Primjena direktnih oralnih antikoagulansa u kliničkoj praksi

Lesko, Lidija

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

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:163:890119

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Lidija Lesko

PRIMJENA DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANSA U KLINIČKOJ PRAKSI

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: nasl. doc. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 07. ožujka 2019. u 10h u Kliničkoj bolnici Dubrava, pred povjerenstvom u sastavu:

1. nasl. doc. dr. sc. Srećko Marušić

2. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 81 list.

PREDGOVOR

Specijalistički rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu te izrađen pod stručnim vodstvom nasl. doc. dr. sc. Srećka Marušića, dr. med.

Zahvaljujem se mentoru nasl. doc. dr. sc. Srećku Marušiću, dr. med., na pomoći pri izradi ovoga specijalističkog rada i uloženom trudu i vremenu.

SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Cilj ovoga rada je istražiti mjesto direktnih oralnih antikoagulansa u kliničkoj praksi kod pacijenata s dijagnozom tromboembolijske bolesti. Radi se o novoj skupini lijekova, koja se pojavila na tržištu prije svega nekoliko godina. U tu svrhu provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje, a dobiveni podaci su analizirani, na temelju čega je donesen zaključak o usklađenosti propisane terapije s najnovijim smjernicama. Dobiveni rezultati su uspoređeni i s rezultatima sličnih europskih i svjetskih istraživanja. Također je dan uvid u farmakološke karakteristike starih i novih lijekova, u glavna stanja u kojima je indicirana upotreba istih, te u njihove kliničke studije. Osim toga, željelo se i procijeniti kakav je međusoban odnos predstavnika direktnih oralnih antikoagulansa, kada govorimo o učinkovitosti i sigurnosti, te da li bi neki od njih bili bolji izbor od drugih.

Materijali i metode:

Kao materijal za izradu ovog rada poslužili su članci iz relevantnih znanstvenih časopisa, razna kongresna izvješća, poglavlja udžbenika na temu antikoagulacijskih lijekova, te važeće smjernice hrvatskih, europskih i svjetskih udruženja.

Za izradu eksperimentalnog dijela korišteni su podaci iz baze podataka Kliničke bolnice Dubrava, i to sljedeći: dob, spol, dijagnoza i propisana terapija skupine bolesnika otpuštenih s dijagnozom tromboembolijske bolesti. Provedena je retrospektivna opservacijska studija u razdoblju od 01.01.2018. do 01.06.2018. Dobiveni podaci su analizirani deskriptivnom statističkom metodom, te kao takvi uspoređeni. Praćena je propisana antikoagulantna terapija u ovisnosti o dobi, spolu i dijagnozi pacijenata, te je napravljena statistička analiza, na temelju koje je ustanovljena uskađenost propisane terapije s važećim smjernicama. Dobiveni podaci su stavljeni u kontekst hrvatskog tržišta i upotrebe novih lijekova u odnosu na varfarin. Napravljena je i usporedba sa sličnim istrživanjima u drugim zemljama, te su izvučeni zaključci.

Rezultati:

Rezultati su pokazali da je od ukupno 201 pacijenata uključenih u istraživanje, velika većina ispitanika prilikom izlaska iz bolnice otpuštena s varfarinom u terapiji i to njih 79% (158/201), dok je samo 21% (43/201) ispitanika dobilo preporuku za direktni oralni antikoagulans. Od DOAK-a najzastupljeniji je bio rivaroksaban - 67%, potom dabigatran – 30%, te apiksaban – 3%.

Kada je praćena propisana terapija u ovisnosti o dijagnozi došlo se do sljedećih podataka. Od 48 pacijenata s atrijskom fibrilacijom 88% (42/48) ih je dobilo varfarin, a tek 12% (6/48) DOAK. Slični su rezultati i kod pacijenata s dijagnozom plućne embolije. Od 42 ispitanika, čak 79% (33/42) ih je dobilo varfarin, a samo 21% (9/42) DOAK. Kada pak govorimo o dijagnozi duboke venske tromboze, 78% (87/111) takvih pacijenata je dobilo varfarin, a svega 22% (24/111) DOAK.

Podjelom ispitanika prema spolu, ustanovljeno je da je 83% (82/101) žena otpušteno iz bolnice s varfarinom kao i 75% (75/100) muškaraca.

Očekivano, mlađa, radno aktivna populacija imala je najveći udio uvedenih direktnih oralnih antikoagulansa, čak 37% (22/59). Najmanji udio imala je srednja dobna skupinu ispitanika, dakle svi stariji od 65 i mlađi od 80 godina, svega 9% (6/68). Nešto malo veći postotak su imali najstariji ispitanici, gdje je 20% (15/74) njih izašlo iz bolnice s DOAK-om. U svakoj navedenoj skupini, najviše se propisivao rivaroksaban.

Zaključak:

Rezultati kliničkih studija direktnih oralnih antikoagulansa su ohrabrujući, a DOAK-i imaju i brojne prednosti u odnosu na varfarin, poput izbjegavanja laboratorijskog praćenja, fiksnog doziranja, brzog nastupa i prekida djelovanja, nemaju interakcija s hranom, imaju puno manje interakcija s drugim lijekovima. Glavni nedostatak nove skupine lijekova je zapravo njihova cijena, koja je nekoliko puta viša od one liječenja varfarinom. Rezultati dobiveni iz eksperimentalnog dijela ovoga rada pokazuju da u Kliničkoj bolnici Dubrava kada je u pitanju propisivanje oralne antikoagulantne terapije i dalje prevladava varfarin (79%), u svim dobnim

skupinama i u svim indiciranim dijagnozama. Kada se DOAK i propiše, onda se u 67% takvih slučajeva propiše rivaroksaban, koji je ujedno najbrže rastući DOAK na hrvatskom tržištu. Na dabigatranu završi dvostruko manje pacijenata, dok je apiksaban u KB Dubrava gotovo nezastupljen, čemu pogoduje činjenica da je zadnji došao na tržište i očito još nije ostvario značajniju primjenu u kliničkoj praksi. Iz svega navedenog može se zaključiti da trend porasta propisivanja DOAK-a postoji i u KB Dubravi, ali je dosta sporiji u odnosu na porast u Republici Hrvatskoj. Za pretpostaviti je da će se ovakvi trendovi nastaviti i u budućnosti, te dovesti do daljnjeg rasta zastupljenosti direktnih oralnih antikoagulansa u terapiji pacijenata u odnosu na antagoniste vitamina K.

SUMMARY

Aim:

The aim of this research is to investigate the place of direct oral anticoagulants in clinical practice in patients with thromboembolic disease diagnosis. Direct oral anticoagulants are relative new drugs, which appeared on the market just a few years ago. For that purpose a retrospective observational study was made and provided data were analyzed. Based on that analyze a conclusion on the compatibility of prescribed therapy with the latest guidelines was made. The obtained results were compared with the results of similar European and world research. It is also given an insight into the pharmacological characteristics of old and new drugs, the main conditions in which they are indicated, and their clinical studies. In addition, we also wanted to evaluate the relationship between direct oral anticoagulants, when speaking about efficiency and safety, in order to figure out which of them could be better.

Materials and methods:

Articles from relevant scientific journals, various congress reports, chapters of textbooks, valid guidelines of Croatian, European and world associations on the subject of anticoagulation medications served as material for making this work. Data from the Clinical Hospital Dubrava database, like age, name, sex, diagnosis and prescribed therapy of patients who had diagnosis of thromboembolic disease were used for developing the experimental part of this work. A retrospective observation study was carried out in the period from January 1st, 2017 to June 1st, 2018. The obtained data were analyzed by a descriptive statistical method, and as such compared. Anticoagulant therapy was monitored depending on age, gender and patient diagnosis, and a statistical analysis was performed, in purpose to compare the compatibility of prescribed therapy with the valid guidelines. The obtained data were placed in the context of the Croatian market and the use of new drugs compared to

warfarin. Comparison with similar researches in other countries was made, and conclusions were brought.

Results:

The results showed that most of the respondents were released from the hospital with warfarin in therapy - 79% (158/201), while only 21% (43/201) of the respondents received direct oral anticoagulants. The most used DOAC is rivaroxaban - 67%, then dabigatran - 30%, and apixaban - 3%. When the prescribed therapy was followed, depending on the diagnosis, the following data were obtained: among 48 patients with atrial fibrillation 88% (42/48) received warfarin and only 12% (6/48) DOACs. Similar results were found in patients with pulmonary embolism. Among 42 respondents, 79% (33/42) received warfarin, and only 21% (9/42) DOACs. When we talk about deep vein thrombosis diagnosis, 78% (87/111) of the patients received warfarin, and only 22% (24/111) DOACs. According to the classification of respondents toward sex, it was found that 83% (82/101) of women were released from the hospital with warfarin as well as 25% (25/100) of men. Expected, younger, working-active population had the highest share of direct oral anticoagulants, up to 37% (22/59). The smallest share had a middle age group of respondents (all older than 65 and younger than 80 years) only 9% (6/68). The oldest respondents had a slightly higher percentage, where 20% (15/74) of them were released from the hospital with DOAC. In each of the mentioned groups, rivaroxaban was the most prescribed DOAC.

Conclusion:

The results of clinical studies of direct oral anticoagulants are encouraging. DOACs have also many advantages in related to warfarin, such as avoiding laboratory monitoring, fixed dosage, rapid onset and interruption of action, no food interaction and much less interactions with other drugs. The main disadvantage of the new drug group is actually their price, which is several times higher than warfarin. The results from the experimental part of this paper show that in the Clinical Hospital Dubrava when it comes to prescribing oral

anticoagulant therapy, predominantly warfarin (79%) prevails in all age groups and in all indicated diagnoses. When DOAC is prescribed, then 67% of such cases rivaroxaban is prescribed. Rivaroxaban is also the fastest growing DOAC in the Croatian market. The prescription of dabigatran is 33%, twice less than rivaroxaban, while apixaban in Clinical Hospital Dubrava is almost uninhibited, for the reason that he has recently come to the market and has obviously not yet lived in practice. It can be concluded that the trend of increasing DOACs exists also in Clinical Hospital Dubrava, but is much slower in relation to the growth of the whole country. It is supposed that these trends will continue in the future and lead to a further increase in the presence of direct oral anticoagulants in patient therapy compared to vitamin K antagonists.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1
1.1. Hemostaza i zgrušavanje krvi 2
1.2. Poremećaji koagulacije 5
1.2.1. Venske tromboembolije 6
1.2.2. Atrijska fibrilacija 7
1.3. Lijekovi s utjecajem na hemostazu 12
1.3.1. Antikoagulansi 12
1.4. Farmakološki profili direktnih oralnih antikoagulansa 17
1.4.1. Dabigatran 17
1.4.2. Rivaroksaban 20
1.4.3. Apiksaban 22
1.4.4. Edoksaban 24
1.5. Pregled kliničkih studija 26
1.5.1. Dabigatran – pregled kliničkih studija 26
1.5.2. Rivaroksaban – pregled kliničkih studija 32
1.5.3. Apiksaban – pregled kliničkih studija 38
1.5.4. Edoksaban – pregled kliničkih studija 41
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 44
3. MATERIJALI I METODE 45
4. REZULTATI 46
5. RASPRAVA 50
6. ZAKLJUČAK 59
7. LITERATURA 61
8. POPIS SKRAĆENICA 70
9. ŽIVOTOPIS 71

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Posljednjih nekoliko godina, svjedoci smo velikoga napretka u razvoju antikoagulantne terapije. Naime, nakon što su više od pola stoljeća antagonisti vitamina K bili jedini raspoloživi oralni antikoagulansi, otkrivena je potpuno nova skupina antikoagulantnih lijekova, koja je nazvana novim oralnim antikoagulansima (NOAK). Prvi takav, koji je ugledao svjetlo dana bio je dabigatran, a nedugo nakon njega na tržištu su se pojavili i drugi predstavnici iste skupine: rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Kako isti lijekovi imaju već određeni staž u liječenju, cijela skupina lijekova dobila je novi naziv: direktni oralni antikoagulansi (DOAK).

Do otkrića ovih lijekova, standard u liječenju tromboembolija bio je varfarin, lijek potvrđene kliničke učinkovitosti, ali i brojnih nedostataka, počevši od varijabilne farmakokinetike, sporog početka i prestanka djelovanja, male terapijske širine, te sklonosti brojnim interakcijama s hranom i drugim lijekovima. Zbog svega toga, još je veći značaj otkrića nove skupine, koja se za razliku od varfarina odlikuje brzim početkom djelovanja, relativno velikom terapijskom širinom te ne zahtijeva laboratorijsku kontrolu, a i vrlo rijetko stupaju u interakcije s hranom i drugim lijekovima. Zbog svega navedenog, pojava ovih lijekova predstavlja veliki napredak u području medicine.

Možemo ih podijeliti u dvije skupine, ovisno o mehanizmu djelovanja, tako dabigatran eteksilat direktno inhibira trombin, dok rivaroksaban, apiksaban i edoksaban ostvaruju antikoagulacijski učinak inhibicijom faktora zgrušavanja Xa.

Lijekovi su odobreni u tri indikacije: prevenciji moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, liječenju i prevenciji duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te kao profilaksa venske tromboembolije uslijed kirurških zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena. Tromboembolijska bolest kao posljedica modernog načina života predstavlja veliki javnozdravstveni problem zbog visokog mortaliteta, kako u razvijenim zemljama svijeta, tako i u Hrvatskoj, a upravo su direktni oralni antikoagulansi učinkovita mjera prevencije i liječenja istih.

1.1. Hemostaza i zgrušavanje krvi

Hemostaza je fiziološki mehanizam zaustavljanja krvarenja iz oštećene krvne žive, kojim se osigurava normalan protok krvi u cirkulaciji, a samim time i održavanje života.[1] Sama riječ nastala je od grčkih riječi *haima* = krv, te *stasis* = zaustavljanje, stajanje.[2] U procesu hemostaze sudjeluju krvne žile, trombociti, faktori zgrušavanja, razne aktivacijske i inaktivacijske tvari i fibrinolitički sustav.

Hemostatski mehanizam omogućava zatvaranje oštećene krvne žile, održavanje krvi u tekućem stanju, te uklanjanje ugrušaka nakon obnove krvožilnog sustava.[3]

Fiziološki gledano, glavni mehanizmi uz pomoć kojih se postiže hemostaza su sljedeći:

1. grč krvne žile
2. stvaranje trombocitnog čepa
3. stvaranje krvnoga ugruška procesom zgrušavanja krvi
4. urastanje vezivnog tkiva u ugrušak/otapanje ugruška.[4]

Grč krvne žile je mehanizam koji se pokreće odmah nakon ozljede stjenke. Kontrakcijom krvne žile pod utjecajem živčanog refleksa, lokalnog miogenog spazma i humoralnih čimbenika smanjuje se otjecanje krvi kroz ozlijeđenu žilu.

Važnu ulogu u procesu hemostaze imaju i trombociti. Trombociti su krvne pločice, sastavni dio krvi ($150\text{-}300x10^9$), male (1-4 µm), okruglog ili ovalnog oblika, koje se sintetiziraju u koštanoj srži. Iako nemaju jezgru, te se ne mogu dijeliti, u citoplazmi imaju brojne aktivne čimbenike, koji sudjeluju u procesu stvaranja trombocitnog čepa. Površina membrane im je prekrivena glikoproteinskim omotačem, koji im omogućuje raspoznavanje normalnog endotela od onog oštećenog, te prianjanje za oštećena područja krvne žile, kao i uz kolagen iz stijenke.[4]

Prilikom kontakta trombocita i oštećenog endotela, dolazi do promjene oblika trombocita, oni bubre te dobivaju zrakaste izdanke. Pri tomu ispuštaju brojne aktivne tvari, zbog kojih postaju ljepljivi, te prianjaju za oštećeno tkivo. Isto tako luče velike količine ADP-a, koji uz pomoć tromboksana A2, aktivira i susjedne trombocite, te ih čini ljepljivima, što uzrokuje i njihovo prianjanje.[4,5] Tako nastaje trombocitni čep, koji je kod manjih ozljeda dovoljan za

uspješno zaustavljanje krvarenja. Ukoliko se pak radi o većim oštećenjima krvne žile, uz trombocitni čep je potrebno stvaranje i krvnog ugruška.

Stvaranje krvnog ugruška je vrlo složeni proces. Smatra se da u njemu sudjeluje preko 50 tvari. Neke od njih pospješuju antikoagulaciju, pa se prema tomu zovu antikoagulansi, a drugi koagulaciju, koagulansi.[4] Upravo ravnoteža između ovih faktora će određivati da li će doći do zgrušavanja krvi ili ne. U normalnim uvjetima prevladavaju antikoagulansi, te krv teče, no ukoliko dođe do poremećaja, kao na primjer oštećenja krvne žile, aktiviraju se koagulantne tvari, te dolazi do procesa zgrušavanja.

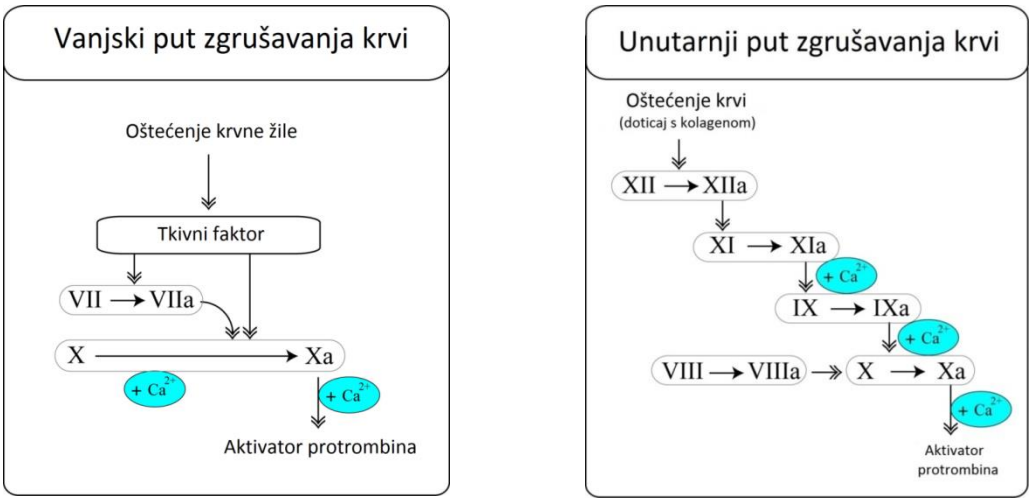
Mehanizmi koji daju signal za započinjanje procesa zgrušavanja su ozljeda stjenke krvne žile, ozljeda krvi ili kontakt krvi s oštećenim endotelom ili kolagenom.

Prvi korak u procesu zgrušavanja je stvaranje aktivatora protrombina. Postoje dva moguća puta stvaranja, a to su vanjski (ekstrinzični) i unutarnji (intrinzični). Vanjski put je ime dobio zbog toga jer uključuje komponente koje dolaze izvan krvi, dok su za unutarnji put komponente za aktivaciju prisutne u samoj krvi.[6] Dok je vanjski put jako brz i eksplozivan, unutarnji put je spor i ponekad mu je potrebno 1-6 minuta za zgrušavanje krvi.[4] Važnu ulogu u oba puta imaju proteolitički enzimi, takozvani zimogeni[5] ili faktori zgrušavanja, koji cirkuliraju plazmom i to u svom inaktivnom obliku. Označavamo ih rimskom brojkom, a ukoliko se nalaze u svom aktivnom obliku, onda uz brojku dodajemo i indeks, malo slovo *a*. Upravo aktivacija ovih enzima uzrokuje niz kaskadnih reakcija, koje iniciraju proces zgrušavanja.

Vanjski put zgrušavanja započinje oštećenjem krvne žile, prilikom čega dolazi do oslobađanja tkivnog faktora (tkivni tromboplastin), koji se još zove faktor zgrušavanja III.[7] Tkivni faktor, koji je zapravo kompleksni spoj više faktora, se jednim svojim dijelom spaja s faktorom VII, te ga pretvara u njegov aktivan oblik (VIIa), a tako nastali kompleks u prisutnosti kalcijevih iona aktivira faktor X. Faktor Xa se spaja s tkivnih faktorom i faktorom V, pa u nazočnosti kalcijevih iona nastaje kompleks nazvan aktivator protrombina.

Unutarnji put zgrušavanja krvi započinje bilo ozljedom same krvi ili doticajem krvi s kolagenom u oštećenoj stjenci krvne žile. Prvi korak je aktivacija faktora zgrušavanja XII, a drugi korak je učinak na trombocite, iz kojih se oslobađaju trombocitni fosfolipidi, koji će u

narednim koracima imati također važnu ulogu. Faktor XIIa u prisutstvu kininogena velike molekularne mase, i prekalikreina, koji ubrzava ovaj proces aktivira faktor XI. Aktivirani faktor XI u prisutnosti kalcijevih iona aktivira faktor IX. Faktor IXa u prisutnosti kalcijevih iona, trombocitnih fosfolipida, te faktora VIIIa (prethodno aktiviranog djelovanjem trombina) aktivira faktor X. Posljednji korak ovoga procesa, istovjetan je onom u vanjskom putu zgrušavanja, a sastoji se od sinteze aktivatora protrombina spajanjem fakotra Xa, faktora V i trombocitnih fosfolipida, također u prisutnosti kalcijevih iona.[4]



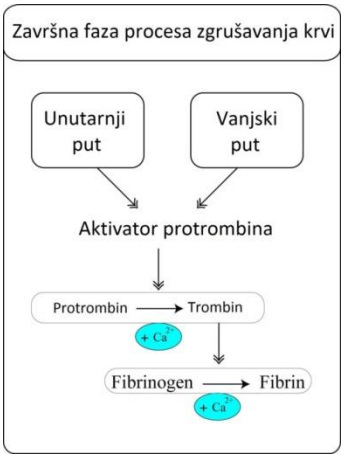
Slika 1. Vanjski i unutarnji put zgrušavanja krvi [8]

U starijoj literaturi se navodi da se vanjski i unutarnji put istodobno pokreću nakon oštećenja žile.[4] Međutim novije spoznaje sugeriraju da je unutarnji put zgrušavanja iniciran vanjskim putom, te da on značajno pridonosi, tj. pojačava stvaranje trombina.[3,5] U svakom slučaju, radi se o dva procesa, koja se međusobno prožimaju i upotpunjuju.

Druga faza zgrušavanja krvi započinje s aktivatorom protrombina, koji uz dovoljnu prisutnost kalcijevih iona pretvara protrombin u trombin. Protrombin je nestabilni protein plazme (relativna molekularna masa 68 700), stvara se u jetri, lako se cijepa, između ostalog i na trombin (relativna molekularna masa 33 700).

Završna faza ovoga procesa, započinje djelovanjem trombina na fibrinogen, protein izrazito velike molekulske mase (340 000), od kojeg odcjepljuje četiri peptida, te pritom nastaje fibrinski monomer. Fibrinski monomeri se uz prisutnost kalcijevih iona spontano

polimeriziraju u fibrinske niti. Niti su u početku procesa povezane slabim nekovalentnim vezama, zbog čega je prvotni ugrušak slab i lako se može raspasti. Zbog toga u sljedećem koraku opet na važnosti dobiva trombin, pod čijim utjecajem dolazi do aktivacije faktora stabilizacije fibrina, koji svojim enzimskim djelovanjem uzrokuje stvaranje kovalentnih čvrstih veza, te na taj način ojačava strukturu novonastalog ugruška, tj. fibrinske mrežice.[4]



Slika 2. Završna faza procesa zgrušavanja krvi [8]

U cjelokupnom procesu osim faktora zgrušavanja, bitno je još nekoliko čimbenika. Jedan od njih je i prisutnost kalcijevih iona, koji su neophodni za gotovo sve kaskadne procese. Njegove koncentracije u organizmu su dovoljno visoke, tako da je bilo kakvo snižavanje iste, nedovoljno da bi zaustavilo ove procese. Važan faktor u ovome je i vitamin K. Naime, on je neophodan za sintezu čak pet važnih faktora zgrušavanja (protrombin, VII, IX, X, protein C). Uslijed manjka vitamina K (bolest jetre i opstrukcija žučovoda) može doći do povećane sklonosti krvarenju.

Nakon stvaranja ugruška, moguća su dva scenarija. Prvi je urastanje vezivnog tkiva unutar ugruška infiltracijom fibroblasta, a drugi otapanje ugruška.

1.2. Poremećaji koagulacije

U stanju homeostaze u ljudskom organizmu vlada ravnoteža između faktora koji potiču krvarenje i zgrušavanje. Bilo koji patološki proces može dovesti do narušavanja ove ravnoteže, te samim time voditi do nekontroliranog krvarenja ili zgrušavanja.

Najčešći poremećaji koji vode do povećane sklonosti krvarenju su hemofilije (manjak faktora zgrušavanja), trombocitopenije (smanjene količine trombocita u krvi), bolesti jetre (dosta faktora zgrušavanja se upravo u jetri sintetizira, pa svaki poremećaj može dovesti do manjka istih), nedostatak vitamina K (poremećaji probavnog sustava, opstrukcija žučnih vodova).[4,5]

Suprotno od gore navedenih stanja, mnogo češći problem u suvremenoj medicini su poremećaji u kojima dolazi do povećane koagulacije krvi. Oni se jednim imenom nazivaju tromboze.

Tromboza je poremećaj koji se manifestira stvaranjem tromba, abnormalnog krvnog ugruška unutar krvne žile, koji može dovesti do zaustavljanja cirkulacije. Jednom stvoreni tromb, zbog stalnog protoka krvi, se lako može odvojiti, te kao takav putovati kroz cirkulaciju. Takav putujući tromb se naziva embolus. Tromb može nastati bilo u arteriji ili veni, tako da razlikujemo arterijski i venski tromb, koji su i različiti po sastavu, zbog različitih uvjeta u venskoj, odnosno arterijskoj cirkulaciji.

Arterijski tromb, se još naziva i bijeli tromb, a sastoji se uglavnom od trombocita i leukocita, uklopljenih u fibrinsku mrežu. Često nastaje kao posljedica ateroskleroze. Arterijski tromb, putujući kroz zahvaćenu arteriju uzrokuje nekrozu tkiva koje ta arterija opskrbljuje kisikom i hranjivim tvarima, te na taj način najčešće može prouzrokovati moždani i srčani udar. Često arterijski tromboembolus može nastati i u samom srcu, kao što je slučaj kod atrijske fibrilacije.

Venski tromb, tzv. crveni tromb, ima malu bijelu glavu, te dugačak crveni rep, čiji je sastav nalik krvnom ugrušku[6], dakle sastoji se većinom od fibrina, manje od trombocita. Najčešće nastaje kao posljedica zastoja krvi. Najčešći slučajevi venskih trombova su duboke venske tromboze, tromboze u dubokim venama ekstremiteta i zdjelice, a često mogu prouzročiti i plućni embolus.

1.2.1. Venske tromboembolije

Venska tromboembolija predstavlja stanje u kojem dolazi do stvaranja krvnih ugrušaka u venama i jedan je od vodećih uzroka smrti i invalidnosti u svijetu. Zapravo se smatra da je nakon akutnog koronarnog sindroma i moždanog udara, treća po učestalosti

kardiovaskularna bolest na svijetu.[9] Postoje dvije vrste venskih tromboembolija, a to su duboka venska tromboza i plućna embolija. Antikoagulantno liječenje je u oba slučaja obavezno.

Duboka venska tromboza je poremećaj karakteriziran zgrušavanjem krvi u dubokim venama udova (obično u bedru ili potkoljenici) ili u venama zdjelice. Najčešće zahvaća duboke vene nogu: površinsku femoralnu, poplitealnu ili stražnju tibijalnu venu i vene zdjelice, iako može zahvatiti i duboke vene ruku u 4-13% slučajeva. Oko 50% pacijenata razvije i plućnu emboliju.[10] Iako ovo stanje može biti asimptomatsko, najčešći simptomi su bol i otekline ekstremiteta.

Plućna embolija je potencijalno po život opasno stanje koje nastaje uslijed okluzije jednog ili više ogranaka plućne arterije embolusom. Tromb može nastati bilo gdje u tijelu, ali je najčešći u dubokim venama donjih ekstremiteta ili zdjelice. Posljedica ovakvih ishoda su respiratorni i hemodinamski poremećaji. Zbog toga je glavni simptom ovakvoga stanja dispneja u 97% slučajeva, a nije rijetka ni tahipneja koja se javlja u 69,6% situacija.[11]

1.2.2. Atrijska fibrilacija

Atrijska fibrilacija ili fibrilacija atrija (AF) je jedna od najčešće zastupljenih srčanih aritmija u općoj populaciji. Radi se o „staroj“ bolesti, koja je prvi put opisana još davne 1903. godine.[12] Karakterizira je abnormalno i kaotično stvaranje, te širenje električnog impulsa kroz pretklijetke, što za posljedicu ima disfunkciju u stvaranju i provođenju normalnog impulsa koji nastaje u sinus-atrijskom čvoru (SA čvor). Sve to dovodi do toga da nema normalnih otkucaja, nego srce treperi. Naime, atriji u ovakvom stanju ne mogu izbacivati krv, te postaju beskorisni kao pokretačka crpka za ventirkule, međutim unatoč tomu krv teče pasivno iz atrija u ventrikule, tako da je učinkovitost ventrikula kao crpke smanjena za 20-30%, zbog čega čovjek može mjesecima, čak i godinama živjeti s atrijskom fibrilacijom.[13] Posljedica svega je usporen protok krvi kroz atrije, smanjeno je, ali i usporeno pražnjenje ventrikula, a i protok krvi kroz organizam je sporiji. Osim toga atrijska fibrilacija za posljedicu ima i električno i strukturno remodeliranje atrija, što narušava funkciju cijeloga srca. Fibrilacije

atrija pogoduju razvoju tromba, zbog čega je najgora komplikacija ove bolesti upravo tromboembolijski cerebralni inzult.

Sam uzrok nastanka atrijske fibrilacije, nije još do kraja razjašnjen, ali se određena stanja u organizmu mogu dovesti u vezu s nastankom iste, a to su dugotrajna izloženost arterijskoj hipertenziji, koronarna bolest srca, valvularna bolest srca i hipertireoidizam. Prekomjerno uživanje u kofeinu i alkoholu, također može dovesti do razvoja ove aritmije.[14]

Podaci su pokazali da je atrijska fibrilacija aritmija koja se obično javlja u starijoj populaciji, a posebice je visoka njena prevalencija kod ljudi iznad 65 godina. Osim toga muškarci su mnogo podložniji ovoj vrsti aritmije od žena.[15, 16] Zanimljiv je i podatak koji govori da jedna petina populacije starije od 85 godina boluje od atrijske fibrilacije.[17]

Simptomi atrijske fibrilacije mogu, a i ne moraju biti prisutni, tako da postoji dosta asimptomtskih fibrilacija. Kada su pak prisutni simptomi, onda se radi o palpitacijama, neugodi u području prsa, zadusi i nesanici, što su simptomi koji su dovoljni za smanjenje kvalitete života.[18]

Kada govorimo o dijagnosticiranju atrijske fibrilacija, najčešće se uz detaljnu anamnezu koristi EKG pretraga, za koju se i kaže da je zlatni standard. Radi se o jednostavnoj, bezbolnoj pretrazi koja snima električnu aktivnost srca, te pomoću nje možemo detektirati sve nepravilnosti u srčanom ritmu. Da bi se postavila dijagnoza atrijske fibrilacije aritmija mora biti snimljena na EKG-u. Nakon dijagnoze, mogu se još napraviti i dodatne pretrage, kao što su ultrazvuk srca, ergometrija i 24-satni holter EKG-a, kako bi se donijela što bolja odluka o daljnjem liječenju.

Liječenje atrijske fibrilacije treba biti maksimalno prilagođeno svakome pojedincu, a način liječenja ovisiti će o uzroku i tipu atrijske fibrilacije, učestalosti epizoda i njihovom trajanju, prisutnošću i težini simptoma.

Glavni cilj liječenja treba biti:

- smanjenje i uklanjanje simptoma, uspostavljanjem normalnog srčanog ritma i kontrolom srčane frekvencije
- sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka i smanjivanje rizika od tromboembolije

Srčana frekvencija se u atrijskoj fibrilaciji kontrolira pomoću beta blokatora, nedihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala (diltiazem i verapamil) i digoksina. Ovi lijekovi su sastavni dio liječenja atrijske fibrilacije i već samo njihovo korištenje je dostatno kako bi se poboljšali simptomi u pacijenata.[15]

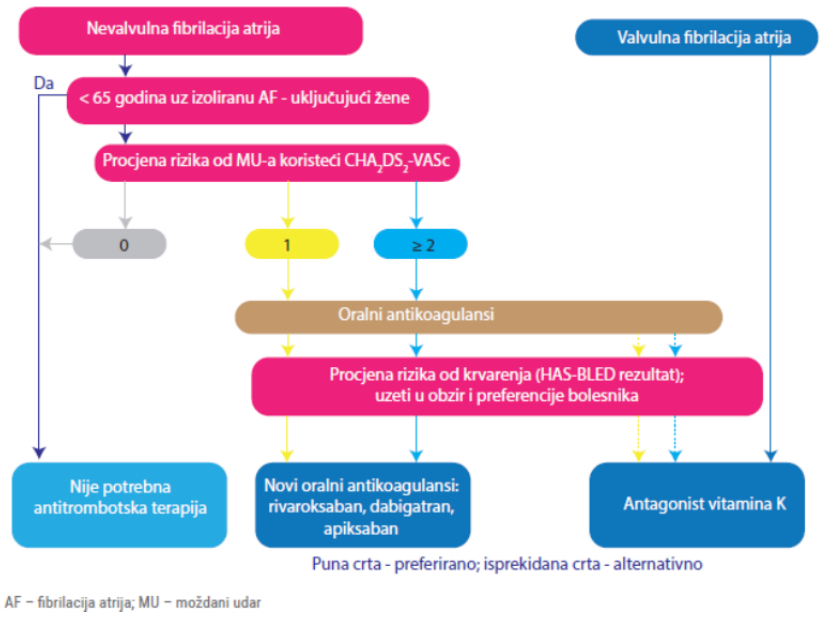
Lijekovi koji su odgovorni za obnavljanje i uspostavljanje normalnog srčanog ritma su antiaritmici, a koriste se sljedeći: antiaritmici I. razreda (prokainamid, kinidin, disopiramid), antiaritmici II. razreda (propafenon, fekainidin) i III. razreda (amiodaron, sotalol, dofetilid i ibutilid). Davanje ovih lijekova pacijentima se često naziva i farmakološkom kardioverzijom zbog njihovoga učinka na srčani ritam.[19]

Elektrokonverzija srčanog ritma je zahvat kojim se nastoji korigirati prebrzi ili nepravilni srčani ritam. Kod takvog postupka, srce se izlaže šokovima niske energije, koji bi trebali biti okidač za ponovno uspostavljanje pravilnoga ritma. Izvodi se pod narkozom i radi se o lakšem rutinskom zahvatu koji traje svega par minuta, i koji ima dosta visok postotak uspješnosti. Postoji još jedna metoda koja se sve češće provodi, a to je ablacija, koja se također radi pod lokalnom anestezijom. U ovom postupku se koriste radiofrekvencijski valovi, kojima se djeluje na usko lokalizirano mišićno tkivo odgovorno za abnormalne električne signale u atriju, te ih se na taj način uništava.[19]

Vrlo značajna skupina lijekova u tretiranju atrijske fibrilacije su i oralni antikoagulansi. Glavni cilj njihovog korištenja je sprečavanje mogućih tromboembolijskih komplikacija. Naime, zbog toga što u takvim stanjima često dolazi do nakupljanja i zadržavanja krvi u atriju, postoji velika vjerojatnost formiranja krvnih ugrušaka, koji se mogu odvojiti i ući u cirkulaciju, te samim time prouzrokovati tromboembolijski ishod. Najčešće je riječ o moždanom udaru. Ukoliko pacijent ima još neku pridruženu bolest, rizik za moždani udar je tim veći. Moždani udar kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom ima veći rizik smrtnosti, ali i invalidnosti. Osim toga rizik za ponovljeni moždani udar u odnosu na pacijente koji nemaju atrijsku fibrilaciju je također puno veći.[12] Upravo kako bi se izbjegle ovakve komplikacije, korištenje antikoagulansa u stanjima atrijske fibrilacije predstavlja temelje medikamentoznog tretmana, a benefiti ove terapije su dokazani u brojnim kliničkim ispitivanjima.

1.2.2.1. Fibrilacija atrija i direktni oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulans koji se prethodnih godina najviše koristio u terapiji atrijske fibrilacije je varfarin. Pojavom novih oralnih antikoagulansa, čija primjena u odnosu na varfarin ima brojne prednosti, kao što su postojanije djelovanje, jednostavnija primjena, manje nuspojava i djelotvornije sprječavanje moždanog udara, došlo je do razvoja novih standarda u liječenju ovoga stanja. Upravo zbog navedenih prednosti direktnih oralnih antikoagulansa, u zadnjem izdanju smjernica Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2016. stoji da se oni preferiraju u odnosu na antagoniste vitamina K kod većine bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, uz strogo pridržavanje odobrenih indikacija. Kako nema direktnih usporednih studija između novih oralnih antikoagulansa, smatra se da su svi jednako vrijedni, te da ni jedan od njih nema preferenciju u korištenju u odnosu na druge.



Slika 3. Algoritam liječenja nevalvularne atrijske fibrilacije[20]

Prilikom odabira antikoagulantne terapije kod nevalvularne atrijske fibrilacije, čiji je algoritam liječenja prikazan u gornjem grafu, za svakoga pacijenta se mora procijeniti rizik od tromboembolijskog moždanog udara i rizik od krvarenja. Za lakšu procjenu nabrojanih rizika koriste se bodovni sustavi. $CHADS_2$ je sustav koji se koristio kao pomoć za otkrivanje bolesnika koji imaju povišeni rizik od moždanog udara, no u zadnje vrijeme se koristi njegova

modificirana proširena verzija, takozvani CHA_2DS_2-VASc sustav. HAS-BLED je bodovni sustav za identifikaciju rizika od krvarenja. Načini bodovanja u pojedinom sustavu su prikazani u Tablici 1 i 2.

Tablica 1. $CHADS_2$ bodovni sustav[21]

$CHADS_2$		**Bodovi**
C	Kongestivno srčano zatajivanje	1
H	Hipertenzija	1
A	Dob > 75 godina	1
D	Šećerna bolest tipa 2	1
S2	Moždani udar/TIA/tromboembolija	2

Tablica 2. CHA_2DS_2-VASc i HAS-BLED bodovni sustavi[22]

CHA_2DS_2-VASc		***Bodovi***	**HAS-BLED**		***Bodovi***
C	Kongestivno srčano zatajivanje/disfunkcija lijeve klijetke	*1*	**H**	Hipertenzija	*1*
H	Hipertenzija	*1*	**A**	Oštećena jetrena i bubrežna funkcija	*1 ili 2*
A	Dob > 75 godina	*2*	**S**	Moždani udar	*1*
D	Šećerna bolest tipa 2	*1*	**B**	Krvarenje	*1*
S	Moždani udar/TIA/tromboembolija	*2*	**L**	Labilne vrijednosti INR-a	*1*
V	Vaskularna bolest	*1*	**E**	Starija dob (>65)	*1*
A	Dob 65 – 74 godine	*1*	**D**	Lijekovi ili akohol	*1 ili 2*
Sc	Ženski spol	*1*			
	Maksimalan broj bodova	*9*		**Maksimalan broj bodova**	*9*

Smatra se da muškarci koji prema CHA_2DS_2-VASc bodovnom sustavu imaju rezultat 1 i više, te žene koje imaju rezultat 2 i više imaju višestruku korist od primjene antikoagulantne terapije. Zbog toga se kod takvih pacijenata mora razmisliti o uvođenju oralnih

antikoagulansa u terapiju. Oralni antikoagulans se mora primijeniti prema preporuci iz smjernica.

Kod bolesnika koji imaju HAS-BLED veći ili jednak 3, potreban je povećan oprez i redovita provjera stanja. Također se kod pacijenata koji imaju HAS-BLED bodovi > CHA2DS2-VASc bodovi, treba konzultirati s kardiologom o uvođenju oralnog antikoagulansa u terapiju.[20]

1.3. Lijekovi za spriječavanje zgrušavanja krvi

Kada govorimo o lijekovima za spriječavanje zgrušavanja krvi, tzv. antitromboticima, možemo ih podijeliti u tri skupine:

1. inhibitori agregacije trombocita (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, dipiridamol…)
2. fibrinolitici (urokinaza, streptokinaza, alteplaza, tenekteplaza)
3. antikoagulansi (heparini, antagonisti vitamina K, DOAK-i)

U daljnjem nastavku ovoga rada, naglasak će biti na antikoagulansima, koji su u centru ovoga istraživanja.

Antikoagulanse možemo podijeliti na više skupina, a najčešća je podjela na parenteralne u koje ubrajamo heparin, te oralne u koje ubrajamo antagoniste vitamina K i direktne oralne antikoagulanse.

1.3.1. Antikoagulansi

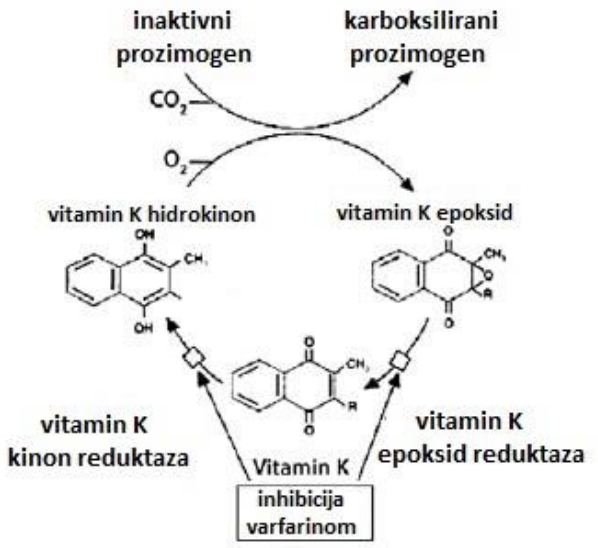
1.3.1.1. Heparini

Heparin je obitelj mukopolisaharida, koju je prvi put slučajno otkrio student u Bostonu 1916. godine. Ime heparin izvedeno je zbog toga što je spoj prvi put izoliran iz jetre. Danas se u modernoj medicini uglavnom rabe heparini niske molekularne mase, umjesto nefrakcioniranog heparina. Heparin se dobiva u čistom obliku iz životinjskih tkiva. Djeluje

tako što se veže na antitrombin, te višestruko pojačava njegov antikoagulacijski učinak. Zbog veličine, ali i naboja, heparin se ne može apsorbirati iz gastrointestinalnog trakta, pa se primjenjuje parenteralno, intravenski ili supkutano. Kada se primjenjuje intravenski, djelovanje nastupa odmah, a supkutanom primjenom, nastup djelovanja je 1 sat nakon ubrizgavanja.[6, 23]

1.3.1.2. Antagonisti vitamina K

O vitaminu K je prethodno u tekstu već bilo govora. Radi se o vitaminu topljivom u mastima, koji se u prirodi nalazi u biljkama, a sam naziv je dobio po njemačkoj riječi *Koagulation*, čime se ističe njegova velika važnost u procesima koagulacije.[6] Osim toga, važan je i za čitavi niz drugih procesa u organizmu jer je neophodan za funkcioniranje brojnih proteina. Tako je vitamin K kofaktor za enzim karboksilazu, te je potreban za sam proces γ-karboksilacije brojnih proteina.[24] Neki od tih proteina su i protrombin, te faktori zgrušavanja VII, IX i X. Naime, oni su zapravo glikoproteini, koji imaju nekoliko ostataka glutaminske kiseline, koje je potrebno procesom γ-karboksilacije pretvoriti u ostatke γ-karboksiglutaminske kiseline u sklopu jednog od koraka njihove sinteze. Cijeli proces je kataboliziran enzimom γ-karboksilazom, koja koristi reducirani oblik vitamina K kao kofaktor. U toj se reakciji vitamin K pretvara u svoj inaktivni oksidirani oblik. Zahvaljujući enzimu vitamin K epoksid reduktaza, on ponovno prelazi u svoj aktivni, reducirani oblik, te može poslužiti kao kofaktor enzimu γ-karboksilazi u novim reakcijama sinteze faktora zgrušavanja. Antagonisti vitamina K, djeluju tako da se upravo kompetitivno vežu za vitamin K epoksid reduktazu, te time sprječavaju vezanje oksidiranog oblika vitamina K, te njegovu aktivaciju (Slika 4).[25]



Slika 4. Životni ciklus vitamina K i mehanizam djelovanja varfarina[26]

Ovi lijekovi su na tržište došli pedesetih godina prošloga stoljeća, i u upotrebi su dugi niz godina te su propisivani milijunima ljudi diljem svijeta. Najpoznatiji i najvažniji predstavnik ove skupine lijekova jest varfarin.[27]

Otkriće varfarina ima vrlo zanimljivu povijest. Spoj je sasvim slučajno izoliran i to iz biljke Melliotus officinalis. Naime, 1920-tih, u Sjevernoj Americi se promijenila poljoprivredna politika, te su umjesto kukuruzom, stoku počeli hraniti upravo ovom djetelinom. Ono što su primijetili je, da je sve veći broj krava počeo ugibati od posljedica krvarenja, a sve je preraslo i u epidemiju. Pomnim istraživanjem uzroka, uspjeli su iz navedene biljke izolirati novi spoj bishidrokumarin, za kojeg se ispostavilo da ima zanimljiva antikoagulantna svojstva. Tako je otkriven varfarin, kumarinski derivat. Ime je dobio po ***W**isconsin **A**lumni **R**esearch **F**oundation*, gdje je prvi put izoliran te nastavku –arin, zbog toga što se radi o derivatu kumarina. Zanimljiva je činjenica da se u početku koristio kao otrov za štakore, a kao antikoagulans se počeo koristiti 1950. godine.[6, 28]

Varfarin ima odgođen terapijski učinak jer nema utjecaj na već prethodno karboksilirane faktore zgrušavanja koji cirkuliraju u krvi, nego samo sprječava nastanak novih. Zbog toga prilikom dostizanja terapijskih doza varfarina u organizmu, koncentracija protrombina te

faktora zgrušavanja VII, IX i X se smanjuje za 30-50%. Uzimajući u obzir da je vrijeme poluživota nekih od ovih koagulacijskih faktora i do 59 sati (protrombin), dolazimo do zaključka da je potrebno nekoliko dana da bi nastupilo puno antikoagulacijsko djelovanje ovoga lijeka.[29]

Varfarin se primjenjuje oralno, te se brzo i skoro u potpunosti apsorbira iz probavnog trakta. Volumen distribucije je malen, ali se zato izrazito veže za albumine plazme (98-99%). Maksimalna koncentracija ovoga lijeka se postiže unutar jednog sata, međutim zbog prethodno navedenih razloga, maksimalnu koncentraciju lijeka u krvi ne možemo povezati s maksimalnim učinkom, koji nastupa tek nakon 48 sati.[30]

Varfarin se koristi u obliku topljive soli, i to kao racemična smjesa u kojoj je S-enantiomer 4-5 puta potentniji od R-enantiomera.[31] Spoj se u jetri metabolizira pomoću skupine CYP enzima (R enantiomer pomoću CYP2C9, a S enantiomer pomoću CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4), te se potom inaktivni metaboliti izlučuju urinom i stolicom. Poluvrijeme eliminacije dosta varira (25-60 sati), pa se kao relevantna uzima njegova srednja vrijednost 40 sati, a njegov učinak traje 2-5 dana nakon prestanka uzimanja lijeka.[27]

Zbog brojnih karakteristika varfarina, kao što su uska terapijska širina, odgođeni puni učinak, interakcije s brojnim drugim lijekovima, te promjenjivi metabolizam samoga lijeka na koji mogu utjecati mnogi vanjski faktori (hrana, godine) njegova terapijska upotreba je vrlo zahtjevna, jer moramo dobro balansirati prilikom pronalaska optimalne doze za svakog pojedinca. Sve to liječenje ovim lijekom čini dosta kompliciranim.

Zbog lakšeg praćenja učinka varfarina, mjeri se protrombinsko vrijeme (PV). Radi se o brzom i osjetljivom testu (Quick test), kojim mjerimo vrijeme potrebno za zgrušavanje citrirane plazme nakon dodavanja kalcijevih iona i tromboplastina.[6] Ovaj test je globalno raširen i najkorišteniji. PV se izražava kao omjer protrombinskog vremena bolesnika i protrombinskog vremena zdrave osobe koja ne uzima lijek. Kako svaki laboratorij u kojem se provodi ova pretraga može imati različit tromboplastin i aparaturu, tako i rezultati ove pretrage mogu varirati u ovisnosti o laboratoriju. Zbog međunarodne standardizacije ove pretrage, svakom tromboplastinu koji se koristi u laboratoriju mora biti određen međunarodni indeks osjetljivosti (Internatonal Sensitivity Indeks - ISI), pa se PV izražava kao INR, pri čemu je:

$$INR = (\text{omjer PT})^{ISI\ 6}$$

Pacijenti koji koriste varfarin moraju težiti INR iznosu u rasponu od 2-3, a ako je INR viši ili niži od toga, potrebno je korigirati dozu. INR vrijednost koja je manja od 2, govori da je potrebno povećati dozu, a u obrnutom slučaju, ako je dobiveni INR iznad, potrebno je smanjiti dozu. PV je potrebno pratiti učestalo (svaki dan) dok se ne stabilizira doza, za što je potrebno otprilike 4-5 dana. Kad se dođe do tog stadija, opet je potrebno kontrolirati PV, no u nešto dužim vremenskim intervalima (4 tjedna).[30]

Varfarin je u Hrvatskoj dostupan pod trgovačkim imenom Martefarin®. Radi se o tabletama u dozama od 3 i 5 mg.[30]

1.3.1.3. Direktni oralni antikoagulansi

Antikoagulanse, koji imaju široku primjenu u tretiranju tromboembolijskih stanja ubrajamo u najkorištenije lijekove danas. Dugi niz godina, najdominantniji lijek iz ove skupine je bio varfarin, unatoč svojim brojnim nedostacima, kao što se uska terapijska širina, česte laboratorijske pretrage u svrhu praćenja liječenja, stupanje u interakcije s brojnim drugim lijekovima, i podložnost promjenama koncentracije pod utjecajem vanjskih faktora. Sve to je dovelo do potrebe za istraživanjem i pronalaskom novih lijekova, koji ne bi imali ograničenja varfarina. Ubrzo se to i ostvarilo, te je otkrivena potpuno nova skupina, tzv. novi oralni antikoagulansi. Međutim, stjecanjem prvih kliničkih iskustava s istima, postupno je cijela grupa preimenovana u direktne oralne antikoagulanse, skraćeno DOAK. S obzirom na mehanizam djelovanja možemo ih podijeliti u dvije skupine, a to su:

1. direktni inhibitori trombina (dabigatran)
2. direktni inhibitori faktora zgrušavanja Xa, tzv. ksabani (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban).

Prvi odobreni direktni oralni antikoagulans pušten na tržište bio je dabigatran i to 2010. godine, što svjedoči o tomu kako se radi o vrlo mladoj skupini lijekova.[32] U Republici Hrvatskoj su trenutno odobrena tri: Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroksaban) i Eliquis® (apiksaban).[33]

Iako među ova tri lijeka postoje određene specifičnosti po kojima se razlikuju, sva tri imaju iste odobrene indikacije, a to su:

- prevencija moždanog udara i sustavnih embolija kod odraslih pacijenata s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika
- liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije, te prevencija ponavljajućih DVT i PE kod odraslih bolesnika
- primarna prevencija venske tromboembolije odraslih bolesnika, koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.[34, 35, 36, 37]

1.4. Farmakološki profili direktnih oralnih antikoagulansa

1.4.1. Dabigatran

Prvi predstavnik direktnih oralnih antikoagulansa, koji se pojavio na tržištu bio je dabigatran. Radi se o lijeku registriranom pod tržišnim imenom Pradaxa®, tvrtke Boehringer Ingelheim, dostupnom u obliku tvrdih oralnih kapsula u dozi od 110 i 150 mg. Djelatna tvar je dabigatran eteksilat, koji se u gotovom obliku nalazi u obliku mesilata.

Dabigatran eteksilat je prolijek, što znači da se u tijelu metabolizira u aktivni metabolit dabigatran. Dabigatran je direktni reverzibilni inhibitor trombina. Veže se za njegovo aktivno mjesto i na taj način sprječava djelovanje na fibrinogen, tj. pretvorbu u fibrin. Dabigatran se veže i na slobodni trombin, ali i na trombin vezan u ugrušku, te inhibira agregaciju trombocita induciranu trombinom.

Dabigatran eteksilat se vrlo malo apsorbira iz probavnog trakta, svega 5-8%. Uzrok tomu je njegov visoki afinitet za p-glikoprotein. Nakon apsorpcije i dolaska u jetru spoj se djelovanjem esteraza hidrolizira u dva intermedijera, od kojih od svakog nastaje dabigatran. Prosječna apsorpcija dabigatrana iznosi 7%, a njegove vršne koncentracije se postižu već za 1-2 sata. Kako je koncentracija lijeka u krvi u izravnoj korelaciji s antikoagulacijskim učinkom dabigatrana, maksimalna koncentracija znači i maksimalan učinak lijeka. Hrana može utjecati na sporiji nastup vršnih koncentracija. Konvertirani dabigatran se neznatno veže na proteine

plazme (35%)[38], a također se metabolizira, odnosno podliježe glukoronidaciji, 20% dabigatrana je u glukoroniziranom obliku. Lijek se eliminira isključivo putem bubrega, a poluvrijeme eliminacije mu je 9-11 sati. Zbog toga antikoagulacijska aktivnost postoji još do 24 sata nakon prestanka primjene i zadnje doze lijeka.[38]

Dob, spol i tjelesna težina nemaju znatniji utjecaj na farmakokinetiku dabigatrana. Zbog predvidivog antikoagulacijskog učinka dabigatrana, koji je posljedica njegove farmakokinetike, nije potrebno provoditi koagulacijske testove u svrhu kontrole i predviđanja mogućih krvarenja. Kada, međutim, postoji sumnja na povećanu sklonost krvarenju, koncentracije dabigatrana mogu se odrediti na temelju mjerenja trombinskog vremena (dTT) i ekarinskog vremena zgrušavanja (ECT), koji su u linearnom odnosu s koncentracijama dabigatrana u organizmu. Zbog toga što ECT nije baš opće raširen i prihvaćeni test, mnogo češće se određuje dTT. Koncentracije veće od 200 ng/mL na kraju dozirnog intervala ukazuju na povećani rizik za nastanka krvarenja.[39] Ako je sumnja potvrđena ovim testom, prekida se liječenje dabigatranom, a preostali dabigatran se može ukloniti hemodijalizom, te se daje antidot.

Kod pacijenata s teškom jetrenom insuficijencijom primjena dabigatrana nije ispitana, pa se zbog toga ne preporučuje, dok kod umjerene insuficijencije nije potrebna prilagodba doze jer se samo usporava konverzija dabigatran eteksilata u dabigatran.

Primjena dabigatrana kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom usporava eliminaciju dabigatrana i povećava njegovu koncentraciju. Što je veći stupanj insuficijencije, to je veći i porast koncentracije dabigatrana u organizmu. U odnosu na bolesnike koji imaju očuvanu funkciju bubrega, bolesnici s blago sniženom (klirens kreatinina <90 i >50 mL/min), umjereno sniženom (klirens kreatinina 30-50 mL/min) i izrazito sniženom (klirens kreatinina <30 mL/min) funkcijom bubrega pokazuju povećanje bioraspoloživosti dabigatrana nakon jednokratne primjene za 1,5; 3,2 i 6,5 puta, a koncentracije na kraju dozirnog intervala nakon ponovljene primjene povećavaju se za oko 50%, dvostruko i trostruko. Tako da umjerena (CrCl < 50 mL/min) bubrežna insuficijencija zahtijeva sniženje doze, a primjena dabigatrana u osoba s izrazito sniženom bubrežnom funkcijom je kontraindicirana.[34]

Kada se govori o interakcijama s dabigatranom, treba napomenuti da se lijek ne metabolizira putem CYP enzima, zbog čega nema puno interakcija s drugim lijekovima kao što je to slučaj

s varfarinom. No prethodno je navedeno da se lijek u velikoj mjeri apsorbira pomoću p-glikoproteina, zbog čega stupa u interakcije s lijekovima koji su bilo inhibitori (verapamil, amiodaron, ketokonazol, klaritromicin) ili induktori p-glikoproteina (rifampicin). U takvim situacijama je potrebno korigirati dozu. Do interakcija može doći i kada se primjenjuje uz druge lijekove koji djeluju na hemostazu, kao što su inhibitori agregacije trombocita ili drugi antikoagulansi. Kombinacije dabigatrana s drugim oralnim antikoagulansima treba izbjegavati, zbog povećanog rizika od krvarenja. Kada su u pitanju kombinacije s inhibitorima agregacije trombocita, često je potrebna korekcija doze.

Doziranje dabigatrana ovisi o indikaciji. Kod prevencija moždanog udara i sistemskih embolija kod atrijske fibrilacije dnevna doza dabigatran eteksilata je 300 mg. Radi se o dugotrajnom liječenju. Ako se radi o liječenju i prevenciji duboke venske tromboze i plućne embolije, preporučena dnevna doza je 300 mg dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom najmanje pet dana. Trajanje terapije je individualno, ovisno o procjeni rizika koristi liječenja i rizika od krvarenja. Treba napomenuti da za bolesnike starije od 80 godina, te za one koji istodobno koriste verapamil, dnevna doza dabigatran eteksilata iznosi 220 mg. Ovisno o procjeni rizika tromboembolije i krvarenja postoji određena skupina pacijenata kod kojih dnevna doza Pradaxe® može biti 300 ili 220 mg, a takvi su: bolesnici od 75-80 godina, bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega, bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom. Kod pacijenata koji se podvrgavaju zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena liječenje dabigatranom treba započeti 1-4 sata nakon završetka kirurškoga zahvata i to dozom od 110 mg. Nakon toga se prakticiraju doze od 220 mg, koje se uzimaju u obliku dvaju kapsula. Preporučeno trajanje liječenja je 10 dana za zahvate ugradnje umjetnog koljena, te 28-35 dana za ugradnju umjetnog kuka.[34]

Ukoliko dođe do propuštanja doze, ona se može uzeti do 6 sati prije sljedeće doze prema rasporedu doziranja. Ukoliko je manje od 6 sati do sljedeće doze, onda se propuštena doza preskače.

Krajem 2015. FDA je odobrila idarucizumab, antidot za dabigatran. Lijek se nalazi na tržištu pod imenom Praxbind® u obliku 2,5 g/50 mL otopine za injekciju/infuziju. Indiciran je kod bolesnika liječenih Pradaxom® kada je potrebno brzo poništavanje njegova antikoagulacijskog učinka. Radi se o lijeku namijenjenom za bolničko korištenje, a

preporučena doza je 5 mg. Kako se radi o relativno novom lijeku, maksimalna doza nije ispitana. Nakon njegove upotrebe potrebno je 24 sata da bi se dabigatran opet mogao uključiti u liječenje. Ako se radi o nekom drugom antikoagulansu, njega možemo dati u bilo kojem trenutku nakon primjene Praxbind®-a. Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre, kao ni kod starijih od 65 godina. Kontraindikacije ne postoje. Korištenjem ovoga antidota pacijenti se ponovno izlažu riziku od tromboembolijskih stanja, te ih je potrebno što prije opet zaštititi uvođenjem prikladne antikoagulacijske terapije. Kako se radi o novom lijeku, on je i dalje pod dodatnim praćenjem.[40, 41]

1.4.2. Rivaroksaban

Rivaroksaban je lijek koji je na tržište plasiran od strane Bayer Pharma/Janssen Pharmaceuticals 2011. godine, pod imenom Xarelto®, nakon dobivanja odobrenja od strane FDA. Radi se o filmom obloženim tabletama koje dolaze u dozi od 10, 15 i 20 mg. Rivaroksaban je visokoselektivni, direktni inhibitor faktora Xa. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin i trombocite.

Kada govorimo o farmakokinetici rivaroksabana, apsorpcija nakon peroralne primjene je vrlo visoka, gotovo pa potpuna, a njegova bioraspoloživost je također visoka i iznosi 80-100%. Kod primjene doze do 10 mg, hrana nema utjecaj na bioraspoloživost, a kod viših doza na održavanje ovako visoke bioraspoloživosti veliki utjecaj ima hrana, pa su preporuke da se ove doze uzimaju uz hranu. Lijek se brzo apsorbira iz probavnog trakta, a maksimalne koncentracije se dosežu u vremenu od 2 do 4 sata nakon primjene. Rivaroksaban se u visokom stupnju (95%) veže za proteine plazme, te ima umjeren volumen distribucije. Osim toga djelovanjem CYP enzima (CYP3A4, CYP2J2) u jetri se metabolizira i to tako da se dvije trećine doze razgradi, od kojih se jedna trećina eliminira putem bubrega, a druga putem crijeva. Ostala trećina primijenjene doze se ne metabolizira, te se u nepromijenjenom obliku izlučuje putem bubrega. Poluvrijeme eliminacija rivaroksabana iz plazme iznosi 5-9 sati kod mlađih pojedinaca, a 11 do 13 sati kod starijih.[36, 42]

Spol i tjelesna težina nemaju značajan utjecaj na farmakokinetiku rivaroksabana, dok je primijećeno da su koncentracije lijeka kod starije populacije bile nešto više. Pretpostavlja se da je razlog tomu smanjeni klirens kreatinina koji dolazi s godinama, no to nije razlog za prilagodbu doze.

Ni tijekom liječenja rivaroksabanom nema potrebe za klinički rutinskim praćenjem koagulacijskih parametara. Međutim, ako je klinički indicirano, razina rivaroksabana može se mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima.

Kod pacijenata s jetrenim oštećenjima rivaroksaban se smije primjenjivati jedino kod blagih oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), jer kod takvih pacijenata farmakokinetika lijeka se sasvim neznatno mijenja. Kada se radi o pacijentima s oštećenjima jetre prema Child-Pughu stadija B i C, primjena rivaroksabana je kontraindicirana. Kontraindicirana je njegova primjena i kod bolesti jetre povezanom s koagulopatijom i s klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom.[36]

Korištenje rivaroksabana kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega ovisi o stadiju bubrežnog oštećenja. U osoba s blago (klirens kreatinina 50 – 80 mL/min), umjereno (klirens kreatinina 30 – 49 mL/min) i jako (klirens kreatinina 15 – 29 mL/min) oštećenom funkcijom bubrega, koncentracija rivaroksabana u plazmi (AUC) povećava se, redom, 1,4; 1,5 i 1,6 puta. Zbog toga osobe s blagim oštećenjem bubrega mogu koristiti lijek bez prilagodbe doze, kod umjerenih i teških oštećenja, potrebno je prilagoditi dozu na 15 mg jedan puta dnevno uz hranu, a kod oštećenja gdje je klirens manji od 15 mL/min ne preporučuje se primjena.[36]

Primjena rivaroksabana se ne preporuča istodobno s lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 enzima i p-glikoproteina (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol, ritonavir) jer se na taj način značajno povećavaju koncentracije direktnog oralnog antikoagulansa u krvi. Povećan oprez je potreban kod istodobnog liječenja lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su npr. nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilna kiselina i inhibitori agregacije trombocita.[36]

Doziranje i ovdje ovisi o indikaciji. Kada se radi o prevencija moždanog udara i sistemske embolije preporučena doza je 20 mg jedanput na dan. Prva tri tjedna od početka liječenja preporučena doza za liječenje akutne duboke venske tromboze ili plućne embolije je 15 mg

dva puta dnevno. Nastavak liječenja podrazumijeva 20 mg jedan puta na dan. Pacijenti koji se podvrgavaju zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena primjenjuju dozu od 10 mg, a potrebno ju je uzeti 6-10 sati nakon završetka kirurškog zahvata. Preporučeno trajanje liječenja je 5 tjedana kod pacijenata podvrgnutim zahvatu ugradnje umjetnog kuka, odnosno dva tjedna ukoliko se radi o pacijentima kojima se ugrađuje umjetno koljeno.[36]

U slučaju propuštanja uzimanja doze lijeka, preporuka je odmah uzeti tabletu, a sljedeći dan normalno nastaviti uzimati lijek. Nikako se ne smiju uzeti dvije doze u jednom danu.

Na tržištu još ne postoji lijek koji bi antagonizirao farmakodinamičke učinke rivaroksabana.

1.4.3. Apiksaban

Apiksaban je treći direktni oralni antikoagulans, koji je registriran u Republici Hrvatskoj. Nositelj odobrenja za ovaj lijek je Pfizer/Bristol-Myers Squibb, a na tržište je plasiran pod imenom Eliquis®, u obliku filmom obloženih tableta od 2,5 i 5 mg.

Apiksaban djeluje kao i rivaroksaban i u ovom slučaju se radi o direktnom reverzibilnom i visoko selektivnom inhibitoru faktora Xa. Na taj način se sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Iako apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ipak ju neizravno inhibira, i to onu izazvanu djelovanjem trombina.

Oralno primijenjeni apiksaban ima bioraspoloživost od otprilike 50%. Brzo se apsorbira, a maksimalna koncentracija postiže se 3-4 sata nakon uzimanja lijeka. Hrana ne utječe na bioraspoloživost pri dozi od 10 mg, dok je pri dozama ≥ 25 mg apsorpcija apiksabana ograničena razgradnjom te je i bioraspoloživost manja. Vezanje na proteine plazme iznosi 87%.[35]

Kada govorimo o eliminaciji apiksaban se eliminira kroz nekoliko putova. Tako se 25% primijenjene doze izlučuje u obliku metabolita stolicom. Putem bubrega se eliminira 27% apiksabana, a ostatak se eliminira putem žuči ili izravno putem crijeva. Poluživot eliminacije iznosi 12 sati. Lijek se metabolizira u jetri prvenstveno putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2J2. Osim toga apiksaban je i supstrat p-

glikoproteina. Ni kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti. U iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata. može biti koristan kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti.[35]

Apiksaban se kod pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) može primjenjivati, ali uz oprez, te nije potrebno prilagođavanje doze. Povećan oprez je potreban i kod pacijenata u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin ≥ 1,5x GGN. Međutim, kontraindiciran je u bolesnika s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, a njegova primjena kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre se ne preporučuje. Zbog navedenog prije početka liječenja lijekom Eliquis treba provesti testove jetrene funkcije.[35]

Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije mogu normalno uzimati terapiju bez prilagođavanja doze. Svi pacijenti koji boluju od teškog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 mL/min) moraju se držati sljedećih preporuka:

- korištenje apiksabana u prevenciji VTE kod kirurških zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u liječenju DVT i PE i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE mora biti pod povećanim oprezom
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom bolesnici moraju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan
- bolesnici kod kojih je kreatinin u serumu ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) te su u dobi ≥ 80 godina ili imaju tjelesnu težinu ≤ 60 kg, moraju također primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina < 15 mL/min, te onih na dijalizi primjena apiksabana ne preporučuje.[35]

Zbog farmakokinetike samoga lijeka, možemo predvidjeti i njegove interakcije s drugim lijekovima. Lijekovi koji su snažni inhibitori CYP3A4 i p-glikoproteina (npr. azolni antimikotici:

ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol; inhibitori HIV proteaze: ritonavir) povećavaju koncentracije apiksabana čak dvostruko, pa je takve interakcije potrebno izbjegavati. Isto je i s induktorima CYP3A4 i p-glikoproteina (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepin, fenobarbital ili gospina trava) jer ti lijekovi smanjuju koncentracije apiksabana u krvi. Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano.

Kod prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom preporučena doza apiksabana je 5 mg peroralno dva puta na dan. Ta se doza smanjuje na 2,5 mg peroralno dva puta na dan kod bolesnika koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesna težina ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu ≥ 1,5 mg/dL (133 μmol/L). U ovoj indikaciji radi se o dugotrajnom liječenju. Pacijenti koji koriste apiksaban za liječenje i prevenciju DVT koriste doze od 10 mg dva puta dnevno tijekom prvih 7 dana liječenja, nakon čega slijedi snižavanje doze na 5 mg dva puta dnevno. Kada je apiksaban indiciran u prevencija ponavljajućih DVT i PE preporučena doza je 2,5 mg dva puta dnevno nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja apiksabanom ili drugim antikoagulansom u dozi 5 mg dva puta na dan. Kod pacijenata koji se podvrgavaju zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena preporučena doza je 2,5 mg dva puta dnevno, a treba se uzeti 12-24 h nakon kirurškog zahvata. Ukoliko se radi o operaciji ugradnje umjetnog kuka, terapija bi trebala trajati 32-38 dana, a kod koljena 10-14 dana.[35]

Ako pacijent propusti uzeti dozu, mora odmah uzeti Eliquis® i zatim nastaviti uzimati lijek dva puta na dan kao i prije.

Na tržištu još ne postoji lijek koji bi djelovao kao antidot za apiksaban.

1.4.4. Edoksaban

Edoksaban je lijek koji još nije došao na tržište Republike Hrvatske. Proizvođač je Daiichi Sankyo, a lijek se na tržištu nalazi pod imenom Savaysa® ili Lixiana®, a radi se filmom obloženim tabletama, koje dolaze u dozama od 15, 30 i 60 mg.

Mehanizam djelovanja je jednak ostalim inhibitorima faktora Xa. I u slučaju ovoga lijeka radi se o visoko selektivnom, izravnom i reverzibilnom inhibitoru.[43]

Oralno primijenjen edoksaban se uglavnom apsorbira u gornjim dijelovima probavnoga trakta, a njegova bioraspoloživost je 62%.[44] Hrana nema značajniji utjecaj na apsorpciju. Maksimalne koncentracije u krvi se postižu 1-2 sata nakon primjene lijeka. Lijek se veže za proteine plazme 55%. Poluvrijeme eliminacije edoksabana je 9-11 sati. Lijek se eliminira putem bubrega u postotku od 50%, a ostatak putem crijeva. Edoksaban se u plazmi pretežno nalazi u nepromijenjenom obliku, ali tijekom faze metabolizma podliježe reakcijama hidrolize, konjugacije i oksidacije (CYP3A4/5). Edoksaban ima tri djelatna metabolita, a osim toga je i supstrat za p-glikoprotein.[45, 46]

Prije uvođenja edoksabana u terapiju potrebno je napraviti testove jetrene funkcije, a ovi testovi se preporučuju barem jednom godišnje kod pacijenata koji su na trajnoj terapiji. Naime, njegova primjena je kontraindicirana kod bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja. Primjena kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre se ne preporučuje. Za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, lijek se može primjenjivati ali uz povećan oprez, a preporučena doza je 60 mg jedan puta na dan. Osim toga povećan oprez je potreban i kod bolesnika s povišenim jetrenim enzimima (ALT/AST > 2x GGN) ili ukupnim bilirubinom ≥ 1,5 puta GGN.[37]

Primijećeno je da je bioraspoloživost kod bolesnika s blagim (klirens kreatinina > 50 mL/min), umjerenim (klirens kreatinina 30-50 mL/min) i teškim (klirens kreatinina < 30 mL/min, ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega bila povećana za 32%, 74% odnosno 72% u odnosu na onu kod zdravih pojedinaca.[47] U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega mijenja se profil metabolita i djelatni metaboliti se stvaraju u većoj količini. Kod pacijenata koji imaju završnu fazu bubrežne bolesti primjena edoksabana nije preporučena.[37]

Edoksaban stupa u interakciju s lijekovima koji su induktori i inhibitori p-glikoproteina. Primjena edoksabana s inhibitorima p-glikoproteina kinidinom, verapamilom ili amiodaronom ne zahtjeva snižavanje doze, dok istodobna primjena s ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom ili ketokonazolom zahtjeva snižavanje doze na 30 mg jedan puta na dan. Ako se lijek primjenjuje s induktorima p-glikoproteina potreban je povećan

oprez jer bi moglo doći do smanjenja koncentracije lijeka. Istovremena primjena edoksabana s drugim antikoagulansima kontraindicirana je zbog povećanog rizika od krvarenja.[37, 48]

Kod prevencije moždanog udara i sistemske embolije preporučena doza je 60 mg jedan puta na dan i radi se o dugotrajnoj terapiji. Kad se pak radi o liječenju i prevenciji duboke venske tromboze i plućne embolije preporučena doza je 60 mg edoksabana jedan put na dan nakon početne primjene parenteralnog antikoagulansa tijekom najmanje pet dana. Kod pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-50 mL/min), niskom tjelesnom težinom ≤ 60 kg i onim koji su na istovremenoj terapiji lijekovima koji su inhibitori p-glikoproteina (ciklosporin, dronedaron, eritromicin i ketokonazol) preporučena doza je dvostruko manja i iznosi 30 mg jedanput na dan.

U slučaju propuštanja doze edoksabana, propuštenu dozu je potrebno uzeti odmah i zatim nastaviti sljedećeg dana s uzimanjem jedanput na dan.[37, 48]

1.5. Pregled kliničkih studija

U sljedećem dijelu rada poseban prostor će biti posvećen studijama koje su provedene na direktnim oralnim antikoagulansima. Kako se radi o prilično mladoj skupini lijekova još je mnogo otvorenih pitanja na koja će upravo klinička ispitivanja dati odgovor. Ne čudi zbog toga ogromna količina studija koje se provode diljem svijeta, sa sva četiri dostupna lijeka iz ove skupine. Poseban naglasak će biti stavljen na studije koje su bile ključne u dobivanju indikacija, a koje su donijele prekretnicu u liječenju venskih tromboembolijskih bolesti.

1.5.1. Dabigatran – pregled kliničkih studija

Najznačajnije kliničko ispitivanje dabigatrana je **RE-LY** (engl. *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation TherapY*) studija. Radi se o kliničkoj studiji, koja je bila temelj za dobivanja regulatornog odobrenja za dabigatran u indikaciji prevencije moždanog udara i embolijskih incidenata u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom. Publicirana je 2009. godine, a djelotvornost i sigurnost dabigatrana procijenjena je u usporedbi s

varfarinom. Radi se o randomiziranoj, multicentričnoj i multinacionalnoj (44 zemlje) studiji s tri skupine, od kojih je jedna primala dabigatran 2x110 mg/dan, druga dabigatran 2x150 mg/dan, a treća varfarin (jednom dnevno) s dozom titriranom tako da se postigne i održi idealni INR 2-3. Pacijenti koji su dobivali varfarin su 67% vremena imali ciljnu INR vrijednost. Skupine pacijenata koje su primale dabigatran bile su dvostruko slijepe, dok je varfarin primijenjen u otvorenom dizajnu, što znači da su pacijenti u varfarinskoj skupini znali da dobivaju varfarin, te se samo njima mjerio INR. Upravo je nezaslijepljenost varfarinske skupine jedna od glavnih zamjerki na RE-LY studiju. Naime, ako uzmemo u obzir podatak da pacijenti koji dobivaju varfarin u zaslijepljenoj studiji u odnosu na one koji ga dobivaju u studiji otvorenoga dizajna imaju puno bolje ishode, može se slobodno postaviti pitanje, da li bi dabigatran postigao iste rezultate da je studija drugačije dizajnirana.[49, 50]

Pacijenti u svakoj skupini ispitanika su bili usporedivi po dobi (71,5 godina), spolu (63% muškarci), težini, rasi, udjelu paroksizmalne, perzistentne i permanentne fibrilacije atrija i po broju faktora rizika. U studiju je bilo uključeno 18 113 pacijenata. Dizajn je predviđao trajanje od godinu dana nakon randomizacije posljednjeg pacijenta.[51]

Uključni faktor za studiju je bila dob iznad 18 godina te atrijska fibrilacija i bar jedan faktor rizika prema $CHADS_2$ klasifikaciji ($CHADS_{2srednji}$ = 2.1). Od ukupnog broja pacijenata 31,9% je imao $CHADS_2$ skor 0 ili 1; 35,6% njih skor od 2 i 32,5% skor 3–6. Pacijenti koji su sudjelovali u ispitivanju mogli su koristiti antitrombocitne i druge lijekove, sukladno stanju bolesnika. Isključni faktori za studiju su bili: kontraindikacije za uporabu varfarina, teško zatajenje bubrega, aktivna bolest jetre, nedavni teški moždani udar, povećani hemoragijski rizik, trudnoća, maligne bolesti.[51]

Cilj studije je bio dokazati da dabigatran nije inferioran u odnosu na varfarin, a nakon što se to postiglo, cilj je postao dokazati njegovu superiornost.

Primarni ishod, koji je govorio o djelotvornosti u RE-LY studiji, bio je kompozitni ishod pojava moždanog udara (bilo koji tip) i sistemskog embolizma.

Rezultati studije su pokazali da je primjena dabigatrana u dozi od 2x150 mg superiorna varfarinu. Naime njegovo korištenje upravo u ovoj dozi smanjilo je rizik moždanog udara/sistemskog embolizma relativno za oko 35%, ishemijskog za oko 25%, a hemoragijskog

za oko 74%. S druge strane primjena nižih doza dabigatrana 2x 110 mg bila je jednakovrijedna varfarinu u pogledu pojavnosti moždanog udara ukupno i ishemijskog, a superiorna u pogledu hemoragijskog udara – u odnosu na varfarin, snizio je rizik relativno za 78%.[51]

Dok se kod evaluacije učinkovitosti lijeka kao primarni ishod pratio kompozitni ishod pojava moždanog udara (bilo koji tip) ili sistematskog embolizma, za evaluaciju sigurnosti uporabe lijeka kao primarni ishod pratilo se krvarenje. Rezultati ispitivanja su pokazali da su velika krvarenja bila statistički značajno rjeđa među bolesnicima koji su dobivali dabigatran 110 mg dva puta dnevno u odnosu na bolesnike liječene varfarinom. Drugim riječima, u odnosu na varfarin, dabigatran 150 mg dva puta dnevno bio je jednako siguran, a dabigatran 110 mg dva puta dnevno još sigurniji. Međutim, kad se podrobnije analiziraju skupine bolesnika i učestalost krvarenja, dolazi se do zaključka da je u nekim skupinama ispitanika primjena dabigtrana 2x 150 mg uzrok učestalijim velikim krvarenjima. Takva skupina su bili stariji od 75 godina, zbog čega je kod takvih pacijenata smanjena preporučena doza.[51]

Još je nešto primijećeno u praćenju sigurnosti. Naime, za obje doze dabigatrana su uočene više stope akutnog infarkta miokarda u odnosu na varfarin. Povećanje relativnog rizika je iznosilo oko 29% i 27%. Međutim, zbog toga što se radi o podacima koji nisu statistički značajni, te zbog izostanka ovisnosti o dozi kao i vremenskog odnosa pojave akutnog infarkta u odnosu na uzimanje randomizirane terapijske doze, smatra se da se ovo povećanje ne treba pripisati dabigatranu.

Što se tiče sigurnosti primjene dabigatrana, ako se izostave krvarenja, između dabigatrana i varfarina nije bilo neke relevantne razlike u učestalosti bilo koje neželjene pojave (izuzev dispeptičkih tegoba). Završetkom ove studije i objavom rezultata, lijek je dobio sve potrebne predispozicije kako bi bio odobren za svoju najčešću indikaciju.

Nakon privođenja kraju RE-LY studije dio bolesnika koji je sudjelovao u ispitivanju je nastavio koristiti jednaku nasumično određenu dozu dabigatrana. U ovom produžetku liječenja dabigatranom, još poznatijem kao **RELY-ABLE** (produžetak RE-LY studije) bilo je uključeno više od pet tisuća pacijenata. Pacijenti su praćeni ukupno četiri i pol godine. Rezultati ovog produžetka su potvrdili sve zaključke izvedene iz RE-LY studije. Dugoročan profil sigurnosti

dabigatrana potvrđen je za obje ispitivane doze, a novi podaci u vezi sigurnosti nisu zabilježeni.[52]

Nakon objave prvotnih rezultata RE-LY studije, počeli su se detaljnije analizirati podaci, te su napravljene brojne subanalize, koje se još nazivaju **SubRe-LY**. Sve to donijelo je niz dodatnih zaključaka koji će bez dvojbe značajno utjecati na daljnji razvoj kliničke prakse. Jedna od novih spoznaja do kojih se došlo zahvaljujući ovim subanalizama je i to da je dabigatran jednako učinkovit kao i varfarin u prevenciji tromboembolije pri kardioverziji atrijske fibrilacije. Naime, incidencija cerebrovaskularnog inzulta ili drugog embolijskog događaja kao i učestalost značajnog krvarenja je bila slična i usporediva s varfarinom. Ovime je potvrđena učinkovita i sigurna primjena dabigatrana u prevenciji tromboembolijskih komplikacija kod kardioverzije fibrilacije atrija. Također je dokazano da bi korištenje dabigatrana moglo imati još neke dodatne učinke kod pacijenata sa slabijom kontrolom INR-a. Naime, rezultati subanaliza su pokazali da su pacijenti na dabigatranu imali puno istaknutije prednosti pred varfarinom kod onih skupina pacijenata gdje je razina kontrole INR-a bila niža.[53] Analiza rezultata pokazala je da dob i bubrežno zatajivanje nisu značajno utjecali na pojavnost moždanog udara i sistemske embolije pri liječenju dabigatranom, te da su obje testirane doze dabigatrana u ovih bolesnika iskazale značajno nižu incidenciju intracerebralnog krvarenja u odnosu na terapiju varfarinom.[54, 55]

Osim studija, nakon izlaska lijeka na tržište, u mnogim se zemljama vode takozvani registri. Oni služe za praćenje podataka o liječenju bolesnika s određenom dijagnozom i vrstom terapije. Često se podacima iz studija zamjera da su previše umjetni. Naime, u stvarnom životu situacije nisu tako idealne, bolesnici često zaboravljaju uzeti lijek, teže ih je pratiti, te imaju znatno više prijavljenih nuspojava nego tijekom praćenja u kliničkoj studiji. Prvi objavljeni registar u Europskoj uniji o dabigatranu je onaj danski. Svi ispitivani čimbenici apsolutno su se podudarali s podacima dobivenim iz studije RE-LY, osim podataka za infarkt miokarda. Naime, nepovoljan trend iz studije RE-LY se nije pojavio u stvarnome životu, što znači da su podaci o liječenju stvarnih bolesnika pokazali da je dabigatran korisniji za bolesnika nego što je to pokazano u kliničkoj studiji.[51, 56, 57]

U SAD-u su 2013. godine objavili prve podatke iz svog registra. Imali su preko 12 000 pacijenata, a registar je objavljen pod imenom **„Mini Sentinel Analysis“.** Podaci su pokazali

isti stupanj zaštite od tromboembolijskih incidenata kao i studija RE-LY, ali znatno manje gastrointestinalnih krvarenja.[58]

Zahvaljujući **RE-ALIGN** (engl. *The Randomized, phase II study to Evaluate the sAfety and pharmacokinetics of oraL dabIGatran etexilate in patients after heart valve replacemeNt*) studiji, lijek je dobio kontraindikaciju. Naime, radi se o studiji, koja je bila prijevremeno prekinuta. Obuhvaćala je 252 bolesnika koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu ugradnje mehaničkog srčanog zaliska. Jedna skupina bolesnika je dobivala varfarin, a druga dabigatran. U ranoj fazi ispitivanja uočena je povećana učestalost tromboza kod pacijenata na dabigatranu. Studija je ranije prekinuta. Osim toga, kod pacijenata na dabigatranu povišena je i učestalost krvarenja kod pacijenata u ranom razdoblju nakon operacije. Zbog svega toga, ovo je bila studija na temelju koje je dabigatranu izdana kontraindikacija kod pacijenata koji imaju umjetne srčane zaliske.[59]

RE-COVER i **RE-COVER II** su dvije identične, duplicirane, randomizirane, dvostruko slijepe studije u kojima se željela dokazati neinferiornost dabigatrana u dnevnoj dozi od 2 x 150 mg u odnosu na varfarin kod pacijenata s dijagnozom venske tromboembolije. Primarni ishod koji se pratio bio je kompozitni ishod ponovljene fatalne plućne embolije ili simptomatske nefatalne plućne embolije i duboke venske tromboze. Studija je dizajnirana kako bi se mogli usporediti i sigurnosni profili ova dva lijeka u navedenoj indikaciji. Pratio se broj velikih krvarenja, akutni koronarni sindrom, druge nuspojave i rezultati jetrenih testova, što je poslužilo u dokazivanju neinferiornosti dabigatrana kada se govori o sigurnosti lijeka u odnosu na varfarin. Dokazano je da je u liječenju venskih tromboembolija dabigatran jednako učinkovit kao i varfarin, ima sličan sigurnosni profil, te nije potrebno praćenje terapije kao kod varfarina.[60]

RE-MEDY i **RE-SONATE** su dvije randomizirane, dvostruko slijepe studije u kojima su sudjelovali pacijenti prethodno liječeni antikoagulacijskom terapijom. RE-MEDY studija je uključivala bolesnike koji su se već liječili 3 do 12 mjeseci s potrebom daljnjeg antikoagulacijskog liječenja. Radi se o varfarinom kontroliranoj studiji. Cilj je bio usporediti sigurnost i učinkovitost peroralnog dabigatran eteksilata (150 mg dvaput dnevno) s varfarinom (ciljni INR 2-3) u dugotrajnom liječenju i prevenciji rekurentne, simptomatske

duboke venske tromboze i/ili plućne embolije. Studija je na kraju pokazala da liječenje dabigatranom 150 mg dva puta dnevno nije bilo inferiorno varfarinu.[61]

U **RE-SONATE** studiji, sudionici su bili bolesnici koji su se već liječili 6 do 18 mjeseci antagonistima vitamina K. Ovo ispitivanje je bilo placebom kontrolirano ispitivanje, a njome je dokazano superiornost dabigatran eteksilata u odnosu na placebo radi prevencije rekurentne simptomatske duboke venske tromboze i/ili plućne embolije.[61]

RE-MODEL i **RE-NOVATE** su dvije velike, randomizirane, dvostruko slijepe studije za potvrđivanje doze, u bolesnika podvrgnutih velikim elektivnim ortopedskim zahvatima. RE-MODEL studija je pratila pacijente podvrgnute zahvatu ugradnje umjetnog koljena i u njoj je sudjelovalo preko dvije tisuće pacijenata. Jedna skupina bolesnika je primala dabigatran 1-4 sata nakon zahvata, bilo u dozi od 75 mg ili 110 mg, a nakon toga doze od 150 mg ili 220 mg, a druga enoksaparin u dozi od 40 mg na dan prije kirurškog zahvata i nakon toga svakodnevno. Liječenje je trajalo 6–10 dana.[62] RE-NOVATE je pak ispitivala bolesnike podvrgnute zahvatu ugradnje umjetnog kuka, a liječenje je trajalo 28-35 dana. U istraživanje je bilo uključeno nešto manje od 3500 ljudi. Ukupni broj svih venskih tromboembolija i smrt bilo kojeg uzroka činili su primarni kompozitni ishod u obje studije. Rezultati su pokazali da primjena dabigatrana u dozama od 220 mg i 150 mg nije inferiorna učinku enoksaparina. Incidencija venskih tromboembolija i smrtnosti povezane uz istu, bila je neznatno viša kod pacijenata na dabigatranu 150 mg u odnosu na enoksaparin, a neznatno niža kod pacijenata na dabigatranu 220 mg.[63]

U tijeku su i studije, koje propituju upotrebu dabigatrana u raznim dozama, u različitim podterapijskim skupinama bolesnika, njegovu interakciju s drugim lijekovima, primjenu nakon raznih zahvata. Neke od njih su završene, neke u terminalnoj fazi, a jedan veliki broj njih tek treba u skoroj budućnosti objaviti svoje rezultate i možda donijeti neke nove spoznaje. Sukus završenih studija nalazi se u smjernicama za primjenu ovih lijekova. Za očekivati je da će u ovom području u narednom periodu doći do brojnih novih spoznaja.

1.5.2. Rivaroksaban – pregled kliničkih studija

Rivaroksaban je ugledao svjetlo dana upravo zahvaljujući **ROCKET AF** (*Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in AF*) studiji. Radi se o pivotalnoj, randomiziranoj, multicentričnoj i multinacionalnoj (uključeno 45 država), dvostruko slijepoj studiji, na temelju koje je rivaroksaban dobio odobrenje za izlazak na tržište.

Ispitanici su bili pacijenti s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom sa srednjim i visokim rizikom za razvoj moždanog udara. Čak 87% pacijenata imalo je $CHADS_2$ skor veći od 2, dakle 3 i više (prosječni $CHADS_2$ skor = 3,5). Postojalo je nekoliko uključnih kriterija, među ostalim i dob, prosječna je bila 73, pacijenti su mogli imati i druge komorbiditete kao što su hipertenzija, zatajenje srca, dijabetes, prethodni moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka ili sistemski embolizam. Zbog toga su pacijenti uz testirane lijekove u terapiji imali i druge poput antiaritmika i acetilsalicilne kiseline.[64] Iz ovih podataka se vidi da su ispitanici u ovoj studiji u odnosu na iste studije koje su rađene za druge direktne oralne antikoagulanse najrizičniji. Treba napomenuti da je prevalencija zatajenja srca, dijabetesa i hipertenzije bila najviša upravo u ovoj studiji, a pacijenti su osim toga u čak 50 % slučajeva imali prethodni moždani udar ili sistemski embolizam.[65]

Najvažniji isključni faktori za pacijente su bili povećani rizik od krvarenja, nedavno preboljeli moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka, klirens kreatinina manji od 30 mL/min, te razna srčana stanja (endokarditis, mitralne stenoze…). Broj pacijenata uključenih u studiju bio je 14 264.[64]

Studija je bila dizajnirana na taj način da je jedna grupa pacijenata dobivala rivaroksaban 20 mg jednom dnevno, s tim da su unutar te grupe pacijenti koji su imali klirens kreatinina 30-49 mL/min dobivali dozu od 15 mg. Druga grupa je dobivala varfarin, titriran tako da ciljni INR bude u terapijskom rasponu 2 do 3. U ovom ispitivanju pacijenti su u varfarinskoj grupi 55% vremena imali ciljnu INR vrijednost. Cilj ovoga istraživanja bio je dokazati neinferiornost rivaroksabana u odnosnu na varfarin, pri čemu je primarni ishod mjerenja učinkovitosti bio kompozitni ishod moždanog udara i sistemske embolije koja nije vezana za središnji živčani

sustav. Primarni ishod u mjerenju sigurnosti lijeka bio je krvarenje, bilo da se radi o gastrointestinalnim ili krvarenjima na drugim mjestima.[64]

Rezultati studije su pokazali sljedeće, kod ispitanika uključenih prema protokolu ispitivanja, moždani udar ili sistemska embolija su se pojavili kod 188 pacijenata na rivaroksabanu (1,71% godišnje) i 241 pacijentu na varfarinu (2,16% godišnje), dok su se među svim randomiziranim pacijentima primarne pojave manifestirale kod 269 njih na rivaroksabanu (2,12% godišnje) i 306 na varfarinu (2,42% godišnje). Iz ovih se podataka lako može pročitati da je studija uspješno dokazala neinferiornost rivaroksabana.[64]

Glavna komplikacija uzimanja ove vrste lijekova je krvarenje. Ova studija je trebala dokazati da je rivaroksaban neinferioran u odnosu na varfarin, što su rezultati i potvrdili. Naime, u obje grupe iz ove studije, broj malih i velikih klinički značajnih krvarenja bio je usporediv i podjednak. Ipak, primijećeno je da je grupa koja je dobivala rivaroksaban imala veću incidenciju gastrointestinalnih krvarenja (224 krvarenja (3,2%) u rivaroksabanskoj u usporedbi s 154 krvarenja u varfarinskoj grupi (2,2%)). S druge strane, pacijenti koji su dobivali rivaroksaban imali su manju pojavnost velikih fatalnih krvarenja te krvarenja na anatomski kritičnim mjestima. Isto tako je uočeno da je ista grupa imala i mnogo nižu stopu intrakranijalnih krvarenja u odnosu na onu koja je primala varfarin (0,5% naspram 0,7% godišnje).[64]

Iako je klinička studija dokazala učinkovitost i sigurnost rivaroksabana u terapiji nevalvularne atrijske fibrilacije, pojavila se potreba za praćenjem učinaka i sigurnosnoga profila ovoga lijeka u nekontroliranim uvjetima, u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Zbog toga je 2012. godine započeto veliko prospektivno, međunarodno, opservacijsko istraživanje pod imenom **XANTUS** u koje su bili uključeni pacijenti iz više zemalja, koji su u terapiji imali rivaroksaban. Broj bolesnika koji je obuhvaćen ovim istraživanjem bio je 6 784. Pacijenti su bili praćeni kroz vremenski period od jedne godine.[66] Rezultati ovoga praćenja su pokazali da je stopa moždanih udara i drugih embolija iznosila 0,8% godišnje, što je nešto niže u odnosu na rezultate iz ROCKET AF gdje je stopa bila 1,7% godišnje. Kada govorimo o sigurnosnom profilu, stope velikih krvarenja su u XANTUS praćenju bile 2,1% godišnje, što je manje nego u ROCKET AF gdje su iznosile 3,6% godišnje.[67] Nešto bolji rezultati i na području učinkovitosti i sigurnosti u XANTUS ispitivanju u odnosu na ROCKET AF možemo pripisati činjenici da su

pacijenti uključeni u XANTUS imali niže rizičnih faktora prema $CHADS_2$ bodovnom sustavu, a znamo da je niži $CHADS_2$ rezultat povezan s boljim ishodima, kako je pokazano i u ROCKET AF istraživanju.

Još jedna velika retrospektivna studija koja je rađena za rivaroksaban bila je **RELIEF** (*The REal-LIfe Evidence on stroke prevention in patients with atrial Fibrillatio*n) u kojoj su korišteni podaci liječnika obiteljske medicine u Njemačkoj. Uspoređivani su podaci pacijenata s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom kojima je iniciran rivaroksaban ili varfarin. Primarni ishod je bio kompozit ishemijskog moždanog udara, intercerebralnog krvarenja, sistemskog embolizma i infarkta miokarda. Rezultati studije su pokazali da bi korištenje rivaroksabana u realnim uvjetima moglo biti povezano sa superiornošću u učinku u odnosu na varfarin.[68]

Kada je riječ o retrospektivnim studijama, svakako treba spomenuti i **REVISIT-US** (*Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States*). Radi se o istraživanju koje je obuhvatilo 23 000 američkih pacijenata s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji su koristili bilo rivaroksaban, bilo varfarin. Podaci su pokazali da rivaroksaban smanjuje rizik za ishemijski moždani udar i intrakranijalno krvarenje u odnosu na varfarin.[69]

Osim što je indiciran kod nevalvularne atrijske fibrilacije, rivaroksaban se također može koristiti u liječenju i prevenciji plućne embolije i duboke venske tromboze. Tu je indikaciju dobio zahvaljujući EINSTEIN programu. Radi se o programu koji obuhvaća tri kliničke studije, a to su: EINSTEIN-DVT - rađena na pacijentima s akutnom dubokom venskom trombozom, EINSTEIN-VT na pacijentima s akutnom plućnom embolijom, a treća je EINSTEIN-Extension.

U **EINSTEIN-DVT** studiji se željela potvrditi neinferiornost rivaroksabana glede sigurnosti i učinkovitosti u odnosu na standardnu terapiju varfarinom i enoksaparinom kod pacijenata s dubokom venskom trombozom. U studiju je bilo uključeno 3 449 bolesnika. Kao primarni ishod se uzimala simptomatska rekurentna venska tromboembolija, a kad govorimo o sigurnosti onda je to bio kompozitni ishod velikih i malih, ali klinički značajnih krvarenja. Pacijenti su dobivali u početku 15 mg rivaroksabana dva puta dnevno prva tri tjedna terapije, a nakon tog perioda doza se smanjila na 20 mg jednom na dan. Rezultati su pokazali da je rivaroksaban jednako učinkovit kao i do tada standardno liječenje. Zabilježeno je 36 događaja na rivaroksabanu (2,1%), a na standardnoj terapiji 51 neželjeni događaj (3%). Kada

govorimo o sigurnosnom profilu, kompozitni ishod velikih i malih krvarenja je bio usporediv s varfarinom i enoksaparinom, ali ukoliko se kao ishod gleda samo veliko krvarenje, onda je rivaroksaban pokazao značajno bolje rezultate.[70]

Kada govorimo o **EINSTEIN-PE**, radi se o vrlo slično dizajniranoj studiji, samo su u ovom slučaju uključeni pacijenti s potvrđenom plućnom embolijom (4 832), te se kao primarni ishod također pratila pojava simptomatske rekurentne tromboembolije. Cilj je bio utvrditi da li je primjena rivaroksabana kod ovakvih pacijenata jednako učinkovita i sigurna u liječenju i prevenciji venskih tromboembolija kao i kombinirana terapija enoksaparina i varfarina. Rezultati su potvrdili početnu tezu. Kada govorimo o sigurnosnom profilu i tu se pokazalo da je rivaroksaban ravnopravan, ako ne i malo bolji.[71]

Zadnja studija iz ovoga programa je **EINSTEIN-Extension**. Njome se htjela utvrditi sigurnost i učinkovitost rivaroksabana u dugotrajnom korištenju kod 1 196 pacijenata koji imaju potvrđenu duboku vensku trombozu ili plućnu emboliju, a koji su bili na tretmanu sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Simptomatska rekurentna venska tromboembolija i velika krvarenja su bili primarni ishodi koji su se pratili. Jedna grupa pacijenata je primala placebo, a druga rivaroksaban u dozi 20 mg dnevno. Vremenski period kroz koji su ovi pacijenti praćeni bio je 6 mjeseci do godinu dana. Dokazano je da je produljeni terapijski tretman s rivaroksabanom superioran u odnosu na placebo. Incidencija velikih krvarenja je bila podjednaka u obje skupine, dok je u rivaroksabanskoj skupini zabilježena veća pojavnost klinički relevantnih manjih krvarenja.[70]

Još jedna studija koju moramo spomenuti je **RECORD 1** (*Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism 1*). Radi se o randomiziranoj, multinacionalnoj, dvostruko slijepoj studiji. Ova studija se provodila kako bi procijenila učinkovitost i sigurnost postoperativne 10 miligramske doze rivaroksabana, dane jednom dnevno u usporedbi s 40 mg supkutane doze enoksaparina u svrhu tromboprofilakse kod pacijenata nakon zahvata ugradnje umjetnog kuka. Terapija se davala 35 dana nakon zahvata. Kao primarni ishod se pratila duboka venska tromboza, nefatalna plućna embolija ili smrt kao posljedica ovih dvaju ishoda unutar 36 dana. Rezultati su ne samo potvrdili neinferiornost rivaroksabana, nego su pokazali da je on i superiorniji u liječenju ovakvog profila pacijenata u ispitivanoj indikaciji. Primarni ishod u rivaroksabanskoj

skupini zabilježen je 13 puta (0,8%) kod 1 537 pacijenata, te 50 puta kod 2 209 pacijenata na enoksaparinu, što nam potvrđuje njegovu neinferiornost. Rezultat koji je dokazao njegovu superiornost bio je 18 (1,1%) primarnih ishoda na rivaroksabanskoj skupini koja je brojala 1595 pacijenata, te 58 primarnih ishoda u drugoj skupini koja je brojala 1 558 pacijenata (3.4%). Kada govorimo o sigurnosti rivaroksaban i tu je pokazao neinferiornost u odnosu na do tada klasično liječenje. Naime, veliko krvarenje je zabilježeno kod šest pacijenata (0,3%) na rivaroksabanu i kod dva (0,1%) pacijenta na alternativnoj terapiji.[72] Iste rezultate je imala i identična studija, u koju su bili uključeni pacijenti podvrgnuti zahvatu ugradnje umjetnog koljena, a zvala se **RECORD 2**. Dokazala je superiornost u učinkovitosti i neinferiornost u sigurnosti uporabe rivaroksabana u ovoj indikaciji u odnosu na standardno liječenje enoksaparinom.[73]

Smatra se da svake godine umre milijun ljudi kao posljedica stvaranja venskog krvnoga ugruška.[74] Ta brojka je u stalnom porastu. Osobito su pogođeni hospitalizirani pacijenti, koji su primljeni u bolnicu s raznim akutnim bolestima, kod kojih se upravo zbog njih često ne koriste antikoagulantni lijekovi u mjeri kojoj bi trebali.[75] Upravo su takvi pacijenti bili ispitanici u velikoj randomiziranoj, globalnoj, dvostruko slijepoj placebom kontroliranoj studiji po imenu **MAGELLAN**. Ta studija je uspoređivala učinkovitost i sigurnost primjene 10 miligramskog rivaroksabana davanog jednom dnevno i supkutano danog 40 miligramskog enoksaparina, kod netom hospitaliziranih pacijenata zbog akutnih stanja poput zatajivanja srca, aktivnog karcinoma, moždanog udara, akutnih infekcijskih bolesti, upalnih bolesti i respiratornih insuficijencija. Pacijenti na rivaroksabanu su ga primali 35±4 dana, te paralelno s tom dozom su dobivali subkutani placebo prvih 10±4 dana. Druga skupina ispitanika je 35±4 dana dobivala oralni placebo, a 10±4 dana supkutani enoksaparin. Studija je imala ispitanike iz 52 zemlje, a njihov ukupan broj bio je oko osam tisuća. Primarni ishod bio je kompozitni ishod koji se sastojao od asimptomatske proksimalne duboke venske tromboze, simptomatske duboke venske tromboze, nefatalne plućne embolije, te smrti povezane s venskim tromboembolijama u prvim danima antikoagulantnog liječenja. Dok su se po pitanju sigurnosti kao primarni ishod pratila velika i mala, ali klinički značajna krvarenja.[76] Rezultati su pokazali da je kada govorimo o učinkovitosti davanje rivaroksabana u standardnom trajanju (10±4 dana) neinferiorno u odnosu na enoksparin, dok je produženo davanje rivaroksabana (35±4 dana) superiorno u odnosu na supkutano aplicirani enoksaparin. S

druge strane korištenje rivaroksabana bilo je povezano s povećanim rizikom od klinički značajnih krvarenja.[77]

Još jedno novije veliko randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano istraživanje vezano za rivaroksaban bila je **ATLAS ACS 2-TIMI 51** studija (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis in Myocardial Infarction 51*) koja se bavila učincima ovoga lijeka kod pacijenata oboljelih od akutnog koronarnog sindroma. Studija je uključila 15 526 bolesnika koji su hospitalizirani radi akutnog koronarnog sindroma, a vrijeme praćenja bilo je 24 mjeseca. Svi pacijenti koji su bili mlađi od 55 godina su imali dijabetes ili prethodni infarkt miokarda, a svi sudionici su imali simptome akutnog koronarnog sindroma, nakon čega im je dijagnosticiran STEMI ili NSTEMI infarkt miokarda ili nestabilna angina.[78] Uz uobičajenu terapiju (male doze acetilsalicilne kiseline/klopidogrel) bolesnici su primali i rivaroksaban u dozi 2,5 mg ili 5 mg dva puta na dan ili placebo. Cilj ispitivanja bio je dokazati učinkovitost ovog lijeka u prevenciji kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara kod osoba s nedavnim akutnim koronarnim sindromom, što je ujedno bio i primarni ishod koji se pratio. Kada govorimo o praćenim primarnim ishodima vezanim za sigurnosni profil ispitivanoga lijeka onda su to velika krvarenja. Rezultati su pokazali da je primjena rivaroksabana u obje ispitivane doze uz standardnu antiagregacijsku zaštitu znatno smanjila rizik ukupne smrtnosti (30%), koja je posljedica kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda ili moždanog udara. Osim toga, ustanovljeno je da je primjena rivaroksabana 5 mg dva puta dnevno bila popraćena povećanom incidencijom fatalnih krvarenja. Međutim doza od 2,5 mg, primijenjena dva puta dnevno nije pokazala to isto povećanje u ishodima fatalnog krvarenja, te se zbog toga rivaroksaban upravo u toj dozi preporuča kao dodatna terapija pacijentima koji imaju akutni koronarni sindrom za prevenciju aterotrombotičkih događaja.[79]

Nedavno je objavljena još jedna studija na istu temu. Naime, znanstvenike je zanimalo, da li bi primjena rivaroksabana, samoga ili u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom pružala učinkovitiju zaštitu u sekundarnoj prevenciji pacijenata s akutnim koronarnim sindromom, u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu u monoterapiji. S tim motivom, dizajnirana je **COMPASS** studija (*Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease*). Studija je rađena na uzorku od 27 395 pacijenata sa stabilnom aterosklerotskom bolešću, podijeljenih u tri skupine, od kojih je jedna dobivala acetilsalicilnu

kiselinu (100 mg jedan puta dnevno), druga rivaroksaban (5 mg dva puta dnevno), a treća kombinaciju oba lijeka (100 mg acetilsalicilne kiseline jedan puta dnevno, te dva puta 2,5 mg rivaroksabana). Nakon 23 mjeseca praćenja, studija je prekinuta zbog jakih dokaza višestruke koristi dodavanjem rivaroksabana standardnoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom. Primarni ishod koji se pratio bio je kompozitni ishod kardiovaskularne smrtnosti, moždanog udara i infarkta miokarda. Dok je zabilježenih primarnih ishoda bilo statistički značajno manje u grupi koja je uz acetilsalicilnu kiselinu dobivala i rivaroksaban i to za 24%, u istoj je grupi zabilježeno za 70% više velikih krvarenja u odnosu na pacijente koji su pili samo acetilsalicilnu kiselinu, a daleko najviše krvarenja je bilo u grupi koja je dobivala samo rivaroksaban. Treba međutim naglasiti, da nije bilo razlike u pojavnosti intrakranijalnih i fatalnih krvarenja. Primjena samog rivaroksabana nije pokazala efikasniji učinak u prevenciji.[80]

Razlika između ove i prethodne ATLAS studije je u tome, što je ATLAS uključivala akutnije pacijente, s nedavnim akutnim koronarnim sindromom, a COMPASS stabilniju populaciju koji su dobili lijek u razdoblju i do sedam godina nakon incidenta.[81] Obje studije su pokazale višestruku korist uvođenja rivaroksabana uz acetilsalicilnu kiselinu kod pacijenata s akutnom koronarnom bolešću. Smatra se da će na osnovu ovih dviju studija rivaroksaban zasigurno dobiti novu indikaciju, te ući u kliničku praksu kao standardna terapija ovakvih pacijenata.

1.5.3. Apiksaban – pregled kliničkih studija

Apiksaban je zadnji direktni oralni antikoagulans koji se pojavio na hrvatskom tržištu. I njegovom izlasku su prethodile registracijske studije, na temelju kojih je dobio svoje tri poznate indikacije. Studija koja mu je omogućila korištenje u najčešćoj indikaciji je **ARISTOTLE**. Studija je bila dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa s 18 201 ispitanika, iz 39 zemalja.[82]

Cilj studije bio je dokazati da je apiksaban neinferioran u odnosu na varfarin u smanjenju rizika za moždani udar i sistemsku tromboemboliju kod pacijenata koji boluju od atrijske fibrilacije i imaju bar jedan dodatni faktor rizika za moždani udar. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine, jedna je primala apiksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno, a druga varfarin

u dozi takvoj, da ciljni raspon INR-a bude 2-3. Ispitanici iz varfarinske skupine su 66% vremena bili u ciljanim INR vrijednostima. Obje skupine ispitanika su primale i placebo oblik alternativne terapije. Pacijentima iz apiksabanske skupine, koji su ispunjavali dva ili više od navedenih uvjeta, kao što su dob viša od 80 godina, tjelesna težina manja od 60 kg, serumske vrijednosti kreatinina od 1,5 mg/dL davana je niža doza lijeka, 2,5 mg, dva puta dnevno. Takvih pacijenata je bilo 4,7%. Prosječna dob pacijenata bila je 69,1 godinu, prosječan rezultat na ljestvici $CHADS_2$ 2,1, a 18,9% bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku. Kao primarni ishod učinkovitosti pratio se broj moždanih udara i sistemske embolije, a kao sekundarni ukupna smrtnost, infarkt miokarda, moždani udar, hemoragijski moždani udar, ishemijski moždani udar, te sistemski embolizam.[82]

Primarni ishod se pojavio 212 puta među pacijentima na apiksabanu (1,27% godišnje) te 265 puta (1,60% godišnje) među pacijentima na varfarinu. Ukupna smrtnost je bila niža u apiksabanskoj grupi (3,52% godišnje naspram 3,94% godišnje). I moždanih udara je bilo manje u apiksabanskoj grupi, ali u ovom slučaju razlika nije bila statistički značajna.[83]

Kao primarni sigurnosni ishod praćeno je veliko krvarenje, koje se pojavilo kod 327 pacijenata na apiksabanu (2,13% godišnje) i 462 pacijenta na varfarinu (3,09% godišnje).[83]

Time je dokazano da je apiksaban ne samo neinferioran u usporedbi s varfarinom, nego i superioran. Reducira moždani udar i sistemski embolizam za 21%, velika krvarenja za 31% i ukupnu smrtnost za 11%. Osim toga, ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 1,8% za apiksaban i 2,6% za varfarin.[83]

Ovdje valja spomenuti i retrospektivnu analizu primjene apiksabana u praksi iz američke baze podataka **MarketScan**, čiji je cilj bio usporediti rizik od velikog krvarenja koje zahtjeva hospitalizaciju u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, a koji su primali varfarin, apiksaban, rivaroksaban ili dabigatran. Iz tog istraživanja došlo se do rezultata da pacijenti na apiksabanu imaju značajno manju stopu velikog krvarenja koje zahtjeva hospitalizaciju u odnosu na pacijente kojima je ordiniran varfarin i to čak za 48%.[84]

Studije koje su apiksaban pozicionirale u indikaciji prevencije tromboembolijskih događaja nakon ugradnje umjetnog kuka ili koljena su **ADVANCE** (*Apixaban Dose Orally Vs.*

ANtiCoagulation with Enoxaparin) studije. Radi se o tri studije, koje su uspoređivale učinkovitost i sigurnost apiksabana u odnosu na do tada standardno liječenje s enoksaparinom. Ispitivanje **ADVANCE-3** obuhvatilo je 5 407 bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka, a ispitivanje **ADVANCE-2** 3 057 bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena. Ispitanici su dobivali ili apiksaban u dozi od 2,5 mg peroralno dva puta na dan ili enoksaparin u dozi od 40 mg supkutano jedan puta na dan. Prva doza apiksabana primijenjena je 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata, dok je primjena enoksaparina započela 9 do 15 sati prije kirurškog zahvata. I apiksaban i enoksaparin su primjenjivani 32-38 dana u ispitivanju ADVANCE-3 te 10-14 dana u ispitivanju ADVANCE-2. Apiksaban je bio statistički uspješniji, superironiji od enoksaparina u redukciji primarnog ishoda (kombinacija svih venskih tromboembolijskih događaja i smrti zbog bilo kojeg razloga) te redukciji glavnog venskog tromboembolijskog ishoda (kombinacija proksimalne duboke venske tromboze, nesmrtonosne plućne embolije i smrtnog ishoda povezanog s venskom tromboembolijom). Kada govorimo o sigurnosnim ishodima, u koje ubrajamo velika krvarenja i klinički značajna mala krvarenja nije bilo statističke razlike između ispitivanih grupa.[85, 35]

Još jedna studija apiksabana koju svakako treba spomenuti je i **AVERROES** (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*). Radi se o istraživanju kojim se htjela ispitati učinkovitost i sigurnost 5 miligramskog apiksabana primijenjenog dva puta dnevno u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 81 do 324 mg dnevno, kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom, a kod kojih je liječenje antagonistima vitamina K neprimjereno. I u ovoj studiji su svi pacijenti koji su stariji od 80 godina, lakši od 60 kg ili imaju serumski kreatinin viši od 1.5 mg/dL dobivali nižu dozu apiksabana, 2,5 mg dva puta dnevno. Studija je brojala 5 598 ispitanika, čija je prosječna dob bila 69,9 godina, prosječan rezultat na ljestvici $CHADS_2$ 2, a 13,6% bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku. Primarni ishodi su bili isti kao i u ARISTOTLE studiji. Rezultati su pokazali da je apiksaban bio statistički značajno uspješniji u primarnom ishodu - sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog ili ishemijskog) i sistemske embolije u usporedbi s acetilsalicilnom kiselinom. Tako je u skupini koja je dobivala apiksaban zabilježen 51 primarni ishod (1,6% godišnje), a u acetilsalicilnoj grupi 113 (3,7% godišnje). Zbog ovakvih rezultata, ispitivanje je ranije

prekinuto radi jasnih dokaza o smanjenju broja slučajeva moždanog udara i sistemske embolije uz prihvatljiv profil sigurnosti. Naime, nije bilo statistički značajne razlike između apiksabana i acetilsalicilne kiseline u incidenciji značajnog krvarenja. Tako je prijavljeno 44 velikih krvarenja među pacijentima na apiksabanu i 39 (1,4% godišnje) među pacijentima na acetilsalicilnoj kiselini (1,2% godišnje). U ispitivanju AVERROES ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 1,5% za apiksaban i 1,3% za acetilsalicilnu kiselinu.[86, 87]

Prema tomu kod pacijenata koji ne podnose antagoniste vitamina K, apiksaban je lijek izbora jer u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu smanjuje rizik za moždani udar i sistemski embolizam za 50%, bez značajnog povećanja rizika od velikih krvarenja.

1.5.4. Edoksaban – pregled kliničkih studija

Najvažnija studija za edoksaban koja mu je dala indikaciju za njegovu najčešću primjenu, kod pacijenata s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom u svrhu sprječavanja moždanog udara i tromboembolijekih bolesti, bila je **ENGAGE AF-TIMI 48** (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*).[88]

Radi se o velikoj (više od 21 tisuću sudionika) dvostruko slijepoj studiji u kojoj su pacijenti bili randomizirani u tri skupine. Dvije skupine su dobivale edoksaban u različitim dozama, jedna 30 mg, a druga 60 mg, dok je treća skupina dobivala varfarin. Pacijenti koji su sudjelovali u studiji morali su zadovoljiti ulazne kriterije, a to su dob starija od 21 godinu, atrijska fibrilacija zabilježena u periodu od 12 mjeseci, $CHADS_2$ skor 2 i više. S druge pak strane, ključni kriteriji isključenja su bili: atrijska fibrilacija zbog reverzibilnog poremećaja; procijenjeni klirens kreatinina manji od 30 mL/min; visoki rizik od krvarenja; korištenje dvostruke antitrombocitne terapije; umjerena do teška mitralna stenoza; druge indikacije za antikoagulacijsku terapiju; akutni koronarni sindrom, koronarna revaskularizacija ili moždani udar unutar 30 dana prije randomizacije.[88]

Valja napomenuti da je pacijentima koji su dobivali edoksaban doza prepolovljena ukoliko su spadali u jednu od sljedećih skupina: tjelesna težina ispod 60 kg, klirens kreatinina između 30

i 50 mL/min, istodobna primjena verapamila ili kinidina (zbog jakog inhibiranja p-glikoporteina).

Ovom se studijom željelo dokazati da edoksaban nije neinferioran u odnosu na varfarin. Primarni ishod učinkovitosti koji se mjerio bio je moždani udar (ishemijski ili hemoragijski) ili sistemski embolični incident, dok je sigurnosni primarni ishod bio veliko krvarenje. Rezultati su pokazali da je primarni ishod učinkovitosti bio zabilježen kod 1,18% pacijenata na 60 mg edoksabana, 1,61% onih na 30 mg edoksabana, te 1,5% u vrafarinskoj grupi, čime je dokazano da je edoksaban neinferioran u odnosu na varfarin.[89]

S druge strane, ako promatramo sigurnosni primarni ishod, on je zabilježen kod 2,75% pacijenata koji su dobivali višu dozu edoksabana, 1,61% kod pacijenata s nižom dozom, te 3,43% pacijenata na varfarinu. Iz tih podataka proizlazi da edoksaban od 60 i 30 mg snižava rizik od velikih krvarenja za 20% i 53%, čime je dokazana njegova superiornost. Moramo i dodati da su sve vrste praćenih krvarenja bile zabilježene u manjem broju u edoksabanskim skupinama, osim kada se radilo o gastroenterološkim krvarenjima, koja su ipak malo učestalija kod pacijenata na višoj dozi edoksabana u odnosu na varfarinsku terapiju.[89] Zbog takvih rezultata edoksaban se uz apiksaban u literaturi spominje kao jedan od sigurnijih direktnih oralnih antikoagulansa.

Još jedna studija koja je odgovorna za dobivanje indikacije edoksabana u liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije zvala se **HOKUSAI-VTE** (*Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism*). Radi se o randomiziranoj, dvostruko slijepoj kliničkoj studiji, koja se sastojala od dvije grupe ispitanika. Obje grupe su u početku dobivale heparin, koji je u jednoj grupi zamijenjen s varfarinom, a u drugoj s 60 mg edoksabana. Treba napomenuti da je doza edoksabana prepolovljena kod pacijenata s klirensom kreatinina između 30 i 50 mL/min, kod onih čija je kilaža niža od 60 kg, te koji istodobno koriste jaki inhibitor g-glikoproteina.[90] Liječenje edoksabanom ili varfarinom treba provesti minimalno tri mjeseca, a nakon toga perioda liječnicima je dopušteno da prilagode trajanje liječenja prema njihovoj kliničkoj prosudbi ili u skladu s evoluirajućim dokazima. Pacijenti su praćeni 12 mjeseci bez obzira na trajanje terapije radi usporedbe kliničkih ishoda dvaju studijskih režima.[90] U studiji je sudjelovalo 8 292 ispitanika. Kao primarni ishod uzeta je incidencija venske tromboembolije, a zabilježena je kod 3,2% ispitanika koji su dobivali

edoksaban i 3,5% ispitanika na varfarinu. Iz tih podataka lako je pročitati da je ova studija demonstrirala neinferiornost edoksabana u usporedbi s varfarinom. S druge strane se također, kao primarni sigurnosni ishod, pratila incidencija velikih ili klinički značajnih krvarenja. U tom segmentu studija je dokazala da je edoksaban superioran u odnosu na varfarin, jer je smanjio rizik krvarenja za 19% (8,5% ishoda u edoksabanskoj skupini naspram 10,3% u varfarinskoj).[89]

Svakako treba spomenuti još jednu studiju. Radi se o **STARS J-V** (*Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty*) studiji, koja je, kako joj i ime sugerira, trebala ispitati neinferiornost edoksabana u odnosu na enoksaparin kod pacijenata podvrgnutih kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka u preveniranju tromboembolijskih događaja.

Radi se o dvostruko slijepoj, randomiziranoj studiji s dvije skupine, od kojih je jedna dobivala edoksaban 30 mg, a druga enoksaparin i to u periodu od 14 dana. Primarni ishod za određivanje učinkovitost je bila incidencija tromboembolijskog događaja, dok je primarni sigurnosni ishod bio veliko ili klinički značajno malo krvarenje.

Rezultati su pokazali da je učestalost tromboembolijskih događaja bila 2,4% u edoksabanskoj grupi i 6,9% u enoksaparinskoj. S druge strane, sigurnosni primarni ishod se manifestirao kod 2,6% bolesnika iz edoksabanske skupine te 3,7% ispitanika iz enoksaparinske skupine. Iz svega toga se došlo do zaključka da je edoksaban u dozi od 30 mg jedan puta na dan superioran u prevenciji tromboembolijskih događaja i to bez povećanja rizik za krvarenje u odnosu na enoksaparin.[91]

Iz tog programa je još poznata **i STARS E-3** studija, koja je imala isti dizajn i rezultate, samo se radilo o pacijentima koji su bili podvrgnuti operaciji ugradnje umjetnog koljena.[92]

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovoga rada je istražiti mjesto direktnih oralnih antikoagulansa u kliničkoj praksi kod pacijenata s dijagnozom tromboembolijskih bolesti. Radi se o novoj skupini lijekova, koja se pojavila na tržištu prije svega nekoliko godina. U tu svrhu provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje, a dobiveni podaci su analizirani, na temelju čega je donesen zaključak o usklađenosti propisane terapije s najnovijim smjernicama. Dobiveni rezultati su uspoređeni i s rezultatima sličnih europskih i svjetskih istraživanja. Cilj je i dati uvid u farmakološke karakteristike starih i novih lijekova, u glavna stanja u kojima je indicirana upotreba istih, te u njihove kliničke studije. Na temelju toga, željelo se procijeniti kakav je međusoban odnos direktnih oralnih antikoagulansa i varfarina, kada govorimo o učinkovitosti i sigurnosti. Procijenjen je i međusoban odnos predstavnika direktnih oralnih antikoagulansate te se pokušalo doći do zaključka da li bi neki od njih bili bolji od drugih.

3. MATERIJALI I METODE

Kao materijal za izradu ovog rada korišteni su članci iz relevantnih znanstvenih časopisa, razna kongresna izvješća, poglavlja udžbenika na temu antikoagulacijskih lijekova, te važeće smjernice hrvatskih, europskih i svjetskih udruženja.

Za izradu eksperimentalnog dijela rada korišteni su podaci iz baze podataka Kliničke bolnice Dubrava, kojoj je pristupljeno dana 06.06.2018. godine. Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje. Ispitanici ovoga istraživanja su pacijenti s dijagnozom tromboembolijskih bolesti, koji su otpuštenih iz Kliničke bolnice Dubrava s novouvedenom antikoagulantnom terapijom. U istraživanje su uključeni svi pacijenti otpušteni u vremenskom periodu od 01.01.2018. godine do 01.06.2018. godine. Ukupan broj ispitanika bio je 201. Podaci koji su korišteni su: dob, spol, dijagnoza, te propisana antikoagulantna terapija.

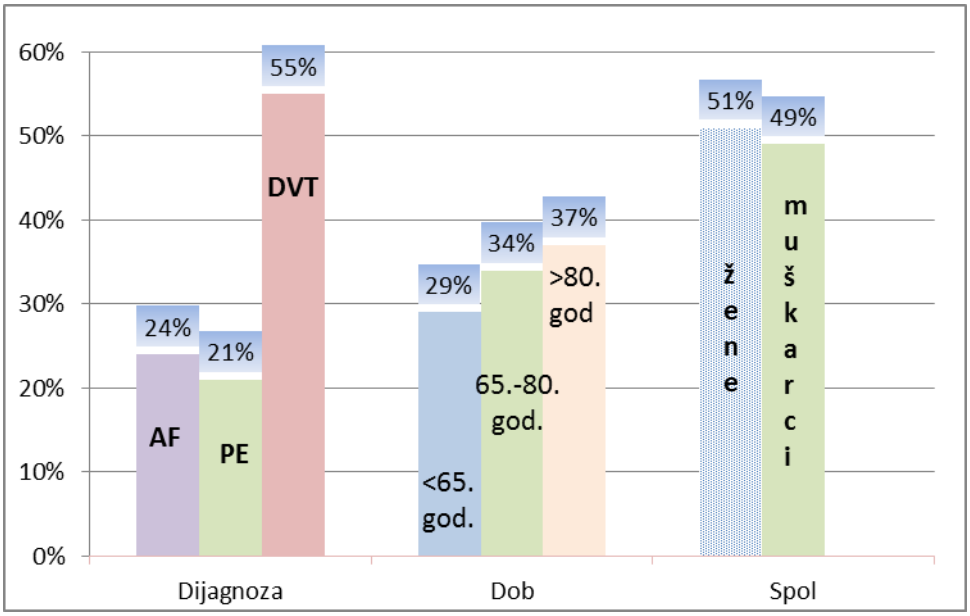
Praćena je propisana antikoagulantna terapija u ovisnosti o dobi, spolu i dijagnozi pacijenata, te je napravljena statistička analiza, na temelju koje je ustanovljena usklađenost propisane terapije s važećim smjernicama, te trendovi u propisivanju.

Dobiveni podaci su analizirani deskriptivnom statističkom metodom te kao takvi uspoređeni i stavljeni u kontekst hrvatskog tržišta i upotrebe novih lijekova u odnosu na varfarin. Napravljena je i usporedba sa sličnim istraživanjima u drugim zemljama, te su izvučeni zaključci.

4. REZULTATI

U razdoblju od 01. siječnja 2018. do 01. lipnja 2018. godine u Kliničkoj bolnici Dubrava je otpušten 201 pacijent s dijagnozom tromboembolijske bolesti, kojemu je u terapiju novouveden antikoagulantni lijek, bilo varfarin ili direktni oralni antikoaguans. Ispitivanje je obuhvatilo sto muškaraca i sto jednu ženu. Od ukupnog broja ispitanika 24% (48/201) ih je otpušteno s dijagnozom atrijske fibrilacije, 55% (111/201) s dijagnozom duboke venske tromboze i 21% (42/201) s dijagnozom plućne embolije.

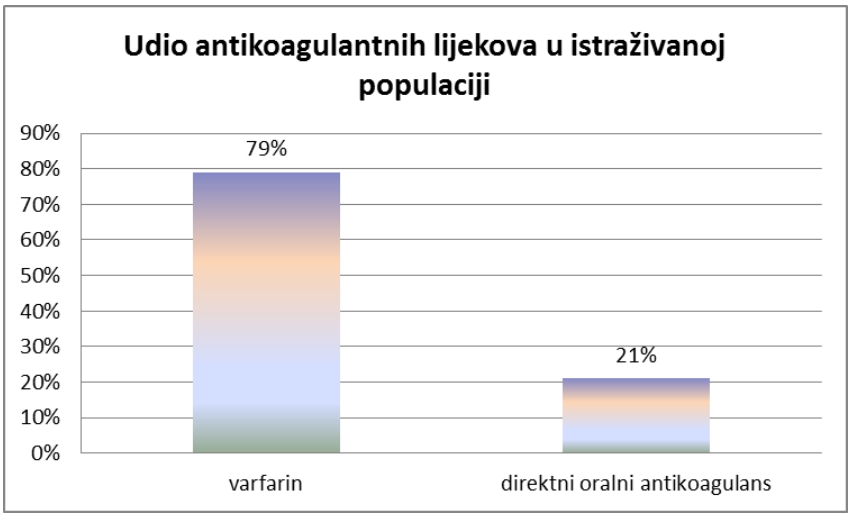
Ispitanici su svrstani u tri dobne skupine. Mlađih od 65 godina bilo je 29% (59/201), 34% (68/201) ispitanika je spadalo u srednju dobnu skupinu - stariji od 65 i mlađi od 80 godina, a najviše su bili zastupljeni pacijenti stariji od 80 godina, njih 37% (74/201).



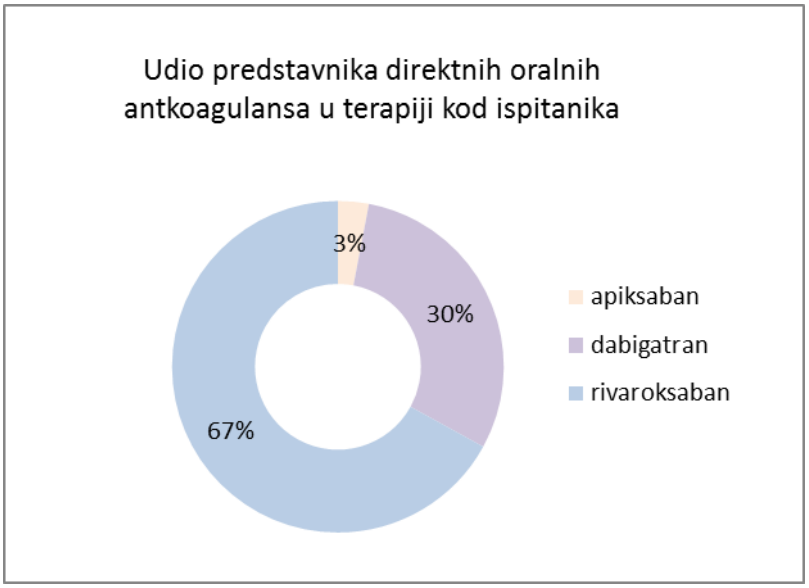
Slika 5. Profil ispitanika u provedenom istraživanju

Rezultati su pokazali da je velika većina ispitanika prilikom izlaska iz bolnice otpuštena s varfarinom u terapiji i to njih 79% (158/201), dok je samo 21% (43/201) ispitanika dobilo preporuku za direktni oralni antikoagulans. Od DOAK-a najzastupljeniji je bio rivaroksaban

67% (29/43), potom dabigatran 30% (13/43), a samo jedan pacijent je imao preporuku za apiksaban (3%).

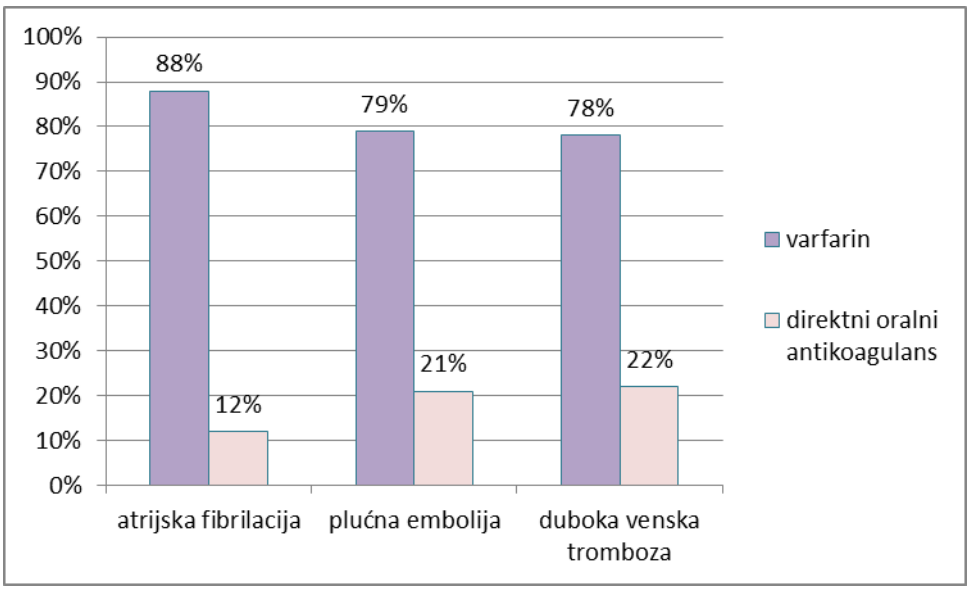


Slika 6. Udio antikoagulantnih lijekova u ispitivanoj populaciji



Slika 7. Udio predstavnika direktnih oralnih antikoagulansa u među ispitanicima kojima je u terapiju uveden DOAK

Kada je praćena propisana terapija u ovisnosti o dijagnozi došlo se do sljedećih podataka. Od 48 pacijenata s atrijskom fibrilacijom 88% (42/48) ih je dobilo varfarin, a tek 12% (6/48) DOAK. Slični su rezultati i kod pacijenata s dijagnozom plućne embolije. Od 42 ispitanika, čak 79% (33/42) ih je dobilo varfarin, a samo 21% (9/42) DOAK. Kada pak govorimo o dijagnozi duboke venske tromboze, 78% (87/111) takvih pacijenata je dobilo varfarin, a svega 22% (24/111) DOAK.

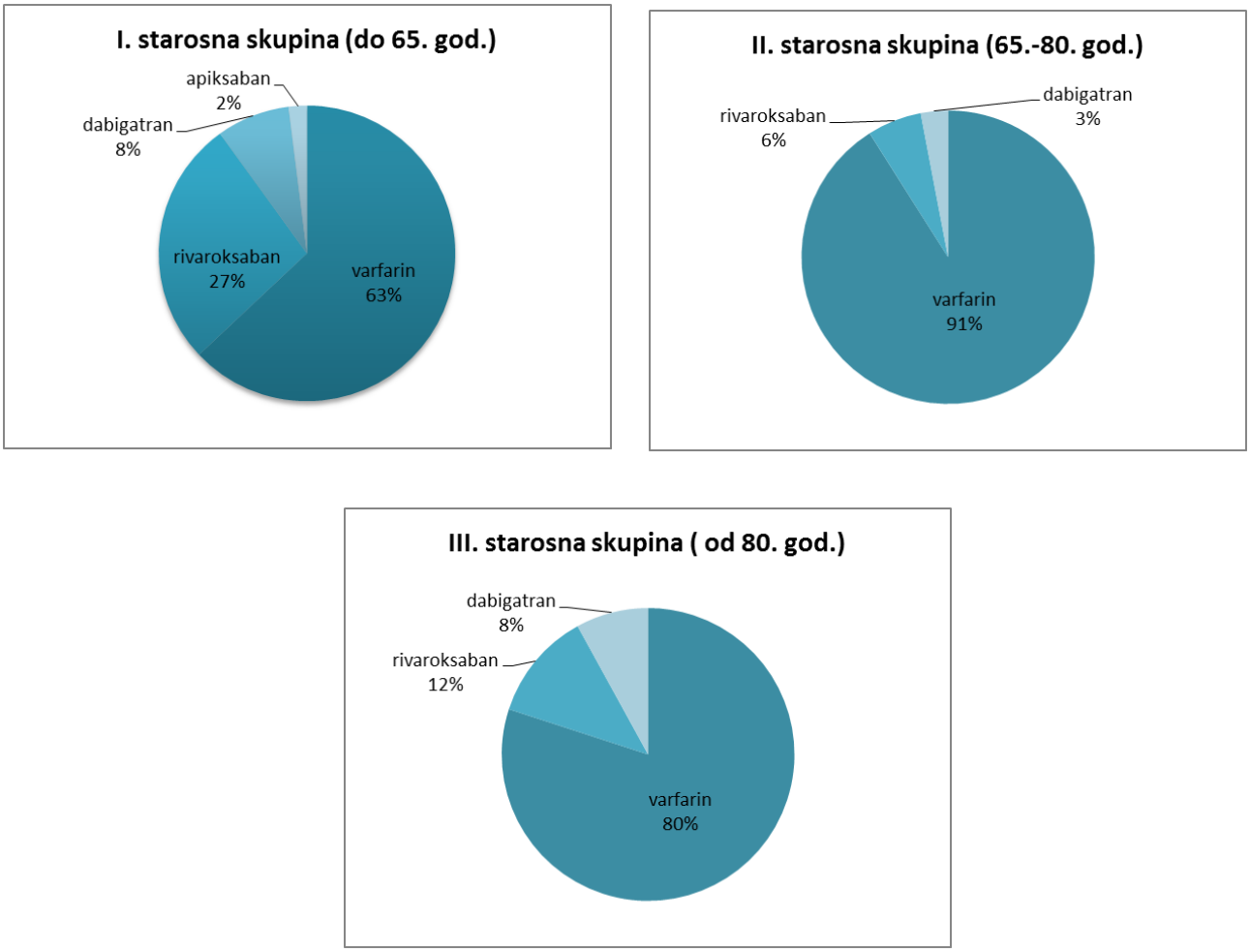


Slika 8. Udio oralne antikoagulantne terapije kod ispitanika u ovisnosti o dijagnozi

Podjelom ispitanika prema spolu, ustanovljeno je da je 83% (82/101) žena otpušteno iz bolnice s varfarinom kao i 75% (75/100) muškaraca. Najpropisivaniji DOAK kod žena bio je rivaroksaban, kojega je bilo dvostruko više od dabigatrana i to 67% (12/18). Rivaroksaban se najčešće propisivao i muškarcima, dobilo ga je 68% (17/25) pacijenata koji su završili na direktnim oralnim antikoagulansima, 28% njih je dobilo dabigatran (7/25), a samo jedan apiksaban (4%).

Zanimljivo je pogledati udio direktnih oralnih antikoagulansa u terapiji u ovisnosti o starosnoj skupini pacijenata. Očekivano, mlađa, radno aktivna populacija imala je najveći udio istih, čak 37% (22/59). Najmanji udio pacijenata na DOAK-u imala je srednja dobna skupinu ispitanika, dakle svi stariji od 65 i mlađi od 80 godina, svega 9% (6/68). Nešto malo veći

postotak su imali najstariji ispitanici, gdje je 20% (15/74) njih izašlo iz bolnice s DOAK-om. U svakoj navedenoj skupini, najviše se propisivao rivaroksaban (Slika 9).



Slika 9. Prikaz propisanih oralnih antikoagulansa u ovisnosti o dobi ispitanika

5. RASPRAVA

Pojava nove skupine lijekova na tržištu oralnih antikoagulansa nakon više od pedeset godina dominacije varfarina, označila je prekratnicu u liječenju bolesti koagulacije. Kako je vrijeme odmicalo, skupina je dobivala sve više predstavnika, koji su se nakon pozitivnih rezultata iz velikih studija počeli koristiti u kliničkoj praksi. Pojava novih lijekova dovela je i do promjene smjernica za liječenje atrijske fibrilacije i venskih troboembolija. Slijedom toga, trenutačne europske smjernice za liječenje atrijske fibrilacije iz 2016. preporučuju uporabu DOAK-a kao prvu liniju terapije kod pacijenata koji započinju antikoagulantno liječenje zbog AF, s preporukom razine I., razredom dokaza A, čime im se daje prednost u liječenju u odnosu na varfarin.[93] Dok su u slučaju atrijske fibrilacije smjernice jasne, smjernice za liječenje venskih tromboembolija ne favoriziraju ni antagoniste vitamina K, ni direktne oralne antikoagulanse, ali se svakako naglašava važnost novih lijekova kao moguće alternative za varfarin. Jedino Američko kardiološko društvo u svojim smjernicama (CHEST Guideline for Antithrombotic Therapy in VTE) iz 2016. godine daje prednost direktnim oralnim antikoagulansima pred varfarinom kod pacijenata bez malignih bolesti, a s dijagnozom venske tromboembolije s preporukom razine dokaza 2B.[94]

Rezultati eksperimentalnog dijela ovoga rada govore u prilog tomu da propisana terapija u promatranom vremenskom periodu u KB Dubrava u velikom broju slučajeva nije usklađena sa smjernicama. Naime, direktni oralni antikoagulansi su bili zastupljeni samo kod 21% ispitanika kojima je novouvedena oralna antikoagulantna terapija. Uzroci takvih rezultata su mnogostruki, a kao jedna od glavnih prepreka uvođenju direktnih oralnih antikoagulansa je svakako njihova visoka cijena i loša socioekonomska situacija u Republici Hrvatskoj. Naime dok varfarin u Republici Hrvatskoj ima status na A listi lijekova, što znači da je za pacijente besplatan, svi DOAK-i se nalaze na Dopunskoj Listi lijekova HZZO-a listi, te imaju visoke nadoplate za pacijenta (dabigatran - 262,40 HRK; rivaroksaban – 222,53 HRK; apiksaban - 238,42 HRK).[95] Uzevši u obzir da je više od 71% ispitanika bilo starije od 65 godina, zaključuje se da su većina pacijenata umirovljenici s lošijim primanjima od radno aktivne populacije, što govori u prilog gore iznesenoj tezi. Još jedan od razloga za ovakve rezultate istraživanja može biti i činjenica da je ipak 76% pacijenata imalo dijagnozu venske tromboembolije, bilo DVT ili PE, za koju smjernice ne daju prednost ni varfarinu ni novim lijekovima. Promatrajući samo

ispitanike s dijagnozom atrijske fibrilacije, može se učiniti razočaravajuće da je samo 12% ispitanika dobilo DOAK, unatoč jasno definiranim smjernicama. Zanimljivo je usporediti dobivene rezultate sa slično dizajniranim retrospektivnim studijama u Europi i svijetu.

U Danskoj je objavljena velika retrospektivna studija, koja je obuhvatila pacijente s dijagnozom atrijske fibrilacije i to u periodu od 2005. – 2015. godine, a izrađena je zahvaljujući podacima iz danskog nacionalnog registra (*Danish nationwide registries*). Do kraja 2015. godine čak 72,5% novodijagnosticiranih pacijenata je dobivalo DOAK u terapiji unatoč činjenici da su DOAK-i u Danskoj tri puta skuplji za pacijenta od varfarina.[96]

Isti registar je poslužio za praćenje propisivačkih trendova kod pacijenata s venskom tromboembolijom. Praćena je propisana oralna antikoagulantna terapija od veljače 2012. do rujna 2016. godine. Studija je uključila ukupno 19 578 pacijenata, od kojih je 10 844 bilo tretirano s varfarinom (55.4%), a 8 734 njih s direktnim oralnim antikoagulansima (44.6%). Najzastupljeniji DOAK je bio rivaroksaban , kojeg je dobilo 7 572 pacijenta, potom apiksaban 1 066, te dabigatran 96 pacijenata. Time je uočen trend pada inicijacije varfarina, te porasta inicijacije rivaroksabana i apiksabana, dok je inicijacija dabigatrana ostala niska tijekom cijelog perioda studije. Zapažanja su bila slična bilo da se radilo o pacijentima s PE ili DVT.[97]

Zanimljivi su i podaci dobiveni iz francuskog registra. Za razliku od nekoliko drugih nacionalnih zdravstvenih agencija, francuska je donijela preporuku da kod liječenja nevalvularne atrijske fibrilacije prvi izbor i dalje ostaju antagonisti vitamina K, dok se DOAK-i preporučuju samo kao drugi izbor u slučaju neadherencije na varfarin ili poteškoća prilikom biološkog praćenja terapije varfarinom. Istraživanje je koristilo podatke francuskog nacionalnog registra, te je pratilo pacijente kojima je novouveden oralni antikoagulans u vremenskom periodu od siječnja 2011. do prosinca 2015. godine. Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 814 446 pacijenata, a udio pacijenata koji koriste DOAK kao početnu antikoagulantnu terapiju dosegao je 54% tri mjeseca nakon što je Ministarstvo zdravstva odobrilo nadoknadu troškova za dabigatrana i 61% do kraja 2015. godine, u usporedbi s upotrebom varfarina. Na kraju 2015., apiksaban je bio najpropisivaniji DOAK - 28% (vs. 26% rivaroksabana). Unatoč preporukama zdravstvenih vlasti, DOAK-i su brzo i masivno usvojeni kao početna terapija za nevalvularnu atrijsku fibrilaciju u Francuskoj.[98]

Vrlo slična situacija je i u Norveškoj. Naime, korištenjem nacionalnog zdravstvenog registra praćene su promjene u propisivačkim navikama kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom u periodu od siječanja 2010. do prosinac 2015. godine. Upotreba DOAK-a rasla je iz godine u godinu, tako da je 2015. godine više od polovice korisnika oralne antikoagulantne terapije koristilo DOAK. Sve do 2014. najpropisivaniji DOAK je bio dabigatran, a nakon toga zamijenio ga je apiksaban, koji je uvjerljivo zasjeo na prvo mjesto u Norveškoj. U zadnjoj godini praćenja varfarin je i dalje bio na trećem mjestu kada se govori o novouvedenoj antikoagulantnoj terapiji, propisan je kod 18,1 % novih pacijenata u 2015. godini. Najviše novootkrivenih pacijenata, čak 48,6 % je dobilo apiksaban, 24,4% rivaroksaban, a dabigatran samo 8,8%.[99]

Podaci iz Velike Britanije vezani za trendove uvođenja oralnih antikoagulansa kod pacijenata s tromboembolijom, koji su obuhvatili razdoblje od 2009. - 2015. godine govore sljedeće. Stopa inicijacije NOAC-a povećala se, osobito od 2012. godine pa nadalje, s sedamnaesterostrukim povećanjem. U 2015-oj DOAK-i su činili 56,6% preskripcije, na čelu s rivaroksabanom kao najčešće propisivanim DOAK-om, zatim apiksabanom te dabigatranom. Izvučen je i podatak da je ukupna stopa oralne antikoagulantne inicijacije porasla za 58% tijekom razdoblja istraživanja, čak i kad je stopa inicijacije varfarina smanjena za 31%.[100]

Zanimljivo je pogledati podatke iz zemalja izvan Europe. Tako je na primjer u SAD-u od samoga izlaska DOAK-a na tržište dramatično porasla zastupljenost novih lijekova u tretmanu atrijske fibrilacije. U prvoj polovici 2017. godine od ukupno 7 502 pacijenta s AF kojima je uveden oralni antikoagulans, čak njih 78,9% dobilo je DOAK.[101] Od početka 2013. pa sve do 2014. godine, rivaroksaban (47.9%) je bio najpropisivaniji DOAK u SAD-u kada govorimo o dijagnozi atrijske fibrilacije, a slijede ga apiksaban (26.5%) i dabigatran (25.5%).[102]

Kada pogledamo podatke iz Kanade o promjenama u propisivačkom volumenu oralnih antikoagulansa nakon otkrića DOAK-a dolazi se do sljedećih podataka. Naime, nakon što su DOAK-i postali dostupni, broj recepta na varfarin u stalnom je padu. Tako je 2010. godine udio varfarina na tržištu bio 99%, da bi samo nakon par godina, točnije 2014. isti pao na 67%. Trend porasta je i očekivan zbog toga što su DOAK-i preferirani i u pojedinim smjernicama. Porast upotrebe DOAK-a može se i povezati s pokrajinskom politikom naknade troškova za ovu terapiju. Kanadsko kardiološko društvo je 2012. god. dalo prednost DOAK-

ima u prevenciji moždanog udara, nakon čega propisivanje varfarina polako pada, iako je do tada raslo. Unatoč tomu, u Kanadi kao i u mnogim europskim zemljama, antagonisti vitamina K i dalje čine većinu kada govorimo o preskripciji oralnih antikoagulansa, unatoč nekolicini smjernica koje preferiraju DOAK-e.[103]

Jasan trend porasta upotrebe DOAK-a , koji prati odgovarajući pad u propisivanju varfarina uočen je i u Australiji. Naime, praćeni su pacijenti s dijagnozom atrijske fibrilacije i njihova novouvedena oralna antikoagulantna terapija u periodu od 2013. do 2015. godine. U tom razdoblju propisivanje DOAK-a je poraslo za 5 000%, a varfarina se smanjilo za 9,8%. Na kraju studije ukupna zastupljenost DOAK-a u populaciji bila je 35%, a varfarina 65%.[104]

Dok rezultati ovog istraživanja predstavljaju propisivačke trendove ustanove u kojoj je studija rađena, zanimljivo je pogledati kako izgledaju trendovi u Republici Hrvatskoj. U nedostatku jedinstvene baze podataka u RH, iz koje bi mogli očitati činjenično stanje, posegnuli smo za podacima iz komercijalne baze podataka o potrošnji lijekova, tzv IMS-u.

Tabica 3. Podaci o prodaji oralnih antikoagulansa u RH od 2013. do kolovoza 2018. izraženi u broju kutija pojedinog lijeka[105]

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
DOACi	10.903	32.926	**80.588**	140.604	216.365	**203.619**
rivaroksaban	1.089	7.756	33.942	60.058	94.907	95.524
dabigatran	9.814	25.168	43.792	62.828	85.334	70.680
apiksaban		2	2.854	17.718	36.124	37.415
VARFARIN	306.703	328.162	342.819	350.379	348.583	235.535
Ukupno	317.606	361.088	423.407	490.983	564.948	439.154

Podaci navedeni u tablici uključuju vremenski period od siječnja 2013. do kolovoza 2018. godine. Iz istih se može vidjeti kako izgledaju trendovi u RH. Kao i u ostatku Europe, a i svijeta, u Hrvatskoj rapidno raste broj pacijenata kojima je propisan DOAK. Već prve godine nakon izlaska prvog NOAK-a na hrvatsko tržište, a radi se o dabigatranu, ostvarena je prodaja od skoro jedanaest tisuća kutija novoga lijeka. Izlaskom i preostalih predstavnika te skupine na hrvatsko tržište, udio DOAK-a u ukupnom propisivanju oralnih antikoagulansa samo je rastao, da bi u 2018. godini njihov udio u ukupno propisanoj terapiji oralnim antikoagulansima iznosio zavidnih 46,4%. Iz podataka je također vidljivo da je sve manje pacijenata na varfarinu, iako taj pad nije proporcionalan porastu pacijenata na DOAK-ima.

Zanimljivo je i pogledati podatke Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode. Prema njima potrošnja antitromotika porasla je u razdoblju od 2004. do 2016. godine sa 43,48 na 77,30 DDD/TSD (definirana dnevna doza / tisuću stanovnika na dan). Varfarin zauzima 25. mjesto među pedeset najkorištenijih lijekova u 2016. godini (9,29 DDD/TSD). Za usporedbu, 2012. DDD/TSD iznosila je 6,07. Dabigatran nalazimo na ljestvici od 50 najprodavanijih lijekova po financijskoj potrošnji izraženo u kunama u 2016. godini s potrošnjom od 25.573.567 kuna. Iz navedenog je vidljivo da premda se istovremeno pojavljuju novi lijekovi u skupini ostalih inhibitora agregacije trombocita (rivaroksaban je u Republici Hrvatskoj odobren u ožujku 2012. godine), dosadašnji lijekovi zadržavaju mjesto u terapiji jer je njihova primjena dobro poznata, kako u pozitivnom djelovanju tako i u izraženosti nuspojava.[106, 107]

Razlozi velike ekspanzije nove skupine lijekova su rezultati velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja, koji su potvrđeni i u brojnim opservacijskim studijama, te meta-analizama, kao i brojne prednosti DOAK-a u odnosu na antagoniste vitamina K, a neke od njih su prikazane u donjoj tablici (Tablica 4).

Tablica 4. Usporedba karakteristika varfarina i direktnih oralnih antikoagulansa[108]

KARAKTERISTIKE	VARFARIN	DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANS
Početak djelovanja	Sporo	Brzo
Doziranje	Varijabilno	Fiksno
Interakcije s hranom	Da	Ne
Interakcije s lijekovima	Puno	Malo
Rutinsko laboratorijsko praćenje	Da	Ne
Trajanje učinka	Dugo	Kratko
Antidot	Da	Da/Ne
Cijena	€	€€€

Tako za razliku od varfarina, kojemu je potrebno 48 do 72 sati za početak antikoagulantnog djelovanja, dabigatran i ostali predstavnici skupine djeluju brzo, a osim toga imaju i fiksno doziranje, dok korištenje varfarina zahtjeva rutinsko praćenje, te stalnu prilagodbu doze. Naime, pri inicijalnom uvođenju varfarina, potrebno je raditi laboratorijsko praćenje INR vrijednosti svakih nekoliko dana dok se ne postigne adekvatan odgovor na dozu varfarina, a kad dođe do tog stadija, kontrole se provode svakih 4 do 6 tjedana. Češće kontrole INR-a su potrebne pri čestim promjenama prehrambenih navika, redukcijskim dijetama, nakon hospitalizacije, kemoterapije, produženog proljeva ili povraćanja, te u slučaju anoreksije.[109]

Kod korištenja varfarina se mora spomenuti, da se radi o lijeku koji stupa u brojne interakcije s hranom, dodacima hrani, biljnim pripravcima i lijekovima, što dodatno otežava njegovo korištenje, a na ruku mu ne ide ni njegova izuzetno uska terapijska širina.[110] Prilikom prekida terapije novih oralnih antikoagulansa njihov učinak brzo prestaje, dok učinak varfarina traje i 2 do 5 dana nakon prekida terapije.

Jedan od glavnih prigovora na terapiju direktnim oralnim antikoagulansima je što za razliku od varfarina, nemaju antidot, koji je od iznimne važnosti ukoliko dođe do krvarenja i hitnih operacija. Međutim, unazad dvije godine, svjetlo dana je ugledao prvi antidot za direktni oralni antikoagulans i to konkretno za dabigatran, čime je uklonjena jedna od glavnih zamjerki ovoj skupini lijekova. U razvoju su antidoti i za druge predstavnike ove skupine, a to su andeksanet-alfa (modificirani rekombinantni faktor Xa) koji djeluje antagonizirajuće na sve inhibitore faktora Xa[111], te aripazin (poznat i kao PER977), univerzalni antidot za sve direktne oralne antikoagulanse, koji se veže za inhibitore faktora Xa i dabigatran kroz vodikove veze. Aripazin je potpuno preokrenuo antikoagulacijske učinke dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana u ex vivo humanim plazma ispitivanjima.[112]

Još jedan nedostatak direktnih oralnih antikoagulansa je svakako i njihova vrlo visoka cijena. Čak ako se u obzir uzmu i troškovi redovitog monitoringa INR-a, varfarin i dalje ostaje bitno jeftinija opcija. Međutim, sve češće se rade analize isplativosti, a nedavno je i objavljena jedna takva u kojoj se sugerira da dabigatran u usporedbi s varfarinom, može biti isplativ u bolesnika s atrijskom fibrilacijom.[113] Potrebno je još mnogo dodatnih podataka o temi isplativosti i vjerojatno će i to utjecati na kliničko odlučivanje, no moramo se složiti da bi

cijena mogla biti ograničavajući čimbenik za uvođenje direktnih oralnih antikoagulansa kod određene skupine pacijenata.

Rezultati eksperimentalnog dijela ovoga rada su pokazali da je najveći udio DOAK-a (37%) imala najmlađa starosna skupina ispitanika (< 65 god.), dok su pacijenti stariji od 65 godina imali samo 15% udjela DOAK-a u terapiji, što govori u prilog gornjoj tezi, zbog slabije platežne moći umirovljenika.

Osim navedenog, postoje i ograničenja korištenja direktnih oralnih antikoagulansa kod određenih populacija, kao što su na primjer starije osobe i osobe s oštećenjem bubrega. U tim populacijama treba pažljivo razmotriti primjenu novih lijekova. Postoji također i nedostatak informacija o korištenju istih kod trudnica, pedijatrijskih bolesnika i upravo ta područja zahtijevaju daljnju istragu.[114]

Zanimljivo je i vidjeti usporedbu učinkovitosti i sigurnosti varfarina u odnosu na direktne oralne antikoagulanse koje su proizašle iz rezultata velikih kliničkih studija, a koja je prikazana u Tablici 5.

Tablica 5. Usporedba učinkovitosti i sigurnosnog profila direktnih oralnih antikoagulansa i varfarina u prevenciji moždanog udara kod atrijske fibrilacije i liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije[108]

	PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA KOD AF		**LIJEČENJE DVT I PE**	
DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI	*Prevencija moždanog udara vs. Varfarin*	*Velika krvarenja vs. Varfarin*	*Prevencija rekurentne DVT i PE*	*Velika krvarenja vs. Varfarin*
Dabigatran	↓	←→	←→	←→
Rivaroksaban	←→	←→	←→	↓
Apiksaban	↓	↓	←→	↓
Edoksaban	←→	↓	←→	↓

Nedavno su objavljeni i rezultati meta-analize studija o prevenciji moždanog udara kod nevalvularne atrijske fibrilacije, koja je za cilj imala procijeniti relativnu korist direktnih

oralnih antikoagulansa u ključnim podskupinama, kao i utvrditi učinke tih lijekova na važne sekundarne ishode.[115] Rezultati su pokazali da su moždani udar i sistolički embolijski događaji značajno smanjeni kod bolesnika koji su primali nove oralne antikoagulanse. Ova korist uglavnom je potaknuta značajnom zaštitom protiv hemoragijskog moždanog udara, što je smanjeno za pola. Razlozi potencijalnog smanjenja intrakranijalnog krvarenja koji su bili povezani s tim lijekovima nisu jasni, ali jedna je mogućnost da je to rezultat učinka novih antikoagulacijskih sredstava na jedan cilj u hemostatskom sustavu u odnosu na višestruke ciljeve varfarina.[116] Za sprečavanje ishemijskog moždanog udara, novi oralni antikoagulansi imali su sličnu učinkovitost varfarinu, koji je vrlo učinkovit u tom smislu i smanjuje ishemijski moždani udar za dvije trećine u usporedbi s placebom.[114]

Kad govorimo o sigurnosnom profilu direktnih oralnih antikoagulansa u usporedbi s varfarinom, ista je meta-analiza pokazala da novi lijekovi imaju prednost, jer je na njima zabilježeno značajno manje krvarenja, osim kada je riječ o gastrointestinalnim krvarenjima, koji su ipak nešto malo učestaliji.

Još jedan važan zaključak koji proizlazi iz ove meta-analize je i to da je ukupna smrtnost bila značajno reducirana kod pacijenata koji su imali direktni oralni antikoagulans u terapiji.

Kada govorimo pak o drugoj najčešćoj indikaciji, a to je prevencija i liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije, rezultati studija su pokazali da su prema učinku direktni oralni antikoagulansi jednako učinkoviti kao i varfarin, međutim i tu imaju puno bolji sigurnosni profil.

Kada govorimo o predstavnicima nove skupine lijekova u 2018. godini najpropisivaniji DOAK u RH bio je rivaroksaban s udjelom od 47,1%, potom slijede dabigatran 34,5%, te apiksaban s 18,4% udjela u ukupnom tržištu DOAK-a (Tablica 3). Rezultati iz eksperimentalnog dijela ovoga rada su bili jako slični. Naime, i tu je najzastupljeniji bio rivaroksaban, ali u nešto većem postotku 67% (29/43), potom dabigatran 30% (13/43), a samo jedan pacijent je imao preporuku za apiksaban (3%). Takvi trendovi se mogu tumačiti na više načina. Kako je dabigatran bio prvi DOAK na hrvatskom tržištu, dugo vremena je trajala njegova prevlast u odnosu na druge DOAK-e, točnije pet godina. Odnos snaga se promijenio krajem 2017. godine, kada je rivaroksaban postao najpropisivaniji i time je dabigatran gurnut u drugi plan. Apiksaban je lijek koji se pojavio posljednji, pa shodno tome, nešto je manje zastupljen od

ostalih. Prilikom odabira nekoga od predstavnika DOAK-a svakako treba imati na umu farmakološka svojstva svakog pojedinog lijeka, njegovu dostupnost na tržištu, doziranje, prisutnost antidota, utjecaj na bubrežnu funkciju, kontraindikacije i interakcije. Dabigatran se od ostalih izdvaja činjenicom da se radi o prolijeku, te da jedini na tržištu ima razvijeni antidot, iako će uskoro i ostali dobiti isti. Osim toga, dabigatran je lijek koji se u najvećoj količini izlučuje preko bubrega, čak 85%, zbog čega je kod teških bubrežnih oštećenja kontraindiciran, dok se ostali predstavnici mogu koristiti do klirensa kreatinina 15 mL/min, što tim lijekovima daje prednost u određenim situacijama.[20] Dok u RH preskripcija dabigatrana i dalje raste, u Europi je primijećen trend stagnacije i smanjenja, a kao glavni razlozi uz gore navedene mogući su i zabrinutost oko infarkta miokarda te rizik od krvarenja. Važno za odabir terapije svakako može biti i režim doziranja. Tako se dabigatran i apiksaban daju dva puta dnevno, a rivaroksaban i edoksaban jedan puta na dan. Kada govorimo o suradljivosti i adherenciji pacijenata, svakako bi jednodnevno doziranje trebalo imati prednost. Tomu u prilog govore i rezultati jednog velikog istraživanja o adherenciji pacijenata koji u terapiji imaju DOAK, gdje je dokazano da pacijenti koji uzimaju rivaroksaban imaju najveći stupanj adherencije.[117]

6. ZAKLJUČAK

Prvi put nakon mnogo godina na tržištu oralnih antikoagulansa se pojavila alternativa varfarinu, potpuno nova skupina oralnih antikoagulansa za liječenje i prevenciju duboke venske tromboze i plućnih embolija, kao i za prevenciju moždanog udara kod pacijenata s fibrilacijom atrija. Time je izbor antikoagulantne terapije postao izazov.

Rezultati kliničkih studija direktnih oralnih antikoagulanata su ohrabrujući, a imaju i brojne prednosti u odnosu na varfarin, poput izbjegavanje laboratorijskog praćenja, fiksnog doziranja, brzog nastupa i prekida djelovanja, nema interakcija s hranom, puno manje interakcija s drugim lijekovima. Glavni nedostatak nove skupine lijekova je zapravo njihova cijena, koja je nekoliko puta viša od one liječenja varfarinom.

Neki smatraju da su novi oralni antikoagulansi privlačniji od varfarina zbog njihove slične ili poboljšane učinkovitosti i poboljšane sigurnosti, drugi pak da varfarin ima prednost zbog dugogodišnjeg utvrđenog iskustva na tržištu, te s druge strane relativno ograničenog iskustva s direktnim oralnim antikoagulansima.

Međutim, kako god bilo, smjernice velikih europskih medicinskih društava preporučuju direktne oralne antikoagulanse kao najbolju antikoagulantnu opciju za prevenciju moždanog udara kod fibrilacije atrija. Američke smjernice također preferiraju direktne oralne antikoagulanse pred varfarinom za pacijente koji imaju poteškoće u održavanju INR-a unutar željenog ciljnog raspona. Dok su europske smjernice za liječenje venskih tromboembolija neutralne, Američko kardiološko društvo u svojim smjernicama (CHEST Guideline for Antithrombotic Therapy in VTE) iz 2016. godine daje prednost direktnim oralnim antikoagulansima pred varfarinom kod pacijenata bez malignih bolesti.

Kao što vidimo, odgovor na pitanje da li su direktni oralni antikoagulansi bolji za pacijente od varfarina, je vrlo kompleksan. Ne postoji razlog da se pacijentu koji ima indikaciju za direktni oralni antikoagulans ne uvede upravo on umjesto varfarina, ali s druge strane nema potrebe pacijentima koji su na varfarinu i imaju dobro kontrolirane INR vrijednosti mijenjati terapiju. Odluka o uvođenju direktnog oralnog antikoagulansa ili varfarina mora biti individualna ovisno o pacijentu. Tako na primjer, varfarin može biti lijek izbora kod pacijenata koji zaboravljaju uzeti dozu lijeka zbog duljeg učinka razrjeđivanja krvi. Također je važno

razmotriti i suradljivost bolesnika prilikom izbora antikoagulantne terapije, ali i praktičnost pacijenata, jer direktni oralni antikoagulansi ne zahtijevaju laboratorijski nadzor ili prilagodbu doze i minimalno reagiraju s hranom i drugim lijekovima. Konačno, i povećani troškovi direktnih oralnih antikoagulansa u usporedbi s varfarinom moraju se uzeti u obzir kako bi se osigurao pristup lijekovima i pridržavanje.

Slična je situacija kada biramo lijek iz nove skupine. Nezahvalno ih je komparirati međusobno i izvući zaključak koji je bolji od drugog, jer su oni neusporedivi, prvenstveno zbog različitog dizajna studija iz kojih su proizašli rezultati o učinkovitosti i sigurnosti, a do sad nije rađena ni jedna studija u kojoj bi se međusobno i direktno uspoređivala dva ili više direktnih oralnih antikoagulansa.

Rezultati dobiveni iz eksperimentalnog dijela ovoga rada pokazuju da u Kliničkoj bolnici Dubrava kada je u pitanju propisivanje oralne antikoagulantne terapije i dalje prevladava varfarin (79%), u svim dobnim skupinama i u svim indiciranim dijagnozama. Kada se DOAK i propiše, onda se u 67% takvih slučajeva propiše rivaroksaban, koji je ujedno najbrže rastući DOAK na hrvatskom tržištu. Na dabigatranu završi dvostruko manje pacijenata, dok je apiksaban u KB Dubrava gotovo nezastupljen, čemu pogoduje činjenica da je zadnji došao na tržište i očito još nije ostvario značajniju primjenu u kliničkoj praksi. Najveće je iznenađenje slaba zastupljenost DOAK-a kod pacijenta s dijagnozom atrijske fibrilacije, koja iznosi svega 12%, jer bi upravo direktni oralni antikoagulansi trebali imati prednost u navedenoj indikaciji prema svim važećim smjernicama u odnosu na varfarin.
Iz svega navedenog može se zaključiti da trend porasta propisivanja DOAK-a postoji i u KB Dubravi, ali je dosta sporiji u odnosu na državni rast. Za pretpostaviti je da će se ovakvi trendovi nastaviti i u budućnosti, te dovesti do daljnjeg rasta zastupljenosti direktnih oralnih antikoagulansa u terapiji pacijenata u odnosu na antagoniste vitamina K.

7. LITERATURA

1. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. Toxicol Pathol. 2011; 39(1): 273-280.
2. Anić Š, Klaić N, Domović Ž. Rječnik stranih riječi. Zagreb: Sani-Plus, 1998; 534.
3. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. Physiol Rev. 2013; 93: 327–358.
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2003; 10: 419-429.
5. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014; 58(5): 515-523.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006: 314-329.
7. Chu AJ. Tissue Factor, Blood Coagulation, and Beyond: An Overview. Int J Inflam. 2011.
8. HumanPhysiology.academy. Lecture 6: Hemostasis. 2014. Dostupno na: http://humanphysiology.academy/Introduction%20to%20PathoPhysiology/Lect%206/Hemostasis.html
9. Goldhaber SZ: Pulmonary embolism thrombolysis: A clarion call for international collaboration. J Am Coll Cardiol. 1992; 19(2): 246-247.
10. Porter RS, Kaplan JL et al. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 19th edition Whitehouse Station NJ: Merck Sharp & Dohme Corp. 2011.
11. Sharma M, Degoricija V, Legac A, Gradiser M, Vucicević Z. The epidemiology and diagnostic approach to acute pulmonary embolism in the university hospital. Coll Antropol. 2009; 33(1): 57-63.
12. Bernat R. Farmakoterapija fibrilacije atrija. MEDICUS 2010; 19(2): 203 – 214.
13. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada. 2003; 10: 134-142.
14. Atrial Fibrillation: Understanding abnormal heart rhythm. National Heart Foundation of Australia. 2016.
15. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration withEACTS. European Heart Journal. 2016.

16. Matasić R. Liječenje bolesnika s fibrilacijom atrija: NOAK za sve?. Zagreb: Pfizer 2015/2016 stručni časopis. Pfizer: 2016: 3-4.
17. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BH et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 2006; 27: 949–953.
18. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. CMAJ. 2012; 184: E329–336.
19. Sažete smjernice Europskog kardiološkog društva-smjernice za liječenje atrijske fibrilacije, džepno izdanje. Hrvatsko kardiološko društvo. 2010.
20. Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković-Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulansa. Zagreb: Tisak, 2015.
21. Gage BF et al. JAMA. 2001; 285(22): 2864-2870.
22. Lamy C, Mas JL. Anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation, according to risk factors for stroke. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2013; 11: 23-33.
23. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 1094-1096.
24. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. J Nutr. 1998; 128 :785–8.
25. Stafford DW. The vitamin K cycle. J Thromb Haemost. 2005; (8): 1873-8.
26. Batlouni M, Ramirez JAF. Farmacologia e terapeutica vascular. 2014. Sao Paulo.
27. Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. Einstein (São Paulo). 2012: 10.
28. Duxbury BM, Poller L. The oral anticoagulant saga: past, present, and future. Clin Appl Thromb Hemost. 2001; 7: 269–275.
29. Goodman LS, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro. Mc Graw Hill; 2006: 11.
30. Sažetak opisa svojstava lijeka: Martefarin. HALMED. 2013. Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-523.pdf
31. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest. 2001; 119: 8S-21S.
32. Cruz JL, Summers K. Novel Oral Anticoagulants. Pharmacy times. 2016.

33. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2016. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu. 2016.
34. Sažetak opisa svojstava lijeka Pradaxa. HALMED. 2013. Dostupno na: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20760
35. Sažetak opisa svojstava lijeka Eliqis. EMA. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
36. Sažetak opisa svojstava lijeka Xarelto. HALMED. 2013. Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-425.pdf
37. Sažetak opisa svojstava lijeka Savaysa. FDA. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf
38. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clinical Pharmacokinetis. 2008; 47: 285-295.
39. Van Ryn J, Standier J, Liesenfeld KH, Haertter S, Wienen W, Feuring M et. al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010; 103: 1116–1127.
40. Sažetak opisa svojstava lijeka Praxbind. HALMED. 2017. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/human_med_001938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
41. Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017; 377: 431-441.
42. W Mueck, J Stampfuss, D Kubitza, M Becka. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. Clin Pharmacokinet. 2014; 53(1): 1–16.
43. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2013; 2(4): 358-66.
44. Parasrampuria DA, Kanamaru T, Connor A, Wilding I, Ogata K, Shimoto Y et al. Evaluation of regional gastrointestinal absorption of edoxaban using the enterion capsule. Clin Pharmacol. 2015; 55(11): 1286-92.
45. Parasrumpuria DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. Clin.Pharmacokinet. 2016; 55: 641–655.

46. Lip GY, Agnelli G. Pharmacology of oral anticoagulant edoxaban and clinical implications. Eur Heart J. 2014; 35(28): 1844-55.
47. Ridout G, de la Motte S, Niemczyk S, Sramek P, Johnson L, Jin J et al. Effect of renal function on edoxaban pharmacokinetics and on population PK model. J Clin Pharmacol. 2009; 49: 1091–130.
48. Escolar G, Diaz-Ricart M, Arellano-Rodrigo E, Gala´n AM. The pharmacokinetics of edoxaban for the prevention and treatment of venous thromboembolism. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2014: 445-458.
49. Olsson S B. "SPORTIF III investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial." Lancet. 2003; 362(9397): 1691-8.
50. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. "Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial." JAMA. 2005; 293(6): 690-8.
51. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139-51.
52. Connolly SJ et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation. 2013. 16; 128(3): 237-43.
53. Ružić A. SubRE-LY: novi podaci o učinkovitosti i sigurnosti dabigatrana kod bolesnika s fibrilacijom atrija. Medix. 2011; (97)162-167.
54. The Task Force for the Management of Atrial Fibrilation of The European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrijal fibrilation. Eur Heart J. 2010; 31: 2369-429.
55. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirkul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz M et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patiens with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost. 2011; 9: 2168-75.
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010; 363(19): 1875-6.

57. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in „real-world“ patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(22): 2264-73.
58. Počanić D. Dabigatran-eteksilat u sprječavanju moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom – rezultati iz svakodnevne primjene. Medix. 2014. (13/14): 218-222.
59. Eikelboom JW. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med. 2013; 369: 1206-1214.
60. Schulman S. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361: 2342-2352.
61. Schulman S. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 368: 709-718.
62. 65. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007; 5(11): 2178-85.
63. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007; 370(9591): 949-56.
64. Manesh R et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883-891.
65. V. Pengo et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. Journal of thrombosis and Haemostasis. 2012; 10: 1979–1987.
66. 69. Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016; 37(14): 1145-53.
67. Štambuk K. Rivaroksaban – povjerenje kroz kliničku praksu. MEDIX. 2016: 211-215.
68. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-LIfe Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation — The RELIEF study. International Journal of Cardiology. 2016; 882–884.

69. 72. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Curr Med Res Opin. 2016; 32(12): 2047-2053.
70. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363: 2499-2510.
71. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2012; 366: 1287-1297.
72. Bengt I et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. N Engl J Med. 2008; 358: 2765-2775.
73. Michael R. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. N Engl J Med. 2008; 358: 2776-2786.
74. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007; 98: 756-64.
75. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al for the ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008; 371: 387-394.
76. Cohen A. The Magellan Study Methodology: Rivaroxaban Compared With Enoxaparin For The Prevention Of Venous Thromboembolism In Hospitalized Medically Ill Patients. ABSTRACT presented at European Hematology Association meeting. 10–13 Jun, Barcelona, Spain. 2010.
77. Cohen AT et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med. 2013; 368: 513-523.
78. Krantz MJ, Kaul S. The ATLAS ACS 2–TIMI 51 Trial and the Burden of Missing Dana. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: 777–81.
79. Mega J, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2012; 366: 9-19.
80. Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017.
81. Eugene Braunwald MD. An Important Step for Thrombocardiology. N Engl J Med. 2017.
82. Christopher B et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981-992.

83. Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981-992.
84. Lip et al. P6217 predstavljeno na kongresu ESC-a, UK; rujan 2015.
85. Mandernach MW, Beyth RJ, Rajasekhar A. Apixaban for the prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: an evidence-based review. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 1273–1282.
86. Connolly SJ et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 364: 806-817.
87. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. Am Heart J. 2010; 159(3): 348-353.
88. Giugliano RP et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369: 2093-2104.
89. Daiichi Sankyo Group Value Report. Edoxaban from Japan to the World. 2014. Dostupno na: http://www.daiichisankyo.com/media_investors/investor_relations/annual_reports/pdf/2014/7.pdf
90. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369: 1406-1415.
91. Fuji T et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. Thromb J. 2015; 13: 27.
92. Fuji T. Safety and Efficacy of Edoxaban, an Oral Factor Xa Inhibitor, Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis After Total Knee Arthroplasty: The STARS E-3 Trial. Thrombosis research. 2014; 134(6): 1198-1204.
93. Tarantini G, Mojoli M, Urena M, Vahanian A. Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome. Eur Heart J. 2017; 38(17) :1285-1293.
94. Kearon C, Omelas J et al. CHEST Guideline for Antithrombotic Therapy in VTE. Chest. 2016; 149: 315–352.

95. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Dopunska lista lijekova. U primjeni od 01.08.2018. Dostupno na: http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/
96. Gadsbøll K, Staerk L, Fosbøl EL. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. Eur Heart J. 2017; 38(12): 899-906.
97. Sindet-Pedersen C, Langtved Pallisgaard J, Staerk L. Temporal trends in initiation of VKA, rivaroxaban, apixaban and dabigatran for the treatment of venous thromboembolism - A Danish nationwide cohort study. Nature. 2017: 3347.
98. Huiart l, Ferdynus C, Renoux C et al. Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. BMJ. 2018; 8.
99. Kjerpeseth JL, Ellekjær H, Selmer R et al. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrialfibrillation in Norway, 2010 to 2015. Eur J Clin Pharmaco. 2017.
100. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. J Clin Pharmacol. 2017; 83(9): 2096-2106.
101. Zhu J, Alexander GC, Nazarian S et al. Trends and Variation in Oral Anticoagulant Choice in Patients with Atrial Fibrillation, 2010-2017. Pharmacotherapy. 2018; 38(9): 907-920.
102. Barnes GD, Lucas E, Alexander C. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. Am J Med. 2015; 128,1300-1305.
103. Weitz JI. Semchuk W, Turpie AGG. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008–2014. Clin Ther. 2015; 37: 2506-2514.
104. Pol D. Mutha V. Bittinger L. Current Prescribing Trends for Atrial Fibrillation Anticoagulation in Australia. Heart Lung Circ. 2016; 25: 125.
105. IMS Health Report August 2018. Sales Data Pharmaceutical Market Croatia for Molecules Dabigatran Etexilate, Rivaroxaban, Apixaban and Warfarin. Copyright @ 2017-2018 IQVIA. All Rights Reserved.
106. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2004. godini. Available at: http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-prometu-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2004/. Assessed: February 27th, 2018.

107. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. godini. Available at: http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2016/. Assessed: February 27th, 2018.

108. Wadhera RK, Russell CE, Piazza G. Warfarin Versus Novel Oral Anticoagulants. How to Choose? Circulation. 2014; 130.

109. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. Haematologica. 2002; 87(10): 1081-6.

110. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005; 165(10): 1095-106.

111. Yip SW, Chan YC. Antidotes for patients taking novel oral anti-coagulants. World J Emerg Med. 2015; 6(4): 311–312.

112. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. Europace. 2015; 26.

113. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2011; 154: 1-11.

114. Colleen M, Kowey PR. Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation? J Thorac Dis. 2015; 7(2): 165–171.

115. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014; 383: 955-62.

116. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011; 123: 2363-72.

117. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Dana. J Manag Care Spec Pharm. 2017; 23(9): 958-967.

8. POPIS SKRAĆENICA

NOAK	novi oralni antikoagulans
DOAK	direktni oralni antikoagulans
KB Dubrava	Klinička bolnica Dubrava
RH	Republika Hrvatska
AF	atrijska fibrilacija
DVT	duboka venska tromboza
PE	plućna embolija
TIA	tranzitorna ishemijska ataka
PV	protrombinsko vrijeme
INR	International Normalized Ratio
ECT	ekarinsko vrijeme zgrušavanja
dTT	trombinsko vrijeme
CrCl	klirens kreatinina
FDA	Food and drug Administration (Američka agencija za hranu i lijekove)
DDD/TSD	definirana dnevna doza / tisuću stanovnika na dan
GGN	gornja granica normale
STEMI	engl. non ST- segment elevation myocardial infarction
NSTEMI	engl. ST-elevation myocardial infarction