart J.* 2022;74(1):18.
31. Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood.* 2011;117(19):5044-5049.
32. Milling TJ, Refaai MA, Sarode R, Lewis B, Mangione A, Durn BL, i sur. Safety of a Four-factor Prothrombin Complex Concentrate Versus Plasma for Vitamin K Antagonist Reversal: An Integrated Analysis of Two Phase IIIb Clinical Trials. *Acad Emerg Med.* 2016 Apr;23(4):466-475.
33. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2012-2020.
34. Liu A, Rupani KV, Naymagon L. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with single antibody-positive anti-phospholipid syndrome. *Eur J Haematol.* 2022 Jul 5;109(1):69–74.
35. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206-1214.
36. Huel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen JM, Wiene W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem.* 2002;45(9):1757-1766.
37. Gulseth MP, Wittkowsky AK, Fanikos J, Spinler SA, Dager WE, Nutescu EA. Dabigatran Etxilate in Clinical Practice: Confronting Challenges to Improve Safety and Effectiveness. *Pharmacotherapy.* 2011;31(12):1232-1249.
38. Chin PKL, Vella-Brincat JWA, Walker SL, Barclay ML, Begg EJ. Dosing of dabigatran etexilate in relation to renal function and drug interactions at a tertiary hospital. *Intern Med J.* 2013;43(7):778-783.
39. Burness CB, McKeage K. Dabigatran etexilate: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs.* 2012;72(7):963-986.
40. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272-1274.
41. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation.* 2015;132(25):2412-2422.
42. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, i sur. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-642.

43. Escolar G, Carne X, Arellano-Rodrigo E. Dosing of rivaroxaban by indication: getting the right dose for the patient. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(10):1665-1677.
44. Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, Lund SH, Rumba E, Pálsson DA, i sur. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants : A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):1493-1502.
45. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, i sur. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-1335.
46. Dawwas GK, Leonard CE, Lewis JD, Cuker A. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data. *Ann Intern Med*. 2022 Jan;175(1):20–8.
47. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, i sur. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708.
48. Holt A, Strange JE, Rasmussen PV, Blanche P, Nouhravesh N, Jensen MH, i sur. Bleeding Risk Following Systemic Fluconazole or Topical Azoles in Patients with Atrial Fibrillation on Apixaban, Rivaroxaban, or Dabigatran. *Am J Med*. 2022;135(5):595-602
49. Poulakos M, Walker JN, Baig U, David T. Edoxaban: A direct oral anticoagulant. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(3):117-129.



## 9. Životopis

Rođen 20. kolovoza 1997. u Virovitici. Osnovnoškolsko obrazovanje završio sam u Češkoj osnovnoj školi Jana Amosa Komenskog u Daruvaru. Nakon toga, 2012. godine upisujem Gimnaziju Daruvar. Pohađao sam Glazbenu školu Brune Bjelinskog u Daruvaru, smjer klavir. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja, upisao sam Medicinski fakultet.

Za vrijeme studija bio sam aktivni član u Studentskoj sekciji za kardiologiju (2020./2021.)

Aktivno se služim engleskim i češkim (materinji) jezikom, a pasivno njemačkim jezikom.