

Antikoagulansi – napomene za kliničku praksu

Anticoagulants – A Guide for Clinical Practice

HRVOJE ROGULJIĆ

Zavod za bolesti srca i krvnih žila, KBC Osijek; Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet, Katedra za farmakologiju

SAŽETAK _____Oralni antikoagulansi (VKA i DOAK) su raznovrsna skupina lijekova različitih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava. Značajan učinak na učinkovitost i sigurnosni profil ove klase lijekova imaju karakteristike bolesnika kao što su dob, tjelesna masa, komorbiditeti (posebice bubrežna funkcija) te konkomitantna terapija. S obzirom na to da se radi o široko primjenjivanoj skupini lijekova koja nosi sa sobom rizik od krvarenja, moguće i fatalnih, u kliničkom radu česte su dvojbe o tipu i dozi odgovarajućeg antikoagulansa. Cilj je ovog rada prikazati najčešće kliničke nedoumice i probleme u liječenju bolesnika s oralnim antikoagulantima kao i odgovarajući odgovor na najčešću komplikaciju ove terapije – krvarenje.

KLJUČNE RIJEČI: oralni antikoagulansi, varfarin, DOAK, krvarenje

SUMMARY _____Oral anticoagulants (VKA and DOAC) are a diverse group of drugs with different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Patient characteristics such as age, weight, comorbidities (especially renal function) and concomitant therapy have a significant effect on the efficacy and safety profile of this class of drugs. Given that this is a widely used group of drugs that carries with it the risk of bleeding, possibly even fatal, in clinical work there are often doubts about the type and dose of the appropriate anticoagulant. The aim of this paper is to show the most common clinical doubts and problems in the treatment of patients with oral anticoagulants, as well as the appropriate response to the most common complication of this therapy - bleeding.

KEY WORDS: oral anticoagulants, warfarin, DOAC, bleeding



Uvod

Danas direktni oralni antikoagulansi (DOAK) predstavljaju široko primjenjivanu i poželjnu terapijsku opciju među peroralnim antikoagulantima s tendencijom rasta potrošnje i istiskivanja antagonista vitamina K (VKA) kod bolesnika koji nemaju apsolutnu indikaciju za terapiju s VKA (1). Vjerojatno bi DOAK skupina antikoagulansa bila danas još više prisutna u nas, međutim, u našoj zemlji bitan je financijski moment koji još uvijek ne dopušta u odgovarajućoj mjeri uvođenje ove vrste antikoagulansa te se bolesnici odlučuju za varfarin. S obzirom na starenje populacije, a time i porast potrošnje oralnih antikoagulansa, rastu i potencijalna pitanja te nedoumice vezane uz ordiniranje oralnih antikoagulansa u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Utjecaj komorbiditeta i karakteristike bolesnika na doziranje antikoagulansa _____

Pretilost

Zemlje razvijenog svijeta danas se suočavaju s epidemijom pretilosti koju Svjetska zdravstvena organizacija definira kao BMI > 30 kg/m². Debljina je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za nastanak fibrilacije atriya (FA) kao i za recidiv aritmije nakon ablacijskog liječenja. Korištenje fiksnih doza lijekova može rezultirati manjom izloženošću terapijskom

sredstvu kod pretilih bolesnika i povećanu izloženost kod bolesnika s niskom tjelesnom masom (BMI < 18,5 kg/m²) posljedično povećavajući rizik od krvarenja ili tromboembolije (2). Aktualne smjernice Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) preporučuju upotrebu standardnih doza DOAK-a kod bolesnika do 120 kg ili BMI do 40 kg/m² te izbjegavanje upotrebe DOAK-a u bolesnika s tjelesnom masom > 120 kg (BMI > 40 kg/m²) (3). Sukladno tome, navedene smjernice kod bolesnika s pretilošću drugog stupnja (BMI 40 – 49 kg/m²) kao antikoagulans izbora preporučuju varfarin. Ako se odlučimo za lijekove iz skupine DOAK-a, tada se može razmotriti upotreba apiksabana i rivaroksabana s obzirom na njihov povoljan farmakokinetički i farmakodinamički profil u liječenju pretilih bolesnika (bilo da se radi o FA ili venskoj tromboemboliji), dok uporaba dabigatrana i edoksabana zahtijeva dodatan oprez zbog nedovoljno podataka aktualnih studija i dosadašnjih kliničkih iskustava. Ako se kod skupine pretilih bolesnika primijeni DOAK, preporučuje se određivanje plazmatske koncentracije lijeka s obzirom na nedovoljno poznate farmakokinetičke procese. Za bolesnike s izrazitom pretilošću (BMI > 50 kg/m²) ne postoje relevantni podaci kliničkih studija o upotrebi DOAK-a, stoga se zasad preporučuje korištenje varfarina u toj skupini

bolesnika (2, 3). Niska tjelesna masa također može imati reperkusije na farmakokinetiku antikoagulantne terapije. Kod bolesnika s BMI između 17,5 kg/m² i 12,5 kg/m² potrebna je odgovarajuća redukcija doze apiksabana (2 x 2,5 mg ako je prisutan još jedan od preostala dva kriterija – dob > 80 godina ili serumski kreatinin > 133 mmol/L) i edoksabana (30 mg), dok se kod terapije s dabigatranom ili rivaroksabanom preporučuje dodatan oprez uz određivanje plazmatske koncentracije lijeka. Nadalje, i kod bolesnika izrazito niske tjelesne mase (< 35 kg) preferabilni antikoagulans je varfarin, dok primjena nekog od DOAK-a zahtijeva poseban oprez (4, 5).

Dob

Starenje značajno povećava incidenciju fibrilacije atrijske s prevalencijom većom od 10 % u osoba starijih od 80 godina, što znači i veliku učestalost uzimanja oralnih antikoagulanasa u toj populaciji (6). Treba napomenuti da je od 31 % do 43 % bolesnika u fazi III registracijskih studija DOAK-a bilo staro, što je dokaz kako dob ne predstavlja ograničavajući čimbenik za uvođenje DOAK-a u terapiju (7). Bez obzira na općenito povećan rizik krvarenja u starijih bolesnika (dob je sastavnica HAS-BLED alata procjene rizika krvarenja), upotreba oralnih antikoagulanasa nedvojbeno donosi benefite, prije svega štiteći bolesnike od ishemijskoga moždanog udara s nedvojbenom preferencijom upotrebe DOAK-a u usporedbi s VKA. Također, poželjno je uvesti inhibitor protonske pumpe svim bolesnicima na antikoagulantnoj terapiji koji su stariji od 75 godina kako bi se smanjio rizik od krvarenja. Prema smjernicama, od svih dostupnih DOAK-a jedino dabigatran zahtijeva redukciju doze s obzirom na dob – 2 x 110 mg kod bolesnika starijih od 80 godina, dok se preostali DOAK-i primjenjuju u standardnim dozama (6).

Bubrežna funkcija

Najčešći razlog za redukciju doze DOAK-a u svakodnevnoj praksi jest bubrežna insuficijencija. Naime, metabolizam, odnosno ekskrecija DOAK-a, uvelike ovisi o funkciji bubrega, od 27 % za apiksaban do čak 80 % za dabigatran (8). Nadalje, bolesnici s blažim bubrežnim oštećenjem imaju povećan rizik od ishemijskog događaja, dok oni sa značajnim bubrežnim zatajenjem (eGFR < 30 ml/min) imaju povećan rizik od krvarenja uslijed trombocitne disfunkcije. Uzimajući to u obzir, liječenje fibrilacije atrijske kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću često predstavlja veliki klinički izazov. S obzirom na farmakokinetiku DOAK-a, prije uvođenja u terapiju svakako treba procijeniti bubrežnu funkciju. Ako se kod bolesnika razvije neko od akutnih stanja koje može narušiti funkciju bubrega (infekcija, dehidracija, akutno srčano popuštanje, konkomitantna upotreba nefrotoksičnih lijekova), nužne su češće kontrole kreatinina. Kod upotrebe DOAK-a u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR od 30 do 50 ml/min) potrebno je razmotri-

ti eventualnu korekciju doze svakog od dostupnih DOAK-a ovisno o njegovu metabolizmu (9). Tako se u ovih bolesnika može koristiti dabigatran 2 x 150 mg ili 2 x 110 mg ovisno o kliničkim karakteristikama bolesnika (reducirana doza kod visokog rizika od krvarenja), apiksaban 5 mg ili reducirana doza 2 x 2,5 mg ako su ispunjena najmanje dva od tri kriterija: dob > 80 godina, tjelesna težina < 60 kg, kreatinin > 133 mmol/L. Doza rivaroksabana mora se smanjiti na 15 mg i edoksabana na 30 mg ako je eGFR između 15 i 49 ml/min. Ako je klirens kreatinina između 15 i 29 ml/min, svakako se primjenjuju reducirane doze, apiksaban 2 x 2,5 mg, edoksaban 30 mg te rivaroksaban 15 mg, dok je upotreba dabigatrana kod ovih bolesnika kontraindicirana. Kod bolesnika s eGFR < 15 ml/min ili onih na dijalizi ne preporučuje se upotreba DOAK-a već samo varfarin (8, 9).

Maligna bolest

Bolesnici s malignim bolestima općenito su izloženi povećanu riziku tromboembolijskog incidenta (arterijskog i venskog) te su i stope krvarenja veće u toj populaciji bolesnika (10). Antikoagulantno liječenje kod ovih bolesnika ne komplicira samo osnovna (maligna) bolest već često i udruženi komorbiditeti i komplikacije kao što su: mučnina, povraćanje, kaheksija, trombocitopenija, konkomitantna upotreba kemoterapije itd. (10, 11). Vodeće smjernice trenutno daju prednost korištenju DOAK-a u usporedbi s VKA/niskomolekularni heparin (LMWH) u bolesnika s malignom bolešću kako u prevenciji tako i u liječenju venskog tromboembolizma ako nema kontraindikacije za tu terapijsku opciju (visok rizik od krvarenja, značajne interakcije lijek-lijek, bubrežna insuficijencija). Ipak, u slučaju aktivne maligne bolesti (pacijenti koji primaju onkološku terapiju, dijagnoza maligne bolesti < 6 mjeseci, progresivna i proširena maligna bolest) i visokog rizika krvarenja treba razmotriti parenteralnu antikoagulantnu terapiju s LMWH (12).

Antikoagulantna terapija tijekom kirurškog zahvata/ablacije/kardioverzije

Poznato je kako bolesnici na oralnim antikoagulantima imaju 25 % vjerojatnosti potrebe za nekim od kirurških zahvata tijekom perioda od dvije godine (13). Ovisno o potencijalnom riziku od krvarenja, smjernice Europskoga kardiološkog društva klasificiraju elektivne kirurške intervencije u nekoliko kategorija. Tako se razlikuju tri skupine zahvata: minimalnog, niskog i visokog rizika krvarenja (tablica 1.) (9). Naravno, rizik krvarenja je velik ako ne postoji mogućnost manualne kompresije. Dok invazivne kirurške intervencije zahtijevaju privremeni prekid DOAK-a, mnogi manje invazivni postupci nose relativno nizak rizik od krvarenja i mogu se izvesti uz minimalni prekid ili čak neprekinutu terapiju DOAK-om. Osim tipa zahvata i stupnja hitnosti, u obzir treba uzeti i karakteristike bolesnika kao što su dob, komorbi-

TABLICA 1. Klasifikacija elektivnih zahvata prema riziku od krvarenja

MINIMALNI RIZIK	UMJERENI RIZIK	VISOK RIZIK
<ul style="list-style-type: none"> • ekstrakcija zubi (1 do 3 zuba), parodontalni zahvati, incizija apscesa • operacija katarakte/glaukoma • endoskopski zahvati (bez biopsije) • mali kirurški zahvati, npr. incizija apscesa, ekscizija nevusa • implantacija pacemakera/ICD-a • rutinske elektivne koronarne intervencije • intramuskularna injekcija 	<ul style="list-style-type: none"> • kompleksni dentalni zahvati • endoskopija s biopsijom • manji ortopedski zahvati (artroskopije) 	<ul style="list-style-type: none"> • kardiokirurški zahvati • neurokirurški zahvati • kompleksne invazivne kardiološke intervencije • kompleksne endoskopije • operativni zahvati toraksa i abdomena • zahvati na kralježnici • urološki zahvati/biopsije • ESWL • veliki ortopedski zahvati

ESWL – engl. *extracorporeal shock wave lithotripsy*, ICD – engl. *implantable cardioverter defibrillator*

diteti, istodobnu primjenu drugih lijekova, povijest komplikacija krvarenja te funkciju bubrega kako bi se odredilo kada prekinuti i ponovno uvesti DOAK. Procjena bubrežne funkcije (e-GFR ili *estimated glomerular filtration rate*) izračunava se prema Cockcroft-Gaultovoj formuli (koristi se u studijama s DOAK-ima). Za muškarce formula je $(140 - \text{dob}) \times (\text{težina u kg}) / (72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)})$, a za žene se ovaj rezultat množi s faktorom 0,85.

U slučajevima kada je potreban hitan operativni zahvat i postoji visok rizik od krvarenja, DOAK treba odmah prekinuti (2, 9). U tim slučajevima uz određivanje bubrežne funkcije svakako je korisno procijeniti učinak aktualnog antikoagulansa prije operativnog zahvata. Testovi koagulacije kao što su protrombinsko vrijeme (PV) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) ne daju nam uvid u trenutnu razinu antikoagulantnog učinka pojedinog DOAK-a, iako normalan aPTV govori u prilog isključivanja relevantnoga antikoagulantnog učinka dabigatrana. Kod bolesnika na rivaroksabanu može se odrediti neoplastinski PV koji je produljen u slučaju prisutnoga antikoagulantnog učinka. Nadalje, u slučajevima kada je indicirano mjerenje razine apiksabana, edoksabana ili rivaroksabana može se učiniti kalibrirani kvantitativni anti-Xa test kojim se mjeri plazmatska koncentracija anti-Xa antikoagulansa, no ne i intenzitet ostvarenoga antikoagulantnog učinka lijeka (14). Iako su anti-Xa testovi dostupni u određenim laboratorijima, još uvijek nisu u rutinskoj upotrebi. Ako je moguće, idealno je zahvat odgoditi najmanje 12 sati od zadnje doze DOAK-a, a svakako treba imati na umu da je antikoagulantni učinak najizraženiji od 2 do 4 sata od uzimanja posljednje doze DOAK-a (9). Ako se zahvat ne može odgoditi, tada treba razmotriti reverziju antikoagulantnog učinka nekim od antidota (detaljno opisano pod Zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih antikoagulansima).

Za zahvate s minimalnim rizikom krvarenja nije potrebno prekidati VKA (dovoljno je da je INR u terapijskom rasponu) ili DOAK, odnosno potrebno ih je planirati uz minimalne razine DOAK-a u plazmi od 12 do 24 sata nakon uzimanja

zadnje doze. Ako je ipak indicirano ukidanje terapije DOAK-om (zahvati umjerenog i visokog rizika), vremenski interval prekidanja terapije ovisi o karakteristikama bolesnika (dob i bubrežna funkcija) i vrsti antikoagulansa. Kod bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom i niskim rizikom krvarenja Xa inhibitore i dabigatran treba ukinuti 24 sata prije planiranog zahvata, dok u slučaju zahvata visokog rizika krvarenja terapiju DOAK-om treba prekinuti 96 (dabigatran i apiksaban) i 48 sati (rivaroksaban i edoksaban) prije planiranog zahvata. U slučaju da bolesnik uzima varfarin i vrijednost INR-a je u terapijskoj širini, varfarin je potrebno isključiti 5 do 7 dana prije planiranog zahvata. Kod zahvata s odgođenim uvođenjem DOAK-a/VKA i visokim rizikom tromboembolije treba razmotriti premoštenje antikoagulantnog učinka s niskomolekularnim heparinom.

Nastavak terapije DOAK-om ovisi o uspjehu hemostaze. U slučaju neposredne i potpune hemostaze neposredno nakon zahvata minimalnog rizika krvarenja terapija antikoagulansima može se nastaviti za 6 do 8 sati. Kod operativnih zahvata niskog rizika krvarenja antikoagulantna terapija obično se uvodi 24 sata od zahvata, dok se za operativne postupke visokog rizika uvođenje antikoagulantne terapije odgađa do 48 ili 72 sata. Kod bolesnika s nepovoljnom farmakokinetikom (stariji bolesnici, bolesnici s bubrežnom insuficijencijom) prekid antikoagulantne terapije treba biti duži od 72 sata.

Ablacijsko liječenje fibrilacije atrijske je procedura visokog rizika od embolijskog incidenta, ali i krvarenja (tamponada perikarda, krvarenje na mjestu punkcije u preponi) te se provodi uz neprekidanje antikoagulantne terapije (6). Kod bolesnika na antagonistu vitamina K dovoljno je postići INR između 2,0 i 2,5, dok kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban i edoksaban zadnja se doza uzima noć prije zahvata, a oni na apiksabanu i dabigatranu uzet će antikoagulans i jutro prije zahvata. Ako je postignuta potpuna hemostaza, nastavak antikoagulantne terapije moguć je već 3 do 5 sati nakon ablacijske procedure. Također, antikoagulantna je terapija indicirana kod svih bolesnika nakon ablacije fibri-

lacije atrijske bez obzira na CHA₂DS₂-VASc rezultat tijekom 2 mjeseca od ablacijskog zahvata, a nakon toga ovisno o navedenom alatu procjene embolijskog rizika.

Kada se planira elektrokardioverzija fibrilacije atrijske, neophodno je prije utvrditi anamnezu trajanja fibrilacije atrijske kao i podatke o dužini uzimanja antikoagulanasa. Kod fibrilacije atrijske trajanja kraćeg od 48 sati električna ili medikamentozna kardioverzija može se provesti bez isključivanja postojanja tromba u aurikuli lijevog atrijske, odnosno bez potrebe za prethodnim uzimanjem antikoagulanasa tijekom barem 3 tjedna. Kod FA u trajanju dužem od 48 sati, a kod kojih je indicirana kardioverzija, neophodno je uvesti anti-koagulantnu terapiju bar 3 tjedna prije planiranog zahvata ili prethodno ultrazvučno isključiti postojanje tromba u aurikuli lijevog atrijske neposredno prije zahvata (9, 15).

Promjena između skupina antikoagulanasa

Nisu rijetke kliničke situacije kada postoji potreba prevođenja bolesnika s terapije antagonistima vitamina K na DOAK ili obrnuto. U tim je slučajevima od iznimne važnosti uzeti u obzir različita farmakokinetička i farmakodinamička svojstva među različitim skupinama antikoagulanasa osiguravajući adekvatan nastavak anti-koagulantne terapije uz istodobnu redukciju rizika od krvarenja.

Prevođenje s VKA u DOAK. Prema važećim smjernicama u slučajevima kada je INR < 2,0, može se odmah u terapiju uvesti DOAK, dok pri vrijednosti INR-a između 2,0 i 2,5 DOAK se može primijeniti odmah ili odgoditi za sljedeći dan. Ako bolesnik ima vrijednost INR-a iznad 2,5, preporučljivo je uzeti u obzir vrijeme potrebno za snižavanje INR-a do vrijednosti praga uzimajući u obzir poluvrijeme od 8 do 24 sata za acenokumarol, od 36 do 48 sati za varfarin i šest dana za fenpropakumon. U ovim situacijama preporučuje se još jedno određivanje INR-a prije primjene DOAK-a (tablica 2.) (9, 16).

Prevođenje s DOAK-a u VKA. Zbog sporog vremena za postizanje terapijskog raspona antagonista vitamina K od 5 do 10

dana preporučuje se istovremena primjena DOAK-a i VKA-a do postizanja terapijskih vrijednosti INR-a. Naime, budući da DOAK-i mogu utjecati na INR, trebalo bi tijekom narednih mjesec dana pomnije pratiti vrijednosti INR-a nakon povlačenja DOAK-a iz terapije, a posebice prva 2 do 3 dana od isključenja (tablica 2.).

Zamjena DOAK-a. S obzirom na slična farmakokinetička svojstva alternativni DOAK treba se primijeniti kada se očekuje sljedeća doza prvotno propisanog DOAK-a. Eventualno taj se interval može produžiti u slučajevima očekivano poremećenog metabolizma DOAK-a kao što je oštećenje bubrižne funkcije. Isto vrijedi i za prevođenje bolesnika s parenteralnog antikoagulanasa (niskomolekularni heparin) kada DOAK uvodimo u vrijeme sljedeće planirane doze LMWH-a (2, 9, 16).

Zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih antikoagulanima

Krvarenje je uvjerljivo najčešća nuspojava anti-koagulantne terapije te ovisno o opsežnosti može završiti fatalnim ishodom posebice ako se radi o intrakranijskom krvarenju. Dosašnje studije nedvojbeno su pokazale da su DOAK-i skupina antikoagulanasa koja uzrokuju manje intrakranijskih i manje za život opasnih krvarenja od varfarina. Također, bolesnici koji dožive veliko (osobito ekstrakranijsko) krvarenje pod DOAK-om imaju povoljniji ishod nego bolesnici s krvarenjem koji su liječeni s VKA (17). S obzirom na to da sve više bolesnika prima DOAK-e, povećava se apsolutni broj krvarenja povezanih s tom terapijskom opcijom.

Inicijalni pristup krvarenju povezanog s oralnim antikoagulanima jednak je kod svih bolesnika i uključuje opće hemostatske mjere (lokalnu kompresiju, kiruršku obradu, nadoknadu volumena i trombocita). Povoljna farmakokinetička karakteristika DOAK-a jest kratak poluzivot, stoga je kod velikog broja krvarenja dovoljan konzervativan pristup. Prije svega, DOAK treba izostaviti iz terapije, a količinu antikoagulanasa u plazmi treba procijeniti uzimajući u obzir dozu i vrijeme zadnjeg uzimanja, dob bolesnika, bubrižnu

TABLICA 2. Promjena između antikoagulanasa

VKA → DOAK
INR < 2: odmah uvesti DOAK
INR 2 – 2,5: odmah ili sutradan uvesti DOAK
INR 2,5 – 3: kontrolirati INR za 1 do 3 dana
INR > 3: odgoditi uvođenje DOAK-a

DOAK → VKA
nastavi DOAK (edoksaban ½ doze) + uvesti VKA ↓ kontrola INR-a nakon 3 do 5 dana (prije uzimanja DOAK-a)
INR < 2: nastaviti DOAK uz kontrolu INR-a nakon 1 do 3 dana
INR > 2: kontrola INR-a nakon 1 dana i prekid DOAK-a
*kontrola INR-a tijekom mjesec dana

VKA – antagonisti vitamina K, DOAK – direktni oralni antikoagulansi, INR – *International Normalized Ratio*

i jetrenu funkciju, uz razmatranje ostalih lijekova i komorbiditeta, kako bi se utvrdio potencijal krvarenja. Nadalje, rutinski testovi koagulacije i testovi koji specifično mjere razine DOAK-a u plazmi važni su dodaci u procjeni krvarenja povezanog s DOAK-om. Uredne vrijednosti aPTV-a zgrušavanja (za dabigatran) ili aktivnost anti-Xa (za one liječene inhibitorima FXa) isključuju relevantne razine dotičnih antikoagulansa u serumu (18).

Ako se općim mjerama ne postiže odgovarajuća hemostaza ili se radi o životno ugrožavajućim krvarenjima (hemoragični šok, intrakranijalno krvarenje itd.), tada treba provesti reverziju učinka antikoagulantnog lijeka. Primjena specifičnog liječenja (antidota) ovisi o težini krvarenja i prije svega tipu antikoagulansa. Za reverziju antikoagulantnog učinka VKA na raspolaganju imamo oralne i parenteralne pripravke vitamina K. Za bolesnike na DOAK-u trenutno su odobrena dva specifična lijeka za poništavanje farmakodinamskog učinka DOAK-a: idarucizumab je odobren za poništavanje učinka izravnog inhibitora trombina – dabigatran, a andeksanet alfa je odobren za neutraliziranje učinka izravnog FXa inhibitora: apiksabana i rivaroksabana (19). Trenutno ne postoji specifičan antidot za ostale FXa inhibitore edoksaban i betriksaban. Kod opsežnih krvarenja ili

u slučaju nedostupnosti specifičnog antidota može se primijeniti koncentrat protrombinskoga kompleksa (PCC) (2). PCC sadrži visoko koncentrirane faktore koagulacije (II, VII, IX i X) koji su prije svega namijenjeni za pomoć u nadoknadi deficita faktora koagulacije kod bolesnika na varfarinu i oboljelih od hemofilije. Također, ako je od uzimanja zadnje doze DOAK-a prošlo manje od 4 sata, može se razmotriti i uzimanje aktivnog ugljena (8).

Zaključak

Unazad zadnjih 10-ak godina DOAK-i su se etablirali kao poželjan oblik peroralne antikoagulantne terapije kako u prevenciji tako i u liječenju tromboembolijskih incidenata. U ovom radu izdvojeni su najvažniji čimbenici koji imaju utjecaj na učinak i sigurnosni profil danas dostupnih oblika peroralnih antikoagulansa. Kod propisivanja antikoagulansa trebalo bi u obzir uzeti spoznaje dosadašnjih studija, karakteristike, ali također i preferencije pojedinog bolesnika u izboru terapije. Daljnji razvoj kao i nove kliničke spoznaje sigurno će dovesti do širenja indikacije za DOAK-e koji će učvrstiti svoje mjesto kao temeljna opcija peroralne antikoagulantne terapije.

LITERATURA

- 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.
- Lucà F, Oliva F, Abrignani MG, Di Fusco SA, Parrini I, Canale ML i sur. Management of Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants in Clinical Practice and Challenging Scenarios. *J Clin Med.* 2023 Sep 13;12(18):5955. doi: 10.3390/jcm12185955.
- Zhao Y, Guo M, Li D, Xu W, Pan C, He C, Cui X. Pharmacokinetics and Dosing Regimens of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: An Updated Literature Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023 Jan-Dec;29:10760296231153638. doi: 10.1177/10760296231153638.
- Carbone A, Bottino R, D'Andrea A, Russo V. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Special Populations: Beyond the Clinical Trials. *Biomedicines.* 2023 Jan 4;11(1):131. doi: 10.3390/biomedicines11010131.
- Talerico R, Pola R, Klok FA, Huisman MV. Direct-Acting Oral Anticoagulants in patients at extremes of body weight: a review of pharmacological considerations and clinical implications. *TH Open.* 2024 Jan 8;8(1):e31-e41. doi: 10.1055/s-0043-1776989.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C i sur; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016 Jun;14(6):1308-13. doi: 10.1111/jth.13323.
- Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559.

9. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG i sur; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eurpace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Eurpace*. 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/euab157.
10. Wumaier K, Li W, Cui J. New Oral Anticoagulants Open New Horizons for Cancer Patients with Venous Thromboembolism. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Aug 3;16:2497-2507. doi: 10.2147/DDDT.S373726.
11. Górnicki T, Bułdyś K, Zielińska D, Chabowski M. Direct-Acting Oral Anticoagulant Therapy in Cancer Patients-A Review. *Cancers (Basel)*. 2023 May 10;15(10):2697. doi: 10.3390/cancers15102697.
12. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J i sur; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 May 7;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/ehad196.
13. Akagi Y, Iketaki A, Nakamura R, Yamamura S, Endo M, Morikawa K i sur. Association between Cerebral Infarction Risk and Medication Adherence in Atrial Fibrillation Patients Taking Direct Oral Anticoagulants. *Healthcare (Basel)*. 2021 Oct 1;9(10):1313. doi: 10.3390/healthcare9101313.
14. 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.
15. Lucà F, Giubilato S, Di Fusco SA, Piccioni L, Rao CM, Iorio A i sur. Anticoagulation in Atrial Fibrillation Cardioversion: What Is Crucial to Take into Account. *J Clin Med*. 2021 Jul 21;10(15):3212. doi: 10.3390/jcm10153212.
16. Abdelnabi M, Benjanuwattra J, Okasha O, Almaghraby A, Saleh Y, Gerges F. Switching from warfarin to direct-acting oral anticoagulants: it is time to move forward! *Egypt Heart J*. 2022 Mar 28;74(1):18. doi: 10.1186/s43044-022-00259-9.
17. Ge J, Han W, Ma C, Maduray K, Chen T, Zhong J. Efficacy and Safety of NOACs Compared With VKAs for Patients With Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A System Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022 Jan-Dec;28:10760296221145168. doi: 10.1177/10760296221145168.
18. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW i sur. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4;76(5):594-622. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.053. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 1;77(21):2760. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.020.
19. White K, Faruqi U, Cohen AAT. New agents for DOAC reversal: a practical management review. *Br J Cardiol*. 2022 Jan 12;29(1):1. doi: 10.5837/bjc.2022.001.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Hrvoje Roguljić, dr. med.
Zavod za bolesti srca i krvnih žila, KBC Osijek
J. Huttlera 4, 31 000 Osijek
e-mail: hrvoje.roguljic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

17. lipnja 2024./June 17, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

28. lipnja 2024./June 28, 2024

