

Suvremeni antikoagulantni lijekovi

Zlopaša, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:371348>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Zlopaša

Suvremeni antikoagulantni lijekovi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Zlopaša

Suvremeni antikoagulantni lijekovi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Ivete Merćep i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

POPIS KRATICA

ADP	adenozin difosfat
ADAMTS13	disintegrin i metaloproteinaza sa trombospondinom tipa 1, član 13 (<i>engl.</i> a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13)
vWf	von Willebrandov faktor (<i>engl.</i> von Willebrand factor)
EDTA	etilendiamintetraoctena kiselina (<i>engl.</i> ethylenediaminetetraacetic acid)
LMWH	niskomolekularni heparin (<i>engl.</i> low molecular weight heparin)
UFH	nefrakcionirani heparin (<i>engl.</i> unfractionated heparin)
NOAK	novi oralni antikoagulantni lijekovi DIT direktni inhibitori trombina

SAŽETAK

Autor: Lucija Zlopaša

Naslov rada: Suvremeni antikoagulantni lijekovi

Homeostaza organizma postiže se održavanjem ravnoteže između sustava koji inhibira koagulaciju i sustava koagulacije krvi. Hemostaza se postiže na razne načine, jedan od najkompleksnijih, ali i najbitnijih je kaskada koagulacije. Antikoagulantni lijekovi su lijekovi koji sprječavaju koagulaciju krvi interferencijom sa određenim faktorima koagulacije. Takva akcija u vidu sprječavanja zgrušavanja krvi, potrebna je u mnogobrojnim tromboembolijskim stanjima čije posljedice mogu biti fatalne.

Novi oralni antikoagulantni lijekovi zamjenjuju varfarin u različitim indikacijama. U te lijekove spadaju dabigatran koji je inhibitor trombina, te rivaroxaban, apixaban i edoxaban koji inhibiraju aktivnu formu faktora koagulacije X. Dabigatran je lijek izbora u terapiji venske tromboembolijske bolesti, u prevenciji moždanog udara u pacijenata s fibrilacijom atrijske te u ishemijskoj bolesti srca. Činjenica da se novi antikoagulantni lijekovi daju u fiksnim dozama i nema potrebe za monitoriranjem je od izrazite važnosti jer omogućava lakše provođenje terapije i veću kooperativnost pacijenata. Rivaroxaban je lijek koji ima identične indikacije kao i dabigatran s jednom razlikom, a to je da je kontraindiciran u trudnica. Apixaban najmanje ovisi o klirensu, a edoxaban je osim u trudnica, kontraindiciran i u pacijenata koji imaju protetičke srčane zalistke. Svi lijekovi iz ove skupine mogu za neželjenu posljedicu imati krvarenje pa je potrebno biti oprezan prilikom uvođenja pacijenata u neuraksijalnu anesteziju ili prilikom izvođenja lumbalne punkcije u pacijenata koji su na terapiji novim oralnim antikoagulantnim lijekovima.

Budući da broj pacijenata koji imaju prolongiran vijek života, s bolestima poput duboke venske tromboze ili fibrilacije atrijske, raste; raste i potreba za daljnjim proučavanjem i istraživanjem antikoagulantnih lijekova. Iako je otkriće ovih lijekova učinilo nekoliko ključnih koraka prema otkrivanju "savršenog" antikoagulansa, prostora za napretkom i daljnjim učenjem uvijek ima. Nove oralne antikoagulantne lijekove trebamo shvatiti kao preludij u iskonskom otkrivanju lijeka bez mane.

Ključne riječi: hemostaza, koagulacijska kaskada, novi oralni antikoagulantni lijekovi

SUMMARY

Author: Lucija Zlopaša

Title: Modern anticoagulant therapy

Homeostasis of the organism is achieved by maintaining a balance between system that inhibits coagulation and blood coagulation system. Hemostasis is achieved in various ways, one of the most complex but also the most important is the coagulation cascade. Anticoagulant drugs are medicines that prevent blood coagulation by interfering with certain coagulation factors. Such action in preventing blood clotting is required in many thromboembolic conditions whose consequences may be fatal.

New oral anticoagulant drugs replace warfarin in different indications. These medicines include dabigatran which is a thrombin inhibitor and rivaroxaban, apixaban, and edoxaban that inhibit the active form of coagulation factor X. Dabigatran is a medicine of choice in the treatment of venous thromboembolic disease, stroke prevention in patients with atrial fibrillation, and in ischemic heart disease. The fact that new anticoagulant drugs are given at fixed doses and there is no need for monitoring is significant because it facilitates therapy and patient co-operation. Rivaroxaban is a medicine that has identical indications as dabigatran with one difference and that is that it is contraindicated in pregnant women. Apixaban is least dependent on clearance, and edoxaban is contraindicated in pregnant women and in patients with prosthetic heart valve. There is a need to be careful when introducing patients into neuraxial anesthesia or performing lumbar puncture in patients who are on therapy with new oral anticoagulant drugs.

Whereas the number of patients with prolonged life expectancy, with diseases such as deep venous thrombosis or atrial fibrillation, is increasing; there is the need for further study and research of anticoagulant drugs. Although the discovery of these drugs is the result of several key steps towards discovering the "perfect" anticoagulant, there is always room for progress and further learning. New oral anticoagulant drugs should be understood as a prelude to the primary discovery of a drug without flaw.

Keywords: hemostasis, coagulation cascade, new oral anticoagulant drugs

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. HEMOSTAZA	2
2.1. Poremećaji hemostaze	2
2.1.1. Poremećaji vazokonstrikcije	2
2.1.2. Poremećaji trombocita	3
2.1.3. Poremećaji u koagulaciji	5
3. ANTIKOAGULANSI	7
3.1. Antikoagulantni lijekovi koji vežu kalcij ili ga prevode u neionizirani oblik	8
3.2. Antikoagulantni lijekovi koji inaktiviraju trombin	9
3.2.1. Niskomolekularni heparin (<i>engl.</i> low molecular weight heparin, LMWH)	9
3.2.2. Nefrakcionirani heparin (<i>engl.</i> unfractionated heparin, UFH)	10
3.3. Antikoagulantni lijekovi koji inhibiraju vitamin K	10
3.4. Antikoagulantni lijekovi koji inhibiraju faktor X	11
4. NOVI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI (NOAK)	12
4.1. Direktni peroralni inhibitori trombina	12
4.2. Direktni oralni inhibitori faktora Xa	14
5. ZAKLJUČAK	19
6. ZAHVALE	20
7. LITERATURA	21
8. ŽIVOTOPIS	26

1. UVOD

Krvarenje, a nasuprot tome, zaustavljanje istog tzv.hemostaza je jedna od svakodnevnih potreba. Zbog neminovne važnosti u očuvanju homeostaze organizma, bitno je razumjeti načine na koje se hemostaza postiže. Postoje razni načini na koje organizam pokušava spriječiti krvarenje, jedan od njih je svakako i koagulacijska kaskada. S druge strane, sustav za inhibiciju koagulacije sprječava pretjerano zgrušavanje krvi. U zdravom organizmu, ta su dva sustava u konstantnoj ravnoteži.

U zadnje vrijeme, sve je više mogućnosti za antikoagulacijsku terapiju, a njihov broj i dalje polako, ali sigurno raste. Promatrajući vanjski i unutrašnji put zgrušavanja krvi, vrlo lako možemo zaključiti na kojim mjestima se lijekovima može interferirati sa kaskadom zgrušavanja. Inhibicija koagulacije prijeko je potrebna u različitim tromboembolijskim stanjima gdje bi stvaranje krvnog ugruška moglo biti fatalno.

Budući da je danas, kardiovaskularni incident, zajedno sa cerebrovaskularnim inzultom jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta populacije, od izrazite je važnosti prevenirati svaki idući moguće ponovljeni incident. Razumijevanjem antikoagulacijske kaskade i lijekova koji interferiraju s fiziološkim odvijanjem istog, uvelike pomažemo spriječiti sam incident, ali i njegove teške, ponekad i ireverzibilne posljedice.

Farmakologija je disciplina koja svakim danom dolazi do novih spoznaja, širi svoja saznanja i nadograđuje znanje. Iz tog je razloga došlo do velikog interesa po pitanju novih antikoagulantnih lijekova, koji bi bili jednostavniji za korištenje, s manje neželjenih nuspojava, lakšim praćenjem njihove koncentracije u krvi te manjim rizikom od krvarenja. Ti su novi oralni antikoagulantni lijekovi nada kako pacijenata, tako i liječnika u smislenijem i individualnijem liječenju i prevenciji tromboembolijskih stanja.

Ovaj rad će približiti mogućnosti antikoagulantne terapije te apelirati na podizanje svijesti o svakojakim mogućnostima antikoagulantne terapije te njene potrebe u svakodnevnom životu.

2. HEMOSTAZA

Proces zgrušavanja krvi poznat je pod nazivom hemostaza. Nakon ozljede krvne žile, do zaustavljanja krvarenja može doći na tri načina. Prvi je vazokonstrikcija, to jest refleksno stezanje krvne žile. Superponirano tome, dolazi i do vanjskog pritiska na krvnu žilu tako što krv koja je izašla iz žile u okolinu pritišće stijenku žile. Idući mehanizam je stvaranje trombocitnog čepa. Fiziologija stvaranja ugruška počinje prilikom oštećenja krvne žile koja pokreće prijanjanje i aktiviranje trombocita te stvaranje fibrina. Zadnji način postizanja hemostaze je sama kaskada koagulacije.

Na temelju izgleda i značajki krvarenja, možemo diferencirati o kojem se poremećaju hemostaze radi. Ako su krvarenja iz rana prolongirana, ako postoji krvarenje u kožu u vidu purpure i modrica, te ako je prisutno krvarenje iz mukoznih membrana, treba se posumnjati na poremećaje u vazokonstrikciji ili se radi o poremećaju trombocita. S druge strane, ako su postoji odgođeno krvarenje i to u mišiće i zglobove, to nas navodi na problem u koagulaciji.¹

Bitno je za napomenuti kako postoji i sustav koji se suprotstavlja sustavu zgrušavanja krvi. U zdravom organizmu su oba sustava u ravnoteži i takvo stanje težimo održati. U suprotnom, otkloni od hemostaze mogu dovesti ili do pretjeranog krvarenja ili do pretjeranog zgrušavanja krvi.

2.1. Poremećaji hemostaze

2.1.1. Poremećaji vazokonstrikcije

Nakon ozljede krvne žile, posebice njene stijenke, prvi mehanizam zaustavljanja krvarenja je vazokonstrikcija. To je refleksna reakcija organizma na lokalnom području gdje je ozljeda nastupila. Samom ektravazacijom krvi u okolni prostor krvne žile dolazi do povišenja tlaka zbog povećanja volumena krvi izvan žile u usporedbi sa intraluminalnim volumenom, taj povišeni tlak uzrokuje kompresiju na vanjsku stijenku krvne žile te pridonosi vazokonstrikciji.

Vaskularni defekti mogu se podijeliti na urođene i stečene. Od urođenih, najbitnije je za spomenuti iduće:

Osler-Weber-Rendu sindrom tzv. ***Hereditarna teleangiektazija*** je autosomno dominantni poremećaj u kojemu su glavni simptomi teleangiektazije na koži i mukoznim membranama koje

nadalje uzrokuju epistaksu i krvarenje u probavnom sustavu. Često je povezan sa plućnim, jetrenim i cerebralnim arterijsko-venskim malformacijama.²

Ehlers-Danlos sindrom je vrsta poremećaja vezivnog tkiva. Karakteriziran je hiperobilnim zglobovima, hiperelastičnom kožom i fragilnošću vezivnog tkiva. Zbog toga često dolazi do dislokacija i subluksacija zglobova, skolioze, lakog formiranja modrica te sporog i teškog cijeljenja rana.³

U stečene defekte krvnih žila se ubrajaju:

Senilna purpura- javlja se zbog kroničnog izlaganja Suncu i starenja i dovodi do oštećenja veziva u dermisu te posljedično tome krhkosti krvnih žila. Očituje se ehkimoza po koži koje su karakteristično ograničene na ekstenzorne strane šaka i podlaktica.⁴ **Infekcije**- najčešće u sklopu meningitisa, ospica i dengue groznice.¹

Henoch-Schonlein purpura- vaskulitis malih krvnih žila koji se prezentira kao purpura i to patognomonično na gluteusima i ekstenzornim stranama nogu, specifično kod mladih muškaraca. Može ga pratiti glomerulonefritis, artritis i abdominalna bol sa ili bez intususcepcije. ⁵

Kortikosteroidna terapija- kao jedna od nuspojava dolazi do poremećaja vazokonstrikcije.

"Painful bruising syndrome"- još je poznat pod nazivom psihogena purpura, je idiopatski poremećaj koji se često vidi u srednovječnih žena koje boluju od nekog od psihijatrijskih poremećaja iz spektra poremećaja ličnosti. Karakterizirana je purpurnim osipom na nogama, licu i abdomenu sa rekurirajućim bolnim ehkimozama praćenima sinkopom, mučninom, povraćanjem i krvarenjem u mozgu te gastrointestinalnom sustavu.⁶

2.1.2. Poremećaji trombocita

Nakon refleksne kontrakcije krvne žile prilikom ozljede, idući na red stupaju trombociti. Stvaranje trombocitnog čepa je pokušaj samih sastavnica krvi da začepi mjesto ozljede krvne žile. Budući da je zbog ozljede, kolagen koji se nalazi u stijenci izložen samoj krvi, trombociti kada stupe u

dodir sa površinom koja se može ovlažiti (kao što su kolagene niti) bitno promijene svoja svojstva. Tada oni krenu bubriti, promijene svoj oblik i formiraju mnogobrojne izdanke koji strše s njihovih površina te postaju izrazito ljepljivi i u tom obliku prijanjaju na kolagene niti stijenke krvne žile i kreću lučiti velike količine adenzin-difosfata (ADP). Nakon toga, ADP djeluje na okolne trombocite, aktivira ih i sve veće i veće količine novih trombocita adheriraju na najprije pristigle trombocite. Na mjestu svake ozljede krvne žile se trombociti nagomilavaju i stvaraju trombocitni čep, sprječavajući tako gubitak krvi u okolni prostor ili u sam okoliš.

Postoje brojna patološka stanja koja mogu dovesti do poremećaja samih trombocita, ali i svakog od koraka u nastajanju trombocitnog čepa. Neki od tih poremećaja su:

Smanjena produkcija koštane srži koja može nastati radi infiltracije koštane srži nekim malignim stanicama, primjerice u leukemiji ili mijelomu, zatim supresije koštane srži kod ljudi koji su bili na radioterapiji ili primali citotoksične lijekove te aplastična i megaloblastična anemija. Radi smanjene produkcije koštane srži, smanjen je i broj cirkulirajućih trombocita te je otežano stvaranje dovoljno velikog i jakog trombocitnog čepa.

Imuna trombocitopenična purpura je bolest uzrokovana antitrombocitnim antitijelima. Akutna je i javlja se najčešće u djece u roku dva tjedna nakon infekcije. Prezentera se kao nagla samolimitirajuća purpura ili u kroničnom obliku. Potonji se češće viđa u žena, postoji fluktuirajuće pojavljivanje krvarenja, purpure, epistakse i menoragije.⁷

Trombotička trombocitopenična purpura- urođeni ili stečeni nedostatak proteaze ADAMTS13 (*engl.* a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) koja normalno cijepa multimerne von Willebrandovog faktora (vWf). Budući da je ovdje ta aktivnost onemogućena, u krvi postoje izrazito dugački lanci vWf koji uzrokuju agregaciju trombocita i fibrina u malim krvnim žilama dovodeći do nastanka mikrotromba. Zbog tako nesmotrenog trošenja trombocita, dolazi do smanjenja njihovog broja u krvi.⁸

Hipersplenizam- dovodi do sekvestracije trombocita u slezeni i posljedičnog smanjenja njihovog broja u krvi.

Hemolitičko-uremički sindrom se vrlo često dovodi u poveznicu sa trombotičkom trombocitopeničnom purpurom i velik broj fiziologa ih stavlja u isti spektar bolesti. U 90% slučajeva uzrokovan je sojem O157 bakterije *E.coli* koji stvara verotoksin koji uništava endotelne stanice. Najčešće su zahvaćena maloljetna djeca vrlo brzo nakon konzumacije nedovoljno kuhanog mesa. Očituje se bolju u trbuhu, krvavim proljevima te mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom.

Endotelno oštećenje uzrokuje agregaciju trombocita i vodi u trombozu, najčešće u bubrežnoj mikrovaskulaturi.⁹

2.1.3. Poremećaji u koagulaciji

Bitno je razlikovati dva sustava koagulacije, to su ekstrinzični ili vanjski i intrinzični ili unutarnji put koagulacije. Oba puta završavaju sa jednakim ciljem, a to je stvaranje enzimskog kompleksa zvanog aktivator protrombina koji neaktivni protein krvne plazme-protrombin prevodi u njegov aktivni oblik zvan trombin. Novonastali trombin aktivira neaktivni fibrinogen u aktivni fibrin tako što ga cijepa na monomere koji se međusobno povezuju u tvorbu nalik mrežici u koju se hvataju krvne stanice, finalni produkt ove kaskade je nastanak krvnog ugruška.

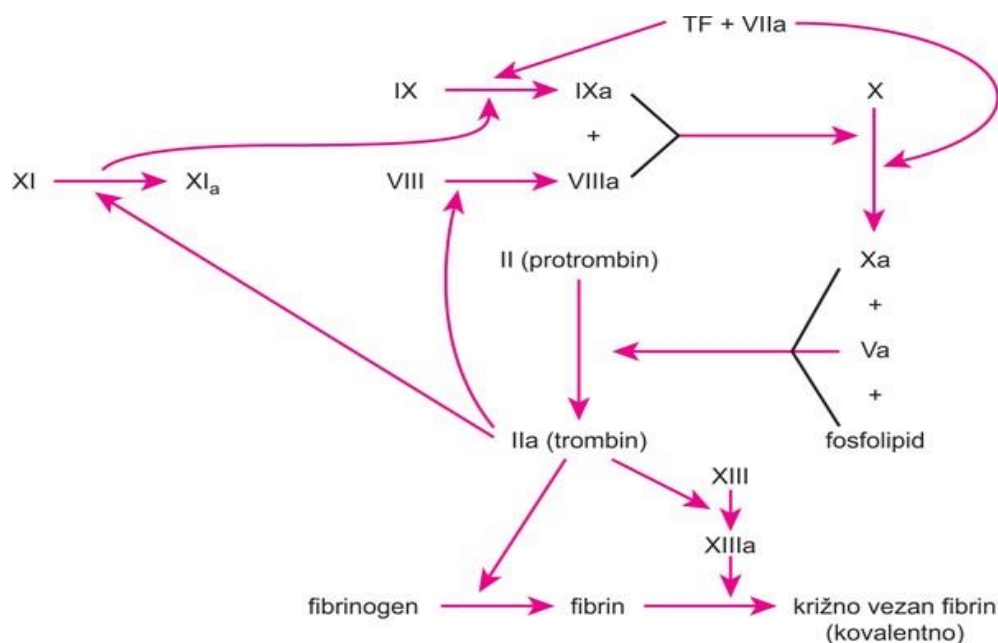
Vanjski put zgrušavanja započinje ozljedom stijenke krvne žile, uslijed čega se iz stijenke oslobađa tkivni tromboplastin, znan još i kao faktor koagulacije III. On se sastoji od fosfolipida tkivnih membrana i lipoproteinskog kompleksa koji sadrži jedan izrazito važan enzim.

Lipoproteinski kompleks tkivnog faktora se veže s faktorom VII, aktivira ga i u njegovom prisustvu, zajedno sa ionima kalcija (faktor IV) aktivira faktor X. Ovaj novonastali kompleks nadalje aktivira dva faktora, to su faktori III i VII, te faktor IX koji spada u unutrašnji put zgrušavanja krvi te se na taj način ova dva puta zgrušavanja povezuju.

Aktivirani faktor X zajedno sa fosfolipidima iz tkivnog faktora gradi s faktorom V kompleks aktivatora protrombina. Ovaj kompleks aktivira neaktivni protrombin u trombin koji je izrazito bitan za uspješnu koagulaciju. U početku je faktor V (proakcelerin) u kompleksu u neaktivnom obliku, ali kad se aktivira trombin, dolazi i do aktivacije ovog faktora odo strane trombina. Aktivirani faktor V sada dodatno ubrzava koagulaciju, to jest aktivaciju trombina. Aktivirani faktor X može samostalno izazvati aktivaciju trombina, što je na početku i slučaj, ali aktivacija faktora V višestruko ubrzava ovaj proces.¹⁰

Unutrašnji put zgrušavanja krvi nastaje "ozljedom" same krvi ili ozljedom stijenke krvne žile tj. izlaganjem krvi kolagenu koji na taj način bude eksponiran. Nakon toga dolazi do aktivacije faktora koagulacija XII (Hagemmanov faktor) i oslobađanja fosfolipida iz oštećenih krvnih pločica. Aktivirani faktor XII djeluje na faktor XI i aktivira ga. Da bi se ova reakcija odvila, potreban je i kininogen velike molekulske mase, a prekalkrein ubrzava odvijanje te iste reakcije. Aktivirani faktor XI (faktor XIa) sada aktivira faktor IX. Aktivirani faktor IX djeluje zajedno sa faktorom VIII i oslobođenim fosfolipidima na faktor X i aktivira ga.

Daljnji tok aktivacije je identičan kao i kod vanjskog puta zgrušavanja. Faktor X zajedno sa faktorom V i fosfolipidima gradi kompleks aktivatora protrombina koji prevodi neaktivni protrombin u aktivni trombin.¹¹



Slika 1. Putevi zgrušavanja krvi (Preuzeto s: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msdprirucnik/hematologija-i-onkologija/hemostaza>)

3. ANTIKOAGULANSI

Antikoagulansi su sredstva koja sprječavaju zgrušavanje krvi. Koagulacija ili zgrušavanje krvi je proces u kojemu je potreban čitav niz faktora koji u kaskadi djeluju do zajedničkog cilja formiranja krvnog ugruška. Već ako jedan od faktora koagulacije bude uklonjen, do koagulacije neće doći. Općepoznat primjer takvih bolesti su hemofilija A i hemofilija B.

Hemofilija A je bolest u kojoj nedostaje faktor koagulacije VIII. Može biti naslijeđena X-vezano recesivno i to u omjeru 1:10 000 živorođenih dječaka. Osim genetski, oko 30% zabilježenih slučajeva hemofilije A nastaje de novo mutacijom. Prezentira se u djetinjstvu ili nakon operacije/traume. Glavni simptomi su krvarenje u zglobove, što vodi do artropatije, i u mišiće, što rezultira stvaranjem ogromnih krvnih podljeva, hematoma. Zbog povišenja tlaka nastalog krvarenjem u mišiće, kompresija povećanim volumenom krvi može uzrokovati paralizu živaca pa čak i compartement sindrom.¹

Hemofilija B se još naziva Christmasova bolest. Uzrokovana je nedostatkom faktora koagulacije IX. Može biti nasljeđuje se X-vezano receivno. Simptomi su jednaki simptomima hemofilije A.¹

Postoji nekoliko načina prekidanja kaskade koagulacije:

1. Vezivanjem kalcija ili njegovim prevođenjem u neionizirani oblik
2. Inaktiviranjem trombina, koji je jedan od faktora zgrušavanja
3. Uklanjanjem bilo kojeg od faktora koagulacije^{12,13}

U organizmu čovjeka postoje različita stanja u kojima je bitno promptno reagirati u vidu započinjanja antikoagulantne terapije jer bi u suprotnom takvo stanje moglo imati po život opasne posljedice te fatalne ishode situacije. U zdravom organizmu, sustavi koagulacije i sustavi koji sprječavaju koagulaciju krvi su u konstantnoj ravnoteži. Ako zbog nekog patološkog čimbenika, sustav koagulacije prevagne, organizam ima veću tendenciju stvaranja krvnih ugrušaka koji onda

mogu završiti u plućnoj cirkulaciji i izazvati fatalno stanje plućne embolije. Neka od stanja u kojima je sustav koagulacije u prevazi nad sustavom sprječavanja zgrušavanja krvi jesu:

1. Tromboembolijska stanja
2. Duboka venska tromboza
3. Plućna embolija
4. Infarkt miokarda
5. Cerebrovaskularni inzult

U ovih pet nabrojenih stanja, primjena antikoagulanasa je terapijska, dok postoji i preventivna primjena antikoagulantnih lijekova i to najčešće u prevenciji postoperativno, u prevenciji cerebrovaskularnog inzulta te kao prevencija gornjih pet navedenih stanja, da do njih ne bi ni došlo.

Različiti antikoagulantni lijekovi "napadaju" različite korake koagulacijske kaskade. Pa ih je radi toga najsmislenije podijeliti prema djelovanju.

3.1. Antikoagulantni lijekovi koji vežu kalcij ili ga prevode u neionizirani oblik

Ova vrsta antikoagulantnih lijekova sprječava ulogu kalcija u vanjskom putu zgrušavanja krvi. Uloga kalcijevih iona doprinosi aktivaciji faktora X te daljnjem odvijanju kaskade koagulacije. Lijekovi koji vežu kalcij onemogućavaju njegovo djelovanje, jednako kao i oni koji ga prevode u neionizirani oblik jer jedino u ioniziranom i slobodnom obliku je kalcij aktivan i u mogućnosti djelovati na aktivaciju faktora koagulacije X.

Primjer lijekova u ovoj skupini su soli; trinatijski citrat, oksalati, fluorid, EDTA (*engl.* ethylenediaminetetraacetic acid), kalijeva i natrijeva sol.

Citratni ion u trinatrijevom citratu, kelira to jest veže kalcijeve ione u krvi i na taj način nastaje kompleks kalcijevog citrata. Taj novonastali kompleks priječi formiranje krvnog ugruška te uz to onemogućava njegovo nastajanje, a samim time i pravilno formiranje. Zajednički mehanizam djelovanja svih navedenih soli je vezanje kalcija u nefunkcionalne spojeve. Ti se spojevi izlučuju iz organizma i na taj način djeluju kao prokoagulansi.

3.2. Antikoagulantni lijekovi koji inaktiviraju trombin

Protrombin je jedan od proteina koji se nalaze u krvnoj plazmi, njegova molekulska težina je 69 000 i fiziološka koncentracija u plazmi mu je 15 mg/dL. Sintetizira se u jetri. Da bi normalno mogao funkcionirati, potreban mu je vitamin K. Pod utjecajem aktivatora protrombina, dolazi do njegovog cijepanja u manje komponente, od kojih je jedna i trombin.¹⁴

Najpoznatiji antikoagulans koji inaktivira trombin jest heparin.

Heparin se dijeli na dvije vrste; to su niskomolekularni heparin i nefrakcionirani heparin.

3.2.1. Niskomolekularni heparin (*engl.* low molecular weight heparin, LMWH)

Ova se vrsta heparina daje supkutano. Molekularna težina mu je oko 5 000 Daltona (Da). Svoje djelovanje ostvaruje preko inaktivacije faktora Xa, ali ne djeluje na trombin. Poluvrijeme raspada mu je 2 do 4 puta dulje od standardnog heparina pa se zbog toga daje samo jednom ili dva puta dnevno što je jedna od pozitivnih strana ove vrste heparina. Ne zahtijeva laboratorijsko praćenje jer se davanjem fiksne doze poprilično točno može procijeniti koncentracija lijeka u krvi. Ima dominaciju nad nefrakcioniranim heparinom prilikom prevencije i terapije venskih tromboembolija i u akutnom koronarnom sindromu. Može se akumulirati u osoba sa bubrežnim otkazivanjem, budući da se izlučuje mokraćom. U ovu skupinu lijekova su uključeni dalteparin, enoxaparin, tinzaparin i ostali.

3.2.2. Nefrakcionirani heparin (*engl.* unfractionated heparin, UFH)

Za razliku od LMWH koji se daje isključivo supkutano, UFH se može primijeniti i supkutano, ali i intravenski. Njegova molekularna težina iznosi otprilike 13 000 Da. Biokemijski, radi se o glikozaminoglikanu koji veže za antitrombin koji je endogeni inhibitor koagulacije, povećavajući na taj način njegovu sposobnost da inhibira trombin, faktor Xa i IXa. Ima brz početak djelovanja, ali i kratko vrijeme poluraspada što implicira češću primjenu lijeka, te se doza mora monitorirati i prilagoditi u ovisnosti o aktiviranom parcijalnom tromboplastinskom vremenu.¹⁵

Tablica 1. Doziranje heparina (Preuzeto iz Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. Ninth edition. New York: Oxford University Press Inc.; 2014. p345.)

APTV	>5	4-5	3-4	2,5-3	1,5-2,5	1,2-1,4	<1,2
Promjena dozaže	-500*	-300	-100	-50	0	+200	+400

(* Pauzirati na 1 sat i onda ponovno provjeriti APTV. Reducirati dozu za 500 i početi ponovno ako je APTV<5)

3.3. Antikoagulantni lijekovi koji inhibiraju vitamin K

Već samim promatranjem etimologije naziva "vitamin K" možemo vrlo lako shvatiti njegovu ulogu u ljudskom organizmu. Naime, slovo K potječe iz njemačke riječi "Koagulation" koja znači zgrušavanje. Dakle, vitamin K ima izrazito bitnu ulogu u sustavu zgrušavanja krvi. Vitamin K modificira proteine tako da budu u stanju prihvatiti kalcijeve ione, što inače, bez njegove pomoći, ne mogu. Bez vitamina K, koagulacija je ozbiljno narušena i dolazi do nekontroliranog krvarenja.

Antikoagulantni lijek koji utječe na aktivnost vitamina K u općoj je upotrebi i naziva se varfarin. Varfarin inhibira enzim reduktazu koji je odgovoran za regeneraciju aktivnog oblika vitamina K i na taj način uzrokuje stanje koje je simptomatski slično avitaminozi vitamina K. Varfarin se daje

jednom dnevno, oralno i dugodjelujući je lijek. Terapeutske doze nisu širokog spektra i variraju ovisno o patologiji koja se liječi. Primjena varfarina je kontraindicirana u bolesnika koji imaju peptičke vrijedove, poremećaje krvarenja, jaku hipertenziju ili u trudnica jer je teratogen. Mora se primjenjivati sa neizmjernim oprezom u starije populacije i u onih koji imaju pozitivnu anamnezu gastrointestinalnih krvarenja.¹⁵

3.4. Antikoagulantni lijekovi koji inhibiraju faktor X

Jedan od glavnih predstavnika ove vrste antikoagulansa jest fondaparinux (generičko ime mu je Arixtra). Biokemijski se radi o pentasaharidu koji inhibira aktivni faktor koagulacije X. Ponekad se koristi kao supstitucija za niskomolekularni heparin i kao profilaksa u određenim stanjima poput duboke venske tromboze ili plućne embolije. Daje se jednom dnevno i to supkutano. Rizik za razvijanje heparinom inducirane trombocitopenije je puno niži.

Mehanizam djelovanja fondaparinusa je sljedeći; on na sebe veže antitrombin i na taj način akcelerira njegovo djelovanje. Inaktivacija faktora koagulacije X je krajnji učinak koji taj kompleks ostvaruje. Ima dug poluvijek raspada i ne utječe na trombocite ili trombin, što mogu biti prednosti u nekim slučajevima.¹⁶

4. NOVI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI (NOAK)

Mogućnosti odabira antikoagulantne terapije su svakim danom sve veće i šire. U posljednjih nekoliko desetljeća je došlo do porasta broja antikoagulantnih lijekova na tržištu i na taj način je porastao i broj učinkovitih agensa za prevenciju ili liječenje raznih tromboembolijskih stanja. Osim otprije poznatih i korištenih starih antikoagulantnih lijekova poput heparina i antagonista vitamina K, u novo doba razvijeni su i antikoagulansi koji direktno inhibiraju enzimatsku aktivnost trombina i faktora Xa. Da bismo bili u mogućnosti ispravno koristiti ove lijekove, potrebno je prvo se dobro informirati o karakteristikama svakog od lijekova, njihovim nedostacima i generalnoj farmakodinamici u organizmu čovjeka.

Dvije glavne vrste novih oralnih antikoagulantnih lijekova (NOAK) jesu: direktni, oralni inhibitori trombina i direktni, oralni inhibitori faktora koagulacije Xa.

4.1. Direktni peroralni inhibitori trombina

Direktni inhibitori trombina (DIT) se dijele na univalentne ili bivalentne, ovisno o tome na koliko se mjesta na trombinskom enzimu vežu.

Univalentni DIT se vežu samo na jedno aktivno mjesto tog enzima, dok se bivalentni vežu i na aktivno i na tzv. "exosite I", radi s o pozitivnoj regiji koja je odvojena od aktivnog dijela na istoj molekuli trombina.^{17,20} Nadalje, bitno je napomenuti kako je to ujedno i mjesto interakcije nekih od mnogobrojnih fizioloških supstrata trombina, od kojih treba spomenuti fibrinogen, faktor V, protein C, trombomodulin i trombinske receptore na trombocitima.¹⁸⁻²²

Aktivnost trombina detektira se i u cirkulirajućoj, ali i u fiksnoj formi, to jest u obliku krvnog ugruška. DIT imaju sposobnost blokade aktivnosti trombina u oba slučaja. To proizlazi iz činjenice da mjesto na koje se oni vežu nije prikriveno fibrinom. U suprotnosti s tim djeluju heparini. Njihov je nedostatak taj što su u mogućnosti blokirati trombin isključivo u cirkulirajućem obliku, a i ta inhibicija nije direktna, već se odvija uz pomoć antitrombina.²³⁻²⁶

Za razumijevanje djelovanja DIT-ova, moramo znati da je uloga trombina cijepanje fibrinogena u fibrin. DIT-ovi dakle onemogućuju trombinsku aktivnost i samim time ne dopuštaju nastanak fibrina iz njegovog prekursora, fibrinogena. Kao što im ime govori, ovi inhibitori se na svoju ciljnu

molekulu, trombin, vežu direktno, što je još jedna razlika s heparinima koji svoju ulogu ostvaruju na način da povećavaju aktivnost antitrombina. Nakon nekoliko ekscesa sa ostalim DIT-ovima poput ximelagatrana (Exanta) koji je povučen s tržišta 2006.godine radi dokazane hepatotoksičnosti i nemalog broja kardiovaskularnih incidenata²⁷, jedini DIT koji je dozvoljen za kliničku upotrebu je dabigatran eteksilat (Pradaxa).

Dabigatran eteksilat (Pradaxa) se ne smije zamijeniti za aktivnu formu lijeka. Aktivna forma se stvara konvertiranjem Praxade u dabigatran što se odvija u jetri. Ta aktivna forma lijeka interferira sa formiranjem krvnog ugruška te inhibira trombin koji se nalazi u svojoj cirkulirajućoj formi.³¹ Poluvijek raspada aktivne forme lijeka iznosi između 12 i 17 sati osoba koje nemaju bubrežnih patologija. Apsorpcija dabigatrana ne ovisi o jelu.

Kada govorimo o čuvanju, ali i bacanju lijeka u otpad, bitno je napomenuti da se to radi isključivo u originalnim bočicama. U suprotnom bi kapsule mogle izgubiti svoju moć te se razložiti na vlazi. Maksimalno vrijeme koje smije proći od otvaranja bočice sa kapsulama dabigatrana iznosi četiri mjeseca i u tom se periodu lijek smije koristiti, kada prođu inicijalna 4 mjeseca, lijek se više ne smije trošiti.³²

Neke od glavnih indikacija za primjenu dabigatrana jesu različite vrste tromboembolijskih slučajeva poput moždanog udara, ali i prevencije istog, pogotovo u pacijenata koji imaju fibrilaciju atriya, zatim u ishemijskoj bolesti miokarda te u venskoj tromboembolijskoj bolesti.

Osobe koje imaju protetičke zalistke srca, kao i trudnice ne smiju uzimati dabigatran.

Doziranje u slučaju ovog lijeka olakšano je činjenicom kako se dabigatran daje u fiksnoj dozi i zbog toga nema potrebe za konstantnim monitoriranjem koncentracije lijeka kao što je potrebno u slučaju "starijih" antikoagulantnih lijekova. Nakon oralnog uzimanja lijeka, treba proći od 2 do 3 sata do pojave maksimalnih učinaka lijeka.³⁴ Dabigatran se svojim većinskim dijelom izlučuje preko bubrega, na taj način se metabolizira oko 80% lijeka koji je unesen intravenski. Budući da je bubrežno izlučivanje glavni mehanizam metaboliziranja dabigatrana, doziranje se mora prilagoditi i detaljno pratiti u osoba koje imaju oštećenu bubrežnu funkciju.³³

Indikacije za primjenu dabigatrana su iduće:

- a) Primarna profilaksa venske tromboembolijske bolesti: 110mg jedan do četiri sata nakon operacije, 220mg jednom dnevno i to 28-35 dana (zamjena kuka) ili 10 dana (zamjena koljena)

- b) Sekundarna prevencija venske tromboembolijske bolesti: 150mg oralno dva puta dnevno nakon 5 do 10 dana od parenteralne terapije
- c) Prevencija inzulta kod pacijenata sa fibrilacijom atrijske: 110mg oralno dva puta dnevno ili 150mg oralno dva puta dnevno. Redukcija doze u pacijenata iznad 75 godina (npr 150mg oralno jednom dnevno ili 110mg oralno dva puta dnevno)^{28,35}

Uz sve navedene pozitivne strane lijeka, uz korištenje dabigatrana se vežu i neki rizici. Primjerice, povišen je rizik od krvarenja u ljudi koji primaju dabigatran. S pozitivne strane, postoji i antidot za dabigatran koji se može koristiti u slučajevima profuznog, teško zaustavljivog krvarenja. Zbog izrazite potrebe usporedbe rizika krvarenja uzrokovanih dabigatranom i rizika krvarenja uzrokovanih drugim antikoagulantima lijekovima, provedene su razne meta analize. Studije su pokazale kako dabigatran i varfarin imaju slične rizike od krvarenja. Jedine razlike su bile što je pokazano kako je dabigatran manje rizičan za pojavu intrakranijalnih krvarenja i smrti uzrokovane istim, ali je incidencija gastrointestinalnog krvarenja vezanog uz liječenje dabigatranom bila veća.^{28,39-42}

Nadalje, jedna od mogućih nuspojava lijeka je i dispepsija, koja se javlja u 12 do 33% bolesnika. To je lako za razumjeti ako se prisjetimo na koji način se lijek dabigatran uzima.^{43,45}

4.2. Direktni oralni inhibitori faktora Xa

Lijekovi koji pripadaju ovoj skupini, poput DIT-ova u slučaju trombina, inhibiraju obje forme aktivnog faktora koagulacije X. U ovoj skupini lijekova postoji nekoliko oblika koji su dozvoljeni za kliničku upotrebu. Glavnim predstavnicima smatraju se rivaroxaban, apixaban, edoxaban i betrixaban. Velik dio metabolizma ovih lijekova, osim bubrežnom sekrecijom, ide i preko jetre i to u postotku od čak 25-35%. Iz tog je razloga bitno napraviti detaljnu hepatološku obradu prije propisivanja nekog lijeka iz ove skupine antikoagulanasa. Ako postoji jetrena patologija, vrlo brzo dolazi do akumulacije ovih lijekova jer je onemogućen jedan od puteva razgradnje. Budući da je

jetra izrazito bitna za metabolizam ovih lijekova, postavilo se pitanje hepatotoksičnosti. U velikoj kohortnoj studiji, ta se povezanost nije dokazala.⁴⁶

Bitno je znati da postoji i antidot direktnim inhibitorima faktora Xa, a to je andeksanet alfa. Ovaj je spoj izrazito bitan u liječenju životno ugrožavajućih krvarenja koji mogu nastati kao nuspojava liječenja ovom vrstom lijekova.

Direktni inhibitori faktora Xa djeluju na obje forme u kojima se ovaj faktor koagulacije može naći, nasuprot fondaparinuxu i heparinu, koji djeluju jedino na cirkulirajući oblik faktora X.

Rivaroxaban (Xarelto) je prvi iz ove skupine lijekova. Administrira se enteralnom primjenom. Poluvrijeme raspada ovisi o starosti bolesnika, u starije populacije je duže, dok u mlađih iznosi između 5 i 9 sati. Indikacije za korištenje rivaroxabana su primarna i sekundarna prevencija venske tromboembolije, zatim prilikom prevencije moždanog udara, posebice kod pacijenata koji pate od fibrilacije atrijske, ali i u ishemijskoj bolesti srca. Trudnicama je zabranjeno koristiti ovaj lijek. Olakotna okolnost je da je doziranje najčešće fiksnom dozom lijeka koja iznosi ili 15 ili 20mg i daje se zajedno s hranom.^{47,48} Doziranje treba modificirati sukladno bolesnikovoj bubrežnoj funkciji, ali i individualnim razlikama među bolesnicima.

Tablica 2. Doziranje rivaroxabana (Preuzeto iz: Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Rivaroxaban ; [ažurirano 2017.; pristupljen 29.3.2019.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202439s025lbl.pdf)

Patološko stanje	Doza rivaroxabana (mg)
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	10 na dan 12-35 dana
Sekundarna prevencija venske tromboembolijske bolesti	15mg dva puta na dan i to 21 dan, nakon toga 20mg jednom dnevno
Prevencija inzulta u pacijenata sa FA	20mg jednom dnevno sa večernjim obrokom ili 15mg jednom dnevno sa večernjim obrokom

Budući da se rivaroxaban velikim dijelom uklanja bubrežnom sekrecijom, bitno je detaljno ispitati bubrežnu funkciju pacijenata prije započinjanja terapije. Ne preporučuje se propisati ovaj lijek u

osoba koje imaju klirens kreatinina $<30\text{mL/min}$ kao ni u bolesnika koji imaju bilo koji oblik jetrene patologije (Child-Pugh B i C sa koagulopatijom).⁴⁹ Da bismo procijenili klirens kreatinina, moramo promatrati nekoliko čimbenika poput dobi, težine bolesnika, bolesnikovog spola te koncentracije kreatinina u serumu pacijenta.

Lijekovi poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i ostalih inhibitora CYP-3A4 i P-glikoproteina, ne smiju se koristiti zajedno sa primjenom rivaroxabana.³⁶ Ako lijekovi inhibiraju samo CYP-3A4 ili samo P-glikoprotein mogu se koristiti zajedno sa rivaroxabanom.⁵⁰

Jedna od prednosti rivaroxabana je to što su razine lijeka lako predvidljive jer se daje u fiksnoj dozi i radi toga nema potrebe za rutinskim monitoriranjem. Ipak, u nekim slučajevima kao što su krvarenje kao posljedica primjene rivaroxabana, te priprema za operaciju, bitno je monitorirati vrijeme koagulacije, to jest dozu lijeka u određenom trenutku, budući da se u ovim slučajevima pogreška ne smije ni pod koju cijenu potkrasti.^{37,38} Najčešće se za monitoriranje koristi mjerenje aktivnosti anti-faktora Xa.⁵¹

Uz primjenu rivaroxabana se također veže povećan rizik krvarenja. Prilikom uvođenja pacijenata u neuraksijalnu anesteziju, kao i prilikom izvođenja lumbalne punkcije potreban je izraziti oprez jer postoji mogućnost stvaranja spinalnog, pa čak i epiduralnog hematoma koji nose teške, a često i fatalne posljedice.⁵²

Apixaban (Eliquis) je drugi važan predstavnik ove grupe. Također se enteralno primjenjuje te mu poluvijek raspada iznosi otprilike 12 sati. Indikacije za primjenu ovog lijeka su jednake onima u slučaju rivaroxabana.

Tablica 3. Doziranje apixabana (Preuzeto iz: Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Apixaban ; [ažurirano 2018.; pristupljeno 30.3.2019.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf)

Indikacija	Doza apixabana
Primarna profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2,5mg dva puta dnevno, 12 do 35 dana
Sekundarna profilaksa venske tromboembolijske bolesti	10mg dva puta dnevno, 7 dana, nakon toga 5mg dva puta dnevno
Profilaksa inzulta kod pacijenata s fibrilacijom atrijske	5mg dva puta dnevno ili 2,5mg dva puta dnevno kod onih koji: >80god, <60kg ili serumski kreatinin >1,5 mg/dL

Apixaban je lijek koji najmanje ovisi o klirensu od svih lijekova iz skupine oralnih direktnih inhibitora faktora Xa. Svejedno se ne preporučuje davati ga pacijentima kojima je klirens kreatinina manji od 15 mL/min. Doza lijeka se mora prilagoditi ovisno o klirensu, težini bolesnika i bolesnikovoj dobi,^{29,54} a klirens kreatinina se i u ovom slučaju izračunava prema spolu, dobi, težini i serumskoj koncentraciji samog kreatinina u pacijenta.

Kao i rivaroxaban, i ovaj lijek nosi rizik od krvarenja, stvaranja spinalnih i epiduralnih hematoma te povećava incidenciju trombotičkih incidenata ako se bolesnik prerano skine s terapije.⁵³

Edoxaban (Lixiana, Savaysa) je idući lijek iz ove skupine. Vijek poluraspada mu je između 10 i 14 sati.

Indikacije su mu identične indikacijama ostalih lijekova iz ove skupine.

Kontraindiciran je u pacijenata koji imaju protetičke srčane zalistke ili u trudnica.

Najčešće se daje u fiksnoj dozi i iz tog razloga ga nije potrebno monitorirati. Fiksna doza ovog lijeka iznosi 30 ili 60mg dnevno per os.⁵⁵⁻⁵⁸

Metaboliziranje ovog lijeka se odvija preko bubrega, te se lijek izlučuje iz organizma urinom, iz tog se razloga se mora pomno pratiti klirens kreatinina. Ako klirens iznosi 15 do 50 mL/min,

preporučeno je reducirati dnevnu dozu lijeka. A ako je klirens >95 mL/min ili >15 mL/min, lijek se ne bi trebalo propisivati.³⁰

Nuspojave koje može izazvati su jednake generalnim nuspojavama ove skupine lijekova.

Betrixaban (Bevyxxa) je lijek kojemu je vrijeme poluraspada između 19 i 27 sati.⁵⁹

Indikacija za propisivanje ovog lijeka je venska tromboembolija u odraslih, hospitaliziranih pacijenata i to u fiksnoj dozi koja iznosi 160mg prvi dan, zatim 80mg svaki idući dan, jednom dnevno, ukupno terapija traje 35 do 42 dana.⁶⁰ Doze se daju svaki dan u isto vrijeme, zajedno s hranom.^{60,61} Metabolizira se u bubregu i izlučuje urinom. Nuspojave su jednake već navedenima.

5. ZAKLJUČAK

Hiperkoagulabilna stanja i tromboembolijske bolesti čest su rezultat dijagnostike patoloških stanja. U takvim bolestima dolazi do prevage koagulacijskog sustava nad antikoagulacijskim, što vodi u tendenciju stvaranja nepotrebnih krvnih ugrušaka (tromba) ili njihovog mobilnog para (embolus). Da bismo spriječili takve, možebitno, fatalne patologije, koristimo antikoagulacijsku terapiju.

Godinama je motiv proučavanja i napretka hematologije upravo koagulacijska terapija. Desetljeća istraživanja dovela su do glavne velike podjele antikoagulanasa u stare i nove. Dok i jedna i druga skupina lijekova imaju i prednosti i nedostatke, samo liječenje se sve više usmjerava i priklanja korištenju novih oralnih antikoagulantnih lijekova. Argument koji govori u prilog tome jest napredak u vidu smanjivanja teških nuspojava starijih antikoagulantnih lijekova, lakša primjena te gubljenje potrebe konstantnog monitoriranja koncentracija samih lijekova. Novi oralni antikoagulantni lijekovi imaju specifičnije usmjereno djelovanje, a uz to djeluju i na fiksnu i mobilnu formu supstance koju blokiraju. Naravno, mjesta za napredak uvijek ima i saga sa stvaranjem savršenog antikoagulantnog lijeka nipošto nije završena, ali temelji su izrazito dobro postavljeni i u smjeru kao do sada treba nastaviti ići.

Budući da je sve više pacijenata koji zbog unaprijeđenja terapije, ne samo u hematologiji, već u cijeloj medicini, imaju prolongiran vijek življenja sa bolesti poput duboke venske tromboze ili fibrilacije atrijske, važnost daljnjeg proučavanja i istraživanja ove domene farmakologije je od izrazite važnosti. Uz pomoć novih saznanja i informiranja o sadašnjim spoznajama lakše će se moći usmjeriti k dobivanju optimalnog antikoagulantnog lijeka.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem prof.dr.sc. Iveti Merćep na iskazanom povjerenju, strpljenju, ljubaznosti te stručnim savjetima prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem i djelatnicima Zavoda za kliničku farmakologiju KBC-a Zagreb koji su mi omogućili nesmetano korištenje arhive i rad u prostorijama Zavoda.

7.LITERATURA

1. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. Ninth edition. New York: Oxford University Press Inc.; 2014. p338.
2. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. Ninth edition. New York: Oxford University Press Inc.; 2014. p722.
3. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. Ninth edition. New York: Oxford University Press Inc.; 2014. p143.
4. Feinstein RJ, Halprin KM, Penneys NS, Taylor JR, Schenkman J. Senile purpura. Arch Dermatol. 1973;108(2): 229-232.
5. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. Ninth edition. New York: Oxford University Press Inc.; 2014. p716.
6. Jafferany M, Bhattacharya G. Psychogenic purpura. Prim Care Companion CNS Disord. 2015;17(1): 10.4088/PCC.
7. Kayal L, Jayachandran S, Singh K. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Contemp Clin Dent. 2014;5(3): 410-414.
8. Joyl BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2017;129: 2836-2846.
9. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. Ninth edition. New York: Oxford University Press Inc.; 2014.p308.
10. Encyclopaedia Britannica [Internet]. Chicago (IL): Encyclopaedia Britannica Inc. 1768 – Bleeding and blood clotting; [ažurirano 18.2.2019.; pristupljeno 20.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/bleeding/The-extrinsic-pathway-of-blood-coagulation>
11. Gailani D, Renné T. Intrinsic Pathway of Coagulation and Arterial Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(12): 2507-2513.
12. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Zgrušavanje krvi; [ažurirano 04.07.2013.; pristupljeno 20.3.2019.]. Dostupno na: https://sh.wikipedia.org/wiki/Zgrušavanje_krvi
13. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Antikoagulansi; [ažurirano 19.01.2019.; pristupljeno 20.3.2019.]. Dostupno na: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Antikoagulansi>
14. Encyclopaedia Britannica [Internet]. Chicago (IL): Encyclopaedia Britannica Inc. 1768 – Prothrombin; [ažurirano 20.2.2019.; pristupljeno 20.3.2019.] Dostupno na:

<https://www.britannica.com/science/prothrombin>

15. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. Ninth edition. New York: Oxford University Press Inc.; 2014. p344.
16. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Fondaparinux; [ažurirano 02.04.2018.; pristupljeno 23.3.2019.]. Dostupno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Fondaparinux>
17. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med 2005; 353:1028.
18. Rydel TJ, Ravichandran KG, Tulinski A et al. The structure of a complex of recombinant hirudin and human alpha-thrombin. Science 1990; 249:277.
19. Grutter MG, Priestle JP, Rahuel J et al. Crystal structure of the thrombin-hirudin complex: a novel mode of serine protease inhibition. EMBO J 1990; 9:2361.
20. Hirsh J, Weitz JI. New antithrombotic agents. Lancet 1999; 353:1431.
21. Hall SW, Nagashima M, Zhao L et al. Thrombin interacts with thrombomodulin, protein C and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor via specific and distinct domains. J Biol Chem 1999; 274:25510.
22. Sheehan JP, Sadler JE. Molecular mapping of the heparin-binding exosite of thrombin. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:5518.
23. Weitz JI, Hudoba M, Massel D et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. J Clin Invest 1990; 86:385.
24. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. Eur Heart J 2008; 29:155.
25. Berry CN, Girardot C, Lecoffre C, Lunven C. Effects of the synthetic thrombin inhibitor argatroban on fibrin- or clot-incorporated thrombin: comparison with heparin and recombinant Hirudin. Thromb Haemost 1994; 72:381.
26. Lefkovits J, Topol EJ. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. Circulation 1994; 90:1522.
27. Laux V, Perzborn E, Heitmeier S et al. Direct inhibitors of coagulation proteins – the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? Thromb Haemost 2009; 102:892.

28. Mannucci PM. Thromboprophylaxis in the oldest old with atrial fibrillation: between Scylla and Charybdis. *Eur J Intern Med* 2013; 24:285.
29. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Apixaban; [ažurirano 8.mjesec 2014.; pristupljeno 21.3.2019.]. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/2021555s012lbl.pdf
30. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Edoxaban ; [ažurirano 2015.; pristupljeno 21.3.2019.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206316s004lbl.pdf
31. Huel NH, Nar H, Priepke H et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002; 45:1757.
32. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Pradaxa ; [ažurirano 2010.; pristupljeno 21.3.2019.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s028lbl.pdf
33. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Pradaxa ; [ažurirano 2015.; pristupljeno 21.3.2019.]. Dostupno na: <http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>
34. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate- a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116.
35. European Medicines Agency [Internet]. London (UK): EMA Inc. 1995 - Pradaxa; [ažurirano 09.04.2012.; pristupljeno 21.3.2019.]. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
36. Drug Product Database online query [Internet]. Canada 1993. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-healthproducts/drugproducts/drug-product-database.html>
37. Powell JR. Are new oral anticoagulant dosing recommendations optional for all patients? *JAMA* 2015; 313:1013.
38. Chan N, Sager PT, Lawrence J et al. Is there a role for pharmacokinetic/pharmacodynamic-guided dosing for novel oral anticoagulants? *Am Heart J* 2018; 199:59.

39. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Safety Alerts for Human Products ; [ažurirano 2018.; pristupljeno 11.3.2019.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm282820.htm>
40. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272.
41. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Drug Safety; [ažurirano 2014.; pristupljeno 15.3.2019.]. Dostupno na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>
42. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110:205.
43. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013; 11:1295.
44. Cheng JW, Vu H. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for the management of thromboembolic disorders. *Clin Ther* 2012; 34:766.
45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139.
46. Douros A, Azoulay L, Yin H et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:1105.
47. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Xarelto; [ažurirano 2011.; pristupljeno 11.3.2019.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf
48. Beyer-Westendorf J, Siegert G. Of men and meals. *J Thromb Haemost* 2015; 13:943.
49. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012; 72:1739.
50. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:326.
51. Siegal DM, Konkle BA. What is the effect of rivaroxaban on routine coagulation tests? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014:334.

52. Dare to be different [Internet]. Xarelto. Dostupno na:
http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf
53. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Eliquis ;
[ažurirano 2012.; pristupljeno 24.3.2019.]. Dostupno na:
https://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf
54. Pfizer [Internet]. New York City (US): Pfizer Inc. 1849 – Eliquis; [ažurirano 2013.; pristupljeno 24.3.2019.]. Dostupno na:
http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201607/ELIQUIS_PM_184464_16June2016_E_marketed.pdf
55. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2011; 71:1503.
56. Dentali F, Riva N, Crowther M et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126:2381.
57. Daiichi Sankyo [Internet]. Tokyo (Japan): Daiichi Sankyo Inc. 2005; Edoxaban ; [ažurirano 12.4.2018.; pristupljeno 25.3.2019.] Dostupno na:
<https://www.daiichisankyo.com/news/detail/004033.html>
58. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Decousus H et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406.
59. Food and Drugs Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA Inc. 1906 – Betrixaban ; [ažurirano 2017.; pristupljeno 29.3.2019.]. Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208383s000lbl.pdf
60. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2016; 375:534.
61. Gibson CM, Halaby R, Korjian S et al. The safety and efficacy of full- versus reduced- dose betrixaban in the Acute Medically Ill VTE (Venous Thromboembolism) Prevention With Extended- Duration Betrixaban (APEX) trial. *Am Heart J* 2017; 185:93.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26. lipnja 1994.godine u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u OŠ Mato Lovrak u Zagrebu sa odličnim uspjehom i pohvalama Razrednog i Učiteljskog vijeća, nakon čega sam 2009. godine upisala XV gimnaziju (MIOC) u Zagrebu. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja najviše su me privukli upravo predmeti usko vezani uz medicine poput kemije, biologije te fizike. Iz tog je razloga upis na Medicinski fakultet u Zagrebu koji sam upisala 2013. godine, bio logičan izbor nastavka mog obrazovanja. Tijekom fakultetskog obrazovanja, najviše me privuklo područje interne medicine. Ubrzo sam se krenula zanimati i za znanstveno-istraživački rad; stoga sam 2018.godine sudjelovala i na 14. CROSS-u (Croatian Student Summit-u), s posterom za prikaz slučaja pod nazivom "Deficiency of factor XIII in patient with spontaneous subdural hemorrhage and pancytopenia due to hypersplenism". Novorazvijenom ljubavlju prema hematologiji odlučila sam se iste godine javiti i doc.dr.sc. Zinaidi Perić za suradnju, privučena idejom daljeg znanstvenoistraživačkog djelovanja. Napisala sam istraživački rad na temu "Utjecaj izbora empirijske antibiotske terapije za liječenje neutropenijske vrućice nakon alogenične transplantacije koštane srži na pojavu i stupanj bolesti presatka protiv primatelja" koji je prijavljen na Natječaj za dodjelu Rektorove i Dekanove nagrade za samostalni znanstveni rad studenta. Bila sam također demonstrator na Katedri za fiziku Medicinskog fakulteta u Zagrebu te na Katedri za patofiziologiju.