

Novi antikoagulantni lijekovi

New anticoagulant medications

Silva Zupančić Šalek*, Ana Boban, Dražen Pulanić

Referentni centar za hemofiliju i trombofiliju, Odjel za trombozu i hemostazu, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 16. 5. 2011.

Prihvaćeno: 16. 9. 2011.

Sažetak. Trenutno raspoloživi antikoagulantni lijekovi učinkoviti su u prevenciji i liječenju tromboembolijske bolesti. Oni imaju svojih nedostataka koji ih ograničavaju da budu idealni antikoagulantni lijekovi. Izbor antikoagulantne terapije vrlo je složen proces, napose danas, kad postoje novi antikoagulantni lijekovi. Oni su razvijeni i proizvedeni sa svrhom usmjeravanja djelovanja inhibicije uglavnom na jedan faktor zgrušavanja i imaju predvidiv odgovor na dozu. Najznačajnija je skupina izravnih inhibitora trombina i inhibitori faktora Xa. Selektivni inhibitori specifičnih faktora zgrušavanja predstavljaju novu klasu antikoagulantnih lijekova. U usporedbi s tradicionalnim, klasičnim lijekovima, oni su potencijalno učinkovitiji, sigurniji i lakše se primjenjuju. Potencijalni manjak novih antikoagulantnih lijekova nedostatak je specifičnog antidota, no imaju kratko poluvrijeme života u plazmi, pa se time olakšava neutralizacija novih antikoagulantnih lijekova.

Ključne riječi: antikoagulantni lijekovi, apixaban, dabigatran etexilat, fondaparinux, rivaroxaban

Abstract. Currently available anticoagulant medications are effective for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. However, they have certain drawbacks which do not allow them to be the "ideal anticoagulants". The decision regarding anticoagulant therapy is a very complex process, especially nowadays when many new anticoagulants are available. Such new anticoagulant drugs are developed and produced to target mostly a single coagulation factor, and they have a predictable dose response. The most important anticoagulants are direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors. Selective inhibitors of specific coagulation factors represent a new class of anticoagulant agents. Comparing to the traditional, classic anticoagulant medications, the new anticoagulants are potentially more effective, safer and easier to use. The possible limitation of new anticoagulants is the lack of specific antidotes. However, they have short plasma half life, making their neutralization easier.

Keywords: anticoagulant medications, apixaban, dabigatran etexilat, fondaparinux, rivaroxaban

Adresa za dopisivanje:

*Prof. dr. sc. Silva Zupančić Šalek, dr. med.

Referentni centar za hemofiliju i trombofiliju,
Odjel za trombozu i hemostazu,
Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: silva.zupacic-salek@zg.htnet.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Embolija plućne arterije i tromboza dubokih vena, zajedničkim imenom tromboembolijske bolesti, jedan su od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u razvijenom svijetu. Procjenjuje se da godišnje 350.000 do 600.000 ljudi u svijetu oboli od venske tromboembolije, odnosno čak se do 12 % svih smrti u Europi može pripisati tromboembolijskim incidentima¹. Oko 30 % bolesnika s dijagnozom tromboze dubokih vena (DVT) razvije emboliju pluća (PE), koja može imati fatalan ishod. Posebno visok rizik nastanka tromboembolijskih bolesti imaju hospitalizirani bolesnici², zbog istovremeno često prisutnih više faktora rizika, dok je s druge strane venska tromboembolija najčešći uzrok bolničke smrti koji se može prevenirati. Stopa recidiva venskih tromboembolija vrlo je visoka, čak do 29,7 % unutar osam godina³. Kao kronične komplikacije mogu se javiti sekundarna plućna hipertenzija i kronični posttrombotski sindrom, a mogu se prevenirati adekvatnom antikoagulantnom terapijom⁴. Vrlo važnu ulogu u prevenciji i liječenju tromboembolija imaju izbor antikoagulantnog lijeka i trajanje liječenja. U liječenju se koriste takozvani tradicionalni antikoagulantni lijekovi, nefrakcionirani heparin, heparini male molekulske težine (nadroparin, dalteparin, certoparin, enoxaparin, tinzaparin i rivaparin) te antagonisti vitamina K^{5,6}. Ovi lijekovi imaju određena ograničenja, vezana uz njihovu farmakokinetiku, te pojavu nuspojava. Nova generacija antikoagulantnih lijekova teži inhibiranju jednog faktora zgrušavanja, kako bismo mogli predvidjeti njihov odgovor na dozu. Novi antikoagulantni lijekovi dijele se u tri kategorije: inhibitori aktiviranog faktora X, izravni inhibitori trombina i inhibitori kompleksa FVIIa/TF. U tablici 1 navedeni su novi odobreni antikoagulantni lijekovi u Europskoj uniji, a u nas su odobreni fondaparinux, dabigatran etexilat i rivaroxaban.

INHIBITORI FAKTORA Xa

Inhibitori faktora X su sintetski lijekovi građeni od sekvencije heparina od po pet šećera, te se stoga nazivaju pentasaharidi. Djeluju tako da primarno inhibiraju aktivirani faktor X, te nemaju učinak na trombin. Dije se na izravne i neizravne. Izravni inhibitori faktora Xa blokiraju slobodni faktor Xa i vezan za protrombinazu. Predstavnici su otamixaban, apixaban i rivaroxaban. Neizravni inhibitori faktora Xa (heparin, heparini male mo-

Tradicionalni antikoagulantni lijekovi – nefrakcionirani heparin, heparini male molekulske težine te antagonisti vitamina K, imaju određena ograničenja vezana uz njihovu farmakokinetiku i pojavu nuspojava.

lekulske težine i fondaparinux), kojima je neophodna interakcija s antitrombinom kako bi ispoljili antikoagulantni učinak, imaju ograničenu sposobnost blokiranja faktora Xa vezanog uz protrombinazu.

Rivaroxaban (zaštićeno ime Xarelto) prvi je, selektivni, oralni izravni inhibitor faktora Xa. Studije *in vitro* pokazale su da kompetitivno inhibira faktor Xa 10.000 puta jače od ostalih serinskih proteaza⁷. Dobro se resorbira iz crijeva, te postiže maksimalnu koncentraciju 2 do 4 sata nakon primjene uz biološku raspoloživost od 80 do 100 %. U plazmi je većim dijelom vezan za albumin (Bayer Schering Pharma AG, 2009). Maksimalno inhibitorno djelovanje na faktor Xa postiže 1 do 4 sata nakon uzimanja. Učinak traje 8 do 12 sati, no aktivnost se aktiviranog faktora ne vraća u normalu kroz 24 sata⁸, što omogućava primjenu lijeka jednom dnevno. Standardna doza lijeka je 10 mg dnevno. Lijek ima predvidljivu farmakodinamiku neovisnu o dobi, spolu ili tjelesnoj masi. Lijek se dijelom razgrađuje

Tablica 1. Novi antikoagulantni lijekovi
Table 1. New anticoagulant medications

Lijek	Djelovanje	Odobrene indikacije
Danaparoid natrij	Inhibitor FXa	VTE u prevenciji totalne endoproteze kuka (TEP) kuka
Lepirudin	Izravni inhibitor trombina	HIT s trombozom
Argatroban	Izravni inhibitor trombina	HIT s trombozom
Bivalirudin	Izravni inhibitor trombina	Akutni koronarni sindrom s PTCA-om
Fondaparinux	Inhibitor FXa	VTE prevencija u TEP-u kuka, koljena
Dabigatran	Izravni inhibitor trombina	VTE prevencija u TEP-u kuka i koljena
Rivaroxaban	Izravni inhibitor FXa	VTE prevencija u TEP-u kuka i koljena

urinom i hepatobilijarnim putem, a dijelom se u nepromijenjenom obliku izlučuje bubrezima⁹. Nisu opisane interakcije s nesteroidnim lijekovima niti acetil-salicilnom kiselinom te klopidogrelom, iako ove kombinacije lijekova mogu povećati sklonost krvarenju¹⁰. YP3A4 kao što su ketokonazol i ritonavir su kontraindicirani uz rivaroxaban, jer mogu povisiti plazmatsku koncentraciju lijeka.

U Europskoj uniji odobren je u prevenciji venske tromboembolije u ortopedskim operacijama. Prva doza se daje 6 do 10 sati nakon operacije, u fiksnoj

Novi antikoagulantni lijekovi dijele se u tri kategorije: inhibitori aktiviranog faktora X, izravni inhibitori trombina i inhibitori kompleksa FVIIa/TF.

dozi od 10 mg. Laboratorijsko praćenje terapije nije potrebno zbog predvidljive farmakokinetike lijeka.

Fondaparinux (Arixtra) je jedini sintetski pentasaharid. Svrstava se u skupinu neizravnih inhibitora faktora Xa. Primjenjuje se supkutano, a biološka raspoloživost mu je visoka, do 100 %. Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže oko 2 sata nakon primjene. Izlučuje se bubrezima, velikim dijelom u nepromijenjenom obliku. Dakle, ne metabolizira se u jetri, što ima veliku prednost, jer ne ulazi u interakcije s metabolizmom ostalih lijekova. U plazmi ima visoki afinitet za antitrombin, čak do 94 %. Ne veže se na ostale proteine plazme, kao niti na trombocitni faktor 4 (PF4). Zbog navedenog se može primjenjivati u liječenju bolesnika s heparinom induciranom trombocitopenijom (HIT), te u profilaksi bolesnika s pozitivnom anamnezom na HIT. Biološko poluvrijeme fondaparinuxa je 17 do 21 sat, što omogućava primjenu jednom dnevno. U bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom antikoagulantno djelovanje fondaparinuxa traje kroz sljedeća 2 do 4 dana. Laboratorijsko praćenje liječenja fondaparinuxom nije potrebno.

IZRAVNI INHIBITORI TROMBINA

Kao završni čimbenik koagulacijske kaskade, trombin se nameće kao logičan ciljni faktor novih antikoagulantnih lijekova. Trombin ne samo što pretvara fibrinogen u fibrin, već također pojačava vlastito stvaranje povratnom aktivacijom faktora V, VIII i IX. Stoga inhibicija trombina smanjuje formiranje fibrina, ali i daljnje stvaranje trombina^{11,12}.

Trombin također ujedno aktivira i trombocite. Izravni inhibitori trombina imaju potencijalnu prednost u odnosu na posredne inhibitore trombina, kao što su klasični nefrakcionirani heparini ili heparini male molekulske težine. Izravni antitrombini inhibiraju jednako slobodni trombin kao i trombin vezan s fibrinom¹³, dok posredni inhibitori trombina imaju ograničeni kapacitet inhibiranja trombina vezanog s fibrinom¹². Navedeno svojstvo omogućuje direktnim antitrombinima bolju supresiju rasta ugruška^{14,15}. Kako se izravni antitrombini ne vežu za proteine plazme, imaju linearni i predvidljivi antikoagulantni učinak u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom. Daljnja prednost je što se mogu primijeniti u heparinom izazvanoj trombocitopeniji (HIT-u). Najviše je istraživanja učinjeno s hirudinom, sintetskim fragmentom hirulogom i inhibitorima trombina male molekulske težine s aktivnim mjestom za trombin, kao što je melagatran i oralni prolijek ximelagatran. Radi hepatotoksičnosti lijek je povučen s tržišta.

Hirudin

Hirudin je polipeptid od 65 aminokiselina koji luče žlijezde slinovnice medicinske pijavice (*Hirudo medicinalis*). Hirudin je najjači prirodni antikoagulant. Danas se proizvodi DNA rekombinantnom tehnologijom. Hirudin je specifičan inhibitor trombina koji djeluje tako da stvori ireverzibilni stehiometrijski kompleks (1:1) s trombinom. Blokira oba mjesta i to aktivno mjesto i trombinsko mjesto prepoznavanja fibrinogena. Izlučuje se bubrezima. Biološko poluvrijeme u plazmi je 40 minuta nakon intravenske primjene, a 120 minuta nakon supkutane. Rekombinantni hirudini su molekule kojima nedostaje jedna sulfatna skupina i zovu se desulfatohirudini. Postoje dva pripravka: lepirudin (Refludan) i desirudin (Ravasc).

Lepirudin se primjenjuje u HIT-u tip II s tromboembolijskim komplikacijama kad je potrebna daljnja parenteralna antitrombotska terapija¹⁶.

Indikacija za primjenu desirudina je tromboprolifaksa DVT-a nakon TEP-a koljena i kuka. Registriran je u Europskoj uniji. Najčešće nuspojave hirudina su krvarenje, alergijske reakcije od kojih je bronhospazam najčešći. Aktivnost hirudina prati se određivanjem ekarinskog vremena zgrušavanja (ECAT).

U Sjevernoj Americi odobrena su tri parenteralna direktna inhibitora trombina: hirudin, argatroban i bivalirudin. Indikacije za hirudin i argatroban su

liječenje bolesnika s HIT-om, dok je bivalirudin odobren kao alternativa za PCI s ili bez HIT-a.

Dabigatran etexilat

Dabigatran etexilat (Pradaxa) prolijek je koji se nakon resorpcije u crijevu pretvara u dabigatran. Ima oralnu biodostupnost od oko 6 %¹³. Nakon oralne primjene, dabigatran etexilat se brzo i potpuno pretvori u dabigatran. Vršna plazmatska razina dabigatrana je 2 sata nakon primjene lijeka. Dabigatran ima poluvrijeme od 14 do 17 sati, što mu omogućuje primjenu jednom ili dva puta na dan. Izlučuje se pretežno bubrezima, gdje se oko 80 % lijeka izluči nepromijenjeno urinom, pa je kontraindiciran u bubrežnoj insuficijenciji s klirenom kreatinima manjim od 30 ml/min. Dabigatran ima predvidivu farmakokinetiku i farmakodinamiku. Indikacije koje je odobrila Europska agencija za lijekove (EMA) iz 2008. godine su trombopofilaksa venske tromboembolije u odraslih koji se podvrgavaju TEP-u koljena i kuka.

INHIBITORI KOMPLEKSA FVIIA/TF

Tri su inhibitora ovog puta: rekombinantni nematodni antikoagulantni peptid c2 (NAPc2), inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI) i aktivno blokirano mjesto faktora VIIa (FVIIai).

NAPc2 je originalno izoliran iz psećeg crva, *Ancylostoma caninum*, a danas postoji u rekombinantnom obliku (rNAPc2). Sprječava početak procesa zgrušavanja vežući se za faktor X i Xa i inhibirajući VIIa unutar kompleksa FVIIa/TF. Ima poluvrijeme života u plazmi od 50 sati nakon subkutane injekcije. U učinkovitoj dozi ne utječe na koagulacijske testove.

TFPI je fiziološki inhibitor sustava zgrušavanja koji inhibira FVIIa u tkivu u obliku kompleksa TF/VIIa. Rekombinantni TFPI, tifacogin, pokazao je obećavajuće djelovanje u sepsi, no randomizirane kliničke studije to nisu pokazale.

Treći novi oblik je faktor VIIa s inhibiranim aktivnim mjestom. On se natječe za vezanje s TF-om. Još je u ranoj fazi ispitivanja.

ZAKLJUČAK

Novi antikoagulantni lijekovi, razvijeni i odobreni s indikacijama prevencije i liječenja venske tromboembolije, nisu tako brzo prihvaćeni u kliničkoj primjeni. Jedan od razloga je njihovo nepoznavanje,

a sigurno je da i cijena ima određenu ulogu u širini propisivanja novih lijekova. Vjeruje se da će novi, posebno oralni antikoagulantni lijekovi, promijeniti antikoagulantnu terapiju u budućnosti i razlog su optimističnog pogleda na nove antikoagulantne lijekove. Prihvatanjem novih spoznaja o tim lijekovima olakšat će se prihvaćanje novih terapijskih mogućnosti s većom koristi za bolesnike.

LITERATURA

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotics and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338-400.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997;82:423-8.
- MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:5-15.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:265-86.
- Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
- Prezborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939, and oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
- Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, indirect factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 78:412-21.
- Weinz C, Schwarz T, Kubitza D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1056-64.
- Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuhlsdorf M. The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Blood* 2006;108:abstract 905.
- Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003;1:1504-14.
- Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010;103:62-70.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
- Kumar R, Beguin S, Hemker HC. The effect of fibrin clots and clot-bound thrombin on the development of platelet procoagulant activity. *Thromb Haemost* 1995;74:962-8.
- Weitz JI, Crowther M. Direct thrombin inhibitors. *Thromb Res* 2002;106:275-84.
- Lubenow N, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recommendations for optimal use of recombinant hirudin. *Bio Drugs* 2000;14:109-25.