

Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi

IVANA VUGA¹, SANDRA ŠUPRAHA GORETA², SANDRA MARGETIĆ¹

¹Odjel za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju,
Klinički zavod za kemiju, Klinički bolnički centar
Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za biokemiju i molekularnu biologiju,
Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska

UVOD

Antikoagulacijski lijekovi, od samog početka njihove kliničke primjene prije više od pola stoljeća te sve do danas, predstavljaju osnovni pristup i okosnicu u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti. Ove bolesti imaju visok stupanj morbiditeta i mortaliteta, a s obzirom na njihovu izrazito visoku pojavnost u općoj populaciji, predstavljaju i značajan zdravstveno socijalni problem u razvijenom svijetu, pa tako i u Republici Hrvatskoj (1, 2). U patofiziološkoj podlozi tromboembolijskih bolesti je hiperkoagulabilnost cirkulirajuće krvi koja nastaje kao posljedica poremećaja funkcije hemostatskog sustava. U normalnim fiziološkim uvjetima u organizmu postoji strogo regulirana dinamička ravnoteža između svih komponenata hemostatskog sustava (čije su osnovne sastavnice sustav zgrušavanja i fibrinolitički sustav), čime se sprječava i hipokoagulabilnost i hiperkoagulabilnost cirkulirajuće krvi. Ako se ova ravnoteža naruši, nastaju poremećaji u cijelom hemostatskom sustavu koji se, ovisno o prirodi samog poremećaja, klinički očituju kao povećana sklonost krvarenju ili trombozi (3).

Tromboembolijske bolesti ili trombofilije su patofiziološka stanja koja obilježava povećana sklonost venskoj ili arterijskoj trombozi. Venska tromboembolija (VTE) uključuje duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), čija je pojavnost 1–2 na 1000 osoba godišnje u razvijenim zemljama (4). VTE može biti uzrokovana nasljednim i/ili stečenim čimbenicima rizika, među kojima su do danas jasno utvrđeni i definirani kao nezavisni čimbenici: mutacija gena za faktor V (faktor V Leiden), mutacija gena za faktor II ili protrombin, manjak fizioloških inhibitora zgrušavanja antitrombina (AT), proteina C (PC) ili proteina S (PS), hiperhomocitemija, prisutnost antifosfolipidnih

antitijela i povećana aktivnost faktora zgrušavanja VIII (FVIII). Određivanje navedenih čimbenika rizika danas čini sastavni dio laboratorijske dijagnostike ispitivanja trombofilije (5). Osim navedenih trajno prisutnih čimbenika rizika, i brojna patofiziološka stanja kao privremeni čimbenici (operativni zahvat, imobilizacija i mirovanje zbog ozljede, trudnoća i postporođajno doba, maligna bolest, hormonska terapija) povećavaju rizik, te je nastanak tromboze najčešće potaknut upravo sinergističkim djelovanjem trajnih i privremenih čimbenika rizika. Za razliku od većine navedenih čimbenika rizika koji povećavaju sklonost nastanku VTE, u patofiziološkoj osnovi arterijske tromboze je kronična upalna bolest stijenke krvne žile ili ateroskleroza čija progresija potaknuta rizičnim čimbenicima koji su uglavnom stečeni (hiperlipidemija, hipertenzija, pretilost, kardiovaskularne bolesti, pušenje, tjelesna neaktivnost i dr.) rezultira akutnim trombotičkim događajem u arterijama, odnosno, akutnim infarktom miokarda (AIM) ili moždanim udarom (MU). Dodatno, neki od nezavisnih čimbenika rizika za VTE (antifosfolipidna antitijela i hiperhomocisteinemija), ujedno su i dokazani čimbenici rizika za arterijsku trombozu (5, 6). Jedan od važnih stečenih čimbenika rizika za arterijsku trombozu je i fibrilacija atrijska (FA), koja predstavlja najčešći oblik srčane aritmije. Od FA boluje više od 6 milijuna Europljana, a procjenjuje se da će se taj broj udvostručiti tijekom sljedećih 50 godina (7). Prevalencija FA iznosi oko 1 do 2 % u općoj populaciji te značajno raste s porastom životne dobi, pa je tako pojavnost 0,7 % u dobnoj skupini od 55 do 59 godina, te čak 17,8 % u dobi od 85 i više godina (8). Budući da je jedna od najtežih komplikacija FA upravo MU, liječenje FA je, uz lijekove za kontrolu srčanog ritma i frekvencije (antiaritmici, elektrokardi-overzija), usmjereno i na prevenciju MU primjenom antikoagulacijske terapije (9).

Antikoagulacijski lijekovi

Antikoagulacijski lijekovi koji se već desetljećima primjenjuju u prevenciji i liječenju tromboembolijskih stanja su lijekovi iz skupine antagonista vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA) te heparini (nefrakcionirani i niskomolekularni heparin).

Antagonisti vitamina K

VKA su lijekovi koji svoj antikoagulacijski učinak ostvaruju inhibicijom poslijetranslacijske γ -karboksilacije glutaminske kiseline u strukturi faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (FII, FVII, FIX i FX) i na taj način sprječavaju redukciju vitamina K neophodnog za koagulacijsku aktivnost navedenih faktora zgrušavanja (10). Glavni predstavnik ove skupine lijekova je varfarin

(*Martefarin, Marivarin, Pelentan, Coumadin*), derivat kumarina, koji je u kliničkoj primjeni od 1954. i do danas je ostao najčešće primjenjivan antikoagulacijski lijek (11, 12). Poluživot varfarina u cirkulaciji iznosi 30 – 40 sati, a vrijeme potrebno za postizanje potpunog terapijskog učinka iznosi 3 do 5 dana zbog različitog poluvremena života pojedinih faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K u cirkulaciji (6 sati za FVII do čak 60 sati za FII). Iako je djelotvornost VKA u prevenciji i liječenju tromboze neosporna, čitav je niz čimbenika koji utječu na uspješnost liječenja i pojavnost neželjenih učinaka liječenja među kojima je od najvećeg kliničkog značenja krvarenje (13). Važan čimbenik u djelovanju VKA su brojne interakcije s hranom (zeleno lisnato povrće kao bogat izvor vitamina K) i istodobna primjena brojnih drugih lijekova (antibiotici, nesteroidni antiupalni lijekovi, analgetici, antiaritmici, antimikotici, antilipemici i drugi) (11, 14). Liječenje varfarinom pokazuje i značajnu interindividualnu varijabilnost koja je dijelom uzrokovana i genetskim polimorfizmom gena za enzim *CYP2C9* koji sudjeluje u metabolizmu varfarina i ciljnog enzima za varfarin tj. podjedinice 1 vitamin K ovisne epoksid reduktaze (engl. *vitamin K epoxide reductase complex 1*, VKORC1) (15–17). VKA imaju usku terapijsku širinu, što, uz navedene čimbenike koji utječu na učinkovitost liječenja, za posljedicu ima i potrebu za učestalim i redovitim laboratorijskim praćenjem terapije pomoću pretrage protrombinsko vrijeme (PV), izražene kao internacionalni normalizirajući omjer (engl. *international normalized ratio*, INR) (18). U bolesnika s krvarenjem kao posljedicom neželjenog učinka VKA te u kliničkim stanjima koja zahtijevaju neutralizaciju učinka VKA (operativni zahvat ili predoziranje lijekom), kao specifičan antidot primjenjuje se vitamin K (19).

Heparini

Za razliku od lijekova iz skupine VKA, koji se primjenjuju isključivo peroralno, heparin je antikoagulacijski lijek koji se može primijeniti isključivo parenteralno zbog aktivnosti enzima heparinaze u probavnom sustavu (slina), a svoj antikoagulacijski učinak ostvaruje prethodnim vezanjem na fiziološki inhibitor zgrušavanja AT, nakon čega nastali kompleks heparina i AT dovodi do inaktivacije aktiviranih faktora zgrušavanja FIIa, FXa, FXIa, FIXa i FXIIa (20). Nefrakcionirani heparin (engl. *unfractionated heparin*, UFH) za razliku od niskomolekularnog heparina (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH) ima malu bioraspoloživost, nepredvidiva farmakodinamička i farmakokinetička svojstva te usku terapijsku širinu, pa kao i VKA, zahtijeva redovito laboratorijsko praćenje određivanjem aktivnog parcijalnog trombloplastinskog vremena (APTV). Suprotno, LMWH, koji se dobiva kemijskom ili enzimskom

razgradnjom UFH-a, zbog značajno veće bioraspoloživosti, predvidivog odgovora na terapiju i rjeđih neželjenih učinaka liječenja (npr. heparinom inducirana trombocitopenija ili HIT), ne zahtijeva učestalo laboratorijsko praćenje, već je ono potrebno samo u određenim kliničkim stanjima i populacijama bolesnika (bolesnici s bolešću bubrega, neadekvatnim odgovorom na liječenje, u dječjoj populaciji i kod osoba s iznimnim varijacijama u tjelesnoj težini tj. kod pretilih i izuzetno mršavih osoba i trudnica). Za praćenje terapije LMWH-om koristi se pretraga heparin anti-Xa (21). U zbrinjavanju krvarenja kao posljedice neželjenog učinka heparina te u kliničkim stanjima koja zahtijevaju brzu neutralizaciju učinka heparina (operativni zahvat ili predoziranje lijekom), kao specifičan antidot za heparin primjenjuje se protamin sulfat (22).

Osim navedenih lijekova, u prevenciji i liječenju arterijske tromboze, u čijoj patofiziološkoj osnovi važnu ulogu imaju i trombociti, jedna od široko primjenjivanih dodatnih terapijskih mogućnosti su i tzv. antiagregacijski ili antitrombocitni lijekovi (acetilsalicilna kiselina i inhibitori adenzin-difosfat (ADP) receptora), koji ovisno o mehanizmu djelovanja, selektivno inhibiraju određeni put aktivacije trombocita čime se terapijski postiže smanjena agregabilnost trombocita (23, 24). Ovi se lijekovi, ovisno o težini poremećaja i patofiziološkoj podlozi koriste kao jedini lijekovi ili u kombinaciji s oralnim antikoagulacijskim lijekovima (VKA).

Nepostojanje „idealnog« oralnog antikoagulacijskog lijeka koji bi imao izvrsnu kliničku učinkovitost, ali i sigurnost liječenja bez popratnih neželjenih učinaka, te istodobno sve bolje razumijevanje patofizioloških procesa u tromboembolijskim bolestima, posljednjih su godina rezultirali intenzivnim istraživanjima vezanim uz pronalazak novih oralnih antikoagulacijskih lijekova čije je djelovanje selektivno i ciljano usmjereno na inhibiciju točno određenog dijela sustava zgrušavanja u svrhu postizanja veće kliničke učinkovitosti i sigurnosti u liječenju. Konačan rezultat ovih istraživačkih pothvata bio je uvođenje u kliničku praksu potpuno nove generacije oralnih antikoagulacijskih lijekova neovisnih o vitaminu K, ili tzv. direktnih oralnih antikoagulacijskih lijekova (engl. *direct oral anticoagulants*, DOAC). Ovi lijekovi predstavljaju potpuno novu generaciju lijekova koja se posljednjih nekoliko godina sve više primjenjuje u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti.

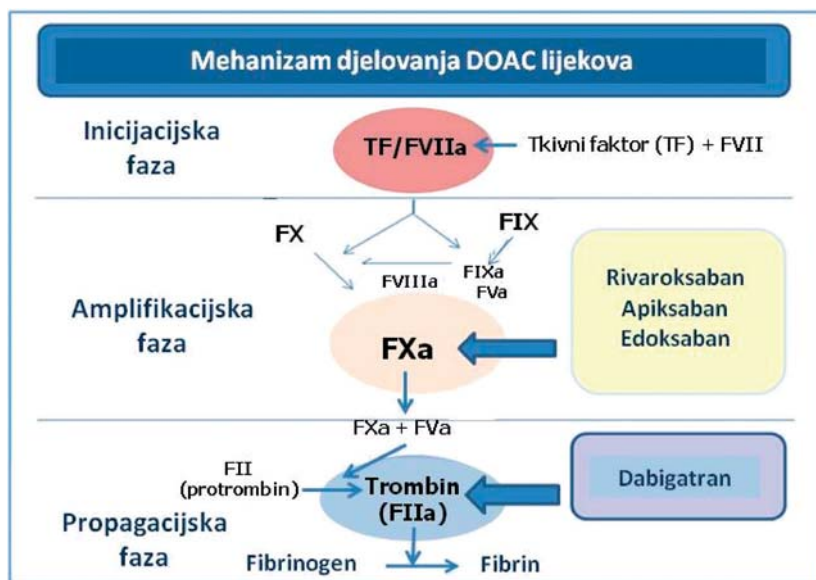
Direktni antikoagulacijski lijekovi

Prema mehanizmu djelovanja, DOAC-i koji su do danas odobreni za primjenu u kliničkoj praksi, dijele se na dvije grupe:

1. izravni inhibitor trombina, dabigatran (zaštićeno ime *Pradaxa*[®]; Boehringer Ingelheim),

2. izravni inhibitori aktiviranog faktora zgrušavanja X (FXa): rivaroksaban (zaštićeno ime *Xarelto*[®]; Bayer), apiksaban (*Eliquis*[®]; Pfizer) i najnoviji, edoksaban (*Lixiana*[®]; Daiichi-Sankyo).

Mehanizam djelovanja DOAC-a prikazan je na slici 1.



Slika 1. Mehanizam djelovanja direktnih oralnih antikoagulacijskih lijekova

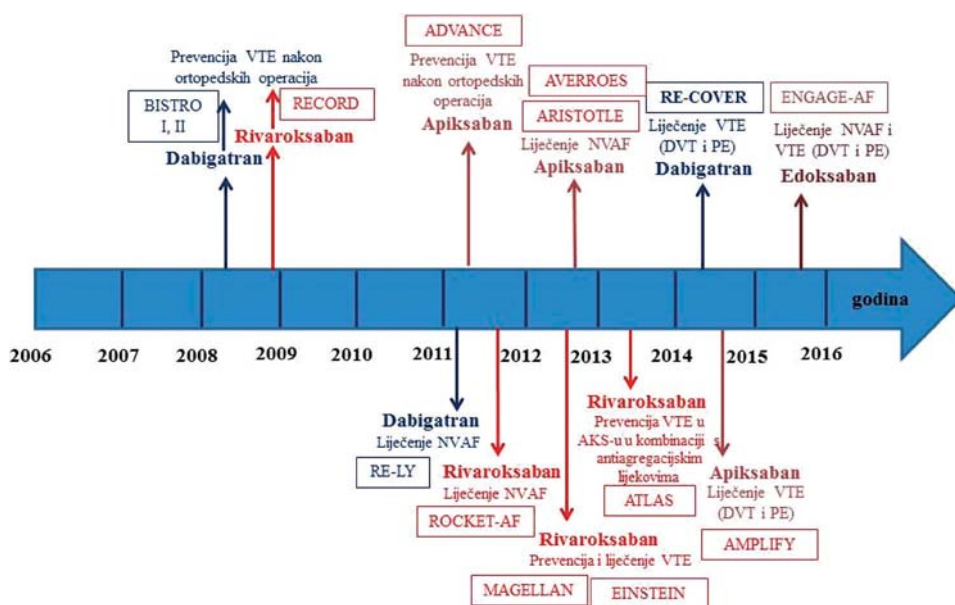
Primjena DOAC-a za sada je ograničena na odrasle bolesnike u definiranim kliničkim indikacijama za koje su ovi lijekovi odobreni. U određenim populacijama bolesnika, kao što su trudnice i pedijatrijska populacija, te u kliničkim stanjima koja uključuju prevenciju i liječenje VTE u malignim i autoimunim bolestima, potencijalna primjena DOAC-a je još uvijek u fazi kliničkih ispitivanja (25–29).

Ovi su lijekovi u većini europskih zemalja i u Republici Hrvatskoj odobreni za sljedeće kliničke indikacije:

- prevencija VTE u odraslih osoba nakon elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena,
- prevencija i liječenje VTE
- prevencija ponavljajuće VTE
- prevencija MU i sistemske embolije (SE) u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (engl. *nonvalvular atrial fibrillation*, NVAf) ili FA koja se javlja u odsutnosti bolesti ili reparacije mitralnog zalistka, mehaničke ili

bioprostetičke valvule na mitralnom ušću, a koji imaju jedan ili više rizičnih čimbenika kao što je prethodna epizoda MU, visoki krvni tlak, dijabetes, zatajenje srca ili životna dob iznad 75 godina (30–33).

Uvođenje svakog pojedinog DOAC-a u kliničku primjenu za pojedine navedene kliničke indikacije temeljeno je na opsežnim kliničkim studijama u kojima je ispitivana učinkovitost i sigurnost njihove primjene u usporedbi s postojećim antikoagulacijskim lijekovima, VKA i heparinima (34–42). Vremenski slijed uvođenja pojedinih DOAC-a za određene kliničke indikacije prikazan je na slici 2.



Slika 2. Vremenski slijed uvođenja pojedinih DOAC lijekova u kliničku primjenu BISTRO I i II, RE-LY, RECORD, ADVANCE, ARISTOTLE, AVERROES, MAGELLAN, ATLAS, RE-COVER, EINSTEIN, ROCKET-AF, ENGAGE-AF, AMPLIFY su akronimi kliničkih studija za pojedine DOAC-e (vidjeti literaturne navode 34 do 42), VTE; venska tromboembolija, DVT; duboka venska tromboza, PE; plućna embolija, NVAF; nevalvularna fibrilacija atrijsa, AKS; akutni koronarni sindrom

Dabigatran

Dabigatran je prvi DOAC uveden u kliničku praksu. Europska medicinska agencija (engl. *European Medicines Agency*, EMA) odobrila je primjenu novog lijeka 2008. za prevenciju VTE nakon ortopedskih operacija koljena i kuka, 2011. za liječenje FA, a 2014. godine za liječenje DVT i nekomplikirane PE (slika 2.). Lijek se primjenjuje u obliku dabigatran eteksilata, prolijeka koji

se nakon peroralne primjene hidrolizira esterazama u crijevima, jetri i plazmi u dabigatran koji kao aktivna komponenta ostvaruje antikoagulantni učinak djelujući kao kompetitivni direktni inhibitor trombina, čime je spriječena pretvorba fibrinogena u fibrin. Osim slobodnog trombina, dabigatran inhibira i trombin vezan na fibrin, kao i agregaciju trombocita induciranu trombinom. Bioraspoloživost dabigatrana iznosi oko 7 % dok se vršna koncentracija u plazmi postiže 2 sata nakon primjene. Najvećim dijelom (oko 80 %) lijek se izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Osnovna farmakološka svojstva pojedinih DOAC-a navedena su u tablici 1.

Tablica 1. Farmakološka svojstva direktnih oralnih antikoagulacijskih lijekova

Lijek	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Mehanizam djelovanja	direktna inhibicija FIIa (trombina)	direktna inhibicija FXa	direktna inhibicija FXa	direktna inhibicija FXa
Prolijek	da	ne	ne	ne
Doziranje	fiksno, jednom ili dva puta dnevno	fiksno, jednom ili dva puta dnevno	fiksno, dva puta dnevno	fiksno, jednom dnevno
Bioraspoloživost (%)	7	80	50	60
Poluvrijeme eliminacije (sati)	12–14*	6–9*	12	8–10
Vrijeme vršne koncentracije (sati)	1–3	2–4	1–3	1–2
Eliminacija lijeka (%)				
bubregom	80	33	25	35
fecesom	20	67	75	65
Vežanje na proteine plazme (%)	35	90	87	60
Uzimanje s hranom	ne	da**	ne	ne

*u starijih osoba (>70 god.) vrijeme eliminacije može biti produženo i do 13 sati za rivaroksaban i do 24 sata za dabigatran

** uzimanje lijeka u dozi od 15 i 20 mg uz obrok poboljšava apsorpciju lijeka

Za razliku od VKA, dabigatran se ne metabolizira putem citokroma P450, ali na raspoloživost lijeka, odnosno koncentraciju u cirkulaciji, djeluju lijekovi koji su induktori ili inhibitori P-glikoproteinskog transportera (P-gp) prisutnog u crijevima i bubregu (30, 43). Klinički značajne interakcije pojedinih

DOAC-a s drugim lijekovima prikazane su u tablici 2. Tako, istodobna primjena snažnih inhibitora P-gp može značajno povećati koncentraciju dabigatrana u plazmi, jer smanjuje njegovu reapsorpciju u gastrointestinalnom traktu. Suprotno, lijekovi koji su snažni induktori P-gp smanjuju koncentraciju dabigatrana

Tablica 2. Klinički značajne interakcije direktnih oralnih antikoagulacijskih lijekova s drugim lijekovima koji se metaboliziraju istim metaboličkim putevima: CYP3A4 enzimom i P-gp transporterom

Lijek	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
CYP3A4 inhibitori	----	antimikotici: ketokonazol itakonazol vorikonazol i posakonazol inhibitori HIV proteaza: ritonavir klaritromicin konivaptan	antimikotici: ketokonazol itakonazol vorikonazol i posakonazol inhibitori HIV proteaza: ritonavir klaritromicin	-----
CYP3A4 induktori	----	rifampicin fenitoin karbamazepin fenobarbital gospina trava midazolam atorvastatin	rifampicin fenitoin karbamazepin fenobarbital gospina trava	-----
P-glikoprotein inhibitori	kinidin ketokonazol verapamil amiodaron itakonazol dronedaron klaritromicin tikagrelor ciklosporin takrolimus	antimikotici: ketokonazol, itakonazol vorikonazol i posakonazol konivaptan inhibitori HIV proteaza: ritonavir	antimikotici: ketokonazol itakonazol vorikonazol i posakonazol inhibitori HIV proteaza: ritonavir	ciklosporin eritromicin dronedatron ketokonazol kinidin verapamil amiodaron
P-glikoprotein induktori	rifampicin karbamazepin fenitoin gospina trava*	rifampicin atorvastatin digoksin	rifampicin fenitoin karbamazepin fenobarbital gospina trava	rifampicin fenitoin karbamazepin fenobarbital gospina trava

*gospina trava; *Hypericum perforatum*

u plazmi jer povećavaju njegovu reapsorpciju (30, 44). Primjena lijeka je kontraindicirana kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom te se ne smije primjenjivati kod bolesnika koji uzimaju druge antikoagulacijske lijekove (VKA, heparini, direktni inhibitori FXa).

Direktni inhibitori FXa

Drugu skupinu DOAC-a čine direktni inhibitori FXa, koji antikoagulacijski učinak ostvaruju kao selektivni i reverzibilni inhibitori FXa. Do danas su u kliničku primjenu uvedena tri lijeka iz ove skupine: rivaroksaban, apiksaban i endoksaban.

Prvi odobreni lijek iz ove skupine bio je rivaroksaban, čiju je primjenu EMA odobrila 2008. za prevenciju VTE nakon ortopedskih operacija, za prevenciju NVAF i liječenje DVT 2011., za liječenje PE 2012. te za trombotičku profilaksu u akutnom koronarnom sindromu u kombinaciji s antiagregacijskim lijekovima 2013. godine (slika 2.).

Lijek apiksaban je za pojedine kliničke indikacije odobren od 2011. do 2014. godine, a najnoviji lijek, edoksaban odobren je 2015. za trombotičku profilaksu u NVAF i liječenje DVT i PE (slika 2.). Lijekovi iz ove skupine imaju visoku biološku raspoloživost i podjednaka vremena vršnih koncentracija u cirkulaciji (tablica 1.). Primjenjuju se u fiksnim dozama, a imaju i kratko vrijeme poluživota u cirkulaciji (8–15 sati), zbog čega ostvaruju brži početak kao i prestanak djelovanja u usporedbi s VKA. Za razliku od dabigatrana, neki od lijekova iz ove skupine metaboliziraju se putem jetrenog enzima CYP3A4 (rivaroksaban i apiksaban), pa se njihova upotreba ne preporuča u bolesnika koji uzimaju inhibitore ili induktore CYP3A4 (31, 32, 45), kako je prikazano u tablici 2. Naime, lijekovi koji su snažni induktori CYP3A4 enzima mogu rezultirati značajnim smanjenjem koncentracije ovih lijekova u plazmi dok snažni inhibitori CYP3A4 enzima povećavaju koncentraciju ovih lijekova u cirkulaciji. Na koncentraciju rivaroksabana i apiksabana u cirkulaciji mogu značajno utjecati i lijekovi koji su inhibitori ili induktori P-gp transportera (tablica.). Suprotno, lijek edoksaban se tek neznatno metabolizira enzimima sustava citokroma P450, ali je supstrat P-gp transportera, pa istodobna primjena P-gp inhibitora povećava koncentraciju edoksabana, dok P-gp induktori mogu smanjiti koncentraciju edoksabana u plazmi (33, 46). Primjena pojedinih direktnih inhibitora FXa kontraindicirana je u bolesnika s popratnom bolešću jetre, u bolesnika s klinički značajnim rizikom od krvarenja te u bolesnika liječenih nekim drugim antikoagulantnim lijekom (VKA, heparini, dabigatran).

Neželjeni učinci liječenja DOAC lijekovima

Klinički najvažniji neželjeni učinak svih antikoagulacijskih lijekova, pa tako i DOAC-a jest krvarenje. Zbrinjavanje bolesnika s krvarenjem kao nuspojavom liječenja DOAC-ima ovisi o težini i obimu krvarenja, te uključuje trenutno ukidanje lijeka u najblažim slučajevima, dok je u težim slučajevima krvarenja potrebno primijeniti specifične mjere koje imaju za cilj brzo zaustavljanje krvarenja, a uključuju primjenu odgovarajućih krvnih pripravaka kao što su koncentracije čimbenika protrombinskog kompleksa (PCC), rekombinantni aktivirani faktor zgrušavanja VII (rFVIIa) (47). Usporedo s uvođenjem DOAC-a u kliničku praksu, istraživanja su bila usmjerena i na pronalaženje lijekova koji djeluju kao specifični antidoti za pojedinu skupinu ovih lijekova, a čija primjena omogućuje najbrže moguće i najdjelotvornije poništavanje antikoagulacijskog učinka lijeka u vitalno ugroženih bolesnika s opsežnim krvarenjem (48). Za dabigatran je dostupan specifični antidot idarucizumab (*Praxbind*), fragment humanog monoklonskog antitijela koji se specifično i s vrlo velikim afinitetom veže na dabigatran i njegove metabolite te na taj način neutralizira antikoagulacijsko djelovanje lijeka. Ovaj antidot ne ulazi u interakciju s drugim lijekovima ili krvnim pripravcima, učinkovit je već nekoliko minuta od intravenske primjene i učinak mu traje dulje od 24 sata, te se primjenjuje u hitnim stanjima kod vitalno ugroženih bolesnika liječenih dabigatranom s opsežnim krvarenjem (49, 50).

Za lijekove iz skupine inhibitora FXa nedavno je odobren specifični antidot *andexanet alpha*, rekombinirani humani analog FXa, koji učinak ostvaruje na način da se natječe s FXa za lijek (51–53). Drugi potencijalni specifičan antidot, *ciraparantag*, još je uvijek u fazi kliničkih ispitivanja, a predstavlja malu sintetsku molekulu koja se veže za direktne inhibitore trombina, inhibitore FXa i heparine (UFH i LMWH), što znači da nije specifičan za lijekove iz skupine inhibitora FXa, već djeluje i na ostale antikoagulacijske lijekove uz izuzetak VKA.

Osim krvarenja kao klinički najvažnijeg neželjenog učinka liječenja, DOAC-i mogu uzrokovati i druge, neovisne o dozi i znatno učestalije nuspojave, kao što su anemija, glavobolja, omaglica, hipotenzija, bolovi u gastrointestinalnom traktu te povišene aktivnosti jetrenih enzima.

Laboratorijsko praćenje DOAC-a

Za razliku od starijih antikoagulacijskih lijekova, kao što su VKA ili nefrakcionirani heparin, DOAC-i se primjenjuju u fiksnoj dozi. Ovi lijekovi imaju brži početak i prestanak djelovanja u odnosu na VKA, ne interferiraju značajno s hranom, a manje su učestale i interakcije s drugim lijekovima. Zbog

navedenih prednosti, liječenje DOAC-ima u pravilu ne zahtijeva učestalo ili redovito laboratorijsko praćenje u svrhu procjene njihova antikoagulacijskog učinka. Međutim, unatoč navedenim prednostima DOAC-a u odnosu na VKA te činjenici da se njihovo doziranje ne temelji na rezultatima laboratorijskih pretraga, usporedo s uvođenjem ovih lijekova u kliničku praksu, rezultati prvih kliničkih iskustava ujedno i pobijaju činjenicu da njihova primjena u potpunosti isključuje i potrebu za laboratorijskom dijagnostikom (54, 55). Tako se u stručnoj i znanstvenoj literaturi posljednjih godina vode sve češće rasprave o potencijalnim kliničkim stanjima u kojima je poželjno i/ili potrebno odrediti koncentraciju lijeka, uključujući bolesnike s krvarenjem, prije invazivnih operativnih zahvata ili dijagnostičkih postupaka, pri sumnji na neadekvatnu (premalu ili prekomjernu) dozu lijeka, u bolesnika s komorbiditetima kao što su bolest jetre i/ili bubrega (56–58). Stoga uvođenje DOAC-a ujedno predstavlja i značajan izazov za laboratorije specijalizirane za ispitivanje poremećaja hemostaze. Naime, primjena DOAC-a ima značajan utjecaj na rezultate općih koagulacijskih pretraga: PV, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) i trombinsko vrijeme (TV). Iako su ove pretrage relativno jeftine, brze i dostupne za izvedbu tijekom 24 sata, značajne razlike u osjetljivosti pojedinih reagensa, kao i ovisnost utjecaja s obzirom na vrijeme uzorkovanja u odnosu na zadnju dozu, čine ove probirne koagulacijske pretrage nestandardiziranim za DOAC-e i stoga neprikladnim za procjenu njihova antikoagulacijskog učinka (59). Stoga je jedina potencijalna primjena navedenih probirnih koagulacijskih pretraga (PV, APTV, TV) u bolesnika na DOAC-ima isključivo orijentacijska ili kvalitativna procjena doziranosti lijekom u hitnim stanjima vitalno ugroženih bolesnika. Drugim riječima, u pojedinim kliničkim slučajevima je temeljem rezultata navedenih probirnih koagulacijskih pretraga moguće isključiti prisutnost lijeka u cirkulaciji, ali nije moguće pouzdano procijeniti učinkovitost liječenja. Među probirnim koagulacijskim pretragama, PV je pretraga veće osjetljivosti za lijekove iz skupine direktnih inhibitora FXa, dok lijek dabigatran kao direktni inhibitor trombina ima veći utjecaj na rezultate pretraga APTV i TV (59). Pretraga TV izrazito je osjetljiva na niske koncentracije dabigatrana, pa uredan nalaz TV-a isključuje prisutnost mjerljive koncentracije dabigatrana u cirkulaciji (59).

Zbog nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti navedenih probirnih koagulacijskih pretraga (PV, APTV, TV) za DOAC lijekove, neposredno nakon njihova uvođenja u kliničku praksu, istraživanja su istodobno bila usmjerena i na pronalaženje specifičnih kvantitativnih metoda kojima je moguće odrediti koncentraciju pojedinog lijeka. Zlatni standard za određivanje koncentracije DOAC-a je tekućinska kromatografija i spektrometrija masa (engl. *liquid*

chromatography/mass spectrometry, LC-MS/MS), ali je ova metoda zbog svoje tehničke zahtjevnosti i nedostupnosti u većini laboratorija neprimjenjiva u svakodnevnoj praksi i izvan područja istraživanja (59). Razvoj kvantitativnih metoda za određivanje koncentracije DOAK lijekova stoga se odvijao u smjeru specifičnih metoda primjenjivih na automatiziranim analitičkim sustavima (koagulometrima), kojima su opremljeni specijalizirani laboratoriji za ispitivanje poremećaja hemostaze.

Za određivanje koncentracije dabigatrana prva kvantitativna metoda bila je određivanje pretrage poznate kao razrijeđeno TV (engl. *diluted thrombin time* dTV), a koja se temelji na koagulometrijskom načelu mjerenja i modifikaciji pretrage određivanja standardne pretrage TV uz razrjeđivanje i kalibraciju kalibracijskim plazmama koje sadrže lijek dabigatran. Novija kvantitativna koagulometrijska metoda za određivanje koncentracije dabigatrana bila je ekarinsko vrijeme zgrušavanja (engl. *ecarin clotting time*, ECT). Najnovije metode za kvantitativno određivanje koncentracije dabigatrana temelje se na kromogenom načelu uz primjenu peptidnih supstrata, a uključuju metodu kromogenog ekarinskog testa (engl. *chromogenic ecarin assay*, ECA) te kromogeni anti-IIa test (engl. *chromogenic anti-IIa assay*, C-FIIa) (59, 60).

Za kvantitativno određivanje koncentracije direktnih inhibitora FXa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) dostupne su isključivo kromogene metode uz primjenu peptidnih susprata i kalibracijskih plazmi koje sadrže različite i poznate koncentracije onog lijeka čija se koncentracija određuje. Opisana metoda, neovisno o proizvođaču, naziva se anti-Xa pretraga, pri čemu je načelo određivanja istovjetno za sve lijekove iz skupine direktnih inhibitora FXa, a koncentracija svakog pojedinog lijeka određuje se na temelju odgovarajuće kalibracijske krivulje s kalibracijskim plazmama za pojedini lijek (56, 59, 61).

Opisane kvantitativne metode određivanja koncentracije DOAC-a još su uvijek u fazi implementacije i njihova je primjena trenutno najvećim dijelom ograničena na područje istraživačke djelatnosti. Međutim, s obzirom na trajan i kontinuiran porast broja bolesnika koji se liječe DOAC-ima, važnost implementacije kvantitativnih metoda određivanja koncentracije ovih lijekova u specijalizirane laboratorije za ispitivanje poremećaja hemostaze neupitna je, u prvom redu kao pomoć u donošenju kliničkih odluka u patofiziološkim stanjima u kojima je potrebno odrediti koncentraciju određenog DOAC-a (56, 59).

Od osobite je važnosti naglasiti da primjena DOAC-a također ima značajan utjecaj i na rezultate pojedinih specijalističkih koagulacijskih pretraga, među kojima je ključno naglasiti pretrage u laboratorijskoj dijagnostici trombofilija,

koje se u svrhu utvrđivanja nasljednih i/ili stečenih čimbenika rizika za trombofiliju ciljano određuju u bolesnika s tromboembolijskim bolestima (59).

SAŽETAK

Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi (engl. *direct oral anticoagulants*, DOAC) se u proteklom desetljeću sve više primjenjuju u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti. Prema mehanizmu djelovanja, dijele se u dvije skupine: 1. izravni inhibitor trombina ili aktiviranog faktora zgrušavanja II (FIIa) koji uključuje lijek dabigatran (*Pradaxa*[®], Boehringer Ingelheim) i 2. izravni inhibitori aktiviranog faktora zgrušavanja X (FXa) koji uključuju rivaroksaban (*Xarelto*[®], Bayer), apiksaban (*Eliquis*[®], Pfizer) i edoksaban (*Lixiana*[®], Daiichi-Sankyo). Trenutno, sva četiri lijeka odobrena su za prevenciju venske tromboembolije (VTE) u bolesnika podvrgnutih ortopedskom zahvatu ugradnje endoproteze koljena ili kuka, za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAF) te za prevenciju i liječenje VTE uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i nekomplimiranu plućnu emboliju (PE). Ovi lijekovi imaju brz početak i prestanak djelovanja, predvidiva farmakokinetička i farmakodinamička svojstva, jednaku ili bolju učinkovitost i sigurnost za bolesnika u usporedbi s antagonistima vitamina K (VKA) koji se već desetljećima koriste kao jedini dostupni oralni antikoagulansi. Za razliku od VKA-a, DOAC-i se primjenjuju u fiksnoj dozi pa ne zahtijevaju rutinsko laboratorijsko praćenje koagulacijskim pretragama. No, unatoč njihovim prednostima u usporedbi s VKA, i pri primjeni DOAC-a povećani rizik krvarenja najvažniji je neželjeni učinak liječenja. Iako je općenito prihvaćena činjenica da klinička primjena DOAC-a ne zahtijeva učestalu laboratorijsku kontrolu jer se doziranje lijeka ne temelji na rezultatima laboratorijskih pretraga, rezultati prvih kliničkih iskustava ipak osporavaju činjenicu da primjena ovih lijekova potpuno isključuje potrebu za laboratorijskom dijagnostikom. Sve veće kliničko iskustvo primjene ovih lijekova tijekom proteklih nekoliko godina upućuje na to da postoje određena klinička stanja i populacije bolesnika kod kojih je potrebno laboratorijsko praćenje DOAC-a, uključujući krvarenje i tromboembolijske događaje, invazivne dijagnostičke postupke ili operativne zahvate, značajne varijacije u tjelesnoj težini, te sumnju na nepridržavanje uzimanja lijeka ili predoziranje lijekom. Liječenje bolesnika DOAC-ima ima značajan utjecaj na rezultate probirnih koagulacijskih pretraga, tj. protrombinskog vremena (PV), aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) i trombinskog vremena (TV). Međutim, zbog značajnih razlika u osjetljivosti različitih komercijalnih reagensa za navedene probirne koagulacijske pretrage prema određenom DOAC-u, ove pretrage nisu prikladne za

pouzdanu procjenu njihova antikoagulacijskog učinka, već isključivo za orijentacijsku procjenu doziranosti lijekom u hitnim stanjima vitalno ugroženih bolesnika. Među probirnim koagulacijskim pretragama, inhibitori FXa utječu na rezultat pretrage PV, dok dabigatran utječe na rezultate pretraga APTV i TV. Poznavanje utjecaja DOAC-a na rezultate probirnih koagulacijskih pretraga (PV, APTV, TV) preduvjet je ispravnog tumačenja rezultata ovih pretraga. Uvođenjem DOAC-a u kliničku praksu, značajan izazov u laboratorijskoj medicini bio je pronalaženje i uvođenje odgovarajućih laboratorijskih metoda za procjenu njihova antikoagulacijskog učinka. Stoga su, istodobno s prvim kliničkim iskustvima u primjeni DOAC-a, istraživanja bila usmjerena i na razvoj specifičnih metoda koje omogućuju kvantitativno određivanje koncentracije ovih lijekova. Za kvantitativno određivanje koncentracije pojedinih DOAC-a u plazmi osmišljene su koagulometrijske i kromogene metode. Koncentraciju dabigatrana moguće je odrediti koagulometrijskim metodama (razrijeđeno TV i ekarinsko vrijeme zgrušavanja) kao i novijim kromogenim metodama (kromogeni ekarinski test i anti-IIa test), dok kvantitativne metode određivanja koncentracije izravnih inhibitora FXa uključuju isključivo kromogenu metodu anti-Xa uz kalibraciju odgovarajućim lijekom. Ove su metode do sada primijenjivane isključivo u istraživanjima vezanim uz primjenu DOAC-a, te tek posljednjih godina postaju dostupne i kao komercijalne metode, pa je njihova primjena u specijaliziranim koagulacijskim laboratorijima za sada još uvijek u samom začetku. Za očekivati je da će primjena navedenih specifičnih kvantitativnih metoda za mjerenje koncentracije DOAC-a biti važna potpora i pomoć pri donošenju kliničkih odluka u određenim kliničkim situacijama. Međutim, s obzirom na još uvijek brojne nepoznanice povezane s primjenom ovih lijekova, slijedi još dug put istraživanja koji bi omogućio da DOAC-i u potpunosti zamjene stare antikoagulanse.

ZAKLJUČAK

Uvođenje DOAC-a u kliničku praksu rezultat je nepostojanja idealnog antikoagulacijskog lijeka i posljedične potrebe za pronalaženjem novih generacija lijekova čije je djelovanje selektivno i ciljano usmjereno na inhibiciju točno određenog dijela sustava zgrušavanja u svrhu postizanja veće kliničke učinkovitosti i sigurnosti u liječenju tromboembolijskih bolesti. U usporedbi sa starijim antikoagulacijskim lijekovima, u prvom redu VKA, DOAC-i se primjenjuju u fiksnoj dozi i ne zahtijevaju redovito laboratorijsko praćenje, a klinička ispitivanja pokazuju njihovu jednaku kliničku djelotvornost uz istodobno podjednaku ili manju učestalost neželjenih učinaka liječenja, prvenstveno

krvarenja. Unatoč prihvaćenom stajalištu da primjena DOAC-a ne zahtijeva redovito laboratorijsko praćenje, dosadašnja klinička iskustva upućuju da je u određenim kliničkim stanjima i populacijama bolesnika potrebno odrediti njihovu koncentraciju, bilo u svrhu procjene antikoagulacijskog učinka ili zbog donošenja kliničkih odluka u vitalno ugroženih bolesnika. Stoga su istodobno s uvođenjem DOAC-a u kliničku praksu, osmišljene i kvantitativne metode određivanja koncentracije ovih lijekova na automatiziranim koagulometrima u sklopu laboratorija za ispitivanje poremećaja hemostaze. Unatoč trajnom i kontinuiranom porastu primjene DOAC-a, još uvijek postoje brojne nepoznаницe u liječenju ovim lijekovima, uključujući nedovoljno kliničko iskustvo u slučajevima opsežnih krvarenja, suspektnog predoziranja lijekom, potrebom za hitnom kirurškom intervencijom ili invazivnim dijagnostičkim ili terapijskim postupkom u liječenih bolesnika. Također, nisu poznate niti optimalne terapijske koncentracije pojedinog lijeka kao niti potencijalne kritične vrijednosti koje značajno povećavaju rizik krvarenja. Na sva ova pitanja potrebno je dati odgovor u istraživanjima koja slijede. Stoga se može zaključiti da je unatoč trajnom kontinuiranom porastu primjene DOAC-a u kliničkoj praksi, potreban još dug put istraživanja koji bi omogućio da ovi lijekovi u potpunosti zamijene stare antikoagulacijske lijekove.

Direct oral anticoagulants

I. Vuga, S. Šupraha Goreta, S. Margetić

Abstract

Direct oral anticoagulants (DOACs) are drugs that have been increasingly used for the prevention and treatment of thromboembolic diseases in the past decade. According to the mechanism of action, they are divided into two groups: 1. direct inhibitor of thrombin or activated coagulation factor II (FIIa) that includes dabigatran (*Pradaxa*[®], Boehringer Ingelheim) and 2. direct inhibitors of activated factor X (FXa) that include rivaroxaban (*Xarelto*[®], Bayer), apixaban (*Eliquis*[®], Pfizer) and edoxaban (*Lixiana*[®], Daiichi-Sankyo). At present, all four drugs are licensed for the prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing orthopedic knee or hip replacement surgery, for prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) and for prevention and treatment of VTE including deep vein thrombosis (DVT) and noncomplicated pulmonary embolism (PE). These drugs have rapid onset and offset of action, more predictable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, equal or superior efficacy and improved

safety for the patient compared to the vitamin K antagonists (VKAs) that have been used for decades as the only available oral anticoagulants. In contrast to VKAs, DOACs are administered in a fixed dose and no routine coagulation monitoring is required for these drugs. However, despite of their advantages compared to VKAs, DOACs also have an increased risk of bleeding as the most important side effect of treatment. Although it is generally accepted view that clinical application of DOACs does not require frequent laboratory control because the medication dosage is not based on the results of laboratory tests, the results of first clinical experiences also dispute the fact that the treatment with DOACs completely excludes the need for laboratory diagnostics. The growing clinical experience with these drugs during several years strongly suggests that there are special clinical circumstances and patient populations in which laboratory measurement of DOACs should be performed, including bleeding or thromboembolic events, invasive diagnostic procedures or surgery, extremes of body weight and suspected non-compliance or overdose. Treatment of patients with DOACs has a significant impact on the results of commonly used screening coagulation assays i.e., prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT). However, due to significant differences in the sensitivity of individual commercial reagents for these screening coagulation tests in relation to a particular DOAC drug, these assays are not appropriate for reliable assessment of their anticoagulant effect, but rather exclusively for rough estimation of the drug dosage in emergency situations of the life-threatening patients. Among screening coagulation assays, the result of PT test is influenced by FXa inhibitors, while dabigatran affects the results of APTT and TT assays. Knowing the impact of DOACs on the results of screening coagulation assays (PT, APTT, TT) is a precondition for the correct interpretation of the test results. With the introduction of DOACs in clinical practice, the major challenge in the field of laboratory medicine was to find and introduce appropriate methods for assessment of anticoagulant effects of these medications. Thus, simultaneously with the first clinical experiences in application of DOACs, research has also been focused on the development of specific coagulation methods that allow quantitative determination of concentration of these drugs. Coagulometric and chromogenic methods have been designed as quantitative methods for measuring the concentration of individual DOACs in plasma. Dabigatran concentrations can be determined by coagulometric methods (diluted TT and ecarin clotting time assays) as well as with the newer chromogenic methods (chromogenic ecarin assay and anti-IIa assay), whereas quantitative methods for determination the concentration of direct FXa inhibitors include exclusively chromogenic anti-Xa method using

calibration with appropriate drug. These quantitative methods have been so far applied in research related to DOACs exclusively, but they only are becoming commercially available, and their implementation in specialized coagulation laboratories for now is still at the very beginning. It is expected that the application of specific quantitative methods for measuring the concentration of DOACs will be a great support and help in making clinical decisions in certain clinical situations. However, because many unknowns associated with the use of these drugs are still present, it is a long journey of research to enable DOACs to completely replace the old anticoagulants.

Literatura – References

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:3–14.
2. Kralj V, Hrabak-Žerjavić V, Brkić I. Javnozdravstveni značaj kardiovaskularnih bolesti u Hrvatskoj. *Liječn Vjesn*. 2007; 2007; 129(suppl.1):45.
3. Margetić S, Čaržavec D. Bolesti hemostaze. U: Topić E. i sur., *Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi*, 2. izdanje. Medicinska naklada, 2017; 351–385.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG i sur. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98:756–764.
5. Margetić S. Laboratory investigation of thrombophilia. *J Med Biochem*. 2014; 33:28–46.
6. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8:502–512.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893–2962.
8. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH i sur. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006; 27:949–953.
9. Xu J, Luc JGL, Phan K. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *J Thorac Dis*. 2016; 8:886–900.
10. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palaretti G. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)*. Chest. 2008; 133(suppl6):160–198.
11. Sažetak opisa svojstva lijeka Varfarin, www.halmed.hr/, datum pristupa: 1.3.2018.
12. Gong IY, Schwarz UI, Crown N, Dresser GK, Lazo-Langner A, GuangYong Z i sur. Clinical and Genetic Determinants of Warfarin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics during Treatment Initiation. *PLoS One*. 2011; 6.
13. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2013; 35:312–319.

14. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJM. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol.* 2010; 149:598–605.
15. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol.* 2013; 45: 127–132.
16. Božina N. Farmakogenetika varfarina u kliničkoj praksi. *Biochem Med.* 2010; 20:33–44.
17. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives. *Thromb Res.* 2007; 120:1–10.
18. Biedermann JS, van den Besselaar AMPH, de MaatMPM, Leebeek FWG, Kruijff MJHA. Monitoring of treatment with vitamin K antagonists: recombinant thromboplastins are more sensitive to factor VII than tissue-extract thromboplastins. *J Thromb Haemost* 2017; 15:500–506.
19. Douketis JD, Spyropoulos AC. Vitamin K to reverse the anticoagulant effect of vitamin K antagonists: can you teach an old dog new tricks? *J Thromb Haemost.* 2010; 8:496–498.
20. Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: past, present, and future. *Pharmaceuticals.* 2016; 9:38.
21. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006; 133: 19–34.
22. Pai M, Crowther MA. Neutralization of heparin activity. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 207:265–277.
23. Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J.* 2008; 10(Suppl A):A28–A34.
24. Orme R, Judge HM, Storey RF. Monitoring antiplatelet therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43:311–319.
25. Fareed J. New oral anticoagulants. London: Future Medicine Ltd. 2012; 3–32, 119–127.
26. Rojas-Hernandez CM. The role of direct oral anticoagulants in cancer-related venous thromboembolism: a perspective beyond the guidelines. *Support Care Cancer.* 2018; 26:711–720.
27. Von Vajna E, Alam R, TY So. Current Clinical Trials on the Use of Direct Oral Anticoagulants in the Pediatric Population. *Cardiol Ther.* 2016; 5:19–41.
28. Burn J, Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old? *Open Heart.* 2018; 5: e000712.
29. Ageno W, Douketis J, Engelter ST, Fredenburgh JC, Gouin-Thibault I, Levi M i sur. Oral anticoagulants. Practical manual. Stago, 2017; 22–24.
30. Sažetak opisa svojstva lijeka Pradaxa, www.ema.europa.eu/, datum pristupa: 1.3.2018.
31. Sažetak opisa lijeka Xarelto, www.ema.europa.eu/, datum pristupa: 1.3.2018.
32. Sažetak opisa svojstva lijeka Eliquis, www.ema.europa.eu/, datum pristupa: 1.3.2018.
33. Sažetak opisa lijeka Lixiana, www.ema.europa.eu/, datum pristupa: 10.3.2018.
34. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kalebo P, Stangier J, Nehmiz Gi sur. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate,

- in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1573–1580.
35. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML i sur. BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:103–111.
 36. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M i sur. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010; 376:975–983.
 37. Clinical trials of rivaroxaban TrialResultscenterwww.trialresultscenter.org; <http://www.iqanda-cme.com/assets/pdf/Rivaroxaban%20Trials.pdf>, datum pristupa 18.5.2018.
 38. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M i sur. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 15:981–92.
 39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W i sur. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 8:883–891.
 40. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.
 41. Clinical trials of apixaban TrialResults-centerwww.trialresultscenter.org; <http://www.iqanda-cme.com/assets/pdf/Apixaban%20Trials%20II.pdf>, datum pristupa 18.5.2018.
 42. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL i sur. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369:2093–2104.
 43. Tran H, Joseph J, Young L, McRae S, Curnow J, Nandurkar H, i sur. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Internal Med J.* 2014; 44:525–536.
 44. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:285–295.
 45. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M i sur. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017; 31:193–203.
 46. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52:69–82.
 47. Starčević A, Vukelić-Damijani N, Balen S, Vlahović-Palčevski V. Nuspojave oralnih antikoagulantnih lijekova. *Medicina Fluminensis.* 2015; 51:267–275.
 48. Bernat R. Novi oralni antikoagulansi u kliničkoj praksi–pogled ispod površine. *Kardiologija.* 2016; 8:193–196.
 49. Sažetak opisa lijeka Praxbind, www.ema.europa.eu/, datum pristupa: 12.3.2018.
 50. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA i sur. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373:511–520.

51. Yip SW, Chan YC. Antidotes for patients taking novel oral anti-coagulants. *World J Emerg Med.* 2015; 6:311–312.
52. Milling TJ, Frontera JA. Exploring indications for the use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care* 2017; 23(Suppl 4):S67–S80.
53. Weitz JI. Reversal of direct oral anticoagulants: current status and future directions. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38:40–50.
54. Ten Cate H. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J.* 2013; 11:8.
55. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J, Lippi G. Laboratory monitoring or measurement of direct oral anticoagulants (DOACs): advantages, limitations and future challenges. *Curr Drug Met* 2017; 18: 598 – 608.
56. Tripodi A. The laboratory and the new oral antikoagulants. *Clin Chem.* 2013; 59:353–362.
57. Bloemen S, De Laat M, De Laat B, Hemker HC, Al Dieri R. Will one size of anti-coagulant dosage fit all? *Drug Develop Res.* 2013; 74:406–412.
58. Harenberg J, Marx S, Erdle S, Kremer R. Determination of the anticoagulant effects of new oral anticoagulants: an unmet need. *Expert Rev Hematol.* 2012; 5:107–113.
59. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I i sur. International Council for Standardization in Haematology (ICSH). Recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018; 118:437–450.
60. Amiral J, Dunois C, Amiral C, Seghatchian J. An update on laboratory measurements of dabigatran: smart specific and calibrated dedicated assays for measuring anti-IIa activity in plasma. *Transfus Apher Sci.* 2016; 54:428–437.
61. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br JHaematol.* 2016; 172:315–336.

Napomena:

U Republici Hrvatskoj od 1. travnja 2017. godine do 31. ožujka 2021. godine, provodi se istraživački projekt pod nazivom *Novi oralni antikoagulansi: povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka* (HRZZ-IP-2016-06-8208) čije je izvođenje odobreno i u cijelosti financirano od Hrvatske zaklade za znanost (<http://www.hrzz.hr>).

Primljeno 21. svibnja 2018.