

# Primjena direktnih oralnih antikoagulansa u pedijatrijskoj populaciji

---

**Didović, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:163:788242>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Matea Didović**

**Primjena direktnih oralnih antikoagulansa u  
pedijatrijskoj populaciji**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

*Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za biokemiju i molekularnu biologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Sandre Šuprahe Gorete.*

*Zahvaljujem mentorici na ukazanom povjerenju i razumijevanju tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem mojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. OPĆENITO O VENSKOJ TROMBOEMBOLIJ .....	1
1.1.1. VENSKA TROMBOEMBOLIJA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI .....	1
1.2. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA VENSKE TROMBOEMBOLIJE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI.....	6
1.2.1. STANDARDNA TERAPIJA .....	6
1.2.2. DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI (DOAK) .....	9
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	17
3. MATERIJALI I METODE .....	18
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	19
4.1. USPOREDBA STANDARDNE TERAPIJE I DOAK-A .....	19
4.2. LIJEČENJE PEDIJATRIJSKE VTE DABIGATRANOM .....	21
4.3. LIJEČENJE PEDIJATRIJSKE VTE APIKSABANOM .....	24
4.4. LIJEČENJE PEDIJATRIJSKE VTE RIVAROKSABANOM.....	26
4.5. OGRANIČENJA PRIMJENE DOAK-A .....	28
4.5.1. DOB.....	28
4.5.2. CVC-VTE.....	28
4.5.3. RAK.....	29
4.5.4. ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM (APS) .....	29
4.5.5. OSTALE SKUPINE PACIJENATA .....	30
4.6. PREGLED KLINIČKIH STUDIJA .....	30
4.6.1. DABIGATRAN.....	31
4.6.2. RIVAROKSABAN .....	33
4.6.3. APIKSABAN .....	34
5. ZAKLJUČCI .....	38
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....	40
7. LITERATURA .....	42
8. SAŽETAK/ SUMMARY .....	48
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	

## 1. UVOD

### 1.1. OPĆENITO O VENSKOJ TROMBOEMBOLIJI

Venska tromboembolija (VTE) je stanje koje karakterizira stvaranje krvnih ugrušaka u venama i predstavlja značajan zdravstveni problem te je jedan od vodećih uzroka invalidnosti i smrti u svijetu. Nakon moždanog udara i infarkta miokarda, VTE u odraslih osoba je treća najčešća kardiovaskularna bolest u svijetu. Incidencija VTE varira ovisno o različitim zemljama, krećući se od 1-2 na 1000 osoba u zapadnim zemljama, dok je u istočnim zemljama niža, <1 na 1000 osoba (Pastori i sur., 2023)

VTE uključuje duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE). DVT podrazumijeva nastanak tromba unutar dubokih vena donjih ekstremiteta ili dubokih vena zdjelice. Nastanak tromba u venama smanjuje venski protok te povećava rizik pojave PE. Simptomi DVT se manifestiraju kao lokalna bol, oticanje i edem, iako kliničke manifestacije mogu značajno varirati među pacijentima (Brækkan i Hansen, 2023).

PE je ozbiljno stanje koje nastaje kada tromb migrira iz venske cirkulacije u plućnu cirkulaciju, pri čemu dolazi do okluzije jednog ili više ogranaka plućne arterije. Simptomi PE mogu varirati od asimptomatskih, koji se otkriju slučajno i teških oblika koji mogu uzrokovati smrt. Najčešći simptomi uključuju dispneju i tahipneju (Brækkan i Hansen, 2023).

#### 1.1.1. VENSKA TROMBOEMBOLIJA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Pojava VTE u pedijatrijskoj populaciji je značajno manja u odnosu kod odraslih. Procjene pokazuju da se incidencija VTE u zdrave djece kreće između 0.14 do 0.21 na 10,000 djece godišnje (Oliveira i sur., 2024). Manji rizik od razvoja VTE u zdrave djece može se prepisati protektivnim čimbenicima. Naime, djeca u usporedbi s odraslima imaju smanjene plazmatske koncentracije faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K i smanjenu sposobnost stvaranja trombina. Sposobnost inhibicije trombina dodatno je pojačana tijekom djetinjstva zbog povećane plazmatske koncentracije alfa-2-makroglobulina, inhibitora trombina, a njegova je razina u djece dvostruka u odnosu na razinu u odraslih. Dodatno, djeca rjeđe razvijaju bolesti koje uzrokuju oštećenje vaskularnog endotela poput hipertenzije, hiperkolesterolemije ili šećerne bolesti, a i izloženost stečenim protrombotičkim rizičnim faktorima poput pušenja, hormonske nadomjesne terapije, ortopedske operacije, trudnoće, antifosfolipidnih protutijela je

manja (Lassandro i sur., 2020; Jinks i Arana, 2019). Von Willebrandov faktor (VWF), multimerni glikoprotein koji se stvara u endotelnim stanicama i megakariocitima, ima dvojnju ulogu u hemostazi tako što potiče adheziju trombocita na mjestu ozljede krvne žile i djeluje kao nosač i stabilizator FVIII. Razina VWF je povećana posebice kod novorođenčadi (Kenet i sur., 2022).

Iako je VTE-a rijetka u općoj pedijatrijskoj populaciji, kod hospitalizirane djece je u porastu. Studije pokazuju da je incidencija VTE-e kod hospitalizirane djece porasla za 70 % između 2001. i 2007. godine, a između 2008. i 2019. godine za 130 %. (O'Brien i sur., 2022). Ovaj rast može se objasniti povećanom svijesti kliničara o rizicima VTE-a, poboljšanjem dijagnostičkih metoda koje omogućuju osjetljiviju detekciju DVT-e i PE-e, povećanjem stope preživljavanja djece s kroničnim stanjima te brojnim čimbenicima rizika koji su prisutni u hospitalizirane djece. Najčešći stečeni rizični faktori za razvoj VTE-e kod pedijatrijskih pacijenata jesu prisutnost centralnog venskog katetera, kongenitalne bolesti srca, imobilizacija, maligniteti, operacije (posebice ortopedska), trauma, sistemska infekcija, prijevremeno rođenje i pretilost. Od ostalih stečenih faktora rizika tu spadaju i antifosfolipidni sindrom, nefrotski sindrom, teške bolesti jetre, upalna bolest crijeva itd.

VTE se u epidemiološkim studijama definira kao provocirana i neprovocirana VTE. Neprovocirana VTE nije povezana sa stečenim faktorima rizika poput prisustva centralnog venskog katetera, operacija, trauma i rijetka je u pedijatrijskoj populaciji. Nasljedna trombofilija igra ulogu u razvoju neprovocirane VTE-e kod djece (Lutsey i Zakai, 2023).

Nasljedna trombofilija je poremećaj zgrušavanja krvi kod kojeg je povećana sklonost razvoju tromboze. Najčešći nasljedni trombofilni poremećaji uključuju nedostatak proteina S (PS), proteina C (PC), antitrombina (AT), kao i mutacije gena za faktor V Leiden (FVL) i protrombina (FII) G20210A. PC i PS su antikoagulacijski proteini ovisni o vitaminu K koji zajedno djeluju na deaktivaciju koagulacijskih faktora V i VIII. AT inhibira trombin i aktivirane faktore IX, X i XI, a aktivnost mu se povećava u prisutnosti heparina i endogenih tvari sličnih heparinu. Nedostatak AT-a je jedan od najrjeđih oblika urođene trombofilije i javlja se kao autosomno dominantan poremećaj. Suprotno tome, mutacije FVL i FII su najčešći nasljedni poremećaji. Kod mutacije FVL došlo je do zamjene glutamina argininom na položaju 506, što dovodi do otpornosti FV na antikoagulativno djelovanje aktiviranog PC, a višak FVL uzrokuje hiperkoagulabilno stanje. Mutacija FII je točkasta mutacija (G20210A) u 3' neprevedenoj regiji (UTR) gena za protrombin, što uzrokuje povećanu razinu protrombina i veći rizik od razvoja VTE-e (Lassandro i sur., 2020).

Preporuke za testiranje na nasljednu trombofiliju nisu u potpunosti definirane te je potreban individualan pristup. Pedijatrijski pacijenti kod koje se preporuča testiranje na trombofiliju jesu djeca ili adolescenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom, adolescenti s neprovociranom VTE i tinejdžerice s pozitivnom obiteljskom anamnezom koje planiraju koristiti oralnu kontracepciju. Testiranje se ne preporuča kod novorođenčadi i djece kod kojih je VTE povezana s primjenom CVK-a (Drmić Hofman i Kalajžić, 2023).

Provocirana VTE u pedijatrijskoj populaciji najčešće se javlja zbog prisustva dobro poznatih stečenih čimbenika rizika. Najznačajniji od njih je prisustvo centralnog venskog katetera (CVK) ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

CVK je intravenski kateter koji se postavlja jednim krajem u veliku venu, dok je drugi kraj vanjski ili implantiran pod kožu. Ovom metodom se olakšava terapijska primjena lijekova i hranjivih tvari. Korištenje CVK-a je izrazito važno kod pedijatrijskih pacijenata, ali je i izazovnije zbog anatomskih ograničenja, tankih i osjetljivih vena, kao i prisustva veće količine potkožnog masnog tkiva kod novorođenčadi, što dodatno otežava postavljanje katetera. CVK nosi značajan rizik za nastanak VTE-e jer je strano tijelo u krvotoku koje može uzrokovati infekciju i oštećenje krvnih žila. Najčešći uzročnici infekcija povezanih s CVK-om su mikroorganizmi poput *S.aureus*, koagulaza-negativni stafilokoki (CoNS) *S.epidermis*, *Enterococcus spp.*, *E.coli*, *C.albicans* i *Klebsiella spp.* (Hanif i sur., 2023). Osim toga, uvođenje katetera u krvnu žilu može izazvati trombozu zbog izravnog oštećenja stijenke žile, ometanja protoka krvi i zbog samih svojstva materijala katetera, a tvari poput totalne parenteralne prehrane (TPP) mogu dodatno oštetiti endotelne stanice (Li i sur., 2022).

U ostale rizične čimbenike spada i malignost. VTE se može javiti kao komplikacija bilo kojeg pedijatrijskog maligniteta, ali posebno je česta kod djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL), s incidencijom između 3 % i 14 %. Onkološki pacijenti imaju visok rizik od nastanka VTE-e zbog same prirode bolesti, ali i kao posljedica primijenjene terapije, uključujući uporabu CVK-a, kirurške zahvate i kemoterapiju. Asparaginaza je ključan lijek u terapiji ALL-e, no njena primjena je povezana s povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija. Iako je poznato da asparaginaza smanjuje razinu prokoagulacijskih faktora, kao što su fibrinogen, FII, V i X, glavni mehanizam kojim doprinosi trombozi je smanjenje razine endogenog antikoagulansa AT te smanjenje fibrinolitičkih čimbenika poput plazminogena (Lassandro i sur., 2020; Underwood i sur., 2020).

Kongenitalna bolest srca (KBS) također predstavlja rizični faktor za razvoj VTE-e u djece. Abnormalnosti u strukturi srca mogu dovesti do promjena u protoku krvi ili do antikoagulantnih deficijencija zbog smanjene perfuzije jetre, koja je posljedica oslabljene funkcije srca. Osim toga, ovi pacijenti se podvrgavaju operacijama srca i upotrebi CVK-a, što dovodi do povećanja incidencije VTE-e (Abdelghani i sur., 2021). Studije pokazuju da unutar 12 mjeseci od operacije srca, između 1 % do 11 % djece razvije trombozu (Albisetti i sur., 2024).

Nefrotski sindrom je stanje karakterizirano teškom proteinurijom, hiperkolesterolemijom, hipoalbuminemijom i edemom. Premda su infekcije najčešća komplikacija ovog stanja, tromboembolizam predstavlja drugu po važnosti životno ugrožavajuću komplikaciju. Studije pokazuju da je učestalost tromboembolije kod nefrotskog sindroma u djece 4,9 % (Wang i sur., 2023). Nefrotski sindrom povezan je s brojnim patološkim promjenama na molekularnoj razini koje utječu na hemostazu. Plazmatske koncentracije prokoagulacijskih proteina, fibrinogena, FV i FVII znatno su povećane, dok su razine AT, PC i PS smanjene jer je povećan njihov gubitak putem urina. Gubitak albumina i posljedična hipoalbuminemija povećava sintezu fibrinogena i navedenih prokoagulacijskih faktora u jetri (Parker i sur., 2023).

Upalna bolest crijeva (UBC) je složena sistemska upalna bolest koja osim probavnih komplikacija, uključuje i komplikacije izvan probavnog sustava. Među ozbiljnim izvancrijevnim komplikacijama UBC-a je povećan rizik razvoja VTE-e, posebno u periodima aktivne upale ili nakon kirurških zahvata. Kod djece s UBC-om rizik razvoja VTE-e je veći u odnosu na djecu koja nemaju ovu bolest. Studija je pokazala da je učestalost VTE-e unutar pet godina među 3593 djece s UBC iznosila 31,2 na 10 000 osoba po godini, dok je među 16 289 djece bez UBC-a iznosila 0,8 na 10 000 osoba po godini (Kuenzig i sur., 2021).

Antifosfolipidni sindrom (APS) je rijetko stečeno multisistemsko autoimuno stanje koje je karakterizirano ponavljajućim venskim i arterijskim tromboembolijskim događajima. Primarni oblik APS-a javlja se bez pridružene bolesti, dok je sekundarni oblik povezan s drugim bolesnim stanjima, poput sistemskog eritemskog lupusa (SLE). Kod APS-a prisutna su antifosfolipidna antitijela (aPL) poput lupusnog antikoagulanta, anti-kardiolipinskih antitijela i anti- $\beta$ 2-glikoprotein I antitijela, koja ostaju povišena najmanje 12 tjedana. APS je rijedak u pedijatrijskoj populaciji, ali je jedan od glavnih ne-kongenitalnih uzroka simptomatskog tromboembolizma kod djece (Islabão i sur., 2021).



Posljednja dva desetljeća primjetan je porast učestalosti VTE među adolescentima, što se ne prepisuje samo poboljšanjem u dijagnostici, već i sve brojnijim kroničnim bolestima, pretilosti i korištenju oralne kontracepcije. Pretilost povećava rizik od VTE-e različitim mehanizmima, koje uključuju narušenu funkciju endotela, povećani oksidativni stres, pojačanu aktivnost sustava zgrušavanja i smanjenu fibrinolizu. Kod pretilih djece sjedilački način života također može pridonijeti riziku od razvoja VTE-e (Lassandro i sur., 2020).

Iako je pojavnost VTE-e u hospitalizirane djece rjeđa nego kod odraslih, VTE predstavlja ozbiljno stanje koje zahtjeva učinkovito liječenje. Posljedice VTE-e u pedijatrijskoj populaciji su brojne, od nastanka PE, paradoksalne embolije, infekcije do smrti. VTE je povezana s dužim boravkom u bolnici i povećanim zdravstvenim troškovima. Procjenjuje se da je stopa smrtnosti oko 2,2 % (Oliveira i sur., 2024).

Ciljevi liječenja VTE-e kod djece su sprječavanje širenja i embolizacije tromba, razgradnja postojećeg tromba, sprječavanje dugoročnih komplikacija VTE-e koje uključuju ponovnu pojavu VTE-e i posttrombotski sindrom. U pedijatrijskim studijama, učestalost ponovne pojave VTE varira ovisno o proučavanoj populaciji od 1 % do 20 %. Rizik od rekurentne VTE češći je u djece s neprovociranom VTE posebno kod pacijenata s nasljednom trombofilijom. U studiji koja je pratila 301 djece s prvim slučajem neprovocirane VTE tijekom sedam godina nakon prekida antikoagulacijske terapije, ponovna pojava VTE-e zabilježena je u 21 % slučajeva. Rizik od rekurentne VTE-e je bio gotovo pet puta veći kod djece s nasljednom trombofilijom nasuprot djece bez nasljedne trombofilije ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

Posttrombotski sindrom (PTS) je sindrom kronične venske insuficijencije koje se može javiti nakon DVT-e. Simptomi PTS-a uključuju oticanje, bol i ulceracije na zahvaćenom udu. U rizične čimbenike spadaju dob, pretilost, postojeća venska insuficijencija, proksimalna lokacija DVT-e te težina simptoma na početku DVT-a, dok spol, nasljedna trombofilija i priroda DVT-a (provocirana ili neprovocirana) nemaju nikakav ili mali učinak na rizik razvoja (Visonà i sur., 2021). Učestalost PTS-a u djece oboljele DVT je od 25 % do 50 %. PTS je ozbiljna komplikacija DVT-a koja je povezana sa smanjenom kvalitetom života i značajnim morbiditetom te predstavlja značajan trošak za zdravstveni sustav (Bastas i sur., 2023).

## 1.2. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA VENSKE TROMBOEMBOLIJE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

U liječenju VTE-e u pedijatrijskoj populaciji koriste se nekoliko različitih antikoagulacijskih lijekova čiji izbor ovisi o nizu čimbenika, uključujući komorbiditete pacijenata, interakcije i dostupnosti lijekova, način primjene, potrebu za kontrolom doziranja te iskustvima i preferencijama liječnika.

Standardna terapija uključuje primjenu niskomolekularnog heparina (LMWH), nefrakcioniranog heparina (UFH), fondaparinuksa te antagonista vitamina K (VKA). Uz standardnu terapiju, nedavno su za primjenu u pedijatrijskoj populaciji odobreni i direktni oralni antikoagulacijski lijekovi (DOAK), što predstavlja značajan napredak u liječenju i otvara nove mogućnosti u skrbi za djecu.

### 1.2.1. STANDARDNA TERAPIJA

**Neizravni inhibitori trombina** ime su dobili po tome što ostvaruju svoj antitrombotski učinak putem interakcije s antitrombinom (AT). U ovu skupinu spadaju nefrakcionirani heparin (engl. *unfractionated heparin*, UFH), poznat i kao heparin visoke molekulske mase (engl. *high molecular weight heparin*, HMWH), heparin niske molekulske mase (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH) te sintetski pentasaharid fondaparinuks.

Heparin je smjesa sulfatnih mukopolisaharida čiji biološki učinak ovisi o AT, endogenom antikoagulansu koji inhibira koagulacijske proteaze, posebno FIIa, FIXa i FXa. Aktivne molekule heparina čvrsto se vežu za AT što uzrokuje njegovu konformacijsku promjenu. Promjena izlaže aktivna mjesta AT-a, što dovodi do ubrzanih interakcija s koagulacijskim proteazama, a pritom se heparin ne troši. Nakon što se formira kompleks AT-proteaza, heparin se oslobađa i veže nove molekule AT-a. Bez heparina ovaj proces bi bio spor, ali u njegovom prisustvu ubrzava se i do 1000 puta (Katzung i sur., 2011).

UFH ostvaruje antikoagulacijski učinak vezanjem na AT što dovodi do inaktivacije koagulacijskih faktora IIa, Xa, XIa, XIIa. Intravenska primjena započinje kao bolus, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija. UFH ima nisku bioraspodjelivost i zbog uske terapijske širine zahtjeva redovito praćenje mjerenjem aktivnog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) i/ ili razine anti-Xa. Studije su pokazale da je heparin anti-Xa test pouzdaniji u odnosu

na APTV koji može biti produljen kod male djece, posebice kod kritično oboljelih pacijenata. Prednosti UFH su kratko vrijeme poluživota, potpuna neutralizacija antikoagulacijskog učinka primjenom antidota protamin sulfata te primjena u pacijenata s visokim rizikom krvarenja ili bubrežnim zatajenjem. LMWH se dobiva depolimerizacijom UFH-a, i kao UFH antikoagulacijski učinak ostvaruje inhibicijom FXa posredno preko AT-a. LMWH ima veliku bioraspoloživost, predvidljivi terapijski učinak, uz manje nuspojave kao što je heparinom inducirana trombocitopenija (HIT). LMWH se koristi kod stabilnih pacijenata s minimalnim rizikom ili bez rizika krvarenja te očuvanom bubrežnom funkcijom. Za praćenje LMWH-a koristi se heparin anti-Xa test. U slučaju kada je potrebna brza neutralizacija učinka heparina (krvarenje, operativni zahvati, predoziranje lijekom), specifičan antidot je protamin sulfat (Abdelghani i sur., 2021).

Fondaparinuks je sintetski sulfatirani pentasaharid koji predstavlja sekvencu prirodnog heparina odgovornu za vezanje na AT. U odnosu na UFH i LMWH koji inaktiviraju i trombin i FXa, fondaparinuks specifično djeluje samo na FXa. Protamin sulfat ne može inhibirati aktivnost fondaparinuksa, što znači da se ne može koristiti kao antidot (Abdelghani i sur., 2021).

**Antagonisti vitamina K (VKA)** su antikoagulacijski lijekovi koji svoj učinak ostvaruju nekompetitivnom inhibicijom enzima vitamin K epoksid reduktaza kompleks 1 (VKORC1), koji je odgovoran za redukciju vitamina K u aktivni oblik u jetri. Na taj način se sprječava  $\gamma$ -karboksilacija glutaminske kiseline u strukturi koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K (FII, FVII, FIX i FX), isto tako i na endogenim antikoagulansima, PC i PS. Rezultat toga je nastanak nefunkcionalnih faktora zgrušavanja, koji su biološki neaktivni. Glavni predstavnik ove skupine je varfarin, kumarinski derivat, koji je još uvijek je jedan od najčešće propisivanih lijekova u svijetu (Vega i sur., 2023).

Varfarin se nakon oralne primjene brzo i gotovo potpuno apsorbira u organizmu te se značajno veže za proteine plazme, sa stopom vezanja između 98-99 %. Varfarin je racemična smjesa dvaju enantiomera, (S)-varfarina i (R)-varfarina. (R)-varfarin se metabolizira putem enzima CYP1A2, CYP3A4 i karbonil-reduktaze, dok se (S)-varfarin metabolizira uglavnom preko polimorfnog enzima CYP2C9. Vrijeme potrebno da se postigne potpuni terapijski učinak iznosi 3-5 dana zbog različitih poluvremena eliminacije pojedinih faktora koagulacije u cirkulaciji, koji iznosi za FVII 6 sati, za FIX 24 sata, za FX 40 sati i za FII 60 sati ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Liječenje varfarinom može biti izazovno i kod odraslih, a posebno kod djece, zbog brojnih čimbenika koji utječu na njegovu terapijsku učinkovitost i pojavnost nuspojava, pri čemu je najznačajnija komplikacija krvarenje. Posebnu pažnju treba obratiti na interakcije s hranom, pogotovo namirnice bogate vitaminom K, poput zelenog lisnatog povrća. Povećan unos tog vitamina može dovesti do subterapijskih vrijednosti internacionalnog normalizirajućeg omjera (INR) i povećanog rizika od stvaranja ugrušaka, dok smanjene koncentracije vitamina K povećavaju rizik krvarenja. Kroz djetinjstvo količina vitamina K u prehrani varira. Majčino mlijeko sadrži male razine vitamina K, dok komercijalne dojenačke formule sadrže veće količine. Djeca s ozbiljnim bolestima koja su na enteralnoj ili parenteralnoj prehrani primaju vitamin K, dok kod starije djece razine vitamina K ovise o vrsti konzumirane hrane (Santos i sur., 2017).

Varfarin isto tako ulazi u brojne interakcije kod istodobne primjene s drugim lijekovima, biljnim preparatima i dodacima prehrani. Liječenje varfarinom pokazuje i značajnu individualnu varijabilnost, uzrokovanu genetskim polimorfizmima u genima CYP2C9 i VKORC1. Primjerice spori metabolizatori enzima CYP2C9 obično zahtijevaju niže početne i održavajuće doze varfarina. Lijekovi koji inhibiraju enzime citokroma P450, koji sudjeluju u metabolizmu varfarina, mogu povećati njegovu koncentraciju u plazmi i INR, što povećava rizik od krvarenja te zahtijeva pažljivije praćenje i moguće smanjenje doze. S druge strane, lijekovi koji induciraju enzime mogu smanjiti razinu varfarina i INR, što potencijalno dovodi do njegove smanjene djelotvornosti. Kod istodobne primjene tih lijekova treba pojačati praćenje i povećati dozu varfarina ukoliko je to potrebno.

Zbog uske terapijske širine varfarina, potrebno je redovito i često pratiti terapiju laboratorijskim mjerenjem pretrage protrombinsko vrijeme (PV), izražene kao internacionalni normalizirajući omjer (INR). Ciljne vrijednosti INR-a u odraslih i u djece jesu između 2,0-3,0, a kod profilakse tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima ciljna vrijednost INR-a je između 2,5-3,5. Doziranje varfarina u pedijatrijskoj populaciji započinje s udarnom dozom od 0,2 mg/kg, a doziranje se može prilagoditi u skladu s donjom tablicom 1. ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

**Tablica 1.** Protokol za primjenu i prilagodbu doze varfarina u pedijatrijskoj populaciji (prilagođeno prema Sažetku opisa svojstva lijeka Martefarin, 2022)

<b>FAZA</b>	<b>INR</b>	<b>POSTUPAK</b>
<b>1. Dan 1</b>	1,0 do 3,0	Ako je početna vrijednost INR-a 1,0-1,3 udarna doza= 0,2 mg/kg p.o.
<b>2. Udarne dane 2 do 4</b>	1,1 do 1,3	Ponoviti udarnu dozu
	1,4 do 1,9	50 % udarne doze
	2,0 do 3,0	50 % udarne doze
	3,1 do 3,5	25 % udarne doze
	>3,5	Izostaviti dozu sve dok INR ne bude <3,5, potom ponovno početi s dozom 50 % manjom od prethodne doze
<b>3. Održavanje</b>	1,1 do 1,4	Povećati dozu za 20 %
	1,5 do 1,9	Povećati dozu za 10 %
	2,0 do 3,0	Bez promjene
	3,1 do 3,5	Smanjiti dozu za 10 %
	>3,5	Izostaviti dozu sve dok INR ne bude <3,5, potom ponovno početi s dozom 20 % manjom od prethodne doze

U pacijenata kod kojih dođe do krvarenja kao nuspojave, u slučajevima predoziranja ili prije operativnih zahvata, za neutraliziranje učinka varfarina koristi se antidot vitamin K (Abdelghani i sur., 2021).

### 1.2.2. DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI (DOAK)

Direktni antikoagulacijski lijekovi prema mehanizmu djelovanja podijeljeni su u dvije skupine, izravni inhibitori trombina (dabigatran) i izravni inhibitori aktiviranog faktora zgrušavanja X (FXa): rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Za primjenu u pedijatrijskoj populaciji odobreni su dabigatran, rivaroksaban i apiksaban.

**Dabigatran** je prvi DOAK koji se pojavio na tržištu pod imenom Pradaxa® (Boehringer Ingelheim). Europska medicinska agencija (engl. *European Medicines Agency*, EMA) odobrila je njegovu primjenu za:

- Prevenciju VTE-e kod odraslih pacijenata nakon ortopedskih operacija kuka ili koljena
- Prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAF) i jednim ili više čimbenika rizika, poput prethodnog moždanog udara, tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi od 75 ili više godina, zatajenja srca (NYHA – stupanj  $\geq$  II), dijabetesa melitusa ili hipertenzije
- Liječenje DVT-e i PE-e te prevencija rekurentnih DVT i PE kod odraslih osoba
- Liječenje VTE i prevencija rekurentnih VTE kod pedijatrijskih pacijenata, počevši od dobi kada dijete može progutati kašastu hranu do manje od 18 godina.

Dabigatran je prvi DOAK kojeg su EMA 2020. godine i Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) 2021. godine odobrili za primjenu u pedijatrijskoj populaciji. Dabigatran se primjenjuje kao prolijek, dabigatraneteksilat, koji se nakon oralne primjene hidrolizira esterazama u aktivni metabolit koji djeluje kao direktni inhibitor trombina, ključne komponente koagulacijskog procesa koja omogućava konverziju fibrinogena u fibrin. Inhibicijom trombina, dabigatran sprječava stvaranje tromba, tako što djeluje na slobodni trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom (Al-Ghafry i Sharathkumar, 2022; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Nakon oralne primjene bioraspoloživost dabigatrana iznosi oko 7 %, dok se vršna koncentracija u plazmi postigne 2 sata nakon primjene. Hrana neće utjecati na bioraspoloživost, ali odgađa vrijeme do postizanja vršnih koncentracija u plazmi ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Glavni put eliminacije dabigatrana je putem bubrega, gdje se približno 80 % primijenjene doze izlučuje nepromijenjeno putem urina, ostatak prolazi konjugaciju s glukuronskom kiselinom, formirajući acil-glukuronide koji se većinom izluče putem žuči. Dabigatran se ne metabolizira putem citokroma P450 pa se ne očekuju interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem ovog enzimskog sustava. Međutim, dabigatraneteksilat je supstrat P-glikoproteina (P-gp) pa lijekovi koji djeluju kao inhibitori ili induktori ovog transportera utječu na razine lijeka u organizmu. Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima P-gp može povećati razinu dabigatrana, jer je njegova reapsorpcija u probavnom traktu smanjena, dok snažni induktori P-gp smanjuju razinu jer mu je reapsorpcija povećana ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Kod dabigatrana treba izbjegavati sljedeće lijekove: karbamazepin, fenitoin, rifampicin, gospinu travu (*Hypericum perforatum*) jer su snažni induktori P-gp te ketokonazol, ciklosporin, dronedaron jer su inhibitori P-gp. Lijekovi koji se primjenjuju s oprezom su kinidin, kinin, verapamil, inhibitori protonske pumpe (IPP) (Halimeh i sur., 2022).

Primjena dabigatrana je kontraindicirana kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom, kada je klirens kreatinina (CrCl) < 30 ml/min za odrasle i vrijednost procjenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pedijatrijskih bolesnika, a kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega potrebna prilagodba doze. Dabigatran se ne smije koristiti zajedno s drugim antikoagulansima, poput heparina, VKA i direktnih inhibitora FXa.

U situacijama kada pacijent ima po život opasno ili nekontrolirano krvarenje te je potrebno hitno prekinuti učinak dabigatrana, koristi se specifičan antidot idarucizumab. Međutim, djelotvornost i sigurnost idarucizumaba kod pedijatrijskih pacijenata nisu utvrđene pa se koristi isključivo kod odraslih (Daei i sur., 2022).

Iako ne zahtijeva antikoagulacijsko praćenje, ono može biti korisno u slučaju previsoke izloženosti dabigatrana u prisustvu čimbenika rizika. Testovi poput razrijeđenog trombinskog vremena (dTT), ekarinskog vremena zgrušavanja (ECT) i APTV mogu pružiti korisne informacije, ali rezultate treba pažljivo interpretirati. Test za INR se ne provodi, jer nije pouzdan zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

**Rivaroksaban** je visokoselektivni, direktni inhibitor FXa, čijom inhibicijom dolazi do smanjena stvaranja trombina i razvoja tromba. Drugi je DOAK odobren od strane EMA-e (2020.) i FDA-e (2021) za primjenu u pedijatrijskoj populaciji. Indikacije za njegovu primjenu su:

- Liječenje DVT-e i PE-e, te prevenciju ponavljajuće DVT-e i PE-e u odraslih bolesnika
- Prevenciju VTE-e u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena
- Liječenje i prevenciju VTE-e kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina
- Prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF koji imaju jedan ili više faktora rizika poput kongestivnog zatajivanja srca, hipertenzije, dob od 75 godina ili više, šećerne bolesti, pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA)

- Prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma s povišenim srčanim biomarkerima, primijenjen istodobno samo s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) ili s ASK-om uz klopidogrel ili tiklopidin
- Prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija ili simptomatsku bolest perifernih arterija s visokim rizikom od ishemijskih događaja, primijenjen istodobno s ASK ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Nakon peroralne primjene rivaroksaban se ističe najvišom oralnom bioraspoloživošću među DOAC-ima koja iznosi između 80 % i 100 %. Maksimalna koncentracija (C<sub>max</sub>) postiže se unutar 2 do 4 sata nakon oralne primjene. Kod doza od 2,5 mg i 10 mg, prisutnost hrane ne utječe na bioraspoloživost, no situacija se mijenja kod viših doza od 15 mg i 20 mg. Kada se one uzimaju na prazan želudac, bioraspoloživost može pasti i do 66 %. Međutim, uzimanjem tih doza s hranom, bioraspoloživost se može povećati iznad 80 %. Zbog toga proizvođači preporučuju da se doze od 10 mg i manje mogu uzimati s hranom ili bez nje, dok se doze od 15 mg i 20 mg trebaju uzimati uz hranu (Hindley i sur., 2023).

Rivaroksaban se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (95 %), pri čemu je albumin glavni protein s kojim se veže. Unatoč visokom vezivanju za proteine plazme rivaroksaban pokazuje povoljan profil interakcija. Metabolizam se odvija putem enzima citokroma P450, uključujući CYP3A4 i CYP2J2, kao i hidrolizom koja nije posredovana CYP enzimima, pri čemu se dvije trećine doze razgradi, od kojih se jedna trećina izlučuje putem bubrega, a druga putem crijeva. Ostatak se ne metabolizira, već u nepromijenjenom obliku izlučuje putem bubrega. Poluživot eliminacije iznosi 5 do 9 sati kod mlađih i 11 do 13 sati kod starijih pacijenata. Rivaroksaban je supstrat za P-gp i protein rezistencije na rak dojke (engl. *Breast Cancer resistance Protein*, BRCP) (Santos i sur., 2024; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Istodobna primjena rivaroksabana i snažnih inhibitora CYP3A4 enzima i P-gp (npr. ritonavir, ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) se ne preporučuje jer se značajno povećaju razine rivaroksabana i rizik od krvarenja. Potreban je povećan oprez kod istodobnog liječenja lijekovima koji utječu na hemostazu (npr. NSAIL, ASK, inhibitori agregacije trombocita). Rivaroksaban se smije primjenjivati samo kod blagih oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A), jer se farmakokinetička svojstva lijeka mijenjaju neznatno, no kod teških oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B i C) i kod bolesti jetre povezane s koagulopatijom primjena je kontraindicirana.



Oštećenje bubrene funkcije povećava razinu rivaroksabana u plazmi, stoga osobe s blagim bubrenim oštećenjem (CrCl od 50-80 mL/min) mogu koristiti lijek bez prilagodbe doze, dok kod umjerenog (CrCl od 30-49 mL/min) i teškog oštećenja (CrCl od 15-29 mL/min) potrebna je prilagodba doze. Kod bubrenog oštećenja s CrCl manjim od 15 mL/min primjena nije preporučena. Tijekom primjene rivaroksabana nije potrebno rutinsko praćenje, no ako je ono klinički indicirano razinu rivaroksabana se mjeri anti-faktor Xa testovima. U situacijama kada pacijent ima po život opasno ili nekontrolirano krvarenje te je potrebno hitno prekinuti učinak rivaroksabana koristi se specifičan antidot andeksanet alfa (Hindley i sur., 2023; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

**Apiksaban** je visokoselektivni, reverzibilni direktni inhibitor FXa. Djeluje tako da inhibira slobodni FXa, vezani FXa kao i aktivnost protrombinaze. Iako ne djeluje izravno na agregaciju trombocita, apiksaban neizravno sprječava agregaciju izazvanu trombinom. Smanjenjem aktivnosti FXa inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Apiksaban je treći DOAK odobren od strane EMA-e (2024.) za primjenu u pedijatrijskoj populaciji. Indikacije za njegovu primjenu su:

- Prevencija VTE-e kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj operaciji zamjene kuka ili koljena.
- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih s NVAF, koji imaju jedan ili više faktora rizika, kao što su prethodni moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka (TIA), dob od 75 godina ili više, hipertenzija, šećerna bolest ili simptomatsko zatajenje srca (NYHA kategorija II ili više)
- Liječenje DVT-e i PE-e te prevencija ponovnog javljanja DVT i PE kod odraslih pacijenata
- Liječenje VTE-e i prevenciju ponavljanja VTE-e kod djece u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Apiksaban nakon peroralne primjene ima bioraspoloživost oko 50 %. Preostali dio doze gubi se zbog nepotpune apsorpcije i metabolizma prilikom prvog prolaska kroz jetru. Istraživanja su pokazala utjecaj hrane na apsorpciju apiksabana, ali zaključeno je da nema klinički značajan utjecaj na bioraspoloživost. Nakon oralne primjene C<sub>max</sub> se postiže u roku od 2,5 do 4 sata (Hindley i sur., 2023).

Apiksaban se veže na proteine plazme za oko 87 %, što ukazuje na ograničen potencijal za interakcije uslijed istiskivanja s plazmatskih proteina. Metabolizam apiksabana uključuje O-demetilaciju, hidroksilaciju i sulfataciju, a primarno ga posreduju enzimi citokroma P450, posebno CYP3A4/5. U metabolizmu su još uključeni i enzimi poput CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2J2. Apiksaban se eliminira kroz nekoliko puteva, približno 25 % doze u obliku metabolita fecesom, 27 % putem bubrega, a ostatak putem žuči ili izravno putem crijeva. Poluvrijeme eliminacije iznosi 12 sati. Apiksaban je supstrat za P-gp i BCRP (Hindley i sur., 2023; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Istodobna primjena apiksabana s snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp se ne preporučuje jer može doći do dvostrukog povećanja razine apiksabana. Induktori CYP3A4 i P-gp (npr. fenitoin, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, gospina trava) smanjuju razinu lijeka u krvi. Kod blagog ili umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child Pugh stadij A ili B) apiksaban se uz oprez može primjenjivati i nije potrebna prilagodba doze. Kod pacijenata s povišenim vrijednostima jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili kod pacijenata s ukupnim bilirubinom  $\geq 1,5x$  GGN, primjena je dozvoljena, ali uz povećan oprez. Kod teških oštećenja jetrene funkcije i kod bolesti jetre povezane s koagulopatijom primjena je kontraindicirana ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Apiksaban se bez prilagodbe doze primjenjuje kod bolesnika s blagim ili umjerenim bubrežnim oštećenjem, no kod bolesnika s  $CrCl < 15$  mL/min primjena se ne preporučuje. U situacijama s životno ugrožavajućim ili nekontroliranim krvarenjem, kada je potrebno hitno prekinuti učinak apiksabana, u odraslih se koristi specifičan antidot andeksanet alfa. Primjena ovog antidota u pedijatrijskoj populaciji nije preporučljiva s obzirom da mu djelotvornost i sigurnost nisu utvrđene ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); Daei i sur., 2022).

**Edoksaban** je visokoselektivni, reverzibilni i direktni inhibitor FXa. Djeluje tako da inhibira slobodni FXa i aktivnost protrombinaze, što dovodi do smanjenja stvaranja trombina i razvoja tromba. Indikacije za primjenu edoksabana odobrenih od strane EMA-e su:

- Liječenje DVT-e i PE-e te prevenciju ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih pacijenata

- Prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata s NVAF, koji imaju jedan ili više faktora rizika, kao što su kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, starija dob (75 godina ili više), šećerna bolest, ili prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Edoksaban nije odobren za primjenu u djece i adolescenata do 18 godina s VTE-e jer njegova djelotvornost nije utvrđena. Ključna studija provedena u kojoj se ispitala sigurnost, djelotvornost te farmakokinetička i farmakodinamička svojstva edoksabana u pedijatrijskoj populaciji bila je Hokusai VTE PEDIATRICS. Studija je bila otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze III, u kojoj se uspoređivala sigurnost i djelotvornost edoksabana sa standardnom antikoagulantnom terapijom u djece od rođenja do 18 godina s VTE. U ispitivanju je sudjelovalo 286 pacijenata, od kojih je 145 primalo dozu edoksabana prilagođenu prema dobi i tjelesnoj težini. Glavna mjera ishoda djelotvornosti bila je sastavljena od više ishoda koje su uključivale ponovnu pojavu VTE, smrt uzrokovanu VTE-om i nepromijenjen ili povećan krvni ugrušak tijekom prvih 3 mjeseci liječenja (za pacijente mlađe od 6 mjeseci trajanje liječenja je bilo između 6 i 12 tjedana). Glavna mjera ishoda sigurnosti bila je kombinacija događaja velikog krvarenja i CRNMB. Rezultati sigurnosti bili su usporedivi između dviju skupina, kod ukupno 3 (2,1 %) pacijenta liječenih edoksabanom i 5 (3,5 %) pacijenta liječenih standardnom terapijom zabilježen je najmanje jedan događaj velikog krvarenja i CRNMB tijekom trajanja liječenja, no djelotvornost edoksabana naspram standardne terapije nije bila potvrđena ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); van Ommen i sur., 2020).

Nakon peroralne primjene edoksaban ima bioraspodjivost od približno 60 %, a Cmax se postiže unutar 1 do 2 sata nakon uzimanja. Topljivost edoksabana ovisi o pH vrijednosti, u kiselj sredini ona je visoka, dok je u lužnatoj sredini gotovo netopljiv (Hindley i sur., 2023).

Edoksaban se veže za proteine plazme za oko 55 %, što ukazuje na nizak potencijal za interakcije uslijed istiskivanja s plazmatskih proteina. Metabolizam edoksabana odvija se različitim putevima, pri čemu je primarni put hidroliza posredovana karboksilesterazom 1, ali također uključuje konjugaciju i oksidaciju enzimima CYP3A4/5. Polovica doze se eliminira putem bubrega, a ostatak putem crijeva. Poluvrijeme eliminacije iznosi od 10 do 14 sati. Edoksaban je supstrat za P-gp. Potreban je oprez kada se istodobno primjenjuje s induktorima i inhibitorima P-gp. Kod primjene s inhibitorima poput verapamila, amiodarona ili kinidina nije potrebna prilagodba doze, dok kod primjene s ciklosporinom, ketokonazolom, eritromicinom

ili dronedaronom potrebno je dozu lijeka smanjiti. Induktori P-gp mogu uzrokovati smanjenje koncentracije edoksabana pa je potreban oprez ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Primjena kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre je dozvoljena uz povećan oprez. Isto tako, oprez je potreban i kod pacijenata s povećanim jetrenim enzimima (ALT/AST > 2x GGN) ili ukupnim bilirubinom  $\geq 1,5$  puta GGN. Primjena kod pacijenata s teškim oštećenjem jetrene funkcije se ne preporučuje, a kontraindiciran je kod bolesti jetre povezane s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja.

Bubrežna funkcija treba se procijeniti prije početka liječenja edoksabanom. Kod umjerenog ili teškog oštećenja bubrežne funkcije (CrCl od 15-50 mL/min) potrebna je prilagodba doze lijeka, a kod bolesnika s CrCl < 15 mL/min ili kod bolesnika na dijalizi primjena edoksabana nije preporučena. Specifičan antidot koji zaustavlja antikoagulacijski učinak edoksabana nije dostupan, za razliku od ostalih DOAK-a ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Venska tromboembolija (VTE) predstavlja značajan zdravstveni problem u odrasloj populaciji te je jedan od vodećih uzroka invalidnosti i smrti na globalnoj razini. Iako je VTE u pedijatrijskoj populaciji znatno rjeđa, u posljednjih 20 godina bilježi se porast incidencije kod hospitalizirane djece.

Terapija VTE-e u pedijatrijskoj populaciji uključuje standardnu terapiju (LMWH, UFH, VKA) i nedavno odobrene DOAK-e (rivaroksaban, apiksaban, dabigatran). Odobrenje DOAK-a predstavlja značajan korak u liječenju VTE-e kod pedijatrijske populacije. Ovi lijekovi nude prednosti u usporedbi sa standardnom terapijom, poput jednostavnije primjene, manje potrebe za redovitim praćenjem te potencijalno nižeg rizika od interakcija i nuspojava. No unatoč ovim prednostima, primjena DOAK-a kod pedijatrijske populacije nosi sa sobom ograničenja i izazove.

Cilj ovog diplomskog rada je opisati primjenu DOAK-a u pedijatrijskoj populaciji, usporediti ih sa standardnom terapijom te navesti ograničenja njihove primjene. Dodatno, rad će pružiti pregled najvažnijih kliničkih studija koje su dovele do odobrenja DOAK-a kod pedijatrijske populacije za liječenje VTE-e.

### 3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura pretraživanjem bibliografskih baza podataka kao što su PubMed i Google Scholar te drugih dostupnih stručnih i znanstvenih članaka. Baze su pretraživane koristeći ključne riječi i njihove kombinacije: „rivaroksaban“, „dabigatran“, „apiksaban“, „DOAK“, „VTE“, „pedijatrijska populacija“, „djeca“ i „kliničke studije“. Referentni dio svakog članka je pregledan da bi se pronašli dodatni članci.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. USPOREDBA STANDARDNE TERAPIJE I DOAK-A

Antikoagulacijska terapija kod djece ima svoje specifičnosti, uključujući različitu epidemiologiju tromboze, razvojne promjene u koagulacijskom sustavu, farmakokinetiku ovisnu o dobi te rizik od krvarenja i poteškoće u primjeni terapije. Standardna terapija koja se koristi nosi brojna ograničenja, među kojima je i potreba za redovitim praćenjem terapijskih razina kako bi se osigurala njihova sigurnost i učinkovitost. Zbog svojih farmakoloških svojstava, DOAC-i predstavljaju odličnu alternativu u liječenju pedijatrijske populacije. U nastavku teksta analizirat će se prednosti i nedostatke standardne terapije naspram DOAK-a.

Antikoagulatивно djelovanje heparina ovisi o endogenom AT-u, čija je razina kod novorođenčadi i bolesne djece smanjena. Zbog toga je korelacija između doze UFH-a i antikoagulacijskog učinka nepredvidljiva te novorođenčad i mala djeca mogu imati rezistenciju na djelovanje heparina. Dodatno, kod dojenčadi je klirens UFH-a brži zbog većeg volumena distribucije. Zato da bi se postigao terapijski učinak, kod ove populacije su obično potrebne veće doze heparina u odnosu na stariju djecu i odrasle (Abdelghani i sur., 2021).

Za razliku od UFH, LMWH pokazuje stabilnija farmakokinetička i farmakodinamička svojstva, iako su ona također ovisna o dječjoj dobi. Općenito gledajući, LMWH je bolji izbor u odnosu na UFH jer se primjenjuje s.c. naspram i.v. primjene kod UFH-a, ima manje interakcija s drugim lijekovima te je lakše postići terapijske razine. Također, rutinsko praćenje je rjeđe, a duže poluvrijeme je korisnije za dugotrajnu primjenu. Unatoč tome, UFH se i dalje koristi, posebno kod pacijenata s visokim rizikom od krvarenja ili bubrežnim zatajenjem, zbog kratkog vremena poluživota, izlučivanja neovisnog o bubrežima i mogućnosti prekida antikoagulacijskog učinka antidotom, protaminom (Witmer i Raffini, 2020).

Značajan problem kod djece i adolescenata predstavlja strah od igala, česte injekcije izazivaju stres i tjeskobu, osobito kod male djece, što s vremenom otežava primjenu terapije. Za razliku od heparina, DOAC-i nude jednostavniji i olakšani način primjene, oralnim putem uz predvidljiv terapijski odgovor pošto antikoagulacijski učinak ostvaruju direktnom inhibicijom FXa i FIIa neovisno o AT-u te uz minimalnu ili nikakvu potrebu za laboratorijskim praćenjem (Male, 2022).

Donedavno su VKA bili jedini oralni antikoagulansi dostupni za djecu, no budući da su dostupni isključivo u obliku tableta, njihova primjena predstavlja izazov za dojenčad i malu djecu zbog poteškoća s gutanjem tableta. VKA imaju spor početak i prestanak djelovanja, potrebno je oko tri dana da postignu puni antikoagulacijski učinak što je često presporo u intenzivnoj njezi. Također, ulaze u brojne interakcije ne samo s lijekovima, već i s hranom bogatom vitaminom K. Povećan unos tog vitamina može dovesti do većeg rizika stvaranja ugruška, a smanjene koncentracije povećavaju rizik krvarenja. Količine vitamina K tijekom djetinjstva variraju, majčino mlijeko ima mali sadržaj, dok su dojenačke formule obogaćene vitaminom K. Zbog navedenih razloga, VKA imaju nepredvidljiv učinak kod pedijatrijske populacije, što čini redovito praćenje terapije mjerenjem INR-a i prilagodbu doza izuzetno važnim (Halimeh i sur., 2022; Male, 2022).

U usporedbi s VKA, DOAC-i imaju nekoliko prednosti. VKA su dostupni u obliku tableta, DOAC-i imaju formulacije prilagođene specifično za djecu, što olakšava primjenu kod mlađih pacijenata. Također, imaju brži početak djelovanja i predvidljiviji terapijski odgovor, a dok VKA stupaju u brojne interakcije s lijekovima i hranom, DOAC-i imaju manje interakcija (Halimeh i sur., 2022; Male, 2022).

Iako kliničke studije pokazuju da DOAC-i imaju sličnu učinkovitost i djelotvornost kao i standardna terapija, njihova ograničenja uključuju nedostatak podataka o sigurnosti i djelotvornosti antidota kod djece i adolescenata, koji se kod ostalih antikoagulacijskih lijekova koriste kod pedijatrijske populacije, i ograničeno iskustvo u dugotrajnoj primjeni. U jedinoj otvorenoj studiji faze III koja je ispitivala sigurnost intravenske primjene jednokratne doze idarucizumaba, antidota dabigatraneteksilata, sudjelovao je jedan pacijent, star između 16 i 18 godina, koji je primao dabigatraneteksilat zbog sekundarne prevencije VTE-e zbog prisutnih čimbenika rizika. Zbog krvarenja koje se dogodilo, primijenila se doza od 5 g idarucizumaba, koja je omogućila brzo i potpuno poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana. Farmakokinetička i farmakodinamička svojstva idarucizumaba bila su slična rezultatima kod odraslih pacijenata. Primjena idarucizumaba kod djece nije preporučljiva, budući da njegova sigurnost i djelotvornost kod ove populacije nije utvrđena ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); Albisetti i sur., 2017).



#### 4.2. LIJEČENJE PEDIJATRIJSKE VTE DABIGATRANOM

Dabigatran je dostupan na hrvatskom tržištu u obliku tvrdih kapsula u dozama od 75 mg, 110 mg i 150 mg, kao i obloženih granula u dozama od 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg i 150 mg. Indiciran je za liječenje VTE-e i prevenciju ponovne pojave VTE-e kod pedijatrijskih bolesnika nakon inicijalnog petodnevnog liječenja parenteralnim antikoagulansom, u djece koja mogu konzumirati kašastu hranu do dobi od 18 godina. Kapsule mogu koristiti odrasli te djeca starija od 8 godina koja ih mogu progutati. Kapsule se mogu uzeti sa ili bez hrane, ali ih je potrebno progutati cijele uz čašu vode kako bi se osiguralo da dospiju do želuca. Bitno je da se ne otvaraju jer to može povećati rizik od krvarenja. Uzimaju se u približno isto vrijeme dvaput dnevno s razmakom što je moguće bližim 12 sati. Preporučene doze dabigatraneteksilat kapsula određene su prema tjelesnoj težini i dobi, što prikazuje tablica 2. Tijekom liječenja potrebno je prilagođavati doze sukladno promjenama u dobi i tjelesnoj težini. Ne mogu se dati preporuke za doziranje, ako tjelesna težina i dob djeteta ne odgovaraju kombinacijama u tablicama ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Dabigatran obložene granule su prikladne za djecu mlađu od 12 godina čim mogu progutati kašastu hranu. Obložene granule se kao i kapsule primjenjuju dvaput dnevno s razmakom što je moguće bližim 12 sati. Potrebno ih je pomiješati s kašastom hranom ili sokom od jabuke te unutar 30 minuta primijeniti. Ne smiju se primjenjivati skupa s mlijekom, mliječnim proizvodima ili putem sonde. Preporučene doze dabigatraneteksilat obloženih granula određene su prema tjelesnoj težini i dobi pacijenta. Tablica 3. prikazuje preporučene doze dabigatraneteksilat obloženih granula za dobnu skupinu od 1 godine do 12 godina, dok tablica 4. prikazuje preporučene doze za pacijente mlađe od 12 mjeseci. Tijekom liječenja bitno je prilagođavati dozu sukladno promjenama tjelesne težine i dobi ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Prije početka terapije potrebno je procijeniti eGFR. Liječenje dabigatraneteksilatom je kontraindicirano kod pedijatrijskih pacijenata s eGFR vrijednostima manjim od 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacijenti s eGFR vrijednostima od 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili višima trebaju biti liječeni prema dozama navedenima u tablici 2. U slučaju sumnje na pogoršanje bubrežne funkcije tijekom terapije (npr. kod hipovolemije ili dehidracije) bubrežnu funkciju je potrebno procijeniti ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

**Tablica 2.** Jednokratne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata prema tjelesnoj težini bolesnika u kilogramima (kg) i njegovoj dobi u godinama (preuzeto i prilagođeno prema Sažetku opisa svojstva lijeka Pradaxa, 2024)

Kombinacija tjelesna težina/ dob		Jednokratna doza (mg)	Ukupna dnevna doza (mg)
Tjelesna težina (kg)	Dob (godine)		
11 do < 13	8 do < 9	75	150
13 do < 16	8 do < 11	110	220
16 do < 21	8 do < 14	110	220
21 do < 26	8 do < 16	150	300
26 do < 31	8 do < 18	150	300
31 do < 41	8 do < 18	185	370
41 do < 51	8 do < 18	220	440
51 do < 61	8 do < 18	260	520
61 do < 71	8 do < 18	300	600
71 do < 81	8 do < 18	300	600
>81	10 do < 18	300	600

**Tablica 3.** Jednokratne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata za bolesnike u dobi od 1 godine do manjoj od 12 godina. (preuzeto i prilagođeno prema Sažetku opisa svojstva lijeka Pradaxa, 2024)

Kombinacija tjelesna težina/ dob		Jednokratna doza (mg)	Ukupna dnevna doza (mg)
Tjelesna težina (kg)	Dob (godine)		
5 do < 7	1 do < 2	50	100
7 do < 9	1 do < 2	60	120
	2 do < 4	70	140
9 do < 11	1 do < 1,5	70	140
	1,5 do < 7	80	160
11 do < 13	1 do < 1,5	80	160
	1,5 do < 2,5	100	200
	2,5 do < 9	110	220

13 do < 16	1 do < 1,5	100	200
	1,5 do < 2	110	220
	2 do < 12	140	280
16 do < 21	1 do < 2	110	220
	2 do < 12	140	280
21 do < 26	1,5 do < 2	140	280
	2 do < 12	180	360
26 do < 31	2,5 do < 12	180	360
31 do < 41	2,5 do < 12	220	440
41 do < 51	4 do < 12	260	520
51 do < 61	5 do < 12	300	600
61 do < 71	6 do < 12	300	600
71 do < 81	7 do < 12	300	600
>81	10 do < 12	300	600

**Tablica 4.** Jednokratne i ukupne dnevne doze dabigatraneteksilata za bolesnike mlađe od 12 mjeseci (preuzeto i prilagođeno prema Sažetku opisa svojstva lijeka Pradaxa, 2024)

Kombinacija tjelesna težina/ dob		Jednokratna doza (mg)	Ukupna dnevna doza (mg)
Tjelesna težina (kg)	Dob (mjesec)		
2,5 do < 3	4 do < 5	20	40
3 do < 4	3 do < 6	20	40
4 do < 5	1 do < 3	20	40
	3 do < 8	30	60
	8 do < 10	40	80
5 do < 7	0 do < 1	20	40
	1 do < 5	30	60
	5 do < 8	40	80
	8 do < 12	50	100
7 do < 9	3 do < 4	40	80
	4 do < 9	50	100
	9 do < 12	60	120

9 do < 11	5 do < 6	50	100
	6 do < 11	60	120
	11 do < 12	70	140
11 do < 13	8 do < 10	70	140
	10 do < 12	80	160
13 do < 16	10 do < 11	80	160
	11 do < 12	100	200

#### 4.3. LIJEČENJE PEDIJATRIJSKE VTE APIKSABANOM

Na hrvatskom tržištu apiksaban je dostupan u obliku filmom obloženih tableta u dozama od 2,5 mg i 5 mg, obloženih granula u dozama od 0,5 mg, 1,5 mg, 2 mg te u obliku granula u kapsulama za otvaranje u dozi od 0,15 mg. Indiciran je za liječenje VTE-e i prevencije ponovne pojave VTE-e u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do 18 godina. Kod djece se apiksaban uvodi nakon najmanje 5 dana početne parenteralne antikoagulacijske terapije. Filmom obložene tablete mogu koristiti odrasli te djeca čija je tjelesna težina veća od 35 kg. Pacijenti koji nisu u mogućnosti progutati cijelu tabletu, mogu tablete zdrobiti i otopiti u vodi, 5 %-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te primijeniti peroralno. Tablete se također mogu zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5 %-tne glukoze u vodi te primijeniti putem nazogastrične sonde. Apiksaban se kod pedijatrijskih pacijenata dozira prema tjelesnoj težini. Preporučeno doziranje apiksabana u djece tjelesne težine veće od 35 kg prikazano je u tablici 5. Za tjelesnu težinu koje nema u tablici doziranja, ne može se dati preporuka o doziranju. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Apiksaban u obliku obloženih granula se koristi u pedijatrijskih pacijenata tjelesne težine od 5 kg do 35 kg. Obložene granule mogu se pomiješati s mliječnom formulom, vodom, sokom ili pireom od jabuke i kao takve se primjene unutar 2 sata. Mješavinu u pireu od jabuke treba odmah primijeniti. Kod pacijenata koji imaju poteškoće s gutanjem može se koristiti nazogastrična ili gastrostomska sonda. Preporuke doza za primjenu obloženih granula prema tjelesnoj težini opisane su u tablici 5. Tijekom terapije potrebno je prilagođavati doze ovisno o promjenama tjelesne težine. Apiksaban u obliku granula u kapsulama za otvaranje koriste se kod djece tjelesne težine od 4 kg do 5 kg. Kapsule se ne smiju progutati, već se otvore i pomiješaju u vodi ili mliječnoj formuli te se primjene unutar 2 sata od pripreme. Pacijenti koji

imaju poteškoće s gutanjem mogu primijeniti lijek pomoću nazogastrične i gastrostomske sonde. Preporuke doza za primjenu granula u kapsulama opisane su u tablici 5. Apiksaban se primjenjuje dvaput dnevno te se maksimalna dnevna doza ne smije prekoračiti ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Pedijatrijski bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ne zahtijevaju prilagodbu doze lijeka. Kod teškog oštećenja bubrežne funkcije primjena apiksabana se ne preporučuje ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

**Tablica 5.** Preporuke za doziranje apiksabana za liječenje VTE-e i prevenciju rekurentne VTE-e u pedijatrijskih pacijenata, prema tjelesnoj težini (preuzeto i prilagođeno prema Sažetku opisa svojstva lijeka Eliquis, 2024)

Farmaceutski oblici	Tjelesna težina (kg)	Od 1. do 7. dana		Od 8. dana nadalje	
		Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza (mg)	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza (mg)
Granule u kapsulama za otvaranje 0,15 mg	4 do < 5	0,6 mg dvaput na dan	1,2	0,3 mg dvaput na dan	0,6
	5 do < 6	1 mg dvaput na dan	2	0,5 mg dvaput na dan	1
Obložene granule u vrećici 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	6 do <9	2 mg dvaput na dan	4	1 mg dvaput na dan	2
	9 do <12	3 mg dvaput na dan	6	1,5 mg dvaput na dan	3
	12 do <18	4 mg dvaput na dan	8	2 mg dvaput na dan	4
	18 do <25	6 mg dvaput na dan	12	3 mg dvaput na dan	6
	25 do <35	8 mg dvaput na dan	16	4 mg dvaput na dan	8

<b>Filmom obložene tablete 2,5 mg i 5,0 mg</b>	$\geq 35$	10 mg dvaput na dan	20	5 mg dvaput na dan	10
--	-----------	------------------------	----	--------------------	----

#### 4.4. LIJEČENJE PEDIJATRIJSKE VTE RIVAROKSABANOM

Rivaroksaban je dostupan na hrvatskom tržištu u obliku filmom obloženih tableta u dozama od 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg i u obliku granula za oralnu suspenziju (1mg/ml). Kod pedijatrijskih pacijenata koriste se filmom obložene tablete u dozama od 15 mg i 20 mg te granule za oralnu suspenziju. Rivaroksaban je indiciran u liječenju VTE-e i prevenciji rekurentne VTE-e u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina, nakon inicijalnog liječenja parenteralnim antikoagulansom.

Doze za djecu i adolescente se izračunavaju na temelju njihove tjelesne težine. Za pacijente čija je tjelesna težina od 30 kg do 50 kg, preporučuje se doza od 15 mg rivaroksabana jednom dnevno što je i maksimalna doza. Pacijenti čija tjelesna težina prelazi 50 kg moraju primjenjivati doze od 20 mg jednom dnevno, što je maksimalna doza. Rivaroksaban se peroralno primjenjuje, tabletu se treba primijeniti s tekućinom i hranom. U slučaju ako pacijent odmah ili unutar 30 minuta povrati lijek, potrebno je primijeniti novu dozu. Ako je prošlo više od 30 minuta, sljedeću dozu se uzima prema rasporedu, ne smije se odmah ponovno primijeniti. Kod bolesnika koji imaju poteškoća pri gutanju trebaju se primijeniti granule za oralnu suspenziju, ako ona nije odmah dostupna, a pacijent uzima doze rivaroksabana 15 mg ili 20mg, mogu se dati tako da se tablete zdrobe i pomiješaju s vodom ili pireom od jabuka te primjene. Primjena putem nazogastrične i želučane sonde je dozvoljena. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Rivaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju indiciran je za liječenje VTE-e i prevenciju pojave rekurentne VTE-e u donošene novorođenčadi, dojenčadi, male djece, djece i adolescenata do 18 godina. Minimalna tjelesna težina u koje se rivaroksaban može primijeniti je 2,6 kg. Oralna suspenzija se primjenjuje pomoću plave štrcaljke od 1 ml, 5 ml ili 10 ml. Plava štrcaljka od 1 ml se koristi kod pacijenata tjelesne težine manje od 4 kg, plava štrcaljka od 5 ml kod pacijenata tjelesne težine od 4 kg do 30 kg, a plava štrcaljka od 10 ml kod pacijenata tjelesne težine od 12 kg ili više. Tijekom liječenja potrebno je redovito praćenje tjelesne težine i prilagođavanje doze ovisno o promjenama, osobito kod djece tjelesne težine manje od 12 kg.

U tablici 6. opisane se preporučene doze rivaroksabana kod pedijatrijskih pacijenata ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Kod djece starije od 1 godine s blagim bubrežnim oštećenjem (eGFR 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), prilagodba doze nije potrebna, dok kod umjerenog ili teškog oštećenja bubrežne funkcije (eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ne preporučuje se primjena. Liječenje rivaroksabanom traje najmanje 3 mjeseca, osim kod djece mlađe od 2 godine s trombozom povezane s kateterom, kod kojih terapija traje najmanje 1 mjesec. Kada je potrebno, liječenje se može produžiti na 12 mjeseci, odnosno do 3 mjeseca kod djece mlađe od 2 godine s trombozom povezanom s kateterom.

**Tablica 6.** Preporuke za doziranje rivaroksabana u pedijatrijskih pacijenata, od donošene novorođenčadi do djece od 18 godina (preuzeto i prilagođeno prema Sažetku opisa svojstva lijeka Xarelto, 2021)

Tjelesna težina [kg]		Režim doza rivaroksabana (mg)			Ukupna dnevna doza (mg)	Odgovarajuća plava štrcaljka (ml)
Min	Max	Jedanput na dan	Dvaput na dan	Triput na dan		
2,6	<3			0,8	2,4	1
3	<4			0,9	2,7	1
4	<5			1,4	4,2	5
5	<7			1,6	4,8	5
7	<8			1,8	5,4	5
8	<9			2,4	7,2	5
9	<10			2,8	8,4	5
10	<12			3,0	9,0	5
12	<30		5		10	5 ili 10
30	<50	15			15	10
≥ 50		20			20	10

## 4.5. OGRANIČENJA PRIMJENE DOAK-A

Nedavno odobreni dabigatran, rivaroksaban i apiksaban predstavljaju značajnu alternativu za liječenje VTE-e u pedijatrijskoj populaciji. Unatoč sve većem broju podataka i iskustava kod odraslih, postoji manjak dokaza iz kliničke prakse koja otežavaju primjenu ovih lijekova kod djece koja ne bi ispunjavala kriterije za uključivanje u kliničke studije. Iako dostupni podaci iz ispitivanja pružaju ohrabrujuće rezultate i nude nove opcije za mnogu djecu s VTE-om, i dalje postoje mnoga nerazjašnjena pitanja. U nastavku će biti opisano kod kojih pedijatrijskih populacija primjena DOAK-a može biti ograničena te koji su ključni izazovi u praksi.

### 4.5.1. DOB

Raspodjela dobi u pedijatrijskoj populaciji s VTE-om je bimodalna, najviše se javlja kod djece mlađe od 1 godine i adolescenata. Kod djece mlađe od 1 godine uglavnom je povezana s korištenjem CVK-a koji su nužni u održavanju života kod prijevremeno rođene i kritično oboljele djece, dok je razlog porasta tijekom adolescencije razvoj čimbenika rizika za VTE-u prisutnih u odrasloj dobi (Witmer i Raffini, 2020).

Djeca mlađa od 1 godine često su nedovoljno zastupljena u pedijatrijskim istraživanjima DOAK-a zbog brojnih kriterija isključivanja, ali i zbog poteškoća u uključivanju male djece u istraživanja. Studije su ograničile uključivanje na novorođenčad s gestacijskom dobi većom od 37 tjedana i/ili tjelesnom težinom od najmanje 2,6 kg. Faze III kliničkih studija imale su mnogo kriterija za isključenje, što je otežalo uključivanje novorođenčadi i dojenčadi u istraživanja pa su primjerice zbog toga rivaroksaban i dabigatran ispitivani samo kod 59 donošenih dojenčadi mlađih od 2 godine. LMWH su dalje prvi izbor za početnu i dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju kod neonatalne VTE, no DOAC-i bi mogli postati alternativa kod dugotrajne antikoagulacije. Potrebno je prikupiti više podataka iz stvarnog života kroz prospektivne kohortne studije (van Ommen i Luijnenburg, 2024).

### 4.5.2. CVC-VTE

Iako je većina pedijatrijskih slučajeva VTE-e uzrokovana uporabom CVK, u pedijatrijskim ispitivanjima DOAK-a pacijenti s CVC-VTE-om činili su samo mali dio sudionika, od 15 % do 27 %. Razlog tome bi bio jer djeca koja razvijaju CVC-VTE su često teško bolesna i možda nisu prikladni kandidati za primjenu DOAK-a. U subanalizi EINSTEIN-Jr ispitivanja, 126 djece s CVC-VTE-om, koja su bila podijeljena u skupinu s rivaroksabanom (90 pacijenata) i skupinu sa standardnom terapijom (36 pacijenta), nije došlo do velikih krvarenja niti ponovne



pojave VTE-e. Ovo sugerira sigurnost i djelotvornost DOAK-a za ovu pedijatrijsku populaciju koja je zadovoljila kriterije uključivanja (Whitworth i Raffini, 2022).

#### 4.5.3. RAK

Djeca oboljela od raka imaju višestruke čimbenike rizika za razvoj VTE-e: rak, prisutnost CVK-a i protrombotske lijekove kao što je asparaginaza. Antikoagulacijska terapija kod ovih pacijenata je zahtjevna, budući da su često podvrgnuti ponovljenim zahvatima, imaju promjenjiv unos hrane, uzimaju lijekove koji mogu ulaziti u interakcije s drugim lijekovima i trombocitopenični su. U kliničkim ispitivanjima DOAK-a sudjelovala su i onkološka djeca, ali su isključena ona s trombocitopenijom (broj trombocita  $<50-80 \times 10^9/L$ ) ili koja su imala visoki rizik za krvarenje. U EINSTEIN-Jr studiji 40 onkoloških pacijenata primilo je rivaroksaban, dok je standardnu terapiju primilo 16 pacijenata. U DIVERSITY studiji, jedan pacijent je primio standardnu terapiju, dok ih je u skupini koja je primala dabigatran bilo 18. Ove pacijente se nije analiziralo zasebno, ali su ukupne stope ponovnog VTE-a i krvarenja bile niske u oba ispitivanja. Za odrasle onkološke pacijente prema smjernicama Američkog udruženje za hematologiju (engl. *The American Society of Hematology*, ASH) iz 2021.godine preporučuje se primjena DOAK-a naspram LMWH. Upotreba DOAK-a kod djece s rakom je moguća, međutim ograničeni su podaci o postupanju kod trombocitopenije, zahvata i interakcijama lijekova koje su česte u ovoj populaciji (Whitworth i Raffini, 2022).

#### 4.5.4. ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM (APS)

Kod odraslih koji u anamnezi imaju trombozu te dijagnosticiran APS prema smjernicama DOAC-i se ne preporučuju, posebice u pacijenata s trostruko pozitivnim antifosfolipidnim protutijelima (aPL). Nekoliko djece s APS-om je bilo uključeno u EINSTEIN-Jr i DIVERSITY studije, 12 pacijenata u skupini koja je primala dabigatran i rivaroksaban te 9 pacijenata u skupini sa standardnom terapijom. Međutim, broj i vrsta aPL-a kao i zasebni ishodi pacijenata s APS-om nisu bili prijavljeni. Prema tome, DOAC-i se ne preporučuju djeci s APS-om prema trenutnim smjernicama (Whitworth i Raffini, 2022).

#### 4.5.5. OSTALE SKUPINE PACIJENATA

Djeca s abnormalnim nalazima funkcije jetre također su bila isključena iz ispitivanja DOAK-a. U studiji EINSTEIN-Jr, kriteriji za isključenje su bili ALT > 5 GGN ili bilirubin > 2 GGN. U DIVERSITY studiji nisu sudjelovali pacijenti s ALT-om, AST-om ili alkalnom fosfatazom > 3 GGN. U odraslih DOAC-i se ne preporučuju kod umjerenog ili teškog oštećenja jetrene funkcije, a njihovu primjenu treba izbjegavati i kod djece koja navedene kriterije ne bi zadovoljila, dok dodatni podaci ne pokažu drugačije.

Djeca s ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije nisu sudjelovala u kliničkim studijama. Kriteriji za isključenje su kod DIVERSITY studije bili potreba za dijalizom ili eGFR < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Kod EINSTEIN-Jr studije isključenje se odnosilo na GFR ispod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i serumski kreatinin iznad 97,5 percentila kod djece mlađe od godinu dana. DOAC-i se ne preporučuju kod djece koja ne bi zadovoljila navedene kriterije, dok ne postanu dostupni podaci koji ističu drugačije.

Kod svih adolescentica s VTE-om, obilno menstrualno krvarenje može biti značajna komplikacija tijekom antikoagulacijske terapije. Zato bi prije započinjanja terapije trebalo prikupiti podatke o njihovoj menstrualnoj povijesti. Kod odraslih žena studije su pokazale veći rizik od obilnog menstrualnog krvarenja na terapiji rivaroksabanom u usporedbi s varfarinom i apiksabanom. EINSTEIN-Jr studija prijavila je menoragiju kod 7 % pacijentica u rivaroksaban skupini i 3 % u skupini standardne terapije, pri čemu nijedan slučaj nije ispunjavao kriterije za veliko krvarenje ili CRNMB. Obilno menstrualno krvarenje nije zasebno prijavljeno u DIVERSITY studiji (van Ommen i Luijnenburg, 2024; Whitworth i Raffini, 2022)

#### 4.6. PREGLED KLINIČKIH STUDIJA

U ovom dijelu rada bit će obrađene kliničke studije vezane uz primjenu DOAK-a u pedijatrijskoj populaciji za liječenje i prevenciju VTE-e. S obzirom na to da su ovi lijekovi tek nedavno odobreni za pedijatrijsku populaciju, brojna pitanja ostaju otvorena, a odgovori se očekuju upravo kroz klinička ispitivanja. Zbog toga se diljem svijeta provode studije koje istražuju sva četiri lijeka iz ove skupine. Poseban fokus bit će na ključnim studijama koje su dovele do odobravanja dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana za liječenje VTE-e u pedijatrijskih bolesnika.

#### 4.6.1. DABIGATRAN

Sigurnost dabigatrana u liječenju VTE-e i sprječavanju ponovnog pojavljivanja VTE-e kod pedijatrijskih pacijenata ispitivana je kroz dva ispitivanja faze III, poznate kao DIVERSITY i NCT02197416. Sudionici ovih studija dobili su formulaciju dabigatraneteksilata prikladnu za njihovu dob i u dozama prilagođenim njihovoj dobi i tjelesnoj težini. Rezultati su pokazali da je sigurnosni profil u djece sličan onome u odraslih.

**DIVERSITY** studija je provedena kako bi se ispitala učinkovitost i sigurnost dabigatraneteksilata nakon 5 do 21 dan inicijalne parenteralne terapije u usporedbi sa standardnim liječenjem VTE-e kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina. Studija je dizajnirana kao otvoreno, randomizirano ispitivanje neinferiornosti paralelnih skupina. Pacijenti su nasumično raspoređeni u omjeru 2:1 u jednu od dvije skupine. Jedna skupina je primala dobnu prikladnu formulaciju dabigatraneteksilata (oralna otopina, obložene granule ili kapsule), dok je druga skupina primala standardnu terapiju koja je uključivala LMWH, VKA ili fondaparinuks (1 pacijent od 12 godina).

Djeca u dobi od 8 do 18 godina primala su dabigatran u obliku kapsula, dok su mlađi od 8 godina ili oni između 8 i 12 godina koji nisu mogli progutati kapsule dobivali granule. Za djecu od rođenja do 12 mjeseci koristila se oralna otopina ovisno o procjeni liječnika (Halton i sur., 2021).

Primarni ishod ispitivanja bio je kombinacija mjera koja je uključivala potpuni nestanak tromba, odsutnost ponovne pojave VTE-e i izostanak smrtnosti povezane s VTE-om. Među kriterijima za isključenje iz ispitivanja bili su aktivno ili visoko rizično krvarenje, broj trombocita manji od  $80 \times 10^9/L$ , bolesti jetre, bubrežna insuficijencija, nekontrolirana hipertenzija, aktivni infektivni endokarditis, umjetni srčani zalisci te djeca rođena prije 37. tjedna trudnoće ili djeca čija je porođajna težina ispod 3 % prema standardima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (Betensky i sur., 2023).

U studiji je randomizirano ukupno 267 pacijenta, koji su praćeni u periodu od tri mjeseca. Od njih 176 je liječeno dabigatraneteksilatom (jedan pacijent nije primio liječenje), dok je 90 pacijenata primilo standardnu terapiju. Većina pacijenata bila je u dobi od 12 do 18 godina (168), dok je 64 pacijenata bilo između 2 i 12 godina, a 35 pacijenata bilo je mlađe od 2 godine. Od ukupnog broja pacijenata, 81 pacijent (45,8 %) u skupini koja je primala dabigatraneteksilat i 38 pacijenata (42,2 %) u skupini sa standardnim liječenjem postigli su primarnu kompozitnu mjeru ishoda, koja uključuje potpuni nestanak tromba, izostanak ponovne pojave VTE-e i

izostanak smrtnosti povezane s VTE-om. Incidencija velikih krvarenja prijavljena je kod 4 pacijenta (2,3 %) u skupini s dabigatraneteksilatom i kod 2 pacijenta (2,2 %) u skupini sa standardnim liječenjem. Ukupno 38 pacijenata (21,6 %) u skupini koja je primala dabigatraneteksilat i 22 pacijenta (24,4 %) u skupini sa standardnom terapijom imalo je neku vrstu krvarenja, od kojih je većina klasificirana kao manje krvarenje ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Nuspojave je imalo 60 od 90 djece (67 %) koja su primala standardnu terapiju i 135 od 176 djece (77 %) liječene dabigatraneteksilatom, pri čemu su najčešće bile glavobolja, povraćanje i bolovi u trbuhu. Od ukupno 267 djece, 51 dijete (19 %) prerano je prekinulo liječenje, od čega je deset primalo standardnu terapiju, dok je 41 dijete bilo na dabigatraneteksilatu. Nadalje, 13 djece (5 %) napustilo je studiju prijevremeno, petoro djece koja su primala standardnu terapiju i osmero djece na dabigatraneteksilatu (Halton i sur., 2021).

Rezultati studije DIVERSITY pokazuju da je dabigatraneteksilat bio jednako učinkovit kao standardna terapija u rješavanju krvnih ugrušaka i sprječavanju ponovne pojave VTE-e, uz slične stope krvarenja. Ova studija također potvrđuje sličnu učinkovitost i sigurnost dabigatraneteksilata u usporedbi sa standardnom terapijom kod liječenja akutne VTE u djece od rođenja do manje od 18 godina. Međutim, značajan ograničavajući faktor studije je činjenica da su pacijenti u grupi koja je primala dabigatraneteksilat imali praćenje razine lijeka u krvi, a protokol studije dopuštao je jedno prilagođavanje doze na temelju tih razina. Ako su nakon prilagodbe razine lijeka ostale subterapijske ili supraterapijske, pacijenti su bili prebačeni na standardni antikoagulans. Ukupno, kod 35 % pacijenata u grupi s dabigatraneteksilatom doza je bila prilagođena na temelju koncentracije lijeka u plazmi, pri čemu je većina prilagodbi bila povećanje doze zbog sniženih koncentracija. Ovo postavlja pitanje može li se dabigatran primjenjivati bez nadzora kod sve djece. Isto tako druga ograničenja studije su nedovoljna zastupljenost novorođenčadi i mlađe djece te posebne populacije koje su isključene iz studije. Potrebni su dodatni podaci za primjenu dabigatrana kod ovih pedijatrijskih populacija (Halton i sur., 2021).

**NCT02197416** je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III s jednom skupinom prospektivne kohorte u kojem se ispitala sigurnost primjene dabigatraneteksilata u prevenciji rekurentne VTE-e kod pedijatrijskih bolesnika do 18. godine života. U studiji su sudjelovali pacijenti kojima je bila potrebna daljnja antikoagulacijska terapija zbog postojanja faktora rizika nakon završetka početnog liječenja VTE-e, koje je trajalo najmanje tri mjeseca, ili nakon

završetka studije DIVERSITY. Pacijenti su primili lijek u obliku koji je bio prilagođen prema njihovoj dobi (oralna otopina, obložene granule, kapsule) i u dozi prilagođenoj dobi i tjelesnoj težini pacijenta. Terapija je trajala najduže do 12 mjeseci ili dok faktori rizika nisu nestali. Primarne mjere ishoda ispitivanja su obuhvaćale ponovnu pojavu VTE-e, prisustvo većeg i manjeg krvarenja i smrtnost u 6. i 12. mjesecu (Brandão i sur., 2020).

Ukupno je 203 djece primilo dabigatran, s medijanom trajanja liječenja od 36,3 tjedna. Većina pacijenata bila je u dobi od 12 do 18 godina (153), dok su 42 pacijenta bila između 2 i 12 godina, a 8 pacijenata bilo je mlađe od 2 godine. Tijekom liječenja su samo 2 od 203 djece (1,0 %) doživjela ponovnu pojavu VTE-e, dok su 3 djeteta (1,5 %) iskusila veliko krvarenje unutra 12 mjeseci. Klinički značajna manja krvarenja (engl. *clinically relevant nonmajor bleeding*, CRNMB) prijavljena su kod 2 djeteta (1,0 %), a manja krvarenja kod 37 djece (18,2 %). Tijekom liječenja nije bilo smrtnih ishoda. Posttrombotski sindrom (PTS) tijekom liječenja prijavljen je kod 2 od 162 djece (1,2 %) koja su prethodno imala DVT ili trombozu centralnog venskog katetera.

Studijom se potvrdilo da su farmakokinetička i farmakodinamička svojstva dabigatrana slična onima u odraslim pacijenata s VTE-om. Nekolicina djece je razvila ponovnu pojavu VTE-e te velika ili klinički značajna krvarenja koristeći dabigatran kao sekundarnu prevenciju. Dabigatran je pokazao povoljan sigurnosni profil za sekundarnu prevenciju VTE-a kod djece u dobi od 3 mjeseca do 18 godina s prisutnim faktorima rizika za VTE-u (Brandão i sur., 2020).

#### 4.6.2.RIVAROKSABAN

**EINSTEIN Junior** studija je provedena kako bi se ispitala učinkovitost i sigurnost rivaroksabana u usporedbi sa standardnim liječenjem VTE-e kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina. Studija je bila randomizirano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje s aktivnim komparatorom, koje je obuhvaćalo 500 pedijatrijskih pacijenta s potvrđenom akutnom VTE-om. U istraživanju je sudjelovalo 276 djece u dobi od 12 do 18 godina, 101 dijete u dobi od 6 do 12 godina, 69 djece u dobi od 2 do 6 godina te 54 djece mlađe od 2 godine. Pacijenti su najprije liječeni parenteralnom terapijom (LMWH, UFH ili fondaparinuks) najmanje 5 dana, nakon čega su randomizirani u omjeru 2:1. Jedna skupina primala je rivaroksaban u dozama prilagođenim tjelesnoj težini, dok je druga skupina primala standardnu terapiju. Ispitivanje je trajalo 3 mjeseca, odnosno 1 mjesec za djecu mlađu od 2 godine s VTE-om povezanom s centralnim venskim kateterom (CVC-VTE) (Male i sur., 2019).

Na kraju 3 mjeseca liječenja, ponovljena je dijagnostička slikovna pretraga koja je mjerena na početku studije, ako je to bilo klinički izvedivo. Liječenje se moglo prekinuti u toj fazi ili, prema procjeni liječnika, nastaviti do najviše 12 mjeseci (za djecu mlađu od 2 godine s CVC-VTE-om do 3 mjeseca). Primarni ishod učinkovitosti bio je pojava simptomatskog ponovnog VTE-a, dok je primarni ishod sigurnosti obuhvaćao kombiniranu mjeru velikih krvarenja i CRNMB ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Među kriterijima za isključenje iz ispitivanja bili su aktivno krvarenje ili visok rizik od krvarenja, broj trombocita manji od  $50 \times 10^9/L$ , bolest jetre, ozbiljno bubrežno oštećenje, nekontrolirana hipertenzija te djeca rođena prije 37. tjedna trudnoće ili djeca čija je porođajna težina ispod 2600 g (Male i sur., 2019).

Šest pacijenata u grupi koja je primila rivaroksaban nije započelo terapiju, a sedam pacijenata je prekinulo sudjelovanje u ispitivanju nakon početka terapije. U grupi sa standardnom terapijom tri pacijenta nisu započela terapiju, dok je šest pacijenata prekinulo sudjelovanje. Nijedan pacijent u grupi koja je primala rivaroksaban nije imao veliko krvarenje, dok su u skupini sa standardnom terapijom zabilježena dva slučaja (1 %) velikih krvarenja. Kod 3 % pacijenata u grupi koja je primala rivaroksaban i kod manje od 1 % pacijenata u grupi sa standardnom terapijom zabilježeni su događaji CRNMB-a (Al-Ghafry i Sharathkumar, 2022).

Rezultati studije su pokazali da je efikasnost i sigurnost rivaroksabana u usporedbi sa standardnom antikoagulacijom bila usporediva s rezultatima zabilježenim u studijama rivaroksabana kod odraslih. Kod djece s akutnom VTE-om liječenje rivaroksabanom pokazalo je sličan nizak rizik od ponovne pojave VTE-e i rizika od krvarenja u usporedbi sa standardnom terapijom te je dovelo do većeg smanjenja mase tromba (Male i sur., 2019).

#### 4.6.3. APIKSABAN

Podaci o primjeni apiksabana u pedijatriji temelje se na nekoliko kliničkih ispitivanja. Ključne studije uključuju ispitivanje CV185325, koje se fokusiralo na liječenje i prevenciju rekurentne VTE-e, te studije PREVAPIX-ALL i SAHOPHONE koje su istraživale primjenu apiksabana u svrhu trombopofilakse. Ove studije su pružile temelj za razumijevanje sigurnosti i učinkovitosti apiksabana u pedijatrijskoj populaciji.

**Studija CV18325** bila je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje s ciljem da se procjeni učinkovitost i sigurnost apiksabana u liječenju VTE-e kod pedijatrijskih pacijenata.

U ispitivanju je sudjelovalo 217 djece kojima je bila potrebna antikoagulantna terapija za liječenje VTE-e te prevenciju ponovnog javljanja VTE-e. Ispitivanje je obuhvatilo različite dobne skupine: 137 bolesnika bilo je u dobi od 12 do 18 godina, 44 bolesnika bilo je u dobi od 2 do 12 godina, 32 bolesnika bilo je u dobi od 28 dana do 2 godine, a 4 bolesnika pripadalo je skupini od rođenja do 28 dana. Bolesnici su najprije primili standardnu terapiju koja je trajala do 14 dana (prosječno trajanje standardnog liječenja prije početka ispitivanja bilo je 4,8 dana), nakon čega su nasumično raspoređeni u omjeru 2:1 u dvije skupine. Jedna skupina je primila apiksaban u formulaciji prilagođenoj njihovoj dobnoj skupini i u dozi prilagođenoj prema tjelesnoj težini, s početnom dozom ekvivalentnom 10 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana, nakon čega je slijedila doza od 5 mg dvaput dnevno, što odgovara doziranju kod odraslih. Druga skupina je primila standardnu terapiju (LMWH, UFH, VKA).

Kod pacijenata u dobnoj skupini od 2 do 18 godina primijenjeni su LMWH, UFH ili VKA, a kod pacijenata u dobnoj skupini od 28 dana do 2 godine isključivo su primjenjivani heparini (LMWH ili UFH). Glavna faza liječenja trajala je između 42 i 84 dana za bolesnike mlađe od 2 godine, dok je za one starije od 2 godine trajala 84 dana. Pacijenti koji su primjenjivali apiksaban imali su mogućnost produžiti terapiju za dodatnih 6 do 12 tjedana tijekom nastavne faze ispitivanja.

Studija CV185325 evaluirala je učinkovitost i sigurnost apiksabana u liječenju pedijatrijskih bolesnika s VTE-om. Glavna mjera učinkovitosti bila je složena i obuhvaćala je sve potvrđene slučajeve ponovnog pojavljivanja VTE-e, sa ili bez simptoma, kao i smrtne ishode povezane s VTE-om. Zabilježeno je da su 4 bolesnika (2,8 %) u skupini koja je primala apiksaban i 2 bolesnika (2,8 %) u skupini sa standardnom terapijom doživjela barem jedan potvrđeni događaj ponovne VTE-e, bilo sa simptomima ili bez njih. U skupini koja je primala apiksaban zabilježena su 3 smrtna slučaja, dok je u skupini standardne terapije zabilježen jedan smrtni slučaj, ali ispitivači su zaključili da nijedna od tih smrti nije bila povezana s liječenjem. Prosječno trajanje terapije apiksabana kod 143 liječena bolesnika iznosilo je 84 dana, a 67 bolesnika (46,9 %) bilo je izloženo terapiji dulje od tog razdoblja.

Glavna mjera sigurnosti je bila složena i uključivala je veliko krvarenje te CRNMB. Zabilježeno je da su 2 bolesnika (1,4 %) u apiksaban skupini i 1 bolesnik (1,4 %) u skupini sa standardnom terapijom iskusili takve događaje, s tim da su svi bili CRNMB događaji, a ne

velika krvarenja. Manje krvarenje prijavljeno je kod 51 bolesnika (35,7 %) u skupini s apiksabanom i kod 21 bolesnika (29,6 %) u skupini sa standardnom terapijom. Od 53 pacijenta koje je nastavilo liječenje apiksabanom, nije zabilježen nijedan slučaj ponovne pojave VTE-e ili smrti povezane s VTE-om. Također, nije zabilježeno ni jedno veliko krvarenje ili CRNMB. Manje krvarenje pojavilo se kod 8 bolesnika (15,1 %) u ovoj fazi ispitivanja ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

**PREVAPIX-ALL** studija je bila otvoreno, randomizirano i kontrolirano kliničko ispitivanje faze III, čiji je cilj bio usporediti ishode profilaktičke primjene apiksabana u odnosu na skupinu koja nije primala antikoagulantnu terapiju kod djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) ili s limfoblastičnim limfomom (LL) (Branstetter i sur., 2021).

U studiji je sudjelovalo 512 pacijenta u dobi od 1 do 18 godine s dijagnosticiranom ALL ili LL i koji su primili indukcijsku kemoterapiju, koja je uključivala primjenu asparaginaze putem CVK. Pacijenti su bili nasumično raspoređeni u omjeru 1:1 kako bi primali ili standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulantne terapije) ili apiksaban. Farmaceutski oblici apiksabana koji su primjenjivani, bile su tablete od 2,5 mg i 0,5 mg ili oralna otopina od 0,4 mg/ml. Apiksaban je primjenjivan prema fiksnom režimu doziranja prilagođenom tjelesnoj težini, kako bi se postigla izloženost slična onoj koja je opažena kod odraslih osoba koje su uzimale 2,5 mg apiksabana dvaput dnevno. Medijan trajanja terapije apiksabanom u skupini kojoj je primijenjen ovaj lijek je bio 25 dana.

Glavna mjera učinkovitosti obuhvatila je nekoliko kliničkih događaja, nesmrtonosnu DVT-u, PE-u, trombozu venskih sinusa mozga te smrt povezanu s VTE-om. Incidencija glavne mjere učinkovitosti bila je 12,1 % (31 pacijent) u skupini koja je primala apiksaban, dok je u skupini koja je primala standardnu terapiju iznosila 17,6 % (45 pacijenata). Glavna mjera sigurnosti je bila složena i uključivala je veliko krvarenje te CRNMB. Učestalost velikog krvarenja pojavilo se u 0,8 % pacijenata u obje skupine, a CRNMB zabilježeno je kod 4,3 % (11 pacijenata) u skupini koja je koristila apiksaban, dok je u skupini s standardnom terapijom bilo prisutno kod 1,2 % (3 pacijenta). Najčešće CRNMB je bila epistaksa, krvarenje iz nosa, blage do umjerene jačine. Događaji manjeg krvarenja zabilježeni su kod 14,5 % (37 pacijenata) koji su primali apiksaban, u usporedbi sa 7,8 % (20 pacijenata) u skupini koja je koristila standardnu terapiju ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).



**SAXOPHONE** studija bila je otvoreno, multicentrično ispitivanje koje je uspoređivalo učinkovitost i sigurnost apiksabana sa standardnom terapijom za tromboprofilaksu kod pedijatrijskih pacijenata s urođenim i stečenim srčanim bolestima (Payne i sur., 2019).

U studiji je sudjelovalo 192 pacijenta u dobi od 28 do 18 godina s urođenom ili stečenom bolesti srca kojima je bila potrebna antikoagulantna terapija. Pacijenti su bili nasumično raspoređeni u omjeru 2:1. Jedna skupina je primala apiksaban, dok je druga skupina primala standardnu terapiju koja je uključivala LMWH ili VKA. Farmaceutski oblici apiksabana koji su primjenjivani su bile tablete od 5 mg i 0,5 mg ili oralna otopina od 0,4 mg/ml. Apiksaban je primjenjivan prema fiksnom režimu doziranja koji je prilagođen tjelesnoj težini pacijenata, s ciljem postizanja izloženosti koja je ekvivalentna onoj kod odraslih osoba koje su koristile dozu od 5 mg dva puta dnevno. Medijan trajanja terapije apiksabanom u skupini kojoj je primjenjivan iznosio je 331 dan.

U studiji **SAXOPHONE**, mjera primarnog ishoda ispitivanja sigurnosti obuhvaćala je velika krvarenja i CRNMB, zabilježena je u 1 (0,8 %) od 126 pacijenata koji su primali apiksaban, dok je u skupini koja je primala standardnu terapiju zabilježena u 3 (4,8 %) od 62 pacijenata. Mjere sekundarnog ishoda sigurnosti, koje su obuhvaćale veliko krvarenje, CRNMB te sve ostale događaje krvarenja, bile su slične među skupinama. Prekidu primjene lijeka zbog štetnih događaja, nepodnošljivosti ili krvarenja, zabilježeno je kod 7 (5,6 %) pacijenata u skupini koja je primala apiksaban i kod 1 (1,6 %) pacijenta u skupini koja je koristila standardnu terapiju. Niti u jednoj od skupina nije bilo tromboembolijskih događaja, niti smrtnih slučajeva ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

## 5. ZAKLJUČCI

- Iako je pojava VTE-e u pedijatrijskoj populaciji rjeđa nego kod odraslih, incidencija kod hospitalizirane djece godinama je u porastu. Terapija VTE-e u pedijatrijskoj populaciji može se podijeliti na standardnu terapiju i nedavno odobrene DOAK-e. Standardna terapija uključuje UFH, LMWH, VKA, koja imaju brojne nedostatke. Heparini (UFH, LMWH) se primjenjuju parenteralno i antikoagulacijski učinak im je nepredvidljiv pošto je ovisan o AT-u koji je kod novorođenčadi i bolesne djece smanjen pa je potrebno često praćenje terapije. VKA su donedavno bili jedina oralna opcija. Ovi lijekovi imaju spor početak djelovanja, brojne interakcije s hranom i lijekovima što zahtjeva redovito praćenje i prilagodbe doze.
- Nedavno odobreni DOAC-i (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) pružaju mnoge prednosti u liječenju VTE-e kod pedijatrijske populacije u usporedbi sa standardnom terapijom. Za razliku od heparina (UFH, LMWH) koji se primjenjuju parenteralno i imaju nepredvidivi odgovor, DOAC-i se uzimaju oralno, u formulacijama specifično razvijenima za djecu što olakšava njihovu primjenu te im je terapijski odgovor predvidljiv. Također, DOAC-i imaju brz početak djelovanja, manji rizik od interakcija s lijekovima i hranom, uz minimalnu ili nikakvu potrebu za praćenjem. U usporedbi s VKA koji imaju spor početak djelovanja, brojne interakcije s lijekovima i hranom te zahtijevaju stalno praćenje INR-a, što komplicira njihovu primjenu kod djece, DOAC-i su znatno jednostavniji za primjenu.
- Iako su kliničke studije pokazale sličnu djelotvornost i sigurnost DOAK-a u odnosu na standardnu terapiju, primjena DOAK-a nosi ograničenja u određenim pedijatrijskim populacijama: kod djece mlađe od 1 godine koja su bila nedovoljno zastupljena u studijama, onkoloških pacijenata, pacijenata s APS-om, oštećenja funkcije jetre i bubrega. Najvažniji nedostatak DOAK-a je manjak podataka o sigurnosti i djelotvornosti antidota u pedijatrijskoj populaciji koji se stoga ne mogu u djece primjenjivati.

- Brojna pitanja o primjeni DOAK-a u pedijatrijskoj populaciji ostaju neodgovorena. Primjerice, nije jasno je li opravdano odmah započeti terapiju DOAK-om bez prethodne parenteralne primjene, trebaju li se koristiti veće početne doze za optimalan učinak te jesu li ti lijekovi sigurni i učinkoviti kod vrlo male djece, osobito onih sa složenim bolestima ili onih koji uzimaju više lijekova. Također, sigurnost primjene antidota za DOAK-e kod djece zahtijeva daljnje istraživanje. Stoga je ključno provesti dodatne studije kako bi se poboljšala sigurnost i učinkovitost DOAK-a u ovoj osjetljivoj populaciji.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ALL- akutna limfoblastična leukemija

ALT- alanin aminotransferaza

aPL- antifosfolipidna protutijela

APS- antifosfolipidni sindrom

APTV- aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ASH- Američko udruženje za hematologiju (engl. *The American Society of Hematology*)

ASK- acetilsalicilna kiselina

AST- aspartat aminotransferaza

AT- antitrombin

BRCP- protein rezistencije na rak dojke (engl. Breast cancer resistance protein)

Cmax- maksimalna koncentracija

CoNS- koagulaza-negativni stafilokoki (engl. Coagulase-negative staphylococci)

CRNMB- Klinički značajna manja krvarenja (engl. clinically relevant nonmajor bleeding)

CVC-VTE -VTE povezan s centralnim venskim kateterom

CVK- centralni venski kateter

DOAK- direktni oralni antikoagulacijski lijekovi

dTT-Razrijeđeno trombinsko vrijeme (engl. diluted thrombin time)

DVT- duboka venska tromboza

ECT- ekarinsko vrijeme zgrušavanja (engl. ecarin clotting time)

eGFR -procijenjena brzina glomerularne filtracije

EMA- Europska medicinska agencija (engl. *European Medicines Agency*)

FDA- Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FII- protrombin

FVL- faktor V Leiden

GGN- gornja granica normale

HMWH- heparin visoke molekulske mase (engl. high molecular weight heparin, HMWH)

INR- internacionalni normalizirajući omjer

IPP- inhibitori protonske pumpe

KBS- kongenitalna bolest srca

LL- limfoblastični limfom

LMWH- niskomolekularni heparini (*engl.* low-molecular-weight heparins)

NSAIL- nesteroidni protuupalni lijekovi

NVAF- nevalvularnom fibrilacijom atriya (engl. non valvular atrial fibrillation)

PC- protein C

PE- plućna embolija

P-gp- P glikoprotein

PS- protein S

PTS- posttrombotski sindrom

PV- protrombinsko vrijeme

SLE- sistemski eritemski lupus

TIA- tranzitorna ishemijska ataka

TPP- totalna parenteralna prehrana

UBC- upalna bolest crijeva

UFH- nefrakcionirani heparin (*engl.* unfractionated heparin)

UTR- neprevedena regija (*engl.*- untranslated region)

VKA- antagonisti vitamina K

VKORC1- vitamin K epoksid reduktaza kompleks 1

VTE- venska tromboembolija

VWF- von Willebrandov faktor

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija

## 7. LITERATURA

Abdelghani E, Cua CL, Giver J, Rodriguez V. Thrombosis Prevention and Anticoagulation Management in the Pediatric Patient with Congenital Heart Disease. *Cardiol Ther*, 2021, 10(2), 325-348.

Albisetti M, Schlosser A, Brueckmann M, Gropper S, Glund S, Tartakovsky I, Brandão LR, Reilly PA. Rationale and design of a phase III safety trial of idarucizumab in children receiving dabigatran etexilate for venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*, 2017, 2(1), 69-76.

Albisetti M, Tartakovsky I, Halton J, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, Luciani M, Nurmeev I, Gorbatikov K, Miede C, Brueckmann M, Brandão LR; Study Investigators. Dabigatran for Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Pediatric Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(4).

Al-Ghafry M, Sharathkumar A. Direct Oral Anticoagulants in Pediatric Venous thromboembolism: Review of Approved Products Rivaroxaban and Dabigatran. *Front Pediatr*, 2022, 10.

Bastas D, Brandão LR, Allen DD, Vincelli J, Amiri N, Abdul-Samad K, Liu K, Stephens S, Avila ML. Functional impact of pediatric postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(4), 896-904.

Betensky M, Monagle P, Male C, Goldenberg NA. What did we learn (and did not learn) from the pediatric direct oral anticoagulant trials, and how might we better design pediatric anticoagulant trials in the future? *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(3), 100140.

Brækkan, SK, Hansen JB. VTE Epidemiology and Challenges for VTE Prevention at the Population Level. *Thrombosis Update*, 2023, 10, 100132.

Brandão LR, Albisetti M, Halton J, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, Nurmeev I, Svirin P, Kuhn T, Zapletal O, Tartakovsky I, Simetzberger M, Huang F, Sun Z, Kreuzer J, Gropper S, Brueckmann M, Luciani M; DIVERSITY Study Investigators. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood*, 2020, 135(7), 491-504.

Branstetter JW, Kiskaddon AL, King MA, Coalter C, Grubbs KM, Fly H, Male C, Brandão L, Goldenberg NA. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Pediatric Venous Thromboembolism Treatment and Thromboprophylaxis: A Systematic Review of the Literature. *Semin Thromb Hemost*, 2021, 47(6), 643-653.

Daei M, Abbasi G, Khalili H, Heidari Z. Direct oral anticoagulants toxicity in children: an overview and practical guide. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(9), 1183-1192.

Drmić Hofman I, Kalajžić N. Laboratorijsko testiranje trombofilije u djece. *Liječ Vjesn*, 2023, 145(1), 3-8.

Eliquis (Apiksaban)- Sažetak opisa svojstva lijeka, 2024, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eliquis>, pristupljeno 15. 8. 2024.

Halimeh S, Male C, Nowak-Goettl U. New Anticoagulants in Neonates, Children, and Adolescents. *Hämostaseologie*, 2022, 42(02), 123–130.

Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, Nurmeev I, Sharathkumar A, Svirin P, Gorbaticov K, Tartakovsky I, Simetzberger M, Huang F, Sun Z, Kreuzer J, Gropper S, Reilly P, Brueckmann M, Albisetti M; DIVERSITY Trial Investigators. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*, 2021, 8(1), e22-e33.

Hanif I, Hessa Sulaiman Alsuwailem, Almazyad MM, Almadani LA, Alenezi RH. Overview on Central Venous Access in Pediatric Patients; Review Article. *SMHJ*, 2023, 3(2), 83–89.

Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(12), 911-923.

Islabão AG, Trindade VC, da Mota LMH, Andrade DCO, Silva CA. Managing Antiphospholipid Syndrome in Children and Adolescents: Current and Future Prospects. *Pediatric Drugs*, 2021, 24(1), 13–27.

Jinks S, Arana A. Venous Thromboembolism in Paediatrics. *BJA Education*, 2019, 19(9), 305–312.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. Zehnder JL, urednik, San Francisco, Mc Graw-Hill, 2011, str. 601-619.

Kenet G, Barg AA, Nowak-Göttl U. New Insights into Neonatal Hemostasis. *Thrombosis Update*, 2022, 7, 100103.

Kuenzig ME, Bitton A, Carroll MW, Kaplan GG, Otley AR, Singh H, Nguyen GC, Griffiths AM, Stukel TA, Targownik LE, Jones JL, Murthy SK, McCurdy JD, Bernstein CN, Lix LM, Peña-Sánchez JN, Mack DR, Jacobson K, El-Matary W, Dummer TJB. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Venous Thromboembolism in Children: a Population-Based Matched Cohort Study. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(12), 2031–2040.

Lassandro G, Palmieri V.V, Palladino V, Amoruso A, Faienza M.F, Giordano, P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(14), 4993.

Li S, Luo Y, Deng J, Zeng J, Fan M, Wang T, Xia Q. Risk factors for central venous catheter-related thrombosis in hospitalized children: a single-center a retrospective cohort study. *Transl Pediatr*, 2022, 11(11), 1840-1851.

Lixiana (Edoksaban)- Sažetak opisa svojstva lijeka, 2020, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lixiana>, pristupljeno 15. 8. 2024.

Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(4), 248-262.

Male C, Lensing A, Palumbo J, Kumar R, Nurmeev I, et al.. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 2019, 7 (1).

Male C. Anticoagulation in Pediatric Patients. *Hamostaseologie*. 2022, 42(1), 46-53.



Martefarin (varfarin)- Sažetak opisa svojstava lijeka, 2022, [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Martefarin-SPC\\_1.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Martefarin-SPC_1.pdf), pristupljeno 15. 8. 2024.

Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, Schobess R, Ehrenforth S. Risk of Recurrent Venous Thrombosis in Children with Combined Prothrombotic Risk Factors. *Blood*, 2001, 97(4), 858–862.

O'Brien S.H, Stanek J.R, Witmer C.M, Raffini L. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children's Hospitals. *Pediatrics*, 2022, 149(3).

Oliveira IA, Costa IF, Mendes JF, Cardoso AL, Sarmiento A. Venous Thromboembolism in the Pediatric Population: A Study in a Tertiary Hospital. *J Clin Stud Med Case Rep*, 2024, 11:240

Ondexxya (Andeksanet alfa)- Sažetak opisa svojstva lijeka, 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya>, pristupljeno 15. 8. 2024.

Parker K, Ragy O, Hamilton P, Thachil J, Kanigicherla D. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(6), 102162.

Pastori D, Cormaci V.M, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, Pignatelli P. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 2023, 24, 3169.

Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Li D, Li X, Monagle P, Newburger JW, Swan EA, Wheaton O, Male C; Pediatric Heart Network Investigators. A multi-national trial of a direct oral anticoagulant in children with cardiac disease: Design and rationale of the Safety of ApiXaban On Pediatric Heart disease On the prevention of Embolism (SAXOPHONE) study. *Am Heart J*, 2019, 217, 52-63.

Pradaxa (dabigatran)- Sažetak opisa svojstva lijeka, 2024, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa>, pristupljeno 15. 8. 2024.

Praxbind (Idarucizumab)- Sažetak opisa svojstva lijeka, 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praxbind>, pristupljeno 15. 8. 2024.

Santos AFD, Francisco QAS, Nunes JB, Colombo FA, Boralli VB. ABCG2 polymorphism and rivaroxaban pharmacokinetics in healthy individuals after a single dose. *Braz J Med Biol Res*, 2024, 57, e13257.

Santos BB, Heineck I, Negretto GW. Use of Warfarin in pediatrics: Clinical and Pharmacological Characteristic. *Rev Paul Pediatr*, 2017, 35(4), 375–382.

Silvey M, Brandão LR. Risk Factors, Prophylaxis, and Treatment of Venous Thromboembolism in Congenital Heart Disease Patients. *Front Pediatr*, 2017, 5:146.

Underwood B, Zhao Q, Walker AR, Mims AS, Vasu S, Long M, Z. Haque T, Blaser BW, Grieselhuber NR, Wall SA, Behbehani GK, Blachly JS, Larkin K, Byrd JC, Garzon R, Wang T-F, Bhatnagar B. Incidence of Venous Thrombosis After Peg-Asparaginase in Adolescent and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Hematol Oncol*, 2020, 9(3).

van Ommen CH, Albisetti M, Chan AK, Estep J, Jaffray J, Kenet G, Young G, Dave J, Grosso MA, Duggal A. The Edoxaban Hokusai VTE PEDIATRICS Study: An open-label, multicenter, randomized study of edoxaban for pediatric venous thromboembolic disease. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 25, 4(5), 886-892.

van Ommen CH, Luijnenburg SE. Anticoagulation of pediatric patients with venous thromboembolism in 2023. *Thromb Res*, 2024, 235, 186-193.

Vega AJ, Smith C, Matejowsky HG, Thornhill KJ, Borne GE, Mosieri CN, Shekoohi S, Cornett EM, Kaye AD. Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations. *Life (Basel)*, 2023, 13(8), 1661.

Venous thrombosis and thromboembolism (VTE) in children: Treatment, prevention, and outcome, 2024., <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-vte-in-children-treatment-prevention-and-outcome>, pristupljeno 24. 7. 2024.

Visonà A, Quere I, Mazzolai L, Amitrano M, Lugli M, Madaric J, Prandoni P; European Society of Vascular Medicine (ESVM). Post-thrombotic syndrome. *Vasa*, 2021, 50(5), 331-340.

Wang Z, Tang HY, Lin Q, Li XZ. Incidence of thromboembolism in children with primary nephrotic syndrome: a systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1), 120.

Whitworth H, Raffini L. Practical Considerations for Use of Direct Oral Anticoagulants in Children. *Front Pediatr*, 2022, 10.

Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood*, 2020, 135(5), 335-343.

Xarelto (Rivaroksaban)- Sažetak opisa svojstva lijeka, 2021, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>, pristupljeno 15. 8. 2024.

## 8. SAŽETAK/ SUMMARY

Incidencija venske tromboembolije (VTE) u pedijatrijskoj populaciji značajno je porasla u posljednjih dvadeset godina, posebno među hospitaliziranom djecom. Ovaj porast se može pripisati boljoj dijagnostici, ali i povećanju rizičnih čimbenika od kojih je najčešći korištenje centralnog venskog katetera. Terapija VTE-e kod djece može se podijeliti na standardnu terapiju, koja uključuje primjenu nefrakcioniranog heparina (UFH), niskomolekularnog heparina (LMWH) i antagonista vitamina K (VKA). Ovi lijekovi imaju brojne nedostatke, heparini (UFH, LMWH) se primjenjuju parenteralno, a njihov antikoagulacijski učinak je nepredvidiv jer je ovisan o antitrombinu (AT), koji je kod novorođenčadi i bolesne djece često smanjen. Donedavno jedina oralna opcija su bili VKA, koji imaju spor početak i završetak djelovanja, brojne interakcije s hranom i lijekovima, što zahtjeva često praćenje i prilagodbu doze. Odobrenje direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK) predstavlja značajan korak naprijed u liječenju VTE-e kod pedijatrijske populacije. Ovi lijekovi u odnosu na standardnu terapiju imaju brojne prednosti, poput jednostavnije primjene, manje potrebe za redovitim praćenjem te potencijalno niži rizik od interakcija i nuspojava. No unatoč prednostima, primjena DOAK-a kod djece nosi sa sobom ograničenja i izazove. Iako kliničke studije pokazuju sličnu djelotvornost i sigurnost kao standardna terapija, primjena kod djece mlađe od 1 godine, onkoloških pacijenata te osoba s oštećenjem funkcije jetre i bubrega je ograničena. Glavni nedostatak DOAK-a je nemogućnost primjene antidota kod djece, budući da nema dovoljno podataka o njihovoj sigurnosti i djelotvornosti.

The incidence of venous thromboembolism (VTE) in the pediatric population has increased significantly over the past twenty years, especially among hospitalized children. This increase can be attributed to improved diagnostics, but also to an increase in risk factors, the most common being use of a central venous catheter. Treatment of VTE in children can be divided into standard therapy, which includes use of unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH) and vitamin K antagonists (VKA). These drugs have numerous disadvantages: heparins are administered parenterally, and their anticoagulation effect is unpredictable because it depends on antithrombin (AT), which is often reduced in neonates and sick children. Until recently, the only oral option was VKA, which have a slow onset and end of action, numerous interactions with food and drugs, which requires frequent monitoring and dose adjustment. The approval of direct oral anticoagulants (DOACs) represents a significant step forward in pediatric VTE treatment. Compared to standard therapy, these drugs have several advantages, easier application, less need for regular monitoring, and a potentially lower risk of interactions and side effects. Despite the advantages, the use of DOACs in children comes with limitations and challenges. Although clinical studies show similar efficacy and safety as standard therapy, their use in children under 1 year of age, oncology patients, and those with impaired liver and kidney function is limited. The main disadvantage of DOACs is the lack of an antidote in children, as there is insufficient data on their safety and efficacy.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za biokemiju i molekularnu biologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## PRIMJENA DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANSA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Matea Didović

### SAŽETAK

Incidencija venske tromboembolije (VTE) u pedijatrijskoj populaciji značajno je porasla u posljednjih dvadeset godina, posebno među hospitaliziranom djecom. Ovaj porast se može pripisati boljoj dijagnostici, ali i povećanju rizičnih čimbenika od kojih je najčešći korištenje centralnog venskog katetera. Terapija VTE-e kod djece može se podijeliti na standardnu terapiju, koja uključuje primjenu nefrakcioniranog heparina (UFH), niskomolekularnog heparina (LMWH) i antagonista vitamina K (VKA). Ovi lijekovi imaju brojne nedostatke, heparini (UFH, LMWH) se primjenjuju parenteralno, a njihov antikoagulacijski učinak je nepredvidiv jer je ovisan o antitrombinu (AT), koji je kod novorođenčadi i bolesne djece često smanjen. Donedavno jedina oralna opcija su bili VKA, koji imaju spor početak i završetak djelovanja, brojne interakcije s hranom i lijekovima, što zahtjeva često praćenje i prilagodbu doze. Odobrenje direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK) predstavlja značajan korak naprijed u liječenju VTE-e kod pedijatrijske populacije. Ovi lijekovi u odnosu na standardnu terapiju imaju brojne prednosti, poput jednostavnije primjene, manje potrebe za redovitim praćenjem te potencijalno niži rizik od interakcija i nuspojava. No unatoč prednostima, primjena DOAK-a kod djece nosi sa sobom ograničenja i izazove. Iako kliničke studije pokazuju sličnu djelotvornost i sigurnost kao standardna terapija, primjena kod djece mlađe od 1 godine, onkoloških pacijenata te osoba s oštećenjem funkcije jetre i bubrega je ograničena. Glavni nedostatak DOAK-a je nemogućnost primjene antidota kod djece, budući da nema dovoljno podataka o njihovoj sigurnosti i djelotvornosti.

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

Rad sadrži: 49 stranica, 6 tablica i 50 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: DOAK, pedijatrijska populacija, venska tromboembolija

Mentor: **Dr. sc. Sandra Šupraha Goreta**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sandra Šupraha Goreta**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Ivana Perković**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Lovorka Vujić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan, 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Biochemistry and Molecular Biology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### USE OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN THE PEDIATRIC POPULATION

**Matea Didović**

#### SUMMARY

The incidence of venous thromboembolism (VTE) in the pediatric population has increased significantly over the past twenty years, especially among hospitalized children. This increase can be attributed to improved diagnostics, but also to an increase in risk factors, the most common being use of a central venous catheter. Treatment of VTE in children can be divided into standard therapy, which includes use of unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH) and vitamin K antagonists (VKA). These drugs have numerous disadvantages: heparins are administered parenterally, and their anticoagulation effect is unpredictable because it depends on antithrombin (AT), which is often reduced in neonates and sick children. Until recently, the only oral option was VKA, which have a slow onset and end of action, numerous interactions with food and drugs, which requires frequent monitoring and dose adjustment. The approval of direct oral anticoagulants (DOACs) represents a significant step forward in pediatric VTE treatment. Compared to standard therapy, these drugs have several advantages, easier application, less need for regular monitoring, and a potentially lower risk of interactions and side effects. Despite the advantages, the use of DOACs in children comes with limitations and challenges. Although clinical studies show similar efficacy and safety as standard therapy, their use in children under 1 year of age, oncology patients, and those with impaired liver and kidney function is limited. The main disadvantage of DOACs is the lack of an antidote in children, as there is insufficient data on their safety and efficacy.

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

Thesis includes: 49 pages, 6 tables and 50 references. Original is in Croatian language.

Keywords: DOAC, pediatric population, venous thromboembolism

Mentor: **Sandra Šupraha Goreta, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sandra Šupraha Goreta, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ivana Perković, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lovorka Vujić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2024.