

# Farmalološke karakteristike direktnih oralnih antikoagulansa i njihovih antidota

---

**Puhar, Mirna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:210360>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Mirna Puhar

**Farmakološke karakteristike direktnih oralnih  
antikoagulansa i njihovih antidota**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnim savjetima, uloženom trudu, vremenu i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na ljubavi, strpljenju, motivaciji i pruženoj podršci tijekom cijelog studiranja.*

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 1.1. Hemostaza i koagulacijska kaskada.....                                     | 1  |
| 1.2. Općenito o tromboembolijama.....   | 5  |
| 1.2.1. Arterijska tromboembolija.....   | 5  |
| 1.2.2. Venska tromboembolija.....   | 6  |
| 1.2.3. Fibrilacija atriya.....  | 7  |
| 1.3. Liječenje tromboembolija.....  | 7  |
| 1.3.1. Klasifikacija antitrombotika.....  | 8  |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME.....   | 11 |
| 3. MATERIJALI I METODE.....   | 12 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA.....  | 13 |
| 4.1. Tradicionalni i novi antikoagulansi.....                                   | 13 |
| 4.2. Farmakološke karakteristike direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK-a)..... | 14 |
| 4.2.1. Izravni inhibitori trombina (faktora IIa).....                           | 15 |
| 4.2.1.1. Dabigatran.....  | 15 |
| 4.2.1.2. Ksimelagatran.....   | 20 |
| 4.2.2. Inhibitori faktora Xa .....  | 21 |
| 4.2.2.1. Rivaroksaban.....  | 21 |
| 4.2.2.2. Apiksaban.....   | 25 |
| 4.2.2.3. Edoksaban.....   | 29 |
| 4.2.2.4. Betriksaban.....   | 32 |
| 4.3. Usporedba farmakoloških parametara direktnih oralnih antikoagulansa.....   | 34 |
| 4.4. Odabir prikladnog oralnog antikoagulansa.....                              | 37 |
| 5. ZAKLJUČCI.....   | 41 |
| 6. LITERATURA.....  | 43 |
| 7. SAŽETAK/SUMMARY.....   | 49 |
| 8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD                  |    |

## 1.UVOD

### 1.1. Hemostaza i koagulacijska kaskada

Pojam hemostaza odnosi se na fiziološki mehanizam zaustavljanja krvarenja. Postoji nekoliko načina postizanja hemostaze kad se krvna žila presiječe ili rastegne, a to su:

1. grč žile
2. stvaranje trombocitnog čepa
3. stvaranje ugruška koji nastaje zgrušavanjem krvi
4. konačno urastanje vezivnog tkiva u ugrušak što trajno zatvara otvor na žili.

Neposredno nakon ozljede dolazi do kontrakcije glatkog mišića u stijenci krvne žile, čime se smanjuje istjecanje krvi. Do kontrakcije dolazi zbog lokalnog miogenog spazma, lokalnih autokoidnih čimbenika iz oštećenoga tkiva i trombocita te živčanih refleksa koje izazivaju osjetni impulsi koji dolaze iz oštećene žile i okolnih tkiva (Guyton i Hall, 2017).

Trombociti imaju važnu ulogu pri kontrakciji manjih krvnih žila jer otpuštaju vazokonstriktor tromboksan  $A_2$ . Spazam žile može trajati i po više sati, a za to vrijeme dolazi do zgrušavanja krvi i trombociti začepljuju krvnu žilu. Prilikom kontakta s oštećenim endotelom trombociti mijenjaju oblik, bubre i dobivaju zrakaste izdanke. Trombociti pri tome otpuštaju velike količine adenzin-di-fosfata (ADP) koji zajedno s tromboksanom  $A_2$  aktivira i čini ljepljivijima susjedne trombocite. Dolazi do lijepljenja aktiviranih trombocita jednih na druge i stvaranja trombocitnog čepa koji se stvara radi zaustavljanja krvarenja ako je razdor u krvnoj žili malen. Uz trombocitni čep stvara se i krvni ugrušak ako je razdor u krvnoj žili veći. Ugrušak se nakon velike ozljede krvne žile stvara za 15 do 20 sekundi, a pri manjoj ozljedi za 1 do 2 minute. U stvaranju krvnog ugruška sudjeluje preko 50 tvari koje uključuju fiziološke koagulanse i antikoagulanse. Ravnoteža između koagulansa i antikoagulansa ključna je u održavanju normalnog protoka krvi. Zgrušavanje započinju aktivacijske tvari iz oštećene stijenke krvne žile, trombocita i krvnih proteina koje prijanjaju uz oštećenu stijenku krvne žile. Nakon 3 do 6 minuta ugrušak ispuni cijeli oštećeni dio žile, a nakon 20 minuta do jednog sata ugrušak se počinje stezati i još više zatvarati krvnu žilu, a pri tome važnu ulogu imaju trombociti (Guyton i Hall, 2017).

Zgrušavanje krvi je složen proces, a odvija se u tri glavne faze:

- 1) Stvaranje kompleksa aktiviranih tvari koji se zajednički zovu *aktivator protrombina*;
- 2) Pretvorba *protrombina* u *trombin* koju pospješuje *aktivator protrombina*;
- 3) Pretvorba *fibrinogena* u *fibrinske niti* djelovanjem *trombina* kao enzima, a potom fibrinske niti umrežuju trombocite, krvne stanice i plazmu, stvarajući *ugrušak* (Guyton i Hall, 2017).

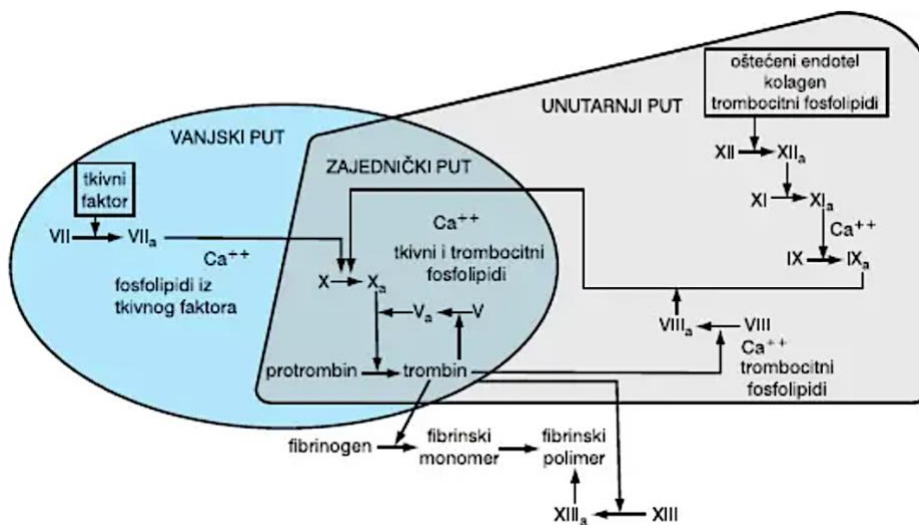
Dva su puta aktivacije koagulacijskog sustava, *vanjski i unutarnji put*. Dok *vanjski put* započinje aktivacijom faktora VII, *unutarnji put* započinje aktivacijom faktora XII (Slika 1).

U prvoj fazi se aktivira faktor X. Kao aktivator protrombina djeluje aktivirani faktor X skupa s faktorom V i tkivnim (iz *vanjskog mehanizma*), odnosno trombocitnim (iz *unutarnjeg mehanizma*) fosfolipidima. Da bi došlo do aktivacije faktora X *vanjskim mehanizmom*, važno je da na njega djeluju tkivni faktor III, koji se oslobađa iz ozlijeđenog vaskularnog endotela i faktor VII u prisutnosti tkivnih fosfolipida (Gamulin i sur., 2011).

Aktivacija faktora X *unutarnjim mehanizmom* složenija je i odvija se kaskadnim reakcijama. Na faktor X moraju djelovati aktivirani faktor IX, faktor VIII i trombocitni fosfolipidi (trombocitni faktor 3). Aktivirani faktor XI potiče aktivaciju faktora IX, a aktivirani faktor XII potiče aktivaciju faktora XI. U aktivaciji faktora XI i XII sudjeluju kininogen velike molekulske mase i kalikrein. Do aktivacije faktora XII dolazi dodiranjem s kolagenskim vlaknima ozlijeđene krvne žile (Gamulin i sur., 2011).

Druga faza zgrušavanja započinje pretvorbom protrombina u trombin djelovanjem aktivatora protrombina. U trećoj fazi dolazi do pretvorbe fibrinogena u fibrin. Nastankom trombina ubrzava se zgrušavanje krvi jer trombin aktivira i faktore V i VIII. Faktori koagulacije i njihovi sinonimi prikazani su u Tablici 1. Kalcijevi ioni također su neophodni u većini koraka procesa zgrušavanja krvi (Gamulin i sur., 2011).

Aktivacija unutarnjeg ili vanjskog puta pokreće zajednički put zgrušavanja koji dovodi do stvaranja fibrinskog ugruška. Zajednički put aktivacije započinje na razini faktora X gdje se sastaju unutarnji i vanjski put zgrušavanja (Slika 1) (Gamulin i sur., 2011).



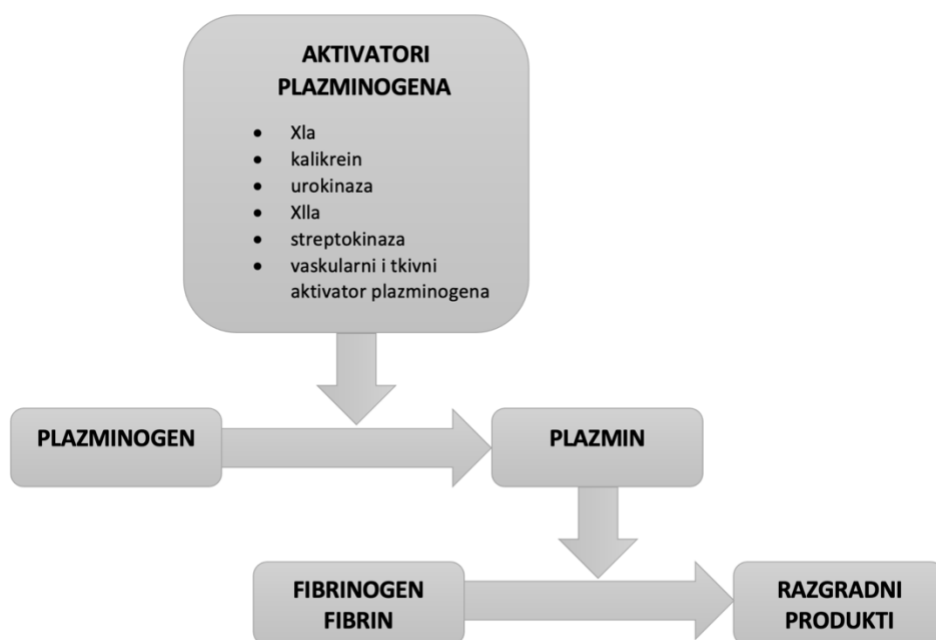
Slika 1. Mehanizam zgrušavanja krvi. Slovom „a“ označeni su aktivni oblici faktora zgrušavanja (prilagođeno prema Gamulin i sur., 2011)

Tablica 1. Faktori zgrušavanja i njihovi sinonimi (prilagođeno prema Guyton i Hall, 2017)

| Faktor zgrušavanja | Sinonimi  |
|--------------------|---|
| fibrinogen         | faktor I  |
| protrombin         | faktor II   |
| tkivni faktor      | faktor III; tkivni tromboplastin  |
| kalcij             | faktor IV   |
| faktor V           | proakcelerin; labilni faktor; Ac globulin (Ac-G)  |
| faktor VII         | serumski akcelerator pretvorbe protrombina (SPCA); prokonvertin; stabilni faktor          |
| faktor VIII        | antihemofiljski faktor (AHF); antihemofiljski globulin (AHG); antihemofiljski faktor A    |
| faktor IX          | komponenta plazmatskog tromboplastina (PTC); Christmasov faktor; antihemofiljski faktor B |
| faktor X           | Stuartov faktor; Stuart-Prorerov faktor   |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| faktor XI                         | preteča plazmatskog tromboplastina (PTA); antihemofiljski faktor C              |
| faktor XII                        | Hagemanov faktor  |
| faktor XIII                       | faktor stabilizacije fibrina  |
| prekalikrein                      | Fletcherov faktor   |
| kininogen velike molekularne mase | Fitzgeraldov faktor; HMWK (prema engl. <i>High molecular-weight kininogen</i> ) |
| trombociti                        |   |

Odgovor na ozljedu krve žile strogo je reguliran proces i omogućuje saniranje ozljede krvne žile bez stvaranja tromboze i nizvodne ishemije (Katzung i sur., 2011). Nakon nastanka ugruška, ugrušak se može vezivno organizirati ili otopiti. Fibrinoliza je proces razgradnje fibrina djelovanjem plazmina, serinske proteaze specifične za fibrin. Aktivacijom fibrinolitičkog sustava dolazi do otapanja ugruška. Različiti aktivatori dovode do pretvorbe plazminogena u plazmin koji zatim razgrađuje fibrin. Tkivni (žilni) aktivator plazminogena i urokinaza najvažniji su aktivatori plazminogena (Slika 2) (Gamulin i sur., 2011).



Slika 2. Mehanizam fibrinolize (prilagođeno prema Gamulin i sur., 2011)



## 1.2. Općenito o tromboembolijama

Razlikuju se tromboze i embolije. Tromboza podrazumijeva formiranje krvnog ugruška (*tromba*) unutar krvožilnog sustava zbog čega dolazi do ometanja normalnog protoka krvi. Ugrušak (*tromb*) je građen od mrežice fibrina u koju su uklopljene krvne stanice i trombociti, a razvija se na mjestima oštećenja unutarnjeg sloja srca (*endokarda*) i arterija (*endotela*) koje može biti posljedica ateroskleroze, infekcije ili traume. Do zgrušavanja krvi dolazi i zbog vrlo sporog protjecanja kroz krvne žile u venama. Embolus podrazumijeva komadić tromba ili cijeli tromb otkinut od stijenke krvne žile koji putuje u skladu sa strujom krvi sve dok ne dosegne mjesta u krvožilnom sustavu kroz koja se ne može probiti. Iz toga proizlazi da je embolija stanje u kojem se nastali ugrušak (*tromb*) ili samo dio tromba otrgne i dospije na neko drugo mjesto krvožilnog sustava. Začepljenjem većeg broja krvnih žila u tijelu, npr. kod bolesti zalistaka lijeve strane srca ili kod srčanog infarkta, govori se o sustavnoj emboliji, odnosno tromboemboliji. Embolusi koji proizlaze iz arterijskog sustava ili iz lijeve strane srca mogu dospjeti na periferiju i začepti arterije ili arteriole u mozgu, bubrezima ili dr., a embolusi koji proizlaze iz venskog sustava ili desne strane srca mogu dospjeti u pluća i uzrokovati plućnu arterijsku emboliju. Tako se s obzirom na lokalizaciju razlikuju arterijska i venska tromboembolija (Guyton i Hall, 2017; Gamulin i sur., 2011).

### 1.2.1. Arterijska tromboembolija

Oštećenje arterijskog endotela i posljedično stvaranje tromba dovodi do nastanka arterijskih tromboza. Smatra se da arterijski trombi uglavnom sadrže agregirane trombocite kao rezultat velike brzine protoka krvi. Međutim, trombi koji se razvijaju na aterosklerotskim plakovima sadrže ne samo agregirane trombocite, već i velike količine fibrina jer plakovi sadrže veliku količinu tkivnog faktora. Koagulacijska kaskada aktivira se prekomjernom ekspresijom tkivnog faktora u plakovima u uvjetima upale, oksidacijskog stresa i hipoksije. Kombinacija ovih čimbenika potiče stvaranje ugruška (*tromba*) pa na mjesto oštećenja endotela adheriraju trombociti i na tome mjestu počinje stvaranje ugruška (*tromba*). Promjene u protoku krvi i vazokonstrikciji doprinose širenju tromba i vaskularnom sužavanju pa tromboza u arterijama često uzrokuje začepljenje krvnih žila

s posljedicom odumiranja tkiva te može dovesti do potencijalno smrtonosnih stanja kao što su akutni infarkt miokarda ili moždani udar. Rizični čimbenici za nastanak arterijske tromboze uglavnom su stečeni i to su hiperlipidemija, hipertenzija, pretilost, kardiovaskularne i mijeloproliferativne bolesti (Asada i sur., 2020; Margetić, 2014).

### **1.2.2. Venska tromboembolija**

Venska tromboembolija svrstana je u bolesti s velikim kardiovaskularnim rizikom, a uključuje duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Duboka venska tromboza podrazumijeva zgrušavanje krvi u dubokim venama udova (najčešće u bedru i potkoljenici) ili u venama zdjelice. Nastanak ugruška (*tromba*) u venama uzrokuje lokalno smanjenje venskoga protoka, oštećenje okolnoga tkiva zbog povećanog venskog tlaka u zahvaćenom području te povećava rizik pojave plućne embolije zbog moguće migracije embolusa u plućnu cirkulaciju. Najčešći simptomi su otekline ekstremiteta i bol, ali duboka venska tromboza može biti i asimptomatska. Do plućne embolije dolazi uslijed okluzije jednog ili više ogranaka plućne arterije embolusom. Kao posljedica okluzije dolazi do respiratornih i hemodinamskih poremećaja. Glavni simptomi ovakvog stanja su dispneja i tahipneja (Robertson i sur., 2015; Sharma i sur., 2009 ).

Njemački patolog Rudolf Virchow definirao je rizične čimbenike nastanka venske tromboze, a to su venska staza, odnosno poremećeni krvni tok, ozljeda stijenke krvne žile i hiperkoagulabilnost. Rizični čimbenici uključuju nasljedne poremećaje i stečene bolesti kao što su sindrom antifosfolipidnih protutijela, trombofilija, deficit endogenih antikoagulantih molekula antitrombina, proteina C i proteina S, rezistencija na aktivirani protein C, hiperhomocisteinemija, mijeloproliferativne bolesti, kardiovaskularne bolesti, upalne bolesti crijeva, akutne bolesti, maligne bolesti, hormonska nadomjesna terapija i kontracepcija, kirurški zahvat, trauma, duboka venska tromboza ili plućna embolija u anamnezi, prolongirana imobilizacija, pretilost, trudnoća i starija životna dob (Cukic i Baljic, 2012).

Venska tromboembolija ima visoku incidenciju u razvijenim zemljama gdje se pojavljuje u 1–2 na 1000 osoba godišnje, a mortalitet u neliječenih pacijenata koji su doživjeli plućnu emboliju je i do 30 % (Banfić, 2016).

### **1.2.3. Fibrilacija atriya**

Fibrilacija atriya srčana je aritmija koju karakterizira abnormalno stvaranje i širenje električnog impulsa kroz pretkljetke, što posljedično dovodi do disfunkcije u stvaranju i provođenju normalnog impulsa koji se stvara u sinus-atrijskom čvoru. Srce zbog toga nema normalnih otkucaja, već treperi. U takvom stanju pretkljetke ne mogu pumpati krv u kljetku, ali krv svejedno pasivno teče iz pretkljetki u kljetke, tako da je samo učinkovitost pretkljetke kao crpke smanjena, a čovjek može mjesecima pa i godinama živjeti s fibrilacijom atriya. Usporeno je i smanjeno pražnjenje pretkljetki i protok krvi kroz atriye. Dolazi i do električnog i strukturnog remodeliranja atriya. Takvo stanje u kojem dolazi do zadržavanja i zaostajanja krvi u pretkljetki pogoduje razvoju tromba koji se može odvojiti i ući u cirkulaciju, a najgora komplikacija ove bolesti je tromboembolijski cerebralni inzult (Guyton i Hall, 2017).

Simptomi fibrilacije atriya su palpitacije, neugoda u prsima, zaduha i nesаница, ali fibrilacije atriya mogu biti i asimptomatske. Liječenje fibrilacije atriya je simptomatsko. Cilj liječenja je uspostaviti normalan srčani ritam i frekvenciju, ali i sprječavanje nastanka tromba te smanjenje rizika od tromboembolija, pri čemu važnu ulogu imaju oralni antikoagulansi (Bernat, 2010).

### **1.3. Liječenje tromboembolija**

Lijekovi koji sprječavaju zgrušavanje krvi, odnosno nastanak tromba i proširenje već postojećeg tromba u cirkulaciji nazivaju se antitromboticima. Antitrombotici sprječavaju narušavanje ravnoteže između koagulacije (zgrušavanja) i fibrinolize (otapanja ugrušaka), a dijele se u tri skupine:

- 1.) antiagregacijski lijekovi (inhibitori agregacije trombocita),
- 2.) fibrinolitici,
- 3.) antikoagulansi.

Dok fibrinolitici razmjerno brzo razgrađuju ugrušak katalizirajući stvaranje serinske proteaze plazmina iz prekursorske inaktivne molekule plazminogena, antiagregacijski lijekovi djeluju

uglavnom na arterijsku cirkulaciju inhibirajući agregaciju trombocita, a antikoagulansi na vensku cirkulaciju.

Idealan antikoagulans inhibirao bi patološku trombozu i ograničio reperfuzijsku ozljedu, a da pritom omogući normalan odgovor na vaskularnu ozljedu i ograniči krvarenje. Svi ovi lijekovi povećavaju sklonost krvarenju, a to je i glavni sigurnosni problem njihove primjene (Katzung i sur., 2011).

Antikoagulansi se koriste za prevenciju moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, za liječenje i sekundarnu prevenciju duboke venske tromboze i plućne embolije (akutnih venskih tromboembolijskih oboljenja), u prevenciji neželjenih događaja kod stečenih i nasljeđenih hiperkoagulacijskih stanja, nakon ortopedskih zahvata na kuku i koljenu i kod ugradnje umjetnih srčanih zalistaka (Siegal i sur., 2015).

Antiagregacijski lijekovi indicirani su u bolesnika s tranzitornim ishemijskim napadajima, u bolesnika koji su preboljeli ishemijski moždani udar, u oboljelih od nestabilne angine ili akutnog infarkta miokarda (Katzung i sur., 2011).

Jedna od glavnih uloga fibrinolitika je smanjenje smrtnosti od akutnog infarkta miokarda uz dodatnu terapiju koja uključuje acetilsalicilnu kiselinu, heparin,  $\beta$ -blokatore i inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima. Fibrinolitici se primjenjuju intravenski u plućnoj emboliji s hemodinamskom nestabilnošću, teškoj dubokoj venskoj trombozi kakva je sindrom gornje šuplje vene i u uzlaznom tromboflebitisu iliofemoralne vene s izraženim edemom donjeg ekstremiteta. U slučajevima periferne vaskularne bolesti fibrinolitici se mogu primjenjivati i intraarterijski (Katzung i sur., 2011).

### **1.3.1. Klasifikacija antitrombotika**

Prema ATK (anatomsko-terapijsko-kemijskoj) klasifikaciji antitrombotici spadaju u B01 skupinu (Tablica 2).

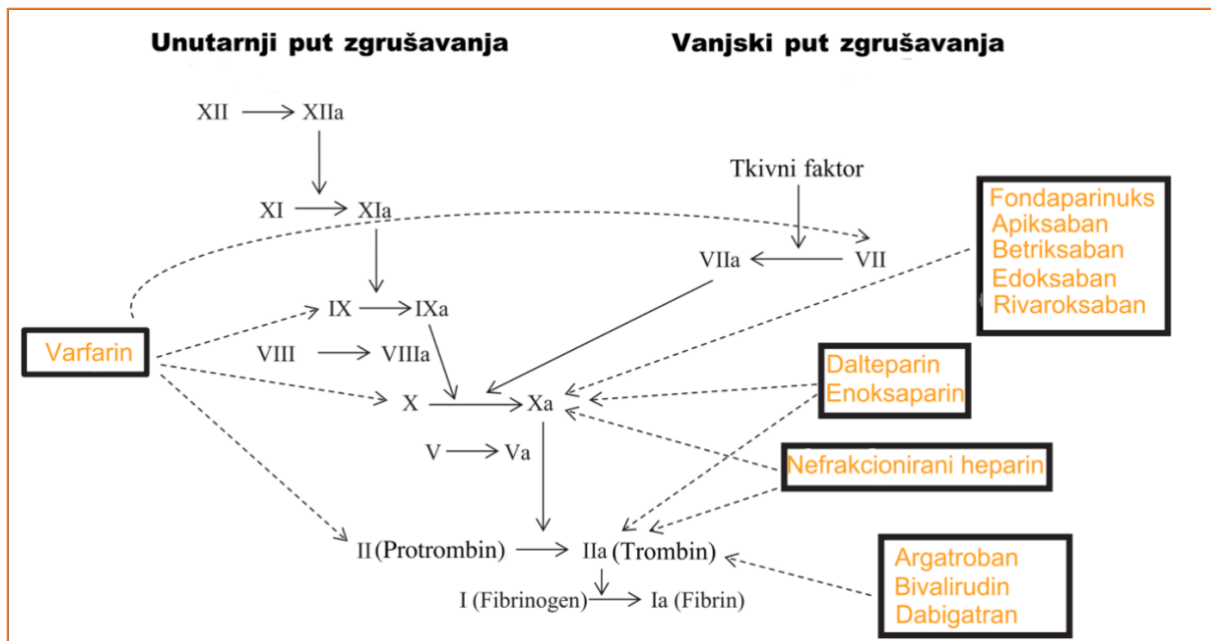
Tablica 2. Podjela antitrombotika-B01 prema ATK klasifikaciji (Prilagođeno prema <https://mediately.co/hr/drugs>)

|              |  |
|--------------|--|
| <b>B01AA</b> | <b>Antagonisti vitamina K</b>                            |
| <b>B01AB</b> | <b>Heparini</b>  |
| <b>B01AC</b> | <b>Inhibitori agregacije trombocita(izuzev heparina)</b> |
| <b>B01AD</b> | <b>Enzimi</b>  |
| <b>B01AE</b> | <b>Izravni inhibitori trombina</b>                       |
| <b>B01AF</b> | <b>Faktor Xa inhibitori</b>                              |
| <b>B01AX</b> | <b>Ostali inhibitori agregacije trombocita</b>           |

Antikoagulansi se mogu podijeliti na više načina. Najčešća podjela je prema načinu primjene, pa se tako dijele na parentralne i oralne antikoagulanse (Tablica 3). Drugi način podjele je prema vremenu dolaska na tržište, pri čemu se razlikuju novi i stariji antikoagulansi. Antikoagulansi se mogu podijeliti i prema mehanizmu djelovanja unutar koagulacijske kaskade budući da svaka od četiri skupine antikoagulansa (heparinska, kumarinska, izravni inhibitori trombina te izravni inhibitori faktora Xa) djeluje na različiti dio koagulacijske kaskade (Slika 3).

Tablica 3. Podjela antikoagulansa prema načinu primjene

| <b>PARENTERALNI</b>  | <b>ORALNI</b>   |
|--|---|
| heparin  | varfarin  |
| niskomolekularni heparini (dalteparin, enoksaparin, nadroparin, reviparin, certoparin) | ostali antagonisti vitamina K (fenprokumon, acenokumarol) |
| fondaparinkus  | direktni oralni antikoagulansi                            |



Slika 3. Podjela antikoagulansa prema mehanizmu djelovanja unutar koagulacijske kaskade (preuzeto i prilagođeno prema DeWald i sur., 2018)

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Tromboembolijske bolesti vodeći su uzroci smrtnosti u zapadnim zemljama i povezane su sa značajnim morbiditetom i troškovima zdravstvene zaštite. Antikoagulacija je potrebna za liječenje i profilaksu tromboembolijskih oboljenja.

Iako su učinkoviti, lijekovi koji se koriste u liječenju tromboembolijskih oboljenja imaju svoje nedostatke. Antagonisti vitamina K zbog uske terapijske širine, varijabilnosti u bioraspoloživosti uslijed genetičkih čimbenika i mnogobrojnih interakcija s hranom i lijekovima zahtijevaju rutinsko praćenje koagulacije mjerenjem protrombinskog vremena, klinički nadzor i kontinuiranu edukacija pacijenata, a heparini nisu praktični radi njihove parenteralne primjene. Posljednjih godina razvijeno je nekoliko oralnih antikoagulansa s direktnim djelovanjem (DOAK) kako bi se prevladala neka od spomenutih ograničenja antikoagulansa starije generacije. Novi, odnosno direktni oralni antikoagulansi imaju brz početak djelovanja, relativno veliku terapijsku širinu, ne zahtijevaju laboratorijsku kontrolu i stupaju u manje interakcija s lijekovima u odnosu na antagoniste vitamina K.

U ovom radu opisuju se farmakološke karakteristike direktnih oralnih antikoagulansa, djelotvornost, sigurnost i podaci iz ključnih studija koji podržavaju njihove trenutno odobrene indikacije. Opisani su i dostupni antidoti i njihova farmakološka svojstva te analizirani podaci iz kliničkih studija. Također, sažeto su prikazane preporuke za odabir najprikladnijeg antikoagulansa za određenu indikaciju.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura na temu patofiziologije i farmakoterapije tromboembolija, kao i farmakoloških karakteristika direktnih oralnih antikoagulansa i njihovih antidota. Pretraživanje su bibliografske baze podataka: PubMed Central, Cochrane, Drugbank, UpToDate i Mediatelly baza lijekova te različite mrežne stranice s relevantnim sadržajem, a ključne riječi prema kojima se pretraživalo su: *DOACs, direct thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors, NOACs, antidotes, factor Xa, thromboprophylaxis, anticoagulant, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, betrixaban, idarucizumab, andnaxanet alfa.*

Konzultirane su i stranice nacionalne Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske agencije za lijekove (EMA) i Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Tradicionalni i novi oralni antikoagulansi - razlog pojave novih oralnih antikoagulansa

Tradicionalni antikoagulansi uključuju nefrakcionirani heparin (engl. Unfractionated heparin, UFH), heparine niske molekulske mase (engl. Low molecular weight heparins, LMWH) i fondaparinkus za parenteralnu primjenu te antagonist vitamina K (varfarin, acenokumarol, fenpropukumon) za oralnu primjenu. Jedan od nedostataka nefrakcioniranog heparina, heparina niske molekulske mase i fondaparinkusa je parenteralan način primjene (intravenski ili subkutanin injekcijama) jer ih to čini neprikladnima kod dugotrajne primjene u kroničnim stanjima. Nefrakcionirani heparin zahtijeva redovito praćenje zgrušavanja i prilagodbu doze. Liječenje nefrakcioniranim heparinom također nosi rizik od trombocitopenije i osteoporoze izazvane heparinom. Niskomolekularni heparini i fondaparinkus se koriste bez potrebe za redovitim praćenjem i uglavnom su zamijenili nefrakcionirani heparin zahvaljujući poboljšanoj učinkovitosti u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti (Kreutz, 2014).

Glavna prednost antagonista vitamina K je oralan način primjene što ih čini pogodnima za dugotrajnu primjenu. S druge strane, imaju i brojne nedostatke, kao što su odgođen početak djelovanja, varijabilnost antikoagulacijskog učinka između pojedinih pacijenata, velik broj interakcija s hranom i lijekovima i uska terapijska širina (Kreutz, 2014). Zbog navedenih ograničenja antagonista vitamina K, potrebno je rutinsko praćenje koagulacije mjerenjem protrombinskog vremena, klinički nadzor i kontinuirana edukacija pacijenata. Protrombinsko vrijeme je brzi i osjetljivi *screening*-test za poremećaje koagulacije koji je u vezi s vanjskim putem zgrušavanja. Testom se mjeri vrijeme potrebno da dođe do zgrušavanja u uzorku krvne plazme. Raspon terapijskih doza oralnih antikoagulansa definiran je vrijednostima protrombinskog vremena, odnosno internacionalnog normaliziranog omjera (engl. International normalized ratio, INR) koji predstavlja omjer protrombinskog vremena bolesnika i srednje vrijednosti normalnih protrombinskih vremena u predmetnom laboratoriju (Katzung i sur., 2011). Velik izazov kod antagonista vitamina K je održavati ciljani INR u terapijskom rasponu (2,0-3,0 za većinu indikacija), a to zahtjeva redovito praćenje zgrušavanja i prilagodbu doze kako bi se postigle ciljne vrijednosti. Zbog tih ograničenja, pacijenti u kliničkoj praksi često provode samo 50 % vremena unutar ciljanog terapijskog raspona i ostaju u riziku od pojave tromboembolijskog incidenta ili krvarenja (Kreutz, 2014).

Zbog navedenih nedostataka tradicionalnih antikoagulansa, javila se potreba za novim antikoagulansima koji su barem jednako učinkoviti i sigurni kao tradicionalni antikoagulansi, ali bez potrebe za rutinskim praćenjem koagulacije, da imaju fiksni režim doziranja, širok terapijski raspon i da minimalno stupaju u interakcije s hranom i drugim lijekovima (Kreutz, 2014).

#### **4.2. Farmakološke karakteristike direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK-a)**

Novi, direktni oralni antikoagulansi izravno inhibiraju trombin (Faktor IIa) ili aktivirani faktor Xa (FXa). Dakle, postoje dvije skupine lijekova koje izravno ometaju koagulacijsku kaskadu čime sprečavaju stvaranje fibrina i zgrušavanje:

- 1) Izravni inhibitori trombina (B01AE)
- 2) Inhibitori faktora Xa (B01AF)

Izravni inhibitori trombina blokiraju slobodan topljiv trombin i za fibrin vezan trombin (faktor IIa) čime se inhibira stvaranje fibrina iz fibrinogena, završni korak koagulacijske kaskade (Wieland i Shipkova., 2019). Oralni direktni inhibitori trombina djeluju izravno vežući se na trombin, bez potrebe za kofaktorom kao što je antitrombin (Robertson i sur., 2015).

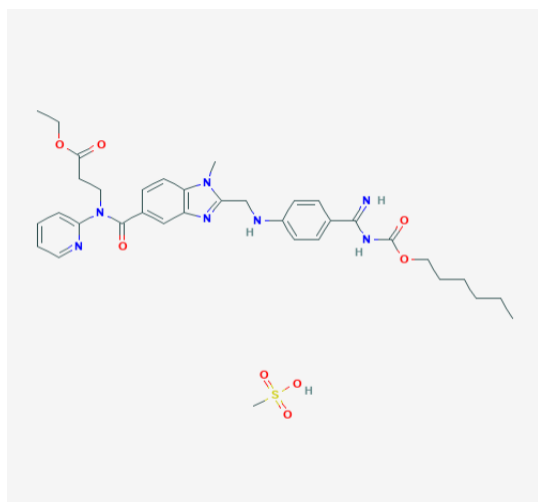
Inhibitori faktora Xa vežu se izravno u aktivno mjesto faktora Xa i tako blokiraju njegovu aktivnost. Za razliku od neizravnih inhibitora faktora Xa poput fondaparinuksa, izravni inhibitori faktora Xa podjednako dobro inaktiviraju slobodni faktor Xa i faktor Xa koji je uklopljen u kompleks protrombinaze te ne ulaze u interakciju s antitrombinom (Eriksson i sur., 2009).

Suprotno tome, antagonisti vitamina K imaju neizravni mehanizam djelovanja inhibirajući sintezu faktora koagulacije. Kao rezultat toga, direktni oralni antikoagulansi imaju brži početak djelovanja od antagonista vitamina K. Budući da danas ovi lijekovi više nisu novi, nazivaju se direktnim oralnim antikoagulansima (engl. *Direct acting Oral Anticoagulants, DOAC*), oralnim antikoagulansima koji nisu ovisni o vitaminu K (engl. *Non-Vitamin K Oral Anticoagulants, NOAC*) i oralnim antikoagulansima specifičnima za metu (engl. *Target Specific Oral Anticoagulants, TSOAC*). Prema dogovoru Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu, DOAC je poželjna kratica, što je u skladu s farmakoterapijskom klasifikacijom i njihovim

mehanizmom djelovanja (izravni inhibitori trombina i izravni inhibitori FXa) prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (Gómez-Outes i sur., 2015).

#### 4.2.1. Izravni inhibitori trombina (faktora IIa)

##### 4.2.1.1. Dabigatran



Slika 4. Prikaz kemijske strukture dabigatraneteksilat mesilata

(izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135566083>)

##### Indikacije

Dabigatraneteksilat mesilat (Slika 4) je u Hrvatskoj indiciran za primarnu prevenciju venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena. Indiciran je i za liječenje venskih tromboembolijskih događaja i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

##### Farmakodinamika

Dabigatraneteksilat mesilat je eteksilatni prolijek dabigatrana u obliku soli mesilata. Oralnom primjenom, dabigatraneteksilat brzo se apsorbira i pretvara u farmakološki aktivni oblik dabigatran hidrolizom koju kataliziraju esterase u plazmi i u jetri. Dabigatran je snažan, kompetitivan,

reverzibilan, direktni inhibitor trombina. Budući da trombin, koji je serinska proteaza, omogućava pretvaranje fibrinogena u fibrin, njegova inhibicija sprječava razvoj tromba. Dabigatran inhibira i slobodni trombin, trombin vezan na fibrin te agregaciju trombocita induciranu trombinom ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

### *Farmakokinetika*

Oralna primjena rezultira apsolutnom bioraspoloživosti dabigatrana 3-7 %. Dabigatran se dalje metabolizira glukuronidacijom i tvori 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acil glukuronide koji su farmakološki aktivni, a svaki od njih čini manje od 10% ukupnog dabigatrana u plazmi. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T<sub>max</sub>) nakon oralne apsorpcije kreće se uglavnom između 0,5 i 2 h i ovisi o unosu hrane. Obroci s visokim udjelom masti dovode do odgođene apsorpcije dabigatrana, ali ne utječu na bioraspoloživost. Volumen distribucije (V<sub>d</sub>) dabigatrana iznosi 50-70 L. Slobodna frakcija dabigatrana u plazmi je približno 65 %. Eliminira se uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom. Poluvrijeme života dabigatrana kod zdravih ispitanika bilo je 12-17 h, a kod bubrežnih bolesnika (klirens kreatinina 30 ml/min) 27 h. Zbog toga je kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega potrebna prilagodba doze, a kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) liječenje dabigatraneteksilatom je kontraindicirano. Na koncentraciju dabigatrana u plazmi, uz glomerularnu filtraciju, utječu i dob, težina i spol (Wieland i Shipkova., 2019). U starijih osoba (> 75 godina) preporučuje se sniženje doze. Farmakokinetička ispitivanja faze I u starijih ispitanika pokazala su porast u AUC od 40 do 60 % i porast C<sub>max</sub> za više od 25 % u usporedbi s ispitanicima srednje životne dobi. Ispitivanje RE-LY potvrdilo je učinak dobi na izloženost dabigatranu, s oko 31 % višim postignutim najnižim koncentracijama u bolesnika ≥ 75 godina i za oko 22 % manjim postignutim najnižim vrijednostima u bolesnika < 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi između 65 i 75 godina. Što se tiče težine, najniže koncentracije dabigatrana bile su oko 20 % niže u odraslih bolesnika s tjelesnom težinom > 100 kg, u usporedbi s onim ispitanicima koji teže 50-100 kg. Što se tiče spola, nije potrebna prilagodba doze, premda je izloženost lijeku u ispitivanjima primarne prevencije venske tromboembolije, kao i kod fibrilacije atrijske u žena veća za oko 30 do 50 % . ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Nije potrebno provoditi koagulacijske testove u svrhu kontrole i predviđanja mogućih krvarenja zbog predvidivog antikoagulacijskog učinka dabigatrana. Međutim, za otkrivanje previsoke izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih čimbenika rizika, mjerenje antikoagulacijskog učinka

dabigatrana je korisno ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Kod sumnje na povećanu sklonost krvarenju, učinak dabigatrana moguće je odrediti mjerenjem trombinskog vremena (engl. diluted thrombin time, dTT) i ekarinskog vremena zgrušavanja (engl. ecarin clotting time, ECT) koji su u linearnom odnosu s koncentracijama dabigatrana u organizmu. Mnogo češće se određuje dTT. Koncentracije veće od 200 ng/mL na kraju dozirnog intervala upućuju na povećani rizik za nastanak krvarenja (van Ryn i sur., 2010).

### *Farmakogenetika*

U kliničkim studijama polimorfizmi gena *ABCB1* rs4148738, *CES1* (gen koji kodira jetrenu karboksilesterazu 1 koja sudjeluje u hidrolizi prolijeka) rs8192935 i rs2244613 identificirani su kao čimbenici koji mogu utjecati na izloženost dabigatranu. *CES1* SNP rs8192935 značajno je utjecao na koncentracije dabigatrana u manjem ispitivanju koje su proveli Dimatteo i suradnici (2016), a nositelji T alela pokazali su približno 1,39 puta niže koncentracije od nositelja CC genotipa. Međutim, niska statistička snaga ove studije isključila je evaluaciju njenog kliničkog značaja. Još nije proučavano mogu li genetske varijacije čimbenika s mogućim učinkom na stvaranje trombina utjecati na terapijske učinke dabigatrana (Wieland i Shipkova, 2019).

### *Interakcije*

Dabigatraneteksilat je supstrat transportera P-glikoproteina (P-gp), ali farmakološki aktivni dabigatran nije. P-gp je jedan od najvažnijih transmembranskih efluksnih transportnih proteina. Budući da se dabigatraneteksilat brzo pretvara u plazmi i jetrenim esterazama u svoj aktivni oblik, interakcije s P-gp odvijaju se samo u gastrointestinalnom traktu ([www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz)). Istodobna primjena s inhibitorima P-gp rezultira povećanim koncentracijama dabigatrana u plazmi. Potrebno je praćenje znakova krvarenja ili anemije prilikom primjene dabigatrana sa snažnim inhibitorima P-glikoproteina, a moguća je potreba za sniženjem doze. Istodobna primjena s ketokonazolom, dronedaronom, itrakonazolom, ciklosporinom, glekaprevirom/pibrentasvirom je kontraindicirana jer dolazi do povećanja ukupne AUC i Cmax vrijednosti za dabigatran i time se značajno povećava rizik krvarenja. Istodobna primjena se ne preporučuje s takrolimusom jer je dokazano da takrolimus *in vitro* ima sličan inhibicijski učinak na P-gp kao i itrakonazol i ciklosporin. Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene s verapamilom, amiodaronom, kinidinom, klaritromicinom, tikagrelorom i posakonazolom. Također, istodobnu primjenu

potrebno je izbjegavati s induktorima P-glikoproteina, npr. rifampicinom, gospinom travom (*Hypericum perforatum*), karbamazepinom ili fenitoinom jer može doći do smanjenja koncentracije dabigatrana.

Istodobnom primjenom dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulansima, tromboliticima i antagonistima vitamina K, drugim direktnim oralnim antikoagulansima, inhibitorima agregacije trombocita može se povećati rizik od krvarenja, zbog čega je, u nedostatku iskustva, potreban poseban oprez ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

U kliničkom ispitivanju faze III u kojem su se uspoređivali dabigatran i varfarin za prevenciju moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atriya, kronična primjena nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) povećala je rizik od krvarenja za oko 50 % i za dabigatran i varfarin. Također, istovremena primjena sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (engl. selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI-i) ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI-i) povećala je rizik od krvarenja u svim ispitivanim skupinama (Connolly i sur., 2009).

Dabigatran nije supstrat, inhibitor ili induktor CYP450 pa nema klinički značajnih interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju putem ovih enzima. Interakcije lijekova povezane s glukuronidacijom nisu istražene, ali ako su prisutne, najvjerojatnije bi bile od malog značaja zbog slične farmakološke aktivnosti lijeka i njegovih glukuronida (Wieland i Shipkova, 2019).

#### *Učinkovitost*

Rezultati RE-LY studije pokazuju da je dabigatran u dozi od 2x150 mg superioran varfarinu budući da je smanjio rizik moždanog udara za oko 35 %, ishemijskog za oko 25 %, a hemoragijskog za oko 74 %. Međutim, primjena dabigatrana u nižim dozama od 2x110 mg bila je istovjetna varfarinu što se tiče pojave moždanog udara, a superiorna u pogledu hemoragijskog udara (snizio je rizik relativno za 78 %) (Connolly i sur., 2009).

#### *Sigurnost*

Dabigatran je kontraindiciran kod teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina, CrCL < 30 mL/min), a u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina, CrCL 30-50 mL/min) potrebno je sniženje doze pa je prije i tijekom liječenja dabigatraneteksilatom potrebna procjena

bubrežne funkcije. Također, liječenje dabigatraneteksilatom u pedijatrijskih bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije  $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  je kontraindicirano. Upotreba dabigatrana kontraindicirana je kod oštećenja ili bolesti jetre koje bi moglo imati utjecaj na preživljenje, kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima, kod aktivnih klinički značajnih krvarenja, lezija ili stanja koja se smatraju čimbenikom rizika za veliko krvarenje ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

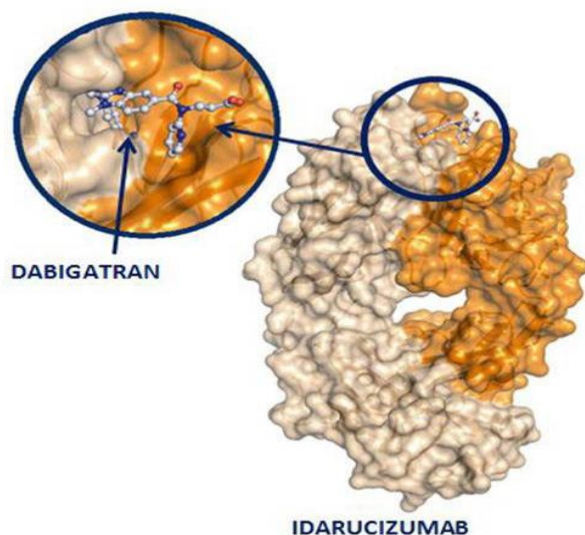
Najčešća nuspojava dabigatrana je krvarenje. Koagulacijski testovi služe za identifikaciju posebnih skupina pacijenata koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja izazvanim pretjeranim izlaganjem dabigatranu, a pojavom klinički značajnog krvarenja potrebno je prekinuti liječenje. Za procjenu sigurnosti uporabe dabigatrana u RE-LY studiji kao primarni ishod pratilo se krvarenje. Pokazalo se da je pojavnost krvarenja značajno rjeđa kod pacijenata koji su uzimali dabigatran u dozi od 110 mg 2x dnevno u usporedbi s pacijentima na terapiji varfarinom. U usporedbi s varfarinom, dabigatran primijenjen u dozi od 150 mg 2x dnevno pokazao je jednaku sigurnost, a dabigatran primijenjen u dozi od 110 mg 2x dnevno još veću sigurnost. S druge strane, detaljnijom analizom skupina bolesnika i učestalosti pojave krvarenja zaključeno je da je kod nekih skupina ispitanika, odnosno kod starijih od 75 godina uporaba dabigatrana u dozi od 2x150 mg uzrok češćih velikih krvarenja, zbog čega je takvim bolesnicima smanjena preporučena doza (Connolly i sur., 2009).

### *Antidot*

U slučaju potrebe za brzim prekidom antikoagulacijskog učinka, dostupan je specifičan antagonist za dabigatran - idarucizumab (Slika 5). Lijek se nalazi na tržištu pod imenom Praxbind® u obliku otopina za injekciju/infuziju. Lijek je namijenjen za odrasle osobe, primjenjuje se u bolnici, a preporučena doza je 5 mg. Nema kontraindikacija. Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre, niti kod starijih od 65 godina ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Poništavanje učinka dabigatrana idarucizumabom izlaže pacijente riziku od nastanka krvnih ugrušaka i moždanog udara zbog osnovne bolesti ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

Idarucizumab je humanizirani Fab-fragment monoklonskog antitijela koji veže dabigatran velikim afinitetom. Budući da je afinitet idarucizumaba za dabigatran oko 300 puta veći od dabigatrana za trombin, idarucizumab će se vezati i neutralizirati i slobodni i za trombin vezani dabigatran s kinetikom vezanja vrlo bliskom ireverzibilnom vezanju. Idarucizumab ima početno poluvrijeme eliminacije od 45 minuta (90 % lijeka) i terminalno poluvrijeme eliminacije od oko 6 sati. Uglavnom se eliminira bubregom zajedno s vezanim dabigatranom. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega poluvrijeme eliminacije idarucizumaba je produženo. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, sav idarucizumab eliminirat će se unutar 8-12 sati (Vanassche i sur., 2016).



*Slika 5. Prikaz idarucizumaba koji veže dabigatran*

(preuzeto s <https://newdrugapprovals.org/tag/idarucizumab/>)

#### **4.2.1.2. Ksimelagatran**

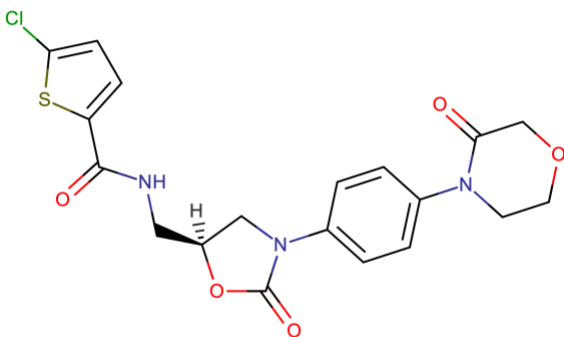
Ksimelagatran je prolijek koji se metabolizira u melagatran jer se bolje apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Poluvrijeme eliminacije mu iznosi tri sata, ima predvidljiv odgovor nakon oralne primjene i ne zahtijeva klinički nadzor koagulacije. Utvrđeno je da je Ksimelagatran



djelotvoran u liječenju venske tromboembolije, ali je pokazao neprihvatljivu toksičnost za jetru te stoga nikada nije odobren za primjenu (Robertson i sur., 2015).

## 4.2.2. Inhibitori faktora Xa

### 4.2.2.1. Rivaroksaban



Slika 6.. Prikaz kemijske strukture rivaroksabana

(izvor: <https://go.drugbank.com/structures/DB06228/image.svg>)

#### Indikacije

Rivaroksaban (Slika 6) je odobren za smanjenje rizika od moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya 2011.godine. Dokaz učinkovitosti koji podupire ovu indikaciju temeljio se na rezultatima velike ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in AF) studije (Patel i sur., 2011).

Rivaroksaban je drugi DOAC koji je odobren za prevenciju moždanog udara u nevalvularnoj fibrilaciji atrijske nakon dabigatrana. Uz to, Europska agencija za lijekove odobrila je rivaroksaban za prevenciju aterotrombotičnih događaja nakon akutnog koronarnog sindroma u kombinaciji samo s acetilsalicilnom kiselinom ili s acetilsalicilnom kiselinom uz klopidogrel ili tiklopidin ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

### *Farmakodinamika*

Rivaroksaban inhibira faktor Xa izravno, s visokom selektivnošću i ovisno o dozi. To rezultira prekidom unutarnjeg i vanjskog puta koagulacijske kaskade. Iako ovaj lijek ne inhibira trombin direktno, blokira njegovo stvaranje i posljedično razvoj ugruška (Wieland i Shipkova, 2019).

### *Farmakokinetika*

Rivaroksaban se brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon oralne primjene, a maksimalnu koncentraciju u krvi postiže 2 do 4 h nakon primjene (Wieland i Shipkova, 2019). U jednom farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima relativna bioraspoloživost nakon primjene tablete bila je visoka, približno 80 %, bez obzira na primjenu na prazan ili pun želudac, u odnosu na bioraspoloživost oralne otopine. AUC i maksimalna koncentracija (C<sub>max</sub>) proporcionalne su dozi u stanju ravnoteže nakon višekratnog doziranja od 30 mg dva puta dnevno. Rivaroksaban je u visokom postotku (95 %) vezan za proteine plazme te ima umjeren V<sub>d</sub> od 1,36 L/kg u bolesnika težine 70–80 kg. Rivaroksaban se metabolizira preko CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP enzimima. Metabolizam rivaroksabana uključuje oksidativnu razgradnju i hidrolizu u metabolit M-1, odnosno M-4. Metabolit M-1 se nakon toga eliminira putem bubrega i jetre, a metabolit M-4 izlučuje se isključivo bubrežnim putem. Otprilike 30 % doze rivaroksabana izlučuje se nepromijenjeno bubregom i jetrom. Terminalno poluvrijeme eliminacije rivaroksabana je 5–9 sati s doziranjem od 5–60 mg dnevno. Dokazano je da uzimanje hrane uz primjenu viših doza rivaroksabana utječe na nekoliko farmakokinetičkih parametara. Zbog smanjenog opsega apsorpcije utvrđena je peroralna bioraspoloživost od 66 % za tablete rivaroksabana primijenjene u dozi od 20 mg na prazan želudac. Primjenom tableta od 20 mg zajedno s hranom, primjećeno je povećanje AUC za 39 % u usporedbi s primjenom tablete na prazan želudac i to pokazuje gotovo potpunu apsorpciju i visoku peroralnu bioraspoloživost.

Primjena tableta rivaroksabana u dozi od 2,5 mg i 10 mg s hranom ne utječe na AUC ili C<sub>max</sub> pa se tablete rivaroksabana u dozi od 2,5 mg i 10 mg mogu uzimati s hranom ili bez nje, dok je preporuka da se tablete rivaroksabana u višim dozama od 15 i 20 mg primjenjuju s hranom ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Podaci iz objavljenih studija pokazuju da su osobe starije od 75 godina imale povećane AUC vrijednosti, a ukupni i bubrežni klirens bili su u obrnutoj korelaciji s dobi. Uz to, blago, umjereno i ozbiljno oštećenje bubrega (klirens kreatinina od 50–79, 30–49 i <30 ml / min) povećali su AUC za 44 %, 52 %, odnosno 64 % (Abrams i Emerson, 2009).

Kod osoba s blagim oštećenjem bubrega nema potrebe za prilagodbom doze, kod umjerenih i teških oštećenja potrebno je prilagoditi dozu, a kod oštećenja gdje je klirens manji od 15 ml/min, ne preporučuje se primjena ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

#### *Farmakogenetika*

Iako postoji više genetskih varijanti koje potencijalno mogu utjecati na učinkovitost terapije rivaroksabanom in vivo, one još uvijek nisu do kraja ispitane u farmakogenetskim studijama. U francuskoj studiji nije uočen klinički značajan utjecaj *ABCB1* SNP-a rs2032582 i rs1045642 varijante (Gouin-Thibault i sur., 2017).

Slučaj pedijatrijskog pacijenta liječenog rivaroksabanom implicira da bi pacijenti heterozigoti ili homozigoti za nedostatak proteina S mogli biti kandidati za veće doze rivaroksabana kako bi postigli potreban antikoagulacijski učinak bez povišenog rizika od krvarenja (Wieland i Shipkova, 2019).

#### *Interakcije*

Rivaroksaban je supstrat i P-gp i BCRP (engl. Breast Cancer Resistance Protein) proteina. Studije su pokazale da istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A4 enzima te P-gp i BCRP-a (npr. s azolnim antimikoticima ili inhibitorima HIV proteaze) značajno povećava koncentraciju rivaroksabana u krvi, kao i njegove farmakodinamičke učinke pa se istodobna primjena ne preporuča. Istodobna primjena rivaroksabana i lijekova koji su snažni induktori CYP3A4 enzima i P-gp može smanjiti koncentraciju rivaroksabana u krvi. Također, kod istovremene primjene s lijekovima koji utječu na hemostazu (npr. antitrombocitni lijekovi, drugi antikoagulansi, NSAIL,

SSRI, NSRI) potreban je oprez (Wieland i Shipkova, 2019). Potrebno je izbjegavati biljne lijekove i dodatke prehrani s antitrombocitnim/antikoagulantnim djelovanjem (npr. češnjak, đumbir, borovnicu, ginko, gospinu travu) ([www.go.drugbank.com](http://www.go.drugbank.com)).

#### *Učinkovitost*

ROCKET AF studija dokazala je učinkovitost i sigurnost rivaroksabana u terapiji nevalvularne atrijske fibrilacije, a radi praćenja učinka lijeka u svakodnevnoj kliničkoj praksi provedeno je opservacijsko XANTUS istraživanje. Rezultati su pokazali da je stopa moždanih udara i drugih embolija iznosila 0,8% godišnje, a to je niže u odnosu na rezultate iz ROCKET AF studije gdje je stopa bila 1,7% godišnje (Camm i sur., 2016; Patel i sur., 2011).

#### *Sigurnost*

Rivaroksaban je kontraindiciran kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima, kod teškog oštećenja bubrega i jetre, kod aktivnog krvarenja ili povećanog rizika od krvarenja, istodobne primjene drugih antikoagulansa te tijekom trudnoće i dojenja. Najčešće nuspojave su modrice i krvarenja u različitim dijelovima tijela, a mogu se javiti i anemija, vrtoglavica, glavobolja, hipotenzija, bolovi u želucu i trbuhu, dispepsija, mučnina, zatvor, proljev, povraćanje, osip, bol u rukama i nogama, smanjena funkcija bubrega, vrućica, periferni edem, povećane razine jetrenih enzima u krvi itd. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

#### **4.2.2.2. Apiksaban**

##### *Indikacije*

Apiksaban je inhibitor faktora Xa namijenjen smanjenju rizika od moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya te za profilaksu tromboze dubokih vena (DVT) kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji zamjene kuka ili koljena ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). ARISTOTLE studija, čiji je cilj bio dokazati da je apiksaban neinferioran u odnosu na varfarin u smanjenju rizika za moždani udar i sistemske tromboembolije kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom koji imaju bar jedan dodatni faktor rizika za moždani udar, omogućila je primjenu apiksabana u najčešćoj indikaciji (Granger i sur., 2011).

##### *Farmakodinamika*

Inhibicijom faktora Xa, apiksaban produljuje protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV). Promjene uočene u navedenim testovima zgrušavanja pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka apiksabana ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

##### *Farmakokinetika*

Apsorpcija nakon peroralne primjene apiksabana je brza. Apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 50 % za doze do 10 mg. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije iznosi 3 do 4 sata nakon primjene, a hrana nema utjecaj na AUC ni Cmax pri dozi od 10 mg. Apiksaban je 87 % vezan za proteine plazme, s Vd od približno 21 L. Apiksaban se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Eliminacija konačnog metabolita O-demetil sulfata je putem fecesa (25 % doze), a 27 % putem bubrega. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 12 h, a ukupni klirens 3,3 L/h. Apiksaban je supstrat transportera P-gp i BCRP proteina. U pacijenata starije životne dobi (>65 godina) zabilježene su veće koncentracije u plazmi nego u mlađih pacijenata, srednje vrijednosti AUC-a bile su 32 % više, a vrijednosti Cmax ostale su nepromijenjene. Bubrežno oštećenje ne utječe na Cmax apiksabana. Mjerenjem klirensa kraetina utvrđeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije. Kod blagog (klirens kreatinina 51-80 ml/min), umjerenog (klirens kreatinina 30-50 ml/min) i teškog (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenja bubrega, koncentracije

apiksabana u plazmi povećale su se za 16 %, 29 %, odnosno 44 % u usporedbi s normalnom bubrežnom funkcijom. Pacijentima s klirensom kreatinina <15 mL/min te onima na dijalizi, primjena apiksabana se ne preporučuje. U ispitivanju u kojem su uspoređivani ispitanici s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije sa zdravim ispitanicima, farmakokinetika i farmakodinamika jedne doze apiksabana od 5 mg nisu se razlikovale od onih u ispitanika s oštećenjem jetre (Byon i sur., 2019).

### *Farmakogenetika*

Utjecaj farmakogenetskih čimbenika na terapijske učinke apiksabana nije detaljno istraživano. U maloj studiji koja je obuhvaćala 80 ispitanika, *ABCB1* polimorfizam rs4148738 bio je povezan je sa smanjenom vršnom, ali ne i najnižom koncentracijom apiksabana u plazmi. Suprotno tome polimorfizmi gena *ABCB1* (rs1045642 i rs4148738) i *CYP3A5* (rs776746) nisu utjecali na farmakokinetiku apiksabana (Wieland i Shipkova, 2019).

### *Interakcije*

Istodobna primjena apiksabana s inhibitorima P-gp, BCRP proteina ili CYP3A4 enzima može povećati koncentraciju apiksabana, a također i rizik od krvarenja, dok njegova kombinacija s induktorima navedenih proteina može dovesti do smanjenih koncentracija apiksabana i smanjene djelotvornosti terapije. Stoga je potrebno pratiti i ustanoviti kliničku značajnost interakcija apiksabana s lijekovima inhibitorima ili induktorima, kao i s drugim lijekovima koji djeluju na koagulacijsku kaskadu ili agregaciju trombocita (Wieland i Shipkova, 2019).

### *Učinkovitost*

Rezultati ARISTOTLE studije pokazali su da apiksaban ne samo da nije inferioran u usporedbi s varfarinom, nego je i superioran te reducira rizik od moždanog udara i sistemske embolije za 21 %, velikih krvarenja za 31 % i ukupnu smrtnost za 11 %. Isto tako, ukupna stopa prekida terapije zbog nuspojava liječenja iznosila je 1,8 % za apiksaban i 2,6 % za varfarin (Granger i sur., 2011).

ADVANCE (Apixaban Dose Orally Vs. ANtiCoagulation with Enoxaparin) studija pokazala je superiornost apiksabana u odnosu na enoksaparin u redukciji venskih tromboembolijskih događaja i smrti povezanih s venskom tromboembolijom (Mandernach i sur., 2015).

Rezultati AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) pokazali su da je apiksaban bolji u sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog ili ishemijskog) i sistemske embolije u usporedbi s acetilsalicilnom kiselinom i da nije bilo statistički značajne razlike kod apiksabana i acetilsalicilne kiseline u incidenciji klinički značajnog krvarenja (Connolly i sur., 2011).

### *Sigurnost*

Studije na životinjama pokazale su povećani rizik od krvarenja tijekom trudnoće, ali nije zabilježeno povećanje fetalnih malformacija. Temeljem toga, a u nedostatku podataka o sigurnosti primjene na trudnicama, apiksaban se smije koristiti u trudnoći samo ako su koristi veće od rizika primjene. Studije na štakorima pokazuju da se apiksaban izlučuje u majčino mlijeko, ali nije poznato odnosi li se to i na ljude. Dojilje bi trebale prestati dojiti ili prestati uzimati apiksaban. Studije u kojima su sudjelovali gerijatrijski bolesnici (stari najmanje 75 godina) nisu uočile razliku u sigurnosti ili učinkovitosti u usporedbi s mlađim pacijentima, iako su gerijatrijski bolesnici osjetljiviji na štetne učinke. Prilagođavanje doze za pacijente u terminalnoj fazi bubrežne bolesti temelji se na procjenama farmakokinetičkih parametara ([www.go.drugbank.com](http://www.go.drugbank.com)).

Apiksaban se ne smije koristiti u pacijenata koji imaju aktivno krvarenje ili koji imaju bolest jetre udruženu s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja. Lijek se također ne smije primjenjivati u bolesnika sa stanjima u kojima postoji rizik od ozbiljnih ili u onih koji se liječe drugim antikoagulantnim lijekovima, osim u posebnim okolnostima gdje korist prevladava rizik. Najčešće nuspojave su anemija, krvarenje, hematomi, modrice, mučnina, hematurija (krv u mokraći), trombocitopenija, krvni testovi koji pokazuju povećanje alanin aminotransferaze i gama-glutamilttransferaze i osip na koži ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

### *Antidot*

Andeksanet alfa je prvi rekombinantni modificirani protein Xa koji je univerzalni antidot za prekid antikoagulacijskog učinka izravnih ili neizravnih inhibitora faktora Xa. U svibnju 2018. andeksanet alfa dobio je prvo globalno odobrenje za primjenu u SAD-u (Heo, 2018).

Europska agencija za lijekove je zaključila da koristi od lijeka andeksanet alfa nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u Europskoj uniji. Za lijek je izdano „uvjetno odobrenje“ te se očekuju dodatne informacije (rezultati daljnjih studija) o lijeku koje tvrtka mora dostaviti ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Andeksanet alfa indiciran je za zaustavljanje po život opasnog ili nekontroliranog krvarenja u odraslih osoba koje primjenjuju antikoagulanse apiksaban ili rivaroksaban. Andeksanet alfa djeluje kao lažni receptor za inhibitore faktora Xa. Nakon primjene, inhibitori faktora Xa vežu se za andeksanet alfa te više nisu raspoloživi za blokiranje učinka faktora Xa ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Vd za andeksanet alfa približno je jednak volumenu krvi od 5 L. Poluvrijeme eliminacije kreće se od 5 do 7 h, a klirens je približno 4,3 L/h ([www.go.drugbank.com](http://www.go.drugbank.com)). Na farmakokinetiku andeksanet alfa nisu utjecale dob i primjena apiksabana (5 mg dva puta dnevno tijekom 6 dana) ili rivaroksabana (20 mg jednom dnevno tijekom 6 dana) (Heo, 2018).

Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima su kao najčešće nuspojave lijeka pokazala crvenilo i osjećaj vrućine povezane s davanjem infuzije lijeka te kratkotrajan porast razine određenih proteina koji ukazuju na zgrušavanje krvi. U bolesnika su najčešće nuspojave bile tromboembolija i vrućica ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Andeksanet alfa je specifičan, brzo djelujući antidot. Istraživanje je pokazalo da je andeksanet brzo obnovio aktivnost faktora Xa i stvaranje trombina te smanjio koncentracije nevezanog inhibitora faktora Xa kod osoba liječenih apiksabanom i rivaroksabanom. Brz početak i završetak djelovanja andeksaneta i mogućnost primjene kao bolus ili bolus plus infuzija mogu pružiti fleksibilnost u pogledu obnavljanja hemostaze kada je potrebna hitna inverzija učinka inhibitora faktora Xa. Studija ANNEXA-4 (Tablica 4) procjenjuje djelotvornost i sigurnost andeksaneta u bolesnika s akutnim velikim krvarenjem povezanim s inhibitorom faktora Xa (Siegal i sur., 2015).



Tablica 4. Prikaz rezultata ANNEXA-4 studije. Uočeno je smanjenje aktivnosti inhibitora faktora Xa s primjenom andeksaneta (prilagođeno prema Connolly i sur., 2019).

| <b>ANNEXA-4</b>     | <b>Aktivnost prije primjene andeksanet alfa</b> | <b>Aktivnost nakon primjene andeksanet alfa</b> |
|---------------------|---|---|
| <b>Apiksaban</b>    | 149,7 ng/mL                                     | 11,1 ng/mL                                      |
| <b>Rivaroksaban</b> | 211,8 ng/mL                                     | 14,2 ng/mL                                      |
| <b>Enoksaparin</b>  | 0,48 IU/mL                                      | 0,15 IU/mL                                      |

*U ovu studiju bila su uključena 352 pacijenata s akutnom epizodom velikog krvarenja koja su u posljednjih 18 h dobili rivaroksaban, apiksaban ili edoksaban u bilo kojoj dozi i enoksaparin u dozi od najmanje 1 mg/kg tjelesne težine dnevno. Svim pacijentima bio je primijenjen andeksanet alfa u bolusu (tijekom 15-30 minuta) uz daljnji nastavak primjene u infuziji tijekom dva sata. Pacijentima je uzorkovana i krv kako bi se pratila aktivnost inhibitora faktora Xa u plazmi i to prije i tijekom primjene andeksanet alfa, kao i 4, 8 i 12 h od njegove primjene.*

#### 4.2.2.3. Edoksaban

##### *Indikacije*

Edoksaban je indiciran za smanjenje rizika od moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske s jednim ili više čimbenika rizika i za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije te za sprečavanje njihovog ponovnog nastanka (Wieland i Shipkova, 2019).

##### *Farmakodinamika*

Edoksaban je visoko selektivan, izravan i reverzibilan inhibitor slobodog faktora Xa, i djelovanja protrombinaze. Produljuje parametre testova zgrušavanja. U koagulacijskoj kaskadi smanjuje

stvaranje trombina, produljuje vrijeme zgrušavanja i smanjuje rizik od stvaranja tromba (www.ema.europa.eu).

### *Farmakokinetika*

Bioraspoloživost edoksabana nakon oralne primjene iznosi otprilike 62 %, s minimalnim utjecajem hrane. Vršne koncentracije u plazmi postižu se za 1-2 h. Vd je približno 107 L, a slobodna frakcija lijeka oko 45 %. Glavni metabolički put je hidroliza karboksilesterazom 1 (CES1) koja rezultira stvaranjem aktivnog metabolita (M-4). Ostali metabolički putovi uključuju oksidaciju putem CYP3A4/5 enzima i konjugaciju. Međutim, u plazmi prevladava nepromijenjeni edoksaban. Kao i ostali direktni oralni antikoagulansi, i edoksaban je supstrat P-gp.

Poluvrijeme eliminacije edoksabana nakon oralne primjene je 10 do 14 sati. Lijek se eliminira bubrežnim (35 % primijenjene doze) i žučnim /crijevnim klirensom. Bubrežni klirens (11 L/h) čini približno 50 % ukupnog klirensa edoksabana (Wieland i Shipkova, 2019).

### *Farmakogenetika*

Trenutno nisu poznati genski polimorfizmi sa značajnim utjecajem na farmakokinetiku ili farmakodinamiku edoksabana. Međutim, u nedostatku dokaza iz farmakogenetskih studija, ne može se definitivno isključiti uloga potencijalnih gena kandidata, poput onih koji kodiraju enzime koji metaboliziraju edoksaban ili P-gp (Wieland i Shipkova, 2019).

### *Interakcije*

Kao što je gore spomenuto, CYP3A4/5 nije glavni enzim uključen u metabolizam edoksabana, što može biti prednost u usporedbi s rivaroksabanom i apiksabanom s obzirom na rizik i učestalost lijek-lijek interakcija. Međutim, edoksaban je supstrat P-gp, stoga su njegove potencijalne interakcije s inhibitorima i induktorima ovog proteina-transportera od velikog značaja, slično kao i kod ostalih opisanih direktnih oralnih antikoagulansa. Kombinacija edoksabana s inhibitorima P-gp ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom ili ketokonazolom zahtjeva snižavanje doze lijeka. Ako se lijek primjenjuje s induktorima P-gp, potreban je povećan oprez jer bi moglo doći do smanjenja koncentracije lijeka.

Isto tako, treba razmotriti farmakodinamičke interakcije s drugim lijekovima koji utječu na proces zgrušavanja i povećavaju rizik od krvarenja (Wieland i Shipkova, 2019).

### *Učinkovitost*

ENGAGE AF-TIMI 48 („Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48“) studija je pokazala učinkovitost edoksabana u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske s ciljem sprječavanja moždanog udara i tromboembolijskih oboljenja. Rezultati su pokazali da se moždani udar ili sistemski embolijski incident javio kod 1,18 % ispitanika kod 60 mg edoksabana, 1,61 % ispitanika kod 30 mg edoksabana, te 1,5 % u ispitanika na terapiji varfarinom, što je pokazalo da edoksaban nije inferioran u odnosu na varfarin (Giugliano i sur., 2013).

Zahvaljujući HOKUSAI-VTE („Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism“) studiji edoksaban je dobio indicaciju u liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije. U studiji je dokazana superiornost edoksabana u odnosu na varfarin, zbog smanjenja rizika krvarenja za 19 % (8,5 % neželjenih ishoda u skupini na terapiji edoksabanom u odnosu na 10,3 % u varfarinskoj skupini) (Giugliano i sur., 2013).

STARS J-V („Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty“) studija pokazala je da je edoksaban primijenjen peroralno u dozi od 30 mg jednom dnevno superiorniji od subkutano primijenjenog enoksaparina 2000 IU dva puta dnevno u prevenciji venske tromboembolije nakon totalne artroplastike kuka (Fuji i sur., 2015).

### *Sigurnost*

Najčešće nuspojave su krvarenje iz nosa, hematurija i anemija. Krvarenje se može pojaviti na bilo kojem mjestu i može biti ozbiljno ili čak smrtonosno.

Edoksaban se ne smije koristiti kod pacijenata koji aktivno krvare, imaju bolesti jetre koje utječu na zgrušavanje krvi, imaju nekontroliranu hipertenziju ili stanje zbog kojeg postoji značajan rizik od velikog krvarenja. Također se ne smije koristiti kod trudnica ili dojilja ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

#### **4.2.2.4. Betriksaban**

##### *Indikacije*

Betriksaban je najnoviji direktni oralni antikoagulans koji je odobren za kliničku uporabu u SAD-u 2017. godine. Prvi je antikoagulans odobren za profilaksu venske tromboembolije u odraslih osoba hospitaliziranih radi liječenja nedavne bolesti koji mogu biti izloženi povećanom riziku od krvnih ugrušaka zbog smanjene pokretljivosti tijekom liječenja u bolnici, kao i zbog drugih stanja osnovne bolesti koja povećavaju rizik (Wieland i Shipkova, 2019).

Međutim, nema uvjerljivih dokaza u korist betriksabana u produljenoj profilaksi venske tromboembolije, za koju je zahtjev podnesen. Isto tako, nema podataka iz kliničkih ispitivanja za betriksaban u drugim indikacijama. Kako ispitivanja drugih lijekova sličnog mehanizma djelovanja nisu bila uspješna, nije se moguće osloniti na rezultate ispitivanja APEX kao na jedini izvor dokaza djelotvornosti. Zbog svega navedenog, Europska agencija za lijekove odbila je izdavanja odobrenja za stavljanje betriksabana u promet ([www.ec.europa.eu](http://www.ec.europa.eu)).

##### *Farmakodinamika*

Lijek izravno inhibira aktivnost slobodnog faktora Xa i protrombinaze, a to dovodi do smanjenja proizvodnje trombina, bez izravnog učinka na agregaciju trombocita (Wieland i Shipkova, 2019).

##### *Farmakokinetika*

Betriksaban se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, a vršnu koncentraciju u plazmi postiže za 3 do 4 h. Bioraspoloživost mu iznosi 34 % i smanjuje se ako se lijek uzima s masnom hranom. Pravidni Vd iznosi 32 L/kg. U usporedbi s drugim direktnim oralnim antikoagulansima, betriksaban se manje veže na proteine plazme (60 %), ima dugo poluvrijeme eliminacije 19-27 h i najmanji bubrežni klirens (5-7 % primijenjene doze) prema čemu bi bio bolja opcija za pacijente s oštećenjem bubrega. Betriksaban ima minimalan metabolizam u jetri (<1 %). Metabolizam je neovisan o CYP enzimu (Wieland i Shipkova, 2019).

##### *Farmakogenetika*

Farmakogenetski aspekti povezani s terapijom betriksabanom još nisu istraživani ili objavljeni.

### *Interakcije*

Betriksaban se minimalno metabolizira hidrolizom, a udio CYP enzima u metabolizmu je ispod 1% pa to smanjuje rizik od farmakokinetičkih interakcija kod istovremene primjene s drugim lijekovima. Međutim, kao i ostali direktni oralni antikoagulansi, i betriksaban je supstrat P-gp, a njegova istovremena primjena s lijekovima koji snažno inhibiraju ovaj prijenosni protein povećava koncentraciju lijeka u plazmi. Isto tako, moguće su farmakodinamičke interakcije prilikom kombiniranja betriksabana s drugim lijekovima koji utječu na proces zgrušavanja koje mogu povećati rizik od krvarenja (Wieland i Shipkova, 2019).

### *Učinkovitost*

Klinička djelotvornost betriksabana pokazana je APEX studijom u kojoj je betriksaban uspoređivan s enoksaparinom. U ispitivanju je sudjelovalo više od 7500 odraslih osoba koje su u bolnicu primljene radi nedavne bolesti, a koje su bile izložene povećanom riziku od venske tromboembolije zbog dobi, prethodnih krvnih ugrušaka i karcinoma te onemogućene ili otežane pokretljivosti zbog liječenja u bolnici. Rezultati su pokazali da je manje neželjenih događaja uočeno u bolesnika koji su primali betriksaban (4,4 %) u usporedbi s onima koji su primjenjivali enoksaparin (6 %). Međutim, Europska agencija za lijekove je procijenila da djelotvornost betriksabana u predloženoj indikaciji nije dovoljno čvrsto dokazana ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

### *Sigurnost*

Rezultati APEX ispitivanja pokazali su da je terapija betriksabanom bila povezana s povećanim rizikom od krvarenja u odnosu na usporedni lijek u ispitivanju (enoksaparin).

Najčešće nuspojave ( $\geq 5$  %) betriksabana bile su povezane s krvarenjem. Sveukupno, 54 % pacijenata koji su primali betriksaban doživjela su barem jednu nuspojavu u usporedbi s 52 % koja su uzimala enoksaparin.

Za betriksaban je svojstveno da ima poluvijek značajno dulji od poluvijeka drugih direktnih oralnih antikoagulansa koji su inhibitori faktora Xa. Na razine betriksabana u plazmi značajno utječe i unos hrane. U ciljanoj populaciji predviđenoj za liječenje, ta svojstva betriksabana učinila su događaje krvarenja dodatno nepredvidljivima i težima za djelotvorno liječenje.

Betriksaban pokazuje minimalnu hepatotoksičnost ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) ; Chan i sur., 2015).

### 4.3. Usporedba farmakoloških parametara direktnih oralnih antikoagulansa

Tablica 5 uspoređuje farmakološke razlike opisanih direktnih oralnih antikoagulansa, na temelju podataka iz Sažetaka opisa svojstava lijeka i znanstvenih publikacija. Poluvrijeme eliminacije otprilike je u istom rasponu vrijednosti za sve lijekove, osim za betriksaban koji pokazuje znatno sporiju brzinu eliminacije. Kraće poluvrijeme eliminacije povoljna je karakteristika u slučaju krvarenja. Ostali farmakokinetički parametri bitno se razlikuju (Tablica 5). Vrlo niska bioraspoloživost dabigatrana (3–7%) može biti posljedica niske topljivosti prolijeka u crijevnim tekućinama i njegovog izlučivanja fecesom s P-gp. Većina doze dabigatrana izlučuje se putem bubrega nepromijenjeno (80 %) ili u obliku aktivnih glukuronida (4 %). Edoksaban, rivaroksaban, apiksaban i betriksaban izlučuju se nepromijenjeni, i to 50 %, 33 %, 27 % i 19 % bioraspoložive doze. Edoksaban i betriksaban se minimalno metaboliziraju i uglavnom se eliminiraju nepromijenjeni putem žuči (za 40–53 %). Međutim, kod svih lijekova treba obratiti pozornost na interakcije s inhibitorima ili induktorima P-glikoproteina, a kod nekih i CYP3A4 enzima (Tablica 6).

Tablica 5. Usporedba farmakoloških parametara direktnih oralnih antikoagulansa (preuzeto i prilagođeno prema: Padrini, 2019)

|  | Dabigatran                        | Rivaroksaban         | Apiksaban             | Edoksaban              | Betriksaban             |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>Molekulska masa</b>   | 471,5                             | 435,9                | 459,5                 | 548,0                  | 451,9                   |
| <b>Lipofilnost (logP)</b>  | 2,37                              | 1,74                 | 2,23                  | 1,61                   | 3,57                    |
| <b>Prolijek</b>  | Da                                | Ne                   | Ne                    | Ne                     | Ne                      |
| <b>Bioraspoloživost</b>  | 3-7%                              | 80%                  | 50%                   | 62%                    | 34%                     |
| <b>Tmax (h)</b>  | 0,5-2                             | 2-4                  | 3-4                   | 1-2                    | 3-4                     |
| <b>Poluvrijeme eliminacije(h)</b>                                | 12-17                             | 5-9                  | 9-14                  | 10-14                  | 37 (19-27) <sup>a</sup> |
| <b>Vd (L)</b>  | 50-70                             | 50                   | 21                    | 107                    | 32/kg                   |
| <b>Slobodna frakcija (f<sub>u</sub>)</b>                         | 65 %                              | 7,3%                 | 6,8%                  | 45%                    | 40%                     |
| <b>Cl<sub>tot</sub> (mL/min)</b>                                 | 100                               | 167                  | 55                    | 366                    | 677                     |
| <b>Cl<sub>ren</sub> (mL/min)</b>                                 | 80                                | 58                   | 15                    | 183                    | 127                     |
| <b>Metabolizam</b>   | ~4%(UGT2B15)                      | ~67%(CYP3A4, CYP2J2) | ~25%(CYP3A4, SULT1A1) | <10%(CES, CYP3A4, UGT) | <1%                     |
| <b>Aktivni metaboliti</b>  | Acil-glukuronidi                  | Nema                 | Nema                  | Nema                   | Nema                    |
| <b>Transporter</b>   | P-gp (samo za prolijek eteksilat) | P-gp, BCRP           | P-gp, BCRP            | P-gp                   | P-gp                    |
| <b>Meta</b>  | trombin                           | Faktor Xa            | Faktor Xa             | Faktor Xa              | Faktor Xa               |
| <b>Način inhibicije</b>  | izravna                           | izravna              | izravna               | izravna                | izravna                 |
| <b>Nepromijenjeno izlučivanje lijeka bubregom (%)</b>            | 80                                | 33                   | 27                    | 50                     | 19                      |
| <b>Nepromijenjeno izlučivanje lijeka fecesom<sup>b</sup> (%)</b> | 6                                 | Minimalno            | 13                    | 40                     | 53                      |

UGT: Uridine difosfat-glukuronil-transferaza, CYP: citokrom P450, SULT: sulfo-transferaza, CES: karboksil-esteraze, P-gp: P-glikoprotein, BCRP: Brest Cancer Resistance Protein, Vd: volumen distribucije, Cl<sub>tot</sub>: ukupni klirens, Cl<sub>ren</sub>: renalni klirens, Tmax: vrijeme postizanja maksimalne koncentracija C<sub>max</sub>

<sup>a</sup>farmakodinamičko poluvrijeme eliminacije

<sup>b</sup>izračunato oduzimanjem neapsorbirane oralne doze od ukupnog nepromijenjenog lijeka izlučenog fecesom

Tablica 6. Jaki inhibitori i induktori P-glikoproteina (P-gp) i CYP3A4 (prema www.uptodate.com)

| <b>Jaki inhibitori CYP3A4</b>                    | <b>Jaki induktori CYP3A4</b> | <b>Jaki inhibitori P-gp</b> | <b>Jaki induktori P-gp</b> |
|--|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Atazanavir                                       | Apalutamid                   | Amiodaron                   | Apalutamid                 |
| Ceritinib  | Karbamazepin                 | Dronedaron                  | Karbamazepin               |
| Klaritromicin                                    | Enzalutamid                  | Eritromicin                 | Fosfenitoin                |
| Kobicistat                                       | Fosfenitoin                  | Klaritromicin               | Lorlatinib                 |
| Darunavir  | Lumakaftor                   | Ketokonazol                 | Fenobarbital               |
| Idelalisib                                       | Lumakaftor-ivakaftor         | Ciklosporin                 | Fenitoin                   |
| Indinavir  | Mitotan                      | Verapamil                   | Rifampicin                 |
| Itrakonazol                                      | Fenobarbital                 |                             | Gospina trava              |
| Ketokonazol                                      | Fenitoin                     |                             |                            |
| Lonafarnib                                       | Primidon                     |                             |                            |
| Lopinavir  | Rifampicin                   |                             |                            |
| Mifepriston                                      | Gospina trava                |                             |                            |
| Nefazodin  |                              |                             |                            |
| Nelfinavir                                       |                              |                             |                            |
| Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir                |                              |                             |                            |
| Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir plus dasabuvir |                              |                             |                            |
| Posakonazol                                      |                              |                             |                            |
| Ritonavir  |                              |                             |                            |
| Sakvinavir                                       |                              |                             |                            |
| Telitromicin                                     |                              |                             |                            |
| Tukatinib  |                              |                             |                            |
| Vorikonazol                                      |                              |                             |                            |



#### 4.4. Odabir prikladnog oralnog antikoagulansa

Smjernice Europskog kardiološkog društva iz 2016. daju prednost direktnim oralnim antikoagulansima u odnosu na antagoniste vitamina K u većine bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, uz strogo pridržavanje odobrenih indikacija. Svi direktni oralni antikoagulansi imaju sličnu preporuku. Nema izravnih usporedbi i stoga nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se jednom lijeku dala prednost u odnosu na drugi. Potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju prije početka terapije. Varfarin je jedina opcija u bolesnika s klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min. Kod bolesnika na hemodijalizi direktni oralni antikoagulansi bi se trebali izbjegavati (Kirchhof i sur., 2016).

U Tablici 7 prikazan je prikladan antikoagulans za pacijente s određenim karakteristikama, odnosno bolestima/stanjima.

Europske smjernice za liječenje plućne embolije naglašavaju važnost novih lijekova u zamjeni za antagoniste vitamina K za početak antikoagulantnog liječenja. Isto tako, američke smjernice uvrštavaju direktne oralne antikoagulanse u kategoriju prve terapijske opcije u liječenju venske tromboze kod pacijenata bez malignih bolesti (Konstantinides i sur., 2020).

Prilikom odabira prikladnog lijeka za pojedinog pacijenta, liječnici osim sigurnosti i učinkovitosti, uzimaju u obzir i cijenu lijeka. Pacijenti preferiraju skuplji lijek, ukoliko si ga mogu priuštiti, ako je on veće učinkovitosti i sigurnosti. Bitno je da direktni oralni antikoagulansi postanu prihvatljiviji cijenom i tako dostupniji pacijentima lošijeg socioekonomskog statusa (Mendoza i sur., 2018).

Tablica 8 prikazuje odobrene direktne oralne antikoagulanse u Hrvatskoj te njihove indikacije i napomene vezane za primjenu.

Tablica 7. Prikaz odabira prikladnog antikoagulansa s obzirom na karakteristike pacijenta (prema podacima iz Salem i sur., 2015 i www.ema.europa.eu)

| Karakteristike pacijenata   | Prikladni antikoagulans   |
|---|---|
| Pacijenti s umjetnim srčanim zaliscima                                  | Antagonist vitamina K   |
| Pacijenti s oštećenjem bubrega  | Za umjereno oštećenja bubrega → inhibitori fXa prikladniji su od dabigatrana, ali uz praćenje bubrežne funkcije. <b>Apiksaban</b> se u odnosu na rivaroksaban manje izlučuje putem bubrega te se može koristiti kod pacijenta s klirensom kreatinina > 25 mL/min/1.73m <sup>2</sup> . Kod teškog oštećenja renalne funkcije <b>varfarin</b> je još uvijek najbolji izbor. |
| Pacijenti s gastrointestinalnim krvarenjem                              | Rezultati ARISTOTLE studije pokazali su niže stope gastrointestinalnih krvarenja pri primjeni apiksabana u odnosu na antagoniste vitamina K u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Zbog toga <b>apiksaban</b> može biti bolji izbor od dabigatrana ili rivaroksabana za pacijente s nedavnim gastrointestinalnim krvarenjem u anamnezi.                                     |
| Pacijenti s intrakranijalnim krvarenjem                                 | Do danas podaci različitih kliničkih ispitivanja kojima se uspoređuje DOAK s varfarinom ukazuju na zaštitni učinak <b>DOAK-a</b> na pojavu intrakranijalnog krvarenja.  |
| Pacijenti s ishemijskom kardiomiopatijom i akutnim koronarnim sindromom | Zbog većeg rizika od infarkta miokarda povezanog s dabigatranom i povećanom broja većih krvarenja povezanih s apiksabanom koje su pokazale studije kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom, <b>rivaroksaban</b> je bolji izbor za te pacijente.   |

Tablica 8. Prikaz odobrenih indikacija direktnih oralnih antikoagulansa u RH s dostupnim jačinama (preuzeto i prilagođeno prema www.ema.europa.eu)

| Lijek                | Indikacija   | Doziranje  |
|----------------------|--|--|
| Rivaroksaban tablete | Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om koji imaju jedan ili više čimbenika rizika | 20 mg jedanput na dan uz jelo.<br>15 mg jedanput na dan uz jelo ako je CrCl 15 - 49 ml/min.  |
|                      | Liječenje DVT-a i PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika              | Prva 3 tjedna 2 x 15 mg, nakon toga nastavak 1 x 20 mg.<br>Smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan. Treba uzeti u obzir ako za bolesnika procijenjen rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajućeg DVT-a/PE-a. |

|                    |  |   |
|--------------------|--|---|
|                    | Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena | 10 mg rivaroksabana jedanput na dan. Početnu dozu treba uzeti 6 - 10 sati nakon kirurškog zahvata, pod uvjetom da je postignuta hemostaza.  |
| Apiksaban tablete  | Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om koji imaju jedan ili više čimbenika rizika                                   | 5 mg dvaput na dan.<br>2,5 mg dvaput na dan u bolesnika s NVAF-om koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob $\geq$ 80 godina, tjelesnu težinu $\leq$ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu $\geq$ 133 mikromola/l.   |
|                    | Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika   | 10 mg dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg dvaput na dan. Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a, početna doza od 2,5 mg dvaput na dan nakon završetka 6-mjesečnog liječenja u dozi od 5 mg dvaput na dan ili drugim antikoagulansom.  |
|                    | Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena      | 2,5 mg dvaput na dan. Početnu dozu treba uzeti 12 - 24 sata nakon kirurškog zahvata.  |
| Dabigatran kapsule | Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om i jednim ili više čimbenika rizika   | Preporučena dnevna doza je 300 mg dnevno.<br>Za sljedeće skupine preporučena dnevna doza je 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesnici stariji od 80 godina</li> <li>• Bolesnici koji istodobno primaju verapamil.</li> </ul> U sljedećim skupinama odabire se dnevna doza od 300 mg ili 220 mg na osnovu individualne procjene rizika od tromboembolije i krvarenja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesnici između 75 i 80 godina</li> <li>• Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega</li> <li>• Bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom</li> <li>• Drugi bolesnici pod povećanim rizikom od krvarenja.</li> </ul> |
|                    | Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba   | Preporučena dnevna doza je 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom od najmanje 5 dana. U bolesnika s DVT-om/PE-om, preporučena doza lijeka 220 mg .   |

|                   |  |   |
|-------------------|--|---|
|                   | Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena   | 220 mg jedanput dnevno, uzeta u obliku 2 kapsule od 110 mg. Liječenje je potrebno započeti peroralnim putem unutar 1 – 4 sata nakon završetka zahvata jednom kapsulom od 110 mg te se nakon toga nastavlja s 2 kapsule jedanput dnevno. |
| Edoksaban tablete | Prevenција moždanog udara i sistemske embolije   | Preporučena doza je 60 mg edoksabana jedanput na dan. Terapija edoksabanom u bolesnika s NVAF-om mora biti dugotrajna.  |
|                   | Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a (VTE)  | Preporučena doza je 60 mg edoksabana jedanput na dan nakon početne primjene parenteralnog antikoagulansa tijekom najmanje 5 dana. Edoksaban se ne smije primijeniti istodobno s početnim parenteralnim antikoagulansom.                 |
|                   | NVAF i VTE u bolesnika s jednim ili više sljedećih kliničkih čimbenika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 15 – 50 ml/min)</li> <li>• niska tjelesna težina <math>\leq 60</math> kg</li> <li>• istodobna primjena sljedećih inhibitora P-glikoproteina: ciklosporina, dronedarona, eritromicina i ketokonazola.</li> </ul> | Preporučena doza je 30 mg edoksabana jedanput na dan.   |

MU - moždani udar; SE - sustavna embolija; DVT - duboka venska tromboza; PE - plućna embolija; VTE - venske tromboembolije; NVAF-nevalvularna atrijska fibrilacija

## 5. ZAKLJUČCI

Hemostaza je fiziološki, obrambeni odgovor organizma na ozljedu stijenke krvne žile. Osnovni cilj hemostaze je održavanje krvi u tekućem stanju. Ravnoteža između endogenih koagulansa i antikoagulansa ključna je u održavanju normalnog protoka krvi.

Tromboembolijska oboljenja velik su javnozdravstveni problem zbog visokog mortaliteta pa potreba za novim lijekovima na tom području ne jenjava.

Patogeneza arterijske i venske tromboze se razlikuje, stoga je i terapijski pristup različit.

Brojni su čimbenici rizika za razvoj tromboza, a mogu biti stečeni i nasljedni. Česti stečeni čimbenici rizika su trauma, kirurški zahvati, zloćudna bolest, imobilizacija, pretilost i dr. Nasljedni čimbenici rizika uključuju nasljedni manjak antitrombina, proteina C i proteina S, mutacija gena za protrombin i dr.

Poznavanje fizioloških procesa hemostaze te patofiziološke pozadine tromboembolija, omogućilo je razvoj novih antikoagulansa. Faktor Xa i faktor IIa (trombin) glavni su čimbenici zajedničkog puta koagulacije. S obzirom na ključnu ulogu oba faktora u koagulacijskoj kaskadi, upravo su oni mete djelovanja lijekova nove generacije.

Novi, direktni oralni antikoagulansi dijele se prema mehanizmu djelovanja u dvije skupine: izravni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban) i izravni inhibitori trombina (dabigatran). Odobreni su od regulatornih tijela na temelju velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja u različitim indikacijama i režimima doziranja.

Prednosti direktnih oralnih antikoagulansa pred najčešće korištenim oralnim lijekom s djelovanjem na koagulacijsku kaskadu su brojne i uključuju: predvidljiviju farmakokinetiku i farmakodinamiku, jednostavniju primjenu bez potrebe za rutinskim praćenjem koagulacije, brz početak djelovanja, relativno kratko poluvrijeme eliminacije, manje interakcija s hranom i drugim lijekovima te fiksni režim doziranja. Zahvaljujući navedenim karakteristikama, direktni oralni antikoagulansi sve se češće primjenjuju u kliničkoj praksi.

Velika randomizirana ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti potvrdila su da su direktni oralni antikoagulansi u većini slučajeva ne samo neinferiorni, već i superiorni varfarinu u prevenciji moždanog udara i sustavne embolije.

Razvojem specifičnih antidota, primjena DOAK-a postala je još sigurnija. U slučaju potrebe za brzim prekidom antikoagulacijskog učinka izravnih inhibitora trombina, dostupan je specifičan antagonist idarucizumab. Andeksanet alfa indiciran je za zaustavljanje po život opasnog ili nekontroliranog krvarenja pacijenata na terapiji apiksabanom ili rivaroksabanom.

Odluka o izboru prikladnog antikoagulansa za pojedinog pacijenta donosi se na temelju objektivnih zdravstvenih karakteristika pacijenta, postojanja komorbiditeta i rizika od mogućih komplikacija, stanja bubrežne funkcije, mogućih kontraindikacija i suradljivosti pacijenta.

Iako imaju povoljna farmakološka svojstva, DOAK nisu idealni lijekovi. Potrebna je procjena i nadzor funkcije bubrega zbog rizika od predoziranja u pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije. Premda se DOAK povezuje s manje interakcija s drugim lijekovima u odnosu na varfarin i heparin, kombinacija DOAK-a i mnogih lijekova zahtijeva oprez.

## 6. LITERATURA

Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy*, 2009, 29, 67-81.

Andreis I. Poremećaji sastava i funkcije krvi i krvotvornih organa: Poremećaji zgrušavanja krvi. U: Patofiziologija: Knjiga prva. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 793-802.

Apixaban, 2021., dostupno na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06605>, pristupljeno 1.3.2021.

Asada Y, Yamashita A, Sato Y, Hatakeyama K. Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques. *Pathol Int*, 2020, 70, 309-322.

ATK klasifikacija, 2021., dostupno na: <https://mediately.co/hr/atcs/B01A/enzimi>, pristupljeno 15.4.2021.

Banfić LJ. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze. *Cardiol Croat*, 2016,11, 351–374.

Bernat R. Farmakoterapija fibrilacije atrijske. *Medicus*, 2010, 19, 203-214.

Bevyxxa. Highlights of prescribing information, dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208383s000lbl.Pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208383s000lbl.Pdf), pristupljeno 15.4.2021.

Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58, 1265-1279.

Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2016, 37,1145-53.

Chan NC, Bhagirath V, Eikelboom JW. Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11, 343-51.

Cyp 3A4 inhibitors and inducers, 2021., dostupno na:

[https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F76992&topicKey=ONC%2F4621&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F76992&topicKey=ONC%2F4621&source=see_link), pristupljeno 19. 6. 2021.

Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, i sur. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 2019, 380, 1326-1335.

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 364, 806-17.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361, 1139-51.

Cukic V, Baljic R. The most common detected risk and etiologic factors of pulmonary thromboembolism. *Mater Sociomed*, 2012, 24, 223-6.

DeWald TA, Washam JB, Becker RC. Anticoagulants: Pharmacokinetics, Mechanisms of Action, and Indications. *Neurosurg Clin N Am*, 2018, 29, 503-515.

DexxiENCE. Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje koje je iznijela Europska agencija za lijekove, dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142276/anx\\_142276\\_hr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142276/anx_142276_hr.pdf), pristupljeno 20.5.2021.



Drug Trials Snapshots: Praxbind, 2017., dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-praxbind>, pristupljeno 17.5.2021.

Eliquis. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 10.4.2021.

Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*, 2009,48,1-22.

Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Tachibana S. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J*, 2015, 12, 13-27.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013, 369, 2093-104.

Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*, 2015, 95, 389-404.

Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*, 2017, 15, 273–283.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365, 981-992.

Guyton AC, Hall JE. Hemostaza i zgrušavanje krvi. U: Medicinska fiziologija. Guyton AC, Hall JE, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2017, str.483-493.

Heo YA. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs*, 2018, 78, 1049-1055.

Inhibitors and inducers of P-glycoprotein (P-gp) drug efflux pump, 2021., dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=EM%2F73326&topicKey=HEME%2F1370&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=EM%2F73326&topicKey=HEME%2F1370&source=see_link), pristupljeno 19. 6. 2021.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37, 2893-2962.

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2020, 41, 543-603.

Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr Clin Pharmacol*, 2014, 9,75-83.

Mandernach MW, Beyth RJ, Rajasekhar A. Apixaban for the prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: an evidence-based review. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11, 1273-82.

Margetić S. Laboratory investigation of thrombophilia. *J Med Biochem*, 2014, 33, 28-46.

Medicines interactions: the role of P-glycoprotein, 2011., dostupno na: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/P-glycoproteinSept2011.htm>, pristupljeno 16.5.2021.

Mendoza-Sanchez J, Silva F, Rangel L, Jaramillo L, Mendoza L, Garzon J, Quiroga A. Benefit, risk and cost of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation; A multicriteria decision analysis. *PLoS One*, 2018, 13.

Ondexxya. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 17.5.2021.

Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44, 1-12.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., on behalf of the ROCKET AF Investigators.

Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365, 833-91.

Pradaxa. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 16.5.2021.

Praxbind. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 16.5.2021.

Rivaroxaban, 2021., dostupno na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06228>, pristupljeno 17.5.2021.

Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, 30, CD010956.

Roteas. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roteas-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roteas-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 16.4.2021.

Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, Hulot JS. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29, 10-20.

Sharma M, Degoricija V, Legac A, Gradiser M, Vucicević Z. The epidemiology and diagnostic approach to acute pulmonary embolism in the university hospital. *Coll Antropol*, 2009,33,57-63.

Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 2015, 373, 2413-2424.

Vanassche T, Greinacher A, Verhamme P. Reversal of dabigatran by idarucizumab: when and how? *Expert Rev Hematol*, 2016 ,9, 519-28.

van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010, 103,1116-27.

Wieland E, Shipkova M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Monitoring of Direct-Acting Oral Anticoagulants: Where Do We Stand? *Ther Drug Monit*, 2019, 41, 180-191.

Xarelto. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 17.5.2021.

Zehnder JL. Lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije. U: Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 587-603.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

U posljednjih desetak godina nekoliko je oralnih antikoagulanasa odobreno za upotrebu u indikacijama povezanim s profilaksom i liječenjem venske i arterijske tromboembolije. Direktni oralni antikoagulansi (DOAK) ili novi oralni antikoagulansi su lijekovi koji svoj antikoagulacijski učinak ostvaruju izravnom inhibicijom trombina (dabigatran) ili izravnom inhibicijom faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban i betriksaban). Antagonisti vitamina K (VKA) dugo su bili antikoagulansi prvog izbora, ali DOAK imaju mnogo prednosti u odnosu na VKA, poput jednostavnijeg doziranja, brzog nastupa i prekida djelovanja, predvidljivog odgovora na dozu, stupanja u manje interakcija s drugim lijekovima, a nije potrebno niti laboratorijsko praćenje. S druge strane, kontraindicirani su kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega i imaju višu cijenu od varfarina. U ovom radu opisuju se farmakološka svojstva DOAK-a, njihova djelotvornost, sigurnost i podaci iz ključnih studija koji podržavaju trenutno odobrene indikacije. Farmakokinetičke karakteristike dostupnih DOAK-a (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban) bitno se razlikuju u pogledu oralne bioraspoloživosti, vezanja na proteine plazme, načina i stupnja biotransformacije, kao i načina eliminacije. Posljednjih godina na tržištu su dostupni i specifični antidoti: andeksanet-alfa za rivaroksaban i apiksaban te idarucizumab za dabigatran. Mogućnost zaustavljanja djelovanja antikoagulanasa kada je to nužno, dodatno je utjecala na veću sigurnost propisivanja i primjene ovih lijekova.

## SUMMARY

In the last ten years, several oral anticoagulant drugs have become available for use in indications related to prophylaxis and treatment of venous and arterial thromboembolism. Direct oral anticoagulant drugs (DOACs) or new oral anticoagulant drugs are medicines that achieve their anticoagulant effect by the direct inhibition of thrombin (dabigatran) or by the direct inhibition of factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban). Vitamin K antagonists have been anticoagulants of the first choice for a long time, but DOACs have many advantages in related to VKA, such as simpler dosage, rapid onset and interruption of action, a predictable dose response, few drug–drug interactions and no laboratory monitoring is required. However, they are contraindicated in patients with severe renal impairment and their price is several times higher than warfarin. In this dissertation, the pharmacological characteristics of DOACs, their efficacy, safety and data from pivotal studies that support currently approved indications are described. The pharmacokinetic characteristics of available DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban) differ substantially as regards oral bioavailability, plasma protein binding, type and phase of biotransformation and way of elimination. In recent years, specific antidotes: andexanet-alpha for rivaroxaban and apixaban and idarucizumab for dabigatran are available. The ability to stop the action of anticoagulants, when necessary, further affects the greater safety of prescribing and administration of these drugs.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANSA I NJIHOVIH ANTIDOTA

Mirna Puhar

#### SAŽETAK

U posljednjih desetak godina nekoliko je oralnih antikoagulansa odobreno za upotrebu u indikacijama povezanim s profilaksom i liječenjem venske i arterijske tromboembolije. Direktni oralni antikoagulansi (DOAK) ili novi oralni antikoagulansi su lijekovi koji svoj antikoagulacijski učinak ostvaruju izravnom inhibicijom trombina (dabigatran) ili izravnom inhibicijom faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban i betriksaban). Antagonisti vitamina K (VKA) dugo su bili antikoagulansi prvog izbora, ali DOAK imaju mnogo prednosti u odnosu na VKA, poput jednostavnijeg doziranja, brzog nastupa i prekida djelovanja, predvidljivog odgovora na dozu, stupanja u manje interakcija s drugim lijekovima, a nije potrebno niti laboratorijsko praćenje. S druge strane, kontraindicirani su kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega i imaju višu cijenu od varfarina. U ovom radu opisuju se farmakološka svojstva DOAK-a, njihova djelotvornost, sigurnost i podaci iz ključnih studija koji podržavaju trenutno odobrene indikacije. Farmakokinetičke karakteristike dostupnih DOAK-a (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban) bitno se razlikuju u pogledu oralne bioraspodivnosti, vezanja na proteine plazme, načina i stupnja biotransformacije, kao i načina eliminacije. Posljednjih godina na tržištu su dostupni i specifični antidoti: andeksanet-alfa za rivaroksaban i apiksaban te idarucizumab za dabigatran. Mogućnost zaustavljanja djelovanja antikoagulansa kada je to nužno, dodatno je utjecala na veću sigurnost propisivanja i primjene ovih lijekova.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 50 stranica, 6 grafičkih prikaza, 8 tablica i 52 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: direktni inhibitori trombina, inhibitori faktora Xa, antidoti, faktor Xa, tromboprofilaksa, antikoagulans

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Jasna Jablan**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Maja Bival-Štefan**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS AND THEIR ANTIDOTES

**Mirna Puhar**

#### SUMMARY

In the last ten years, several oral anticoagulant drugs have become available for use in indications related to prophylaxis and treatment of venous and arterial thromboembolism. Direct oral anticoagulant drugs (DOACs) or new oral anticoagulant drugs are medicines that achieve their anticoagulant effect by the direct inhibition of thrombin (dabigatran) or by the direct inhibition of factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban). Vitamin K antagonists have been anticoagulants of the first choice for a long time, but DOACs have many advantages in related to VKA, such as simpler dosage, rapid onset and interruption of action, a predictable dose response, few drug–drug interactions and no laboratory monitoring is required. However, they are contraindicated in patients with severe renal impairment and their price is several times higher than warfarin. In this dissertation, the pharmacological characteristics of DOACs, their efficacy, safety and data from pivotal studies that support currently approved indications are described. The pharmacokinetic characteristics of available DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban) differ substantially as regards oral bioavailability, plasma protein binding, type and phase of biotransformation and way of elimination. In recent years, specific antidotes: andexanet-alpha for rivaroxaban and apixaban and idarucizumab for dabigatran are available. The ability to stop the action of anticoagulants, when necessary, further affects the greater safety of prescribing and administration of these drugs.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 50 pages, 6 figures, 8 tables and 52 references. Original is in Croatian language.

Keywords: direct thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors, antidotes, factor Xa, thromboprophylaxis, anticoagulant

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Jasna Jablan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Bival-Štefan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2021.



