

# Antikoagulansi

## Anticoagulants

EMA BARAC<sup>1</sup>, ROBERT LIKIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za kliničku farmakologiju

**SAŽETAK** Antikoagulansi su temeljni lijekovi za prevenciju i liječenje venske tromboembolije. Također su glavni terapijski modalitet koji se koristi za sprječavanje moždanog udara kod bolesnika s fibrilacijom atrijske. Uvođenje antikoagulansa predstavlja značajan korak u medicinskom liječenju omogućavajući prevenciju i kontrolu tromboembolijskih događaja kod različitih bolesti i stanja. U posljednjih nekoliko desetljeća kontinuirani razvoj novih agenasa za antikoagulaciju poput direktnih oralnih inhibitora trombina i faktora Xa pružio je medicinskoj zajednici širi arsenal alata za suzbijanje ove ozbiljne bolesti. Ovaj rad prikazuje evoluciju i trenutno stanje antikoagulantne terapije s posebnim naglaskom na najnovije klase antikoagulansa i njihovu primjenu u kliničkoj praksi.

**KLJUČNE RIJEČI:** antikoagulansi, tromboembolija, inhibitori faktora Xa, inhibitori trombina, antagonisti vitamina K, varfarin

**SUMMARY** Anticoagulants are essential drugs for the prevention and treatment of venous thromboembolism. Likewise, they are also the main therapy used to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. The launch of anticoagulants has shown to be a significant step in medical treatment, enabling the prevention and control of thromboembolic events in various diseases and conditions. In recent decades, the continued development of new anticoagulation agents such as direct oral thrombin and factor Xa inhibitors provided the medical world with a wider selection of tools to combat this serious disease. This study will demonstrate the evolution and current state of anticoagulant therapy, with particular emphasis on the newest classes of anticoagulants and their use in clinical practice.

**KEY WORDS:** anticoagulants, thromboembolism, factor Xa inhibitors, thrombin inhibitors, vitamin K antagonists, warfarin

### Uvod

Postoje četiri grupe antikoagulantnih lijekova odobrenih od strane regulatornih agencija (Food and Drug Administration, FDA; European Medicines Agency, EMA; itd.), a to su heparini, antagonisti vitamina K (poput varfarina), direktni inhibitori trombina i direktni inhibitori faktora Xa. Oralni inhibitori faktora Xa i trombina nazivaju se direktnim oralnim antikoagulansima. Osim toga, antikoagulansi se dijele na one koji zahtijevaju parenteralnu primjenu i one koji se daju oralno. Najčešće korišteni parenteralni antikoagulansi uključuju heparin, (nefrakcionirani heparin i niskomolekularne heparine), fondaparinuksa, te direktni inhibitor trombina, bivalirudin. S druge strane, najčešće korišteni oralni antikoagulansi su antagonisti vitamina K i direktni inhibitori trombina i faktora Xa (engl. *Direct Oral Anticoagulants*, DOAK) (1). Brzodjelujući parenteralni antikoagulansi koriste se za liječenje akutne arterijske ili venske tromboembolije i za prevenciju zgrušavanja tijekom hemodijalize, dok se oralni lijekovi koriste u dugotrajnoj terapiji i prevenciji venske tromboembolije, odnosno duboke venske tromboze i plućne embolije (2).

### Heparini

Heparini se dijele na nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, UFH), niskomolekularne heparine (engl.

*Low-molecular-weight heparin*, LMWH) i ultraniskomolekularne heparine (engl. *Ultra-low molecular weight heparin*, ULMWH), poput fondaparinuksa. Oni pojačavaju učinak antitrombina (AT) te tako indirektno inaktiviraju i faktor Xa i trombin. LMWH djeluje s AT-om kako bi inaktivirao faktor Xa i u manjoj mjeri trombin, dok ULMWH djeluje s AT-om kako bi isključivo inaktivirao trombin. Heparin se primjenjuje parenteralno, odnosno intravenozno ili potkožno. Aktivnost nefrakcioniranoga heparina u cirkulaciji prati se posredno preko aktiviranoga parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), a aktivnost svih oblika heparina određivanjem anti-Xa aktivnosti. Glavna biološka uloga heparina je regulacija koagulacijskog sustava. Također ima širok raspon bioloških uloga koje su povezane s upalom, angiogenezom, čimbenicima rasta, razvojnim procesima i različitim procesima u nekim bolestima (3). Heparin ima nekoliko nuspojava. Najopasnija je heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) u kojoj se stvaraju antitijela protiv kompleksa heparina i trombotičnog faktora 4, te tako induciraju aktivaciju trombocita i protrombotičko stanje. Rizik od HIT-a manji je s LMWH-om nego s nefrakcioniranim heparinom, a gotovo da i ne postoji s fondaparinuksom (4). Izazov s upotrebom nefrakcioniranoga heparina je značajna varijabilnost njegova antikoagulantnog učinka od bolesnika do bolesnika. Nasuprot tome, LMWH i fondaparinuksa imaju predvidljivije

učinke na koagulaciju, stoga se mogu davati u dozama temeljenim na težini pacijenta bez potrebe za praćenjem koagulacije putem APTV-a (5). Od drugih nuspojava specifičnih za primjenu heparina su osteoporoza kod dugotrajne uporabe, generalna hipersenzitivna reakcija i porast aminotransferaza (3).

## Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K (VKA) predstavljaju prvu generaciju antikoagulanasa koji se primjenjuju oralno, što predstavlja značajnu prednost u odnosu na parenteralno primijenjene heparine. Najpoznatiji predstavnik ove skupine lijekova je varfarin. Varfarin ostvaruje svoju antikoagulantnu aktivnost inhibicijom sinteze koagulacijskih faktora II, VII, IX i X koji su ovisni o vitaminu K. Također inhibira antikoagulantne proteine C i S ovisne o vitaminu K. Terapijske doze varfarina smanjuju ukupnu količinu aktivnih faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K koje proizvodi jetra za 30 % do 50 %. Varfarin nema direktan učinak na već cirkulirajuće koagulacijske faktore ili već formirane trombe. Iako je oralna primjena veliko poboljšanje u usporedbi s parenteralno primijenjenim heparinima, VKA-i imaju tri glavna nedostatka. Prvo, terapija VKA-ima postiže svoje optimalno terapijsko djelovanje tek 3 do 7 dana nakon prve primjene jer unutar jetre postoji određena količina već aktiviranog vitamina K koja se mora iscrpiti prije nego što se postigne terapijski učinak. Iz tog razloga, obično je potrebno razdoblje premošćivanja koje se sastoji od brzodjelujućega heparina. Drugo, doziranje i primjena VKA moraju se često pratiti koagulacijskim testom gdje se određuje internacionalni normalizirani omjer (INR) na temelju rezultata testa protrombinskog vremena koji se izvodi u laboratoriju. Na temelju INR-a bolesnika u odgovoru na liječenje titrira se doza VKA. Naposljetku, opisano je mnogo interakcija između VKA i drugih lijekova ili hrane koje mogu utjecati na učinkovitost liječenja (6).

## Direktni inhibitori trombina

Direktni inhibitori trombina dijele se na one koji se primjenjuju parenteralno, poput bivalirudina i argatrobana, i one koji se daju oralno, poput dabigatrana. Bivalirudin i argatroban dvije su male sintetičke molekule koje služe kao izravni inhibitori trombina i uvedeni su kao alternativa heparinima

kod bolesnika koji su razvili HIT (6). U usporedbi s nefrakcioniranim heparinom i LMWH-om, rizik od krvarenja je sličan, ali bivalirudin ima niži imunogeni profil i isključivo se veže na trombin u cirkulaciji. Svoju vršnu vrijednost postiže već nekoliko minuta nakon injekcije, a eliminira se putem bubrega ili kao rezultat proteolitičkog cijepanja. U smislu općih farmakoloških karakteristika, argatroban je usporediv s bivalirudinom, osim produljenog vremena do maksimalne koncentracije i produljenog poluvijeka života (6, 7). Osim toga, bivalirudin i argatroban koriste se kod bolesnika podvrgnutih perkutanom koronarnim intervencijama (PCI) (8). Dabigatran nastaje iz predlijeka dabigatran eteksilata koji se metabolizira u crijevima, jetri i plazmi u dabigatran, malu molekulu koja reverzibilno i specifično inhibira trombin. Vršna koncentracija u plazmi ovisna o dozi postiže se unutar 2 sata, a njegovo poluvrijeme života je između 14 i 17 sati, koje mu omogućuje primjenu jednom ili dva puta dnevno. Potrebne su visoke doze dabigatran eteksilata da se postigne odgovarajući antikoagulacijski učinak zbog bioraspoloživosti od 6 % (9). Enzimi citokrom P450 ne metaboliziraju dabigatran eteksilat, stoga lijek ne stupa u interakciju s inhibitorima ili induktorima citokrom P450 enzima. Međutim, predlijek djeluje kao supstrat za P-glikoprotein (P-gp), transportni protein prisutan u enterocitima i jetri koji smanjuje bioraspoloživost njegovih supstrata. Lijekovi koji inhibiraju P-gp, poput kinidina, ketokonazola, amiodarona, verapamila i dronedarona kao što je navedeno u tablici 1., mogu povećati vršne koncentracije u plazmi, osobito u onih bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Također, u tablici 1. prikazani su i P-gp induktori koji također stupaju u interakciju s predlijekom na način da smanjuju njegovu koncentraciju u plazmi. Otprilike 80 % dabigatrana izlučuje se nepromijenjeno urinom putem glomerularne filtracije u bubrezima, a manje od 10 % izlučuje se bilijarnim putem. Smanjenje glomerularne filtracije povezano s oštećenjem bubrega zato je povezano s povećanjem izloženosti lijeku i produljenim poluživotom, iznad 24 sata (2). Dispepsija je česta nuspojava dabigatrana, s incidencijom od 12 do 33 % u nekim studijama, te može kod tih bolesnika dovesti do prestanka uzimanja lijeka (10). Antikoagulacijski učinci dabigatrana su predvidljivi i ne zahtijevaju praćenje antikoagulacije, ali ako je potrebno, vrijeme zgrušavanja trombina (trombinsko

TABLICA 1. P-gp inhibitori i induktori

P-GP INHIBITORI	P-GP INDUKTORI
alfentanil, amiodaron, bepridil, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, duloksetin, fenofibrat, itrakonazol, karvedilol, ketokonazol, kinidin, klaritromicin, konivaptan, lovastatin, mifepriston, nelfinavir, posakonazol, propafenon, ritonavir, takrolimus, tamoksifen, testosteron, tikagrelor, verapamil	barbiturati, karbamazepin, deksametazon, fenitoin, rifampicin

P-gp – P-glikoprotein  
Prilagođeno prema ref. 5.

vrijeme, TV) i vrijeme zgrušavanja ekarina (ekarinsko vrijeme, EV) osjetljivi su testovi za procjenu antikoagulantnog učinka dabigatrana. Protrombinsko vrijeme ili INR je manje osjetljivo i ne može se preporučiti za praćenje učinka. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) može pružiti korisnu kvalitativnu procjenu antikoagulantne aktivnosti, ali je manje osjetljivo u dozama iznad terapijskih. Sve u svemu, APTV, TV i EV su najpristupačnije kvalitativne metode za određivanje prisutnosti ili odsutnosti antikoagulantnog učinka. Sva su tri testa prolongirana u prisustvu dabigatrana (11). Za poništenje učinka dabigatrana FDA (Američka agencija za hranu i lijekove) i EMA (Europska agencija za lijekove) odobrile su 2015. idarucizumab. Idarucizumab je inhibitorni fragment monoklonskog protutijela koji veže dabigatran s afinitetom 350 puta većim od afiniteta dabigatrana za trombin (12).

## Direktni inhibitori faktora Xa

Postoje tri direktna oralna inhibitora faktora Xa koja su u upotrebi, a to su rivaroksaban, apiksaban i edoksaban.

Rivaroksaban je bio prvi odobreni inhibitor faktora Xa. On brzo, reverzibilno i visoko selektivno veže faktor Xa, a svojom učinkovitost osigurava na način ovisan o koncentraciji. Rivaroksaban se brzo apsorbira dostižući maksimalnu koncentraciju u plazmi 2 – 4 sata nakon primjene s 80 do 100 % bioraspoloživosti, a poluvrijeme eliminacije je 5 do 9 sati. Metabolizira se s pomoću CYP3A4, CYP2J2 i P-gp-a. Stoga jaki inhibitori ili induktori CYP3A4, CYP2J2 i P-gp djeluju na metabolizam rivaroksabana (13). Otprilike jedna trećina ovog lijeka izlučuje se nepromijenjena urinom, a dvije trećine metabolizira se u neaktivne metabolite u jetri putem citokroma CYP3A4, CYP2J2 i mehanizama neovisnih o CYP-u. Putem bubrega izlučuje se 50 % metabolita, a 50 % hepatobilijarnim putem. Ovaj lijek trenutno je kontraindiciran u bolesnika s teškom bolešću jetre (Child-Pugh B-C) jer kod njih metabolička inaktivacija može biti poremećena, te kod osoba s klirensom kreatinina manjim od 15 mL/min (14). U slu-

čaju umjerene insuficijencije bubrega doze treba prilagoditi uzimajući u obzir rizik od nakupljanja i pretjeranoga antikoagulantnog učinka. Rivaroksaban se primjenjuje jednom ili dva puta dnevno ovisno o indikaciji (15). Učinak koagulacije može se promatrati ako je potrebno, određivanjem specifične aktivnosti anti-Xa. Protrombinsko vrijeme (PV) i APTV nisu pouzdani testovi, s tim da je PV osjetljiviji od APTV-a, ali nije specifičan i odgovor varira ovisno o tromboplastinu koji se koristi kao reagens (16). Za poništenje učinka rivaroksabana koristi se andeksanat alfa koji je FDA odobrio 2018., a EMA 2019. (17, 18). To je modificirani ljudski Xa protein vrlo sličan endogenome aktiviranom faktoru X. Lijek se primjenjuje intravenski, veže se s visokim afinitetom za direktne inhibitore faktora Xa i postiže svoj maksimalni učinak unutar 2 minute nakon početnog bolusa (19).

Apiksaban je još jedan visoko selektivan i reverzibilan inhibitor slobodnog faktora Xa te faktora Xa vezanog na ugrušak. Uzima se dva puta dnevno, brzo se apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi za tri sata, dok mu je poluvijek života 8 do 15 sati. Apiksaban se metabolizira u jetri preko CYP3A4 i mehanizama neovisnih o CYP-u. Većina primijenjene doze izlučuje se fecesom, a oko 25 % se izlučuje urinom (16, 20). Poput dabigatrana i rivaroksabana, na aktivnost apiksabana utječu inhibitori i induktori P-gp-a i CYP3A4 enzima (21). Apiksaban produljuje PV i APTV samo u suprafarmakološkim koncentracijama. Ako je potrebno, PV može dati kvalitativnu procjenu prisutnosti apiksabana, ali normalne vrijednosti ne isključuju prisutnost apiksabana (16). Učinak koagulacije najbolje se prati određivanjem specifične aktivnosti anti-Xa. Kao i kod rivaroksabana, andeksanat alfa koristi se za poništenje učinka apiksabana koji je FDA odobrio 2018., a EMA 2019.

Edoksaban je oralni antikoagulans koji se uzima jednom dnevno i koji brzo i selektivno inhibira faktor Xa na način ovisan o koncentraciji. Brzo se apsorbira i postiže vršnu koncentraciju u plazmi za 1 – 2 sata, ima poluvivot od približno 10 – 14 sati, a njegova apsolutna oralna bioraspoloživ-

TABLICA 2. Farmakološka usporedba DOAK-a

	DABIGATRAN	RIVAROKSABAN	APIKSABAN	EDOKSABAN
<b>C<sub>max</sub></b>	1 – 2 h	2 – 4 h	1 – 3 h	1 – 2 h
<b>t<sub>½</sub></b>	14 – 17h	5 – 9 h	8 – 15 h	10 – 14 h
<b>Bioraspoloživost</b>	6 %	80 – 100 %	50 %	62 %
<b>Renalna eliminacija</b>	80 %	33 %	25 %	50 %
<b>Interakcije</b>	P-gp	CYP3A4, CYP2J2, P-gp	CYP3A4, P-gp	P-gp
<b>Doziranje</b>	1 ili 2 x dnevno	1 ili 2 x dnevno	2 x dnevno	1 x dnevno

C<sub>max</sub> – maksimalna koncentracija lijeka u plazmi, t<sub>½</sub> – poluvijek života, P-gp – P-glikoprotein, CYP – citokrom koji je ključan za metabolizam lijeka

vost iznosi 62 % u zdravih ispitanika. Podvrgava se biotransformaciji u različite metabolite. Najveći broj nastaje hidrolizom. Edoksaban se eliminira fecesom i urinom, a manji udio primijenjene doze eliminira se putem bubrega (50 %) u usporedbi s dabigatranom (80 %), apiksabanom (27 %) i rivaroksabanom (33 %) (22). Edoksaban je, poput apiksabana i rivaroksabana, supstrat P-gp-a, no za razliku od ovih lijekova njegov je metabolizam u jetri skroman (15). Produkuje PV i APTV, ali varijabilno (16). Andeksanat alfa također je učinkovit u poništavanju edoksabana, ali još uvijek nema odobrenja za ovu indikaciju (19).

Tablica 2. prikazuje farmakološku usporedbu četiri direktna oralna antikoagulansa: dabigatrana, rivaroksabana, apiksabana i edoksabana. Za svaki lijek navedeni su podaci o: maksimalnoj koncentraciji lijeka u plazmi (C<sub>max</sub>), poluvijeku života (t<sub>1/2</sub>), bioraspoloživosti, udjelu renalne eliminacije, interakcijama s drugim tvarima te preporučenom načinu doziranja. Ovi podaci pružaju informacije o farmakokinetičkim karakteristikama i načinu primjene svakog od navedenih DOAK-a.

## Indikacije za primjenu DOAK-a

Indikacije za primjenu svih DOAK-a gotovo su identične. Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban odobreni su za smanjenje rizika od moždanog udara i embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, profilaksu duboke venske tromboze (DVT), liječenje i sekundarnu profilaksu DVT-a i plućne embolije (PE) u Europi i SAD-u. Uz iznimku edoksabana, indicirani su i za prevenciju venske tromboembolije (VTE) kod bolesnika koji imaju operaciju zamjene

koljena ili kuka. Rivaroksaban je također nedavno odobren u Europi za sekundarnu prevenciju akutnoga koronarnog sindroma. Rivaroksaban primijenjen s acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili s ASK i klopidogrelom, indiciran je za prevenciju aterotrombotičkih događaja u odraslih bolesnika s povišenim srčanim biomarkerima nakon akutnoga koronarnog sindroma. Ova indikacija nije registrirana u SAD-u (16).

## Usporedba DOAK-a s heparinom i varfarinom

Pri odabiru antikoagulantnih lijekova neki od važnih čimbenika su cijena, dostupnost antidota, način primjene, sigurnost i učinkovitost, te njihove terapijske indikacije i kontraindikacije. U tablici 3. prikazana je usporedba heparina i antagonista vitamina K s DOAK-ima prema mehanizmu djelovanja, načinu primjene, indikacijama i kontraindikacijama, te postojanjem antidota. Heparini i varfarin puno su jeftiniji od DOAK-a. Protamin neutralizira heparine, a vitamin K i koncentracije protrombinskoga kompleksa su antidoti za VKA-e. S druge strane, antidoti za direktne oralne inhibitore su vrlo skupi i nisu svugdje dostupni. Dok su varfarin i direktni oralni inhibitori oralni lijekovi, heparini se koriste intravenozno ili supkutano (LMWH i ULMWH). Postoje stanja pri kojima se uporaba heparina ili VKA-a preferira nad DOAK-ima (3). Direktni oralni inhibitori ne koriste se kod bolesnika s mehaničkim valvulama. Istraživanje koje je uspoređivalo dabigatran s varfarinom kod te skupine bolesnika pokazalo je da je primjena dabigatrana bila povezana s povećanim stopama tromboembolijskih komplikacija i komplikacija krvarenja, u usporedbi s varfarinom. Zbog toga

TABLICA 3. Usporedba glavnih grupa antikoagulantnih lijekova

	HEPARINI	ANTAGONISTI VITAMINA K	DOAK-I
<b>Mehanizam djelovanja</b>	pojačavanje učinka antitrombina	inhibicija sinteze koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K	inhibicija faktora Xa ili trombina
<b>Način primjene</b>	parenteralno (intravenozno/supkutano)	oralno	oralno
<b>Indikacije</b>	liječenje i prevencija DVT, PE prevencija zgrušavanja tijekom hemodijalize	prevencija i liječenje DVT, PE bolesnici s FA bolesnici s mehaničkim valvulama	prevencija i liječenje DVT, PE bolesnici s FA prevencija VTE kod bolesnika koji imaju operaciju zamjene koljena ili kuka
<b>Kontraindikacije</b>	teška trombocitopenija anamneza HIT-a aktivno krvarenje	trudnoća aktivno krvarenje maligna hipertenzija	trudnoća mehaničke valvule antifosfolipidni sindrom teško oštećenje jetre i bubrega aktivno krvarenje
<b>Antidot</b>	protamin	vitamin K	andeksanat alfa (rivaroksaban i apiksaban) i idarucizumab (dabigatran)

DVT – duboka venska tromboza, PE – plućna embolija, FA – fibrilacija atrija, HIT – heparinom inducirana trombocitopenija

se VKA-i poput varfarina koriste kod te skupine bolesnika (23). Kao i VKA-i, direktni oralni inhibitori prolaze posteljicu te tako mogu negativno utjecati na fetus. Zbog toga se u trudnoći koriste heparini. LMWH se preporučuju trudnicama zato što se mogu supkutano davati jednom ili dva puta dnevno. Primjena LMWH-a dva puta dnevno uravnotežuje vrhove i padove razina LMWH-a u plazmi (3). VKA-i su antikoagulanti izbora kod bolesnika s trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom. Istraživanje koje je uspoređivalo varfarin s rivaroksabanom je pokazalo da je primjena rivaroksabana u visokorizičnih bolesnika s antifosfolipidnim sindromom bila povezana s povećanom stopom tromboembolijskih događaja u usporedbi s varfarinom (24). Svi direktni oralni inhibitori izlučuju se putem bubrega, stoga postoji rizik od akumulacije lijeka i krvarenja kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Svi oni imaju različite preporuke za uporabu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, uz smanjenje doze kod oštećenja bubrega. Metabolizam VKA-a nije pod velikim utjecajem klirensa kreatinina te je doziranje VKA moguće prema INR-u, zato su oni bolja opcija kod bolesnika s oštećenjem bubrega (1). Direktni oralni inhibitori su također kontraindicirani u bolesnika s teškom bolešću jetre. Gastrointestinalno krvarenje je češće kod dabigatrana i rivaroksabana nego kod varfarina, osobito u bolesnika starijih od 75 godina. No na temelju rezultata istraživanja, koji su pokazali niže stope gastrointestinalnoga krvarenja s apiksabanom nego s VKA-ima u bolesnika s fibrilacijom atrijske, apiksaban bi mogao biti bolji izbor od dabigatrana ili rivaroksabana za bolesnike s nedavnom poviješću gastrointestinalnoga krvarenja (25). S druge strane, prednosti direktnih oralnih inhibitora u usporedbi s VKA-ima uključuju manje zahtjeva za praćenjem učinka antikoagulantnog liječenja, neposredniji početak i završetak djelovanja lijeka i manje interakcija s drugim lijekovima i hranom (16). U randomiziranim kliničkim ispitivanjima koja su

uključivala više od 100 000 bolesnika, direktni oralni inhibitori pokazali su se barem jednako učinkovitim kao VKA-i za prevenciju moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske (FA) i za liječenje VTE, ali su bili povezani s manjim rizikom od krvarenja, posebno manjim rizikom od intrakranijskoga krvarenja. S obzirom na njihovu sličnu učinkovitost, veću sigurnost i praktičnost u usporedbi s VKA-ima, direktnim oralnim inhibitorima sada se daje prednost u odnosu na VKA-e za indikacije FA i VTE u novijim smjernicama (26).

## Zaključak

Antikoagulansi su važni lijekovi u prevenciji i liječenju različitih tromboembolijskih bolesti. Tijekom godina razvoj antikoagulacijskih lijekova dosegao je značajne prekretnice, s direktnim oralnim antikoagulantima kao predvodnicama u terapiji. Direktni oralni antikoagulansi predstavljaju revolucionaran napredak u antikoagulacijskoj terapiji nudeći prednosti poput praktičnosti, predvidljivosti odgovora na terapiju te smanjenja potrebe za redovitim laboratorijskim testiranjem. Njihova učinkovitost u prevenciji tromboembolijskih događaja, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i prevenciju moždanog udara kod atrijske fibrilacije, pokazuje širok spektar primjena u kliničkoj praksi. Unatoč napretku važno je imati na umu i potencijalne izazove povezane s antikoagulacijskom terapijom, poput rizika od krvarenja i interakcija lijekova. Stoga je važno individualizirati terapiju prema potrebama svakog bolesnika uz pažljivo praćenje i prilagodbu. Budućnost antikoagulacijske terapije obilježena je kontinuiranim istraživanjem novih agenasa i terapijskih pristupa s ciljem poboljšanja sigurnosti i učinkovitosti liječenja. Suradnjom znanstvene zajednice, kliničara i farmaceutskih kompanija moguće je daljnje unaprjeđenje antikoagulacijske terapije i poboljšanje zdravstvenih ishoda za bolesnike diljem svijeta.



## LITERATURA

- Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 May;19(5):333-352. doi: 10.1038/s41573-020-0061-0.
- Fanola CL. Current and emerging strategies in the management of venous thromboembolism: benefit-risk assessment of dabigatran. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 May 27;11:271-82. doi: 10.2147/VHRM.S62595.
- Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016 Jun 1;21(7):1372-92. doi: 10.2741/4462.
- Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2864-2872. doi: 10.1182/blood-2016-11-709873.
- Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):15-31. doi: 10.1007/s11239-015-1314-3. Erratum in: *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Aug;42(2):296-311.
- Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells.* 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214.
- Van De Car DA, Rao SV, Ohman EM. Bivalirudin: a review of the pharmacology and clinical application. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Dec;8(12):1673-81. doi: 10.1586/erc.10.158.
- Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects - UpToDate [Internet]. [citirano 28. 2. 2024.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects/print>
- Weitz JI. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2011 Jan;127 Suppl 2:S5-S12. doi: 10.1016/S0049-3848(10)70147-X.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A i sur; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1877.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M i sur. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27. doi: 10.1160/TH09-11-0758.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA i sur. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000.
- 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. doi: 10.2174/1389200218666170518165443.
- 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 Sep 10;72(13):1739-53. doi: 10.2165/11635730-000000000-00000.
- Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, Hulot JS. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015 Feb;29(1):10-20. doi: 10.1111/fcp.12091.
- Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J (Basel).* 2016 Mar 11;4(1):5. doi: 10.3390/dj4010005.
- Heo YA. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs.* 2018 Jul;78(10):1049-1055. doi: 10.1007/s40265-018-0940-4. Erratum in: *Drugs.* 2018 Aug;78(12):1285. P
- Ondexxya | European Medicines Agency [Internet]. [citirano 6. 4. 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya>
- Beyer-Westendorf J, Köhler C. Direct Oral Anticoagulants: Laboratory Challenges and Antidotes. *Hamostaseologie.* 2023 Feb;43(1):37-43. doi: 10.1055/a-1987-3559.

20. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG i sur. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009 Jan;37(1):74-81. doi: 10.1124/dmd.108.023143.
21. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Aug;27(8):2049-2058. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.004.
22. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs.* 2014 Jul;74(11):1209-31. doi: 10.1007/s40265-014-0261-1. Erratum in: *Drugs.* 2014 Aug;74(12):1455.
23. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kaptejin AP, Mack MJ i sur; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300615.
24. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A i sur. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018 Sep 27;132(13):1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333.
25. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M i sur; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
26. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H i sur. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Erratum in: *Chest.* 2016 Oct;150(4):988.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

prof. dr. sc. Robert Likić  
KBC Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti  
Zavod za kliničku farmakologiju  
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: robert.likic@mef.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

10. ožujka 2024./March 10, 2024

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

29. travnja 2024./April 29, 2024

