

# Sadašnjost i budućnost lijekova protiv zgrušavanja krvi

---

Orlović, Grgo

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:829544>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Grgo Orlović

# **SADAŠNJOST I BUDUĆNOST LIJEKOVA PROTIV ZGRUŠAVANJA KRVI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren u: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za farmakologiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Krešimir Bašić, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Karmela Zagorac, mag. philol. cro.

Lektor engleskog jezika: Katarina Stojković, mag. educ. philol. angl. et mag. educ. hist.

Rad sadrži: 37 stranica

0 tablica

0 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Prvenstveno bih zahvalio svom mentoru doc. dr. sc. Krešimiru Bašiću na iznimno ugodnoj suradnji, prenesenom znanju, savjetima i odvojenom vremenu.

Također, zahvalio bih svojoj obitelji na nepresušnoj podršci i ljubavi.

Hvala i svim mojim prijateljima i prijateljicama koji su sa mnom prolazili kroz dobre i loše dane tijekom studija.

Naposljetku, želim zahvaliti djedu i baki koji nažalost više nisu među nama. Njima posvećujem ovaj rad.

## SADAŠNJOST I BUDUĆNOST LIJEKOVA PROTIV ZGRUŠAVANJA KRVI

### Sažetak

Lijekovi protiv zgrušavanja krvi koriste se u medicini za prevenciju i liječenje stanja povezanih s nastankom krvnih ugrušaka. Oni nerijetko dovode do komplikacija koje mogu ugroziti pacijentov život. Ovi se lijekovi često upotrebljavaju kod duboke venske tromboze, plućne embolije, fibrilacije atrijske i određenih srčanih poremećaja. Svoju funkciju ostvaruju interferirajući sa mehanizom zgrušavanja krvi, djelujući na inhibiciju nastanka određenih čimbenika ili ometajući njihovo djelovanje. Danas postoje brojni lijekovi koje možemo podijeliti na tri glavne skupine: antiagregacijski, antikoagulacijski i fibrinolitički lijekovi. Primjenjuju se oralno, injekcijski ili intravenski, ovisno o indikaciji. Neki od njih zahtijevaju praćenje razine u krvi, dok drugi, zbog svog predvidivog farmakološkog profila, ne zahtijevaju isto. Najteža nuspojava ovih lijekova je pojava krvarenja, zbog čega su i kontraindicirani kod određenih pacijenata. Određeni pomaci postignuti su novijim lijekovima, no unatoč tome, znanost nastoji pronaći nove kojima bi uz jednostavniju primjenu smanjila štetne učinke ovih lijekova na najmanju moguću mjeru. Uočeno je kod faktora intrinzičnog puta zgrušavanja potencijalno rješenje u vidu interferiranja s faktorima XI i XII. Trenutačno su u tijeku istraživanja ovih faktora koja obećavaju napredak u otkrivanju novih potencijalnih lijekova protiv zgrušavanja krvi.

**Ključne riječi:** lijekovi protiv zgrušavanja krvi; krvarenja; antiagregacijski lijekovi; antikoagulacijski lijekovi; fibrinolitički lijekovi, faktor XI; faktor XII

# THE PRESENT AND THE FUTURE OF ANTICOAGULANT DRUGS

## Summary

Anticoagulants are used in medicine for prevention and treatment of conditions related to the formation of blood clots. Problems that occur with the formation of blood clots often lead to complications that can threaten the patient's life. These drugs are often used for deep vein thrombosis, pulmonary embolism, atrial fibrillation, and certain heart disorders. They function by interfering with the blood clotting mechanism, by inhibiting the formation of certain factors or hindering their action. Nowadays, there are numerous types of drugs that can be divided into three main groups: antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic drugs. They are administered orally, by injection, or intravenously depending on the indication. Some of them require therapeutic drug monitoring, while others do not due to their predictable pharmacological profile. A severe side-effect of these drugs is bleeding, which is why they are contraindicated in certain patients. Despite the notable advances that have been made with the latest drugs, science is yet to find new ones that have simpler application while also reducing the harmful side-effects. Among the factors of the intrinsic coagulation pathway, a potential solution has been observed by interfering with the factors XI and XII. Thus far, there is ongoing research into these promising factors that will allow progress with the development of new potential anticoagulant drugs.

**Key words:** anticoagulant drugs; bleeding; antiplatelet drugs; fibrinolytic drugs, factor XI; factor XII

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 2. ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI .....                         | 3  |
| 2.1. Acetilsalicilna kiselina .....                        | 4  |
| 2.2. Tiklopidin, klopidogrel, prasugrel i tikagrelor ..... | 5  |
| 2.3. Abciksimumab, eptifibatid i tirofiban .....           | 6  |
| 2.4. Dhipiridamol .....                                    | 7  |
| 2.5. Cilostazol.....                                       | 8  |
| 3. ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI .....                        | 10 |
| 3.1. Heparin i niskomolekularni heparini.....              | 11 |
| 3.2. Argatroban.....                                       | 13 |
| 3.3. Bivalirudin i desirudin.....                          | 13 |
| 3.4. Fondaparinux .....                                    | 14 |
| 3.5. Dabigatran eteksilat.....                             | 14 |
| 3.6. Rivaroksaban i apiksaban.....                         | 15 |
| 3.7. Varfarin .....  | 16 |
| 4. FIBRINOLITICI.....                                      | 19 |
| 4.1. Zajednička svojstva fibrinolitičkih lijekova.....     | 20 |
| 4.2. Alteplaza, reteplaza i tenekteplaza .....             | 21 |
| 4.3. Streptokinaza.....                                    | 21 |
| 4.4. Urokinaza .....                                       | 21 |
| 5. ISTRAŽIVANJA NOVIH LIJEKOVA PROTIV ZGRUŠAVANJA .....    | 23 |
| 5.1. Faktor XI .....                                       | 25 |
| 5.2. Faktor XII.....                                       | 26 |
| 6. RASPRAVA .....  | 28 |
| 7. ZAKLJUČAK.....  | 30 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 8. LITERATURA ..... | 32 |
| 9. ŽIVOTOPIS.....   | 36 |



## **Popis skraćenica**

COX - ciklooksigenaza

ADP - adenzin difosfat

GP - glikoprotein

TTP - trombotička trombocitopenična purpura

TIA - tranzitorna ishemijska ataka

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

HIT - heparinom inducirana trombocitopenija

INR – međunarodni normalizirani omjer ( International Normalized Ratio)

IM - ishemija miokarda

NOAK - novi oralni antikoagulansi

HAE - nasljedni angioedem ( Hereditary angioedema)

ASO - antisense oligonukleotidi

## **1. UVOD**

U suvremenoj je medicini nezaobilazan dio edukacije doktora dentalne medicine znanje o lijekovima protiv zgrušavanja (antikoagulansima), njihovim indikacijama, kontraindikacijama, načinu metaboliziranja u tijelu te njihovoj djelotvornosti. Kako današnji stresan i sjedilački način života sve više loše utječe na zdravlje opće populacije, tako dolazimo u susret s bolestima i stanjima koja mogu utjecati na različite poremećaje zgrušavanja. Naposljetku, neka od tih stanja su jatrogeno inducirana. Jedna od glavnih linija obrane pri kontroli zgrušavanja krvi je primjena antikoagulantne terapije. Zbog čega nam znanje o antikoagulansima treba, govori i činjenica da u stomatološkoj ordinaciji od 2000 pacijenata njih čak 150 može imati probleme s krvarenjem. Upravo ovaj podatak ukazuje koliko moramo voditi računa ne samo o kvalitetnoj stomatološkoj anamnezi, nego i o općemedicinskoj te djelovati shodno njoj. Treba uzeti u obzir i da mnogo zahvata i procedura u stomatološkoj ordinaciji uzrokuju krvarenja. (1)

Antikoagulansi su, kao što se da naslutiti iz njihovoga imena, lijekovi kojima se sprječava zgrušavanje krvi. Njihova ciljna mjesta su dijelovi kaskada koje se odvijaju tijekom procesa zgrušavanja. Naime, u našem tijelu postoji stanje hemostaze, odnosno procesa koji nastoji održati krv u tekućem stanju te spriječiti njezin gubitak prilikom ozljeda zgrušavanjem, a da pritom ne uzrokuje začepljenje krvnih žila. Zgrušavanje krvi složen je proces koji se pokreće prilikom traumatizacije krvnih žila gdje dolazi do nagle promjene endotela koji postaje skloniji stvaranju ugruška. Endotel u fiziološkim uvjetima luči prostaciklin koji ometa agregaciju trombocita. Pri traumi dolazi do prekida kontinuiteta endotela i eksponiraju se subendotelni reaktivni proteini kao što su kolagen i von Willebrandov faktor koji potenciraju spajanje i aktivaciju trombocita te dolazi do lučenja vazoaktivnih tvari. Trombociti počinju otpuštati adenosin difosfat, serotonin i tromboksan A<sub>2</sub> koji potiču agregaciju. Aktivacija trombocita dovodi do promjene u konformaciji na njegovoj površini što omogućava vezanje fibrinogena koji veže obližnje trombocite te na taj način pospješuje nastajanje trombocitnog čepa. Paralelno započinje koagulacijska kaskada te nastaju trombin i fibrinski ugrušak koji stabiliziraju trombocitni čep. (2)

Antikoagulantni lijekovi se uglavnom koriste kod različitih poremećaja tromboze kao što su infarkt miokarda, duboka venska tromboza, plućna embolija, ali i kod pacijenata na dijalizi i bolesnika koji boluju od bolesti jetre. (3,4)

Svrha je ovoga rada prikazati kojim sve lijekovima protiv zgrušavanja krvi današnja medicina raspolaže, njihovo djelovanje i interakciju u organizmu te što nam nosi budućnost u ovom području.

## **2. ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI**

Antiagregacijski lijekovi smanjuju nastajanje ugruška bogatog trombocitima ometajući njihovo međusobno povezivanje te smanjujući djelovanje kemijskih signala koji potiču agregaciju istih. Ti inhibitori utječu na ciklooksigenazu-1 (COX-1) ili blokiraju glikoproteinske receptore GPIIb/IIIa ADP na membrani trombocita. Ova skupina lijekova korisna je u terapiji okluzivnih kardiovaskularnih bolesti, vaskularnih transplantata, arterijske prohodnosti te kao dodatak trombinskim inhibitorima ili trombolitičkoj terapiji. (3)

## **2.1. Acetilsalicilna kiselina**

### 2.1.1 Mehanizam djelovanja

Stimulacijom trombocita dolazi do oslobađanja arahidonske kiseline koja se preko COX-1 prvo pretvara u prostaglandin  $H_2$  te zatim metabolizira u tromboksan  $A_2$ . Nakon toga se otpušta u plazmu i potiče agregacijske procese nužne za brzu formaciju čepa. Acetilsalicilna kiselina inhibira sintezu tromboksana  $A_2$  acetiliranjem serinskih ostataka na aktivnoj strani COX-1 pritom ireverzibilno deaktivirajući enzim. To pomiče ravnotežu kemijskih medijatora u korist antiagregacijskog efekta prostaciklina. Inhibicijski učinak aspirina nastupa brzo, a supresivni učinak djeluje tijekom čitavog životnog vijeka trombocita (7 do 10 dana). Acetilsalicilna kiselina je jedini lijek ove vrste koji ima nepovratan učinak. (5,6)

### 2.1.2 Terapijska uporaba

Acetilsalicilna kiselina koristi se u profilaktičkoj terapiji tranzitorne cerebralne ishemije za redukciju incidencije rekurentne ishemije miokarda i redukciju smrtnosti. Dozom od 75 mg dnevno postiže se kompletna inaktivacija trombocita. Preporučena dnevna doza raspona je od 50 do 325 mg. (5)

### 2.1.3 Farmakokinetika

Oralno primjenjena acetilsalicilna kiselina apsorbira se pasivnom difuzijom i brzo hidrolizira u salicilnu kiselinu u jetri. Ona se nastavlja dalje metabolizirati u jetri, a dijelom se nepromijenjena izlučuje urinom. Poluvijek acetilsalicilne kiseline je od 15 do 20 minuta, a salicilne kiseline od 3 do 12 sati. (5)

#### 2.1.4 Nuspojave

Nužno je znati kako velike doze acetilsalicilne kiseline povećavaju toksičnosti povezane s lijekovima te mogućnost inhibicije produkcije prostaciklina. Ujedno, prolongiraju vrijeme krvarenja uzrokujući komplikacije koje uključuju povećanu incidenciju hemoragičnog udara i gastrointestinalna krvarenja. (6)

## **2.2. Tiklopidin, klopido­grel, prasugrel i tikagrelor**

#### 2.2.1 Mehanizam djelovanja

Tiklopidin, klopido­grel, prasugrel i tikagrelor inhibiraju vezanje ADP-a za receptore na trombocitima pritom inhibirajući aktivaciju GP IIb/IIIa receptora potrebnih za vezanje trombocita na fibrinogen te njihovo međusobno vezanje. Tiklopidin se reverzibilno veže za P2Y<sub>12</sub> ADP receptore, dok se ostali vežu ireverzibilno. Potpuna inhibicija agregacije ostvaruje se kod tikagrelora za 1-3 sata, 2-4 sata s prasugrelom, 3-4 dana s tiklopidinom te 3-5 dana s klopido­grelom. (7–10)

#### 2.2.2 Terapijska uporaba

Klopido­grel se koristi kod prevencije ateroskleroze kod pacijenata s netom preboljelim infarktom miokarda i kod pacijenata s ustanovljenom bolešću perifernih artetrija. Odobren je i za profilaksu trombocitnih poremećaja kod akutnih koronarnim sindromima. (9) Tiklopidin je strukturno sličan klopido­grelu. (8) Upotrebljava se za prevenciju tranzitornih ishemijskih ataka i općenito je namijenjen pacijentima koji su intolerantni na druge lijekove. Prasugrel je lijek koji se upotrebljava za smanjenje trombotičkih kardiovaskularnih stanja kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromima (7), dok je tikagrelor odobren za prevenciju arterijskih tromboembolija. (10)

#### 2.2.3 Farmakokinetika

Za postizanje bržeg antitrombotičnog učinka, ova sredstva zahtijevaju visoke doze. Treba uzeti u obzir kako hrana može ometati apsorpciju tiklopidina, ali ne i drugih lijekova. Nakon oralne ingestije, lijekovi su vezani za proteine plazme. Oni prolaze kroz jetreni metabolizam pomoću sustava citokroma P450 do aktivnih metabolita. Eliminacija lijekova i metabolita iz organizma odvija se putem bubrega i fekalno. (7–10) Klopidogrel je predlijevak, a njegova terapijska učinkovitost oslanja se na aktivni metabolit koji se proizvodi metabolizmom putem CYP 2C19. Genetski polimorfizam CYP 2C19 može dovesti do smanjenog kliničkog odgovora. Trenutačno su dostupni testovi za identifikaciju takvih pacijenata i preporučuje im se propisivanje drugih antiagregacijskih lijekova. Osim toga, ostali lijekovi koji inhibiraju CYP 2C19, kao što su omeprazol i esomeprazol, ne smiju se primjenjivati istodobno s klopidogrelom. (9)

#### 2.2.4 Nuspojave

Prethodno navedena sredstva mogu uzrokovati dugotrajno krvarenje za koje nema antidota. Tiklopidin je povezan s teškim hematološkim reakcijama koje ograničavaju njegovu uporabu. Primjer takvih reakcija su agranulocitoza, trombotička trombocitopenična purpura i aplastična anemija. (8) Klopidogrel uzrokuje manje nuspojave i učestalost neutropenije je niža. (11) Međutim, TTP je prijavljen kao štetni učinak i za klopidogrel i za prasugrel, ali ne i za tikagrelor. (10) Prasugrel je kontraindiciran u bolesnika s poviješću TIA ili moždanog udara. Tikagrelor ima smanjenu učinkovitost pri istodobnoj primjeni doza acetilsalicilne kiseline iznad 100 mg. (3)

### 2.3. Abciximab, eptifibatid i tirofiban

#### 2.3.1 Mehanizam djelovanja

Glavnu ulogu za pokretanje procesa agregacije trombocita ima GP IIb/IIIa receptor. Abciximab inhibira upravo taj receptor kompleks tako što, vezanjem za njega, onemogućuje vezanje fibrinogena i von Willebrandova faktora. (12) Eptifibatid i tirofiban djeluju kao i abciximab, odnosno posredujući s GP IIb/IIIa receptorom. (13,14)

#### 2.3.2 Terapijska uporaba

Ovi lijekovi primjenjuju se prvenstveno intravenozno kao dodatak perkutanoj koronarnoj intervenciji kod prevencije komplikacija ishemije srca. Abciximab je odobren i kod bolesnika s nestabilnom anginom kod kojih konvencionalna farmakoterapija ne djeluje. (12)

### 2.3.3 Farmakokinetika

Abciximab se koristi kao intravenski bolus, nakon čega se daje infuzija. Potpuna inhibicija trombocita nastupa unutar pola sata. Valja uzeti u obzir kako njegov metabolizam još nije poznat. Nakon što prestane korištenje abciximaba, funkcija trombocita vratit će se u prvobitno stanje postepeno, dok će antiagregacijski učinak potrajati dan ili dva. (12) Kada prestane infuzija kod eptifibatida ili tirofibana, oba nestaju brzo iz plazme. Naime, eptifibatid se izlučuje bubregom, a tirofiban gotovo nepromijenjen putem bubrega i fecesom. (13,14)

### 2.3.4 Nuspojave

Najveći problem ovih lijekova je krvarenje, naročito ako se koriste u kombinaciji s drugim lijekovima protiv zgrušavanja krvi. (3)

## 2.4. Dipiridamol

### 2.4.1 Mehanizam djelovanja

Dipiridamol djeluje kao koronarni vazodilatator. On povećava razinu cAMP unutar stanice inhibirajući cikličke nukleotidne fosfodiesteraze zbog čega dolazi do smanjenja sinteze tromboksana A<sub>2</sub>. On, ujedno, može naglasiti učinak prostaciklina na trombocitnu agregaciju, odnosno smanjiti adheziju na trombogenim površinama. (15)

### 2.4.2 Terapijska uporaba

Dipiridamol se može dati preventivno kod bolesnika koji imaju povećanu mogućnost nastanka moždanog udara te se obično daje u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom. (16)



### 2.4.3 Farmakokinetika

Bioraspoloživost dipiridamola primjenjenog oralno je varijabilna. Ima jaku tendenciju vezanja za proteine. Važno je istaknuti i kako se lijek se metabolizira u jetri, a izlučuje se uglavnom fecesom. (17)

### 2.4.4 Nuspojave

Pacijenti koji boluju od nestabilne angine trebaju izbjegavati ovaj lijek zbog vazodilatacije koja može dovesti do pogoršanja ishemije. Dipiridamol nerijetko uzrokuje glavobolju, a ponekad može uzrokovati i ortostatsku hipotenziju. (18)

## 2.5. Cilostazol

### 2.5.1 Mehanizam djelovanja

Cilostazol je antitrombocitni lijek vazodilacijskog djelovanja koji se primjenjuje oralno. Zajedno sa svojim metabolitima, inhibira fosfodiesterazu tipa III koja onemogućuje razgradnju cAMP-a. Posljedično, povećava se razina cAMP-a u vaskularnim tkivima i trombocitima. To povećanje sprječava agregaciju trombocita i potiče vazodilataciju krvnih žila. (19)

### 2.5.2 Terapijska uporaba

Cilostazol dovodi do promjene lipidnog profila, gdje dolazi do smanjenja triglicerida i povećanja lipoproteina visoke gustoće. Zbog toga, lijek se koristi za ublažavanje simptoma intermitentne klaudikacije, odnosno pojave boli i utrnulosti u nogama. (20)

### 2.5.3 Farmakokinetika

Cilostazol se metabolizira u jetri preko izoenzima CYP 3A4, 2C19 i 1A2. Upravo zbog toga, ovaj lijek ima brojne interakcije s drugim lijekovima te kao takav iziskuje prilagodbu doze. Uklanja se iz tijela prvenstveno putem bubrega. (19)

#### 2.5.4 Nuspojave

Glavobolje, zajedno s gastrointestinalnim tegobama, najčešće su nuspojave cilostazola. Isto tako, uočeno je i povećanje smrtnosti kod pacijenata sa zatajenjem srca koji su koristili inhibitore fosfodiesteraze tipa III, zbog čega je cilostazol kontraindiciran kod takvih bolesnika.  
(20)

### **3. ANTIKOAGULACIJSKI LIJEKOVI**

Antikoagulacijski lijekovi definiraju se kao lijekovi koji inhibiraju djelovanje faktora zgrušavanja ili ometaju sintezu faktora zgrušavanja. (3)

### **3.1. Heparin i niskomolekularni heparini**

Heparin je brzodjelujući antikoagulans koji se primjenjuje injekcijski i često je korišten za ometanje stvaranja tromba. Prirodno se javlja u kompleksu s histaminom u mastocitima kao makromolekula, dok se za komercijalnu uporabu dobiva iz sluznice svinjskih crijeva. Nefrakcionirani heparin sastoji se od mješavine anionskih glikozaminoglikana sa širokim rasponom molekulskih težina, a svoju izrazitu kiselost može zahvaliti prisutnosti sulfatnih i karboksilnih skupina. Kada je uočeno da i niskomolekularni oblici heparina mogu djelovati kao antikoagulansi, izoliran je i enoksaparin koji je proizveden enzimatskom depolimerizacijom nefrakcioniranog heparina. Također, postoje i dalteparin i tinzaparin. Niskomolekularni heparini po svojoj su definiciji heterogeni spojevi veličine oko jedne trećine nefrakcioniranog heparina. (3)

#### **3.1.1. Mehanizam djelovanja**

Heparin svoju učinkovitost postiže vezanjem za antitrombin III nakon čega dolazi do inaktivacije faktora zgrušavanja. Antitrombin III je  $\alpha$  globulin koji inhibira serinske proteaze trombina (faktor IIa) i faktora Xa. U slučaju nedostatnog heparina, antitrombin III će vrlo sporo reagirati s trombinom i faktorom Xa, no kada se heparin veže za antitrombin III, dolazi do konformacijske promjene koja za posljedicu ima 1000 puta jaču, kataliziranu inhibiciju trombina. Naime, niskomolekularni heparini se vežu za antitrombin III pri čemu inaktiviraju faktor Xa dok je sklonost vezanja za trombin znatno slabija. Ono što omogućuje vezanje heparina i niskomolekularnog heparina za antitrombin III je sekvenca pentasaharida koju posjeduju. (21)

#### **3.1.2. Terapijska uporaba**

Heparin i niskomolekularni heparini sprječavanjem stvaranja fibrina ograničavaju širenje tromba. Ove lijekove prvenstveno koristimo za liječenje akutne venske tromboembolije. Također, koriste se za profilaksu postoperativne venske tromboze kod pacijenata koji su

podvrgnuti kirurškom zahvatu i onih s akutnom ishemijom miokarda. Ujedno, lijekovi su izbora i za liječenje trudnica jer zbog svoje veličine i negativnog naboja ne mogu proći kroz placentu. Prednost niskomolekularnih heparina je što ih nije potrebno intenzivno pratiti kao heparin čime su smanjeni troškovi laboratorija i vrijeme njege. (22)

### 3.1.3. Farmakokinetika

Heparin otežano prolazi kroz membrane pa se primjenjuje supkutano ili intravenozno. Shodno tome, i niskomolekularni heparini se daju subkutano. Kada želimo postići vrlo brzu antikoagulaciju heparinom, apliciramo ga kao intravenski bolus nakon čega slijede niže doze ili kontinuirana infuzija. Dozu titriramo tako da je aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme 1,5 do 2,5 puta veće od normalne kontrole. Antikoagulantni učinak heparina javlja se već unutar nekoliko minuta nakon intravenske primjene (ili 1-2 h nakon supkutane injekcije), ali potpuna aktivnost antifaktora Xa niskomolekularnih heparina javlja se oko 4 sata nakon supkutane injekcije. Zbog predvidljivije farmakokinetike, obično nije potrebno pratiti vrijednosti koagulacije s niskomolekularnim heparinima. Međutim, kod bolesnika s oštećenjem bubrega, trudnica i pretilih, preporučuje se praćenje razine faktora Xa. Heparin u krvi ima sklonost vezanja i na mnoge proteine koji mu neutraliziraju aktivnost što za posljedicu ima nepredvidivu farmakokinetiku. Iako je općenito ograničen na cirkulaciju, sustav monocita/makrofaga preuzima heparin i on prolazi kroz depolimerizaciju i desulfaciju do neaktivnih proizvoda. Neaktivni metaboliti, kao i neki od matičnih heparina i niskomolekularnih heparina, izlučuju se urinom. Bubrežna insuficijencija može produžiti poluživot niskomolekularnih heparina. Stoga bi doza trebala biti smanjena kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Poluživot heparina je otprilike 1,5 sat, dok je poluživot niskomolekularnih heparina u rasponu od 3 do 12 sati. (21)

### 3.1.4. Nuspojave

Valja uzeti u obzir kako je glavna komplikacija na koju nailazimo kod terapija heparinom i niskomolekularnim heparinima krvarenje. Zbog toga je potrebno pratiti pacijenta i njegove laboratorijske parametre kako bismo smanjili krvarenje. Ono se može kontrolirati prekidom uzimanja lijeka ili tretiranjem protamin sulfatom. Kod doziranja protamin sulfatom, treba biti veoma pažljiv jer je on slab antikoagulans, a veća količina može izazvati epizode krvarenja.

Pripravci heparina potencijalni su antigeni jer se izoliraju iz svinja. Moguće nuspojave uključuju zimicu, groznicu, urtikariju i anafilaktički šok. Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) ozbiljno je stanje u kojem cirkulirajuća krv sadrži abnormalno nizak broj trombocita. Ova reakcija imunološki je posredovana te nosi rizik od venskih i arterijskih embolija. Terapiju heparinom treba prekinuti kada bolesnici razviju HIT ili dođe do teške trombocitopenije. U slučajevima HIT-a, heparin se može zamijeniti drugim antikoagulansom. Isto tako, niskomolekularni heparini mogu izazvati ukriženu osjetljivost i ne preporučuju se u HIT-u. Osim toga, uočena je osteoporoza kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji heparinom. Heparin i niskomolekularni heparini su kontraindicirani kod bolesnika preosjetljivih na heparin, u onih s poremećajima krvarenja, alkoholizmom ili onih koji su nedavno imali operaciju mozga, oka ili leđne moždine. (3)

### **3.2. Argatroban**

Argatroban je parenteralni antikoagulant sintetskog porijekla izveden iz l-arginina. Djeluje kao izravni inhibitor trombina i propisuje se za liječenje venske tromboembolije u bolesnika s HIT-om, a odobren je za uporabu tijekom perkutane koronarne intervencije kod pacijenata koji imaju ili su u riziku za razvoj HIT-a. Argatroban se metabolizira u jetri i ima poluživot od oko 39 do 51 minutu. Praćenje pacijenata uključuje uvid u aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, hemoglobin i hematokrit. Budući da se argatroban metabolizira u jetri, može se koristiti i kod bolesnika s bubrežnom disfunkcijom, ali ga treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre. Kao i kod drugih antikoagulansa, glavna nuspojava je krvarenje. (23)

### **3.3. Bivalirudin i desirudin**

Bivalirudin i desirudin su parenteralni antikoagulansi koji su analozi hirudina, a dobivamo ih iz sline medicinske pijavice. Ovi su lijekovi selektivni izravni inhibitori trombina koji reverzibilno inhibiraju katalitičko mjesto slobodnog trombina i trombina vezanog za ugrušak. Bivalirudin je alternativa heparinu kod pacijenata podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji koji imaju ili su u riziku od u razvoju HIT-a te također, u bolesnika s nestabilnom anginom koji su podvrgnuti angioplastici. Kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom poluživot bivalirudina je 25 minuta. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega, potrebna je prilagodba doze. Desirudin je indiciran za prevenciju duboke venske tromboze kod pacijenata

koji se podvrgavaju operaciji zamjene kuka. Krvarenje je i kod ovih lijekova glavna nuspojava. (24,25)

### **3.4. Fondaparinuks**

Fondaparinuks je pentasaharidni antikoagulans sintetski dobiven koji selektivno inhibira samo faktor Xa. Selektivnim vezanjem za antitrombin III pojačava 300 do 1000 puta urođenu neutralizaciju faktora Xa pomoću antitrombina III. Odobren je za korištenje u liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije, kao i za profilaksu venske tromboembolije u sklopu ortopedске i abdominalne kirurgije. Ujedno, lijek se dobro apsorbira supkutanim putem, a zbog svog predvidivog farmakokinetičkog profila, zahtijeva manje praćenja od heparina. Fondaparinuks se nepromijenjen izlučuje urinom s poluvijekom eliminacije od 17 do 21 sat. Kontraindiciran je kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Krvarenje je glavna nuspojava, no ne postoji dostupno sredstvo za zaustavljanje krvarenja povezanog s fondaparinuksom. On se, svakako, ne bi trebao koristiti u sklopu lumbalne punkcije ili operacije leđne moždine. (26)

### **3.5. Dabigatran eteksilat**

#### **3.5.1. Mehanizam djelovanja**

Dabigatran eteksilat je predlijek aktivnog ostatka dabigatrana koji je oralni direktni inhibitor trombina. On prvenstveno inhibira i trombin vezan za ugrušak i slobodni trombin. (3)

#### **3.5.2. Terapijska uporaba**

Prije istaknuti lijek koristi se za prevenciju moždanog udara i sustavnih embolija kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija. Zbog svoje učinkovitosti, oralne bioraspoloživosti i predvidivih farmakokinetičkih svojstava, dabigatran može biti alternativa enoksaparinu za tromboprofilaksu u ortopedskoj kirurgiji. (3)

#### **3.5.3. Farmakokinetika**

Dabigatran eteksilat primjenjuje se oralno. Zbog razgradnje proizvoda i smanjene učinkovitosti pri izloženosti vlazi, kapsule treba čuvati u originalnom spremniku i progutati cijele. Hidrolizira se do aktivnog lijeka, dabigatrana, različitim esterazama u plazmi. Sustav CYP450 ne igra ulogu u metabolizmu dabigatrana. Umjesto toga, dabigatran je supstrat za P-glikoprotein i eliminira se bubrezima. (27)

#### 3.5.4. Nuspojave

Glavna nuspojava, kao i kod drugih antikoagulansa, je krvarenje. Dabigatran treba primjenjivati s oprezom kod bubrežnih oštećenja ili bolesnika starijih od 75 godina jer je rizik od krvarenja veći u tim skupinama. Antidot za dabigatran je idarucizumab. (28) Nadalje, dabigatran ne zahtijeva rutinsko praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) i ima manje interakcija s lijekovima u usporedbi s varfarinom. Gastrointestinalni štetni učinci česti su kod ovog lijeka i mogu uključivati dispepsiju, bol u trbuhu, ezofagitis i gastrointestinalna krvarenja. Nagli prekid uzimanja lijeka trebalo bi izbjegavati jer pacijent može imati povećan rizik od trombotičkih događaja. Ovaj lijek je kontraindiciran kod bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima. (27)

### 3.6. Rivaroksaban i apiksaban

#### 3.6.1. Mehanizam djelovanja

Rivaroksaban i apiksaban su oralni inhibitori faktora Xa. Oba lijeka učinak postižu vežući se za aktivno mjesto faktora Xa čime ometaju njegovu sposobnost pretvaranja protrombina u trombin. (29,30)

#### 3.6.2. Terapijska uporaba

Rivaroksaban se koristi za liječenje i prevenciju duboke venske tromboze, plućne embolije te moždanog udara kod nevalularne fibrilacije atrijske. Apiksaban se, također, koristi za sprječavanje moždanog udara u nevalularnoj fibrilaciji atrijske. (31)



### 3.6.3. Farmakokinetika

Lijekovi se primjenjuju oralno, nakon čega se adekvatno apsorbiraju i u velikoj su mjeri vezani za proteine. Hrana može povećati apsorpciju rivaroksabana. Rivaroksaban se metabolizira uglavnom pomoću izoenzima CYP 3A4/5 i CYP 2J2 u neaktivan metabolit. Jedna trećina lijeka izlučuje se nepromijenjena u urinu, a neaktivni metaboliti se izlučuju u urinu i izmetu. Apiksaban se prvenstveno metabolizira putem CYP 3A4 enzima. Približno 27% se izlučuje bubrezima. U usporedbi s varfarinom, rivaroksaban i apiksaban imaju manje interakcija s lijekovima zbog čega ne iziskuje laboratorijsko praćenje. (29,30)

### 3.6.4. Nuspojave

Najozbiljnija nuspojava inhibitora faktora Xa je krvarenje. Antidot za inhibitore faktora Xa, uključujući rivaroksaban i apiksaban, je andeksanet alfa, koji je u EU-u odobren od 2019. godine. (32) Slabljenje funkcije bubrega produžuje učinak lijekova jer se oni izlučuju putem bubrega. Takvo stanje može povećavati rizik od krvarenja pa bi lijek trebalo izbjegavati kod teške bubrežne disfunkcije. S tim u vezi, i nagli prekid uzimanja ovih sredstava trebalo bi izbjegavati. (29,30)

## 3.7. Varfarin

Kumarinski antikoagulansi svoje djelovanje ostvaruju antagoniziranjem funkcija vitamina K. Jedini kumarinski antikoagulans koji ima terapijski značaj je varfarin. Započeo je s primjenom kao rodenticid (sredstvo za suzbijanje glodavaca), a danas svoju kliničku primjenu ima kao antikoagulans. INR je glavni parametar kojim se prati antikoagulantna aktivnost terapije varfarinom. Za većinu indikacija težimo postići INR 2 do 3, a INR od 2,5 do 3,5 kod umjetnih zalistaka. Varfarin ima prilično uzak terapijski raspon zbog čega je potrebno učestalo praćenje i održavanja unutar planiranog raspona. (3)

### 3.7.1. Mehanizam djelovanja

Faktori II, VII, IX i X zahtijevaju vitamin K kao kofaktor za njihovu sintezu u jetri. Oni prolaze kroz posttranslacijsku modifikaciju ovisnu o vitaminu K, pri čemu se brojni ostaci glutaminske kiseline karboksiliraju u  $\gamma$ -karboksilglutamilne kiselinske ostatke. Oni vežu ione kalcija koji su

bitni za interakciju između faktora zgrušavanja i membrane trombocita. U reakcijama karboksilacije vitamin K – ovisna karboksilaza fiksira CO<sub>2</sub> da se formira nova COOH grupa na glutaminskoj kiselini. Tijekom reakcije reducirani kofaktor vitamin K pretvara se u epoksid vitamina K. Zatim se vitamin K obnavlja iz epoksida vitamin K epoksid reduktazom, enzimom koji inhibira varfarin. Na koncu, tretman varfarinom rezultira proizvodnjom faktora zgrušavanja sa smanjenom aktivnošću (10% do 40% normalne), zbog nedostatka dovoljne količine  $\gamma$ -karboksiglutamil bočnih lanaca. Za razliku od heparina, antikoagulantni učinci varfarina nisu uočeni neposredno nakon primjene lijeka. Umjesto toga, učinci mogu biti odgođeni od 72 do 96 sati, što je vrijeme potrebno za iscrpljivanje zaliha cirkulirajućih čimbenika zgrušavanja. Učinak varfarina može se zaustaviti davanjem vitamina K. Međutim, preokret nakon primjene vitamina K traje otprilike 24 sata (vrijeme potrebno za razgradnju već sintetiziranih faktora zgrušavanja). (33)

### 3.7.2. Terapijska uporaba

Varfarin se propisuje za sprječavanje i liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije, moždanog udara, srčanog udara u nastanku fibrilacije atrijske ili kod umjetnih srčanih zalistaka, nedostatka proteina C i S, te antifosfolipidnog sindrom. Također, koristi se za prevenciju venske tromboembolije tijekom ortopedске ili ginekološke operacije. (34)

### 3.7.3. Farmakokinetika

Nakon oralne primjene, varfarin se veoma brzo apsorbira te dostiže 100% bioraspoloživost. Zatim se velikim afinitetom veže za albumin plazme, što mu onemogućuje da difundira u cerebrospinalnu tekućinu, urin i majčino mlijeko. Također, postoje i lijekovi koji imaju veći afinitet vezanja albumina, kao što su to npr. sulfonamidi koji mogu istisnuti Varfarin i dovesti do prolazne, povišene aktivnosti. Treba imati na umu i da Varfarin može lako proći kroz placentarnu barijeru. Poluvijek varfarina je otprilike 40 sati, ali ova vrijednost varira među pojedincima. Varfarin se metabolizira putem sustava CYP450 (uključujući 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, i 3A4 izoenzime) na neaktivne komponente. Nakon konjugacije do glukuronske kiseline, neaktivni se metaboliti izlučuju urinom i fecesom. Sredstva koja utječu na metabolizam varfarina mogu promijeniti njegov terapijski učinak. On ima i brojne interakcije s lijekovima koji mogu pojačati ili oslabiti njegov antikoagulantni učinak. Neki od tih lijekova

su flukonazol, metronidazol, barbiturati, rifampin i brojni drugi. Treba naglasiti i kako konzumacija alkohola može poremetiti djelovanje varfarina. (33)

#### 3.7.4. Nuspojave

Glavni štetni učinak varfarina je hemoragija, a lijek ima upozorenje crne kutije za rizik od krvarenja. Zbog navedenih razloga, potreban je oprez kod primjene ovog lijeka, često praćenje INR-a i prilagođavanje doze varfarina. Manja krvarenja mogu se liječiti ukidanjem lijeka ili oralnom primjenom vitamina K, ali jača krvarenja mogu zahtijevati veće doze vitamina K intravenozno. Krv, smrznuta plazma i plazmatski koncentрати krvnih faktora također se mogu koristiti za brzo poništavanje učinka. Rijetke nuspojave su oštećenja kože i nekroze, kao i sindrom ljubičastog nožnog prsta. To je rijetka, bolna, plavkasto obojena promjena nožnog prsta uzrokovana embolijom kolesterola iz plaka. Varfarin je teratogen i nikada se ne smije koristiti tijekom trudnoće. Ako je tijekom trudnoće potrebna antikoagulantna terapija, može se primijeniti heparin ili niskomolekularni heparini. (35)

#### **4. FIBRINOLITICI**

Tromboembolijske bolesti kod pacijenata možemo liječiti davanjem sredstava koja aktiviraju pretvorbu plazminogena u plazmin, serinsku proteazu koja hidrolizira fibrin, posljedično, otapa ugruške. Streptokinaza je jedna od prvih takvih sredstava. Ona uzrokuje sustavno fibrinolitičko stanje koje može dovesti i do problema s krvarenjem. Alteplaza djeluje više lokalno na trombotički fibrin i dovodi do fibrinolize. Urokinaza se prirodno proizvodi u ljudskim bubrezima te izravno pretvara plazminogen u aktivni plazmin. Bitno je naglasiti da fibrinolitički lijekovi mogu lizirati i normalne i patološke trombe. (3)

#### **4.1. Zajednička svojstva fibrinolitičkih lijekova**

##### 4.1.1. Mehanizam djelovanja

Fibrinolitički lijekovi izravno ili neizravno sudjeluju u pretvaranju plazminogena u plazmin, koji potom cijepa fibrin, nakon čega dolazi do otapanja ugruška i reperfuzije. Uspješnost je veća kada se s terapijom započne rano jer ugrušci vremenom postaju otporniji. Moguća je i pojava stvaranja lokalnih trombova kao posljedica otapanja ugruška, što dovodi do pojačane agregacije trombocita i tromboze. Ovaj problem se sprječava primjenom antitrombocitnih lijekova. Strategije za sprječavanje ovakve pojave uključuju primjenu antiagregacijskih ili antikoagulacijskih lijekova. (36)

##### 4.1.2. Terapijska uporaba

Prije su se prethodno istaknuti lijekovi koristili za liječenje duboke venske tromboze i ozbiljne plućne embolije, no danas je to uvelike promijenjeno. Njihova sklonost izazivanju krvarenja pridonijela je njihovoj uporabi u liječenju akutne periferne arterijske tromboze ili IM. Za IM, intrakoronarna isporuka lijekova je najpouzdanija u smislu postizanja rekanalizacije. Međutim, kateterizacija srca možda neće biti moguća u „terapijskom prozoru“ od 2 do 6 sati, nakon čega značajno spašavanje miokarda postaje manje vjerojatno. Zbog svega navedenog, trombolitički se agensi obično daju intravenski. Fibrinolitički pomažu u ponovnom uspostavljanju prohodnosti liziranjem ugruškaka koji ponekad mogu uzrokovati okluzije distalno u krvotoku. Također, koristili su se za otapanje ugruškaka koji uzrokuju moždani udar. (36,37)

#### 4.1.3. Nuspojave

Glavna nuspojava je krvarenje jer fibrinolitici ne mogu razlikovati fibrin neželjenog tromba od fibrina korisnog hemostatskog čepa. Ovi lijekovi su kontraindicirani u trudnoći, kod bolesnika s ranama koje zacjeljuju, poviješću cerebrovaskularne nesreće, tumora mozga, traume glave, intrakranijalnog krvarenja i metastatskog raka. (36)

#### 4.2. Alteplaza, reteplaza i tenekteplaza

Alteplaza, znana i kao tkivni plazminogen aktivator, serinska je proteaza koja se dobiva tehnologijom rekombinantne DNA. Izvorno je izolirana iz uzgoja stanica ljudskog melanoma. Reteplaza je derivat rekombinantne alteplaze, dobivena genskim inženjerstvom. Isto je tako nastala tenekteplaza, ali ju odlikuje duži poluvijek te veći afinitet vezanja za fibrin od alteplaze. Ona ujedno ima nizak afinitet za slobodni plazminogen u plazmi, ali brzo aktivira plazminogen koji je vezan za fibrin u trombu ili hemostatskom čepu, zbog čega kažemo da je fibrin selektivna u malim dozama. Odobrena je za liječenje ishemijske miokarda, masivne plućne embolije i akutnog ishemijskog udara. Reteplaza i tenekteplaza koriste se uglavnom kod akutnih ishemijske miokarda. Zbog kratkog vremena poluraspada alteplaze od 5 do 30 minuta, 10% od ukupne planirane doze daje se intravenozno kao bolus, a ostatak lijeka aplicira se kroz sat vremena. Reteplaza i tenekteplaza imaju dulji poluživot pa se primjenjuju kao intravenozni bolusi. Moguća nuspojava alteplaze je orolingvalni angioedem, a postoji i povećan rizik od ovog učinka kada se lijek kombinira s inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima. (38,39)

#### 4.3. Streptokinaza

Streptokinaza je pročišćeni izvanstanični protein iz kulture  $\beta$ -hemolitičkog streptokoka grupe C. Djeluje stvaranjem aktivnog kompleksa s plazminogenom koji potom pretvara plazminogen u aktivni enzim plazmin. Ovaj kompleks ne hidrolizira samo fibrinske čepove nego sudjeluje i u razgradnji fibrinogena te faktora zgrušavanja V i VII. Dolaskom novih lijekova na tržište streptokinaza se sve rjeđe primjenjuje. (40)

#### 4.4. Urokinaza

Urokinazu ljudsko tijelo proizvodi prirodno putem bubrega pa se terapijska urokinaza dobiva izolacijom iz kultura bubrežnih stanica, zbog čega ima nisku antigenost. Arginin-valinsku vezu plazminogena urokinaza izravno raskida pri čemu nastaje aktivni plazmin. Terapijski je odobrena kod pacijenata s plućnom embolijom, a koristi se i kod akutnog ishemijskog miokarditisa, arterijske tromboembolije, tromboze koronarne arterije i duboke venske tromboze. Međutim, uporaba ovog lijeka drastično je smanjena zbog pojave drugih lijekova koji pružaju znatno bolji omjer dobiti i rizika. (41)

## **5. ISTRAŽIVANJA NOVIH LIJEKOVA PROTIV ZGRUŠAVANJA**



Tromboza je odgovorna za jednu od četiri smrti u svijetu i ostaje vodeći uzrok morbiditeta. Iako su antikoagulansi glavno sredstvo za sprječavanje i liječenje tromboze, krvarenje ostaje glavna nuspojava s kojom se suvremena medicina bori. Novi oralni antikoagulansi (NOAK - dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) prikladniji su za primjenu od kumarinskih i manje su povezani s krvarenjima, osobito manjim intrakranijalnim krvarenjima. Bez obzira na to, godišnje stope velikih krvarenja i kombinacija velikih i klinički relevantnih manjih krvarenja s NOAK lijekovima, ostaju na otprilike 5%, odnosno 12% kod starijih bolesnika s fibrilacijom atrijske. Sukladno tome, strah od krvarenja rezultira sustavnom nedostatnom uporabom NOAK-a kod bolesnika s fibrilacijom atrijske, neprikladnom prekomjernom uporabom režima niske doze i nevoljkošću propisivanja rivaroksabana uz acetilsalicilnu kiselinu za sekundarnu prevenciju kod visokorizičnih bolesnika s koronarnom ili perifernom arterijskom bolešću. (42)

Antikoagulacijska terapija razvijala se iz nespecifičnih lijekova, odnosno heparina i antagonista vitamina K, do lijekova koji izravno ciljaju specifične čimbenike koagulacije. NOAK (inhibitori faktora IIa i faktora Xa) trenutačno prednjače u kliničkoj praksi zbog svojih povoljnih farmakoloških profila i jednostavnosti uporabe, osobito u liječenju venske tromboembolije i prevenciji udara kod fibrilacije atrijske. Međutim, unatoč većoj sigurnosti, već spomenuti rizik od krvarenja nije beznačajan. To se odnosi na sve dostupne antikoagulanse, a visok rizik od krvarenja smatra se njihovom kontraindikacijom. Kao rezultat toga, stalna istraživanja usmjerena su na razvoj novih antikoagulansa s poboljšanim sigurnosnim profilom. Nekoliko obećavajućih pristupa kojim bismo mogli smanjiti rizik od krvarenja uključuju ciljanje intrinzičnog puta koagulacije, čiji bi krajnji cilj bio prevencija tromboze bez utjecaja na hemostazu. (43)

Faktor XI (FXI) i faktor XII (FXII), komponente intrinzičnog puta zgrušavanja, sve više se spominju u kontekstu novih meta istraživanja za stvaranje mogućih sigurnijih antikoagulansa. Intrinzični put veoma je bitan za stabilizaciju i rast tromba. Naime, uočeno je da tromb formiran na mjestima arterijske ili venske ozljede kod miševa s nedostatkom FXI ili FXII je mali i sklon embolizaciji. Nedostatak FXII nije povezan s krvarenjem. Također, pacijenti s nedostatkom FXI rijetko doživljavaju spontano krvarenje. Stoga, inhibicija ovih faktora može ublažiti trombozu s malo ili nimalo utjecaja na hemostazu. (44)

Strategije za djelovanje na FXI i FXII uključuju:

- a) *antisense* oligonukleotide (ASO) koji smanjuju jetrenu sintezu proteina zgrušavanja,
- b) monoklonska protutijela koja blokiraju aktivaciju ili aktivnost,

c) aptamere,

d) male molekule koje blokiraju aktivno mjesto ili induciraju alosteričku inhibiciju.

Potrebne su dodatne studije kako bi se potvrdili dosadašnji nalazi i istražila učinkovitost i sigurnost inhibitora FXI i FXII u različitim kliničkim postavkama. (44)

## 5.1. Faktor XI

FXI je zimogen (neaktivni prekursor enzima) FXIa, ljudske koagulacijske serin proteaze koja se biosintetizira u jetri, a djelomično u gušterači i bubrežnim tubulima. FXIa može aktivirati faktore V, VIII, X, XII i inhibirati važne regulatore koagulacije kao što su inhibitori puta tkivnog faktora i metaloproteinaze koje cijepaju von Willebrandov faktor. *In vitro* opažanja pokazuju da se FXI pretvara u FXIa pomoću faktora XIIa ili trombina i da se čak može samoaktivirati u prisutnosti polianiona, čime igraju ključnu ulogu u povezivanju stvaranja trombina (aktivacijom faktora IX), obrane domaćina (aktivacijom kalikrein-kinin sustava) i upalnih mehanizama (aktivacijom faktora XII). Važno je napomenuti da u ljudskoj koagulaciji FXI igra različite uloge u hemostazi i trombozi. Inhibicija faktora XI pojavila se kao strategija s mogućnošću za odvajanje farmakološkog učinka i nuspojava antikoagulantne terapije. Ovo opažanje temelji se na različitom doprinosu FXI amplifikaciji tromba u kojoj ima glavnu ulogu, i hemostazi, u kojoj igra pomoćnu ulogu u konačnoj konsolidaciji ugruška. Razvijeno je nekoliko sredstava za inhibiciju FXI u različitim fazama kao što su suzbijanje biosinteze, sprječavanje aktivacije zimogena ili ometanje biološkog djelovanja aktivnog oblika, uključujući *antisense* oligonukleotide, monoklonska antitijela, male sintetičke molekule, prirodne peptide i aptamere. Studije faze 2 različitih klasa inhibitora FXI u ortopedskoj kirurgiji sugerirale su da smanjenja trombotičkih komplikacija nisu u korelaciji s povećanjem krvarenja u usporedbi s niskomolekularnim heparinima. Isto tako, FXI inhibitor asundeksian bio je povezan s nižim stopama krvarenja u usporedbi s aktiviranim inhibitorom faktora X apiksabanom u bolesnika s fibrilacijom atrijske, iako do sada nema dokaza o terapijskom učinku na prevenciju moždanog udara. Inhibicija FXI, također, mogla bi biti povoljna za pacijente s drugim stanjima, uključujući završni stadij bubrežne bolesti, nekardioembolijski moždani udar ili akutni infarkt miokarda, za koje su provedene druge studije faze 2. Ravnotežu između tromboprotekcionizacije i krvarenja postignuta FXI inhibitorima treba potvrditi u velikim kliničkim

ispitivanjima faze 3 koja se pokreću za kliničke krajnje točke. Nekoliko takvih ispitivanja je u tijeku ili se planiraju definirati ulogu FXI inhibitora u kliničkoj praksi i razjasniti koji bi FXI inhibitor mogao biti najprikladniji za svaku kliničku indikaciju. (45)

ASO usmjeren prema FXI prvo je sredstvo koje je doseglo fazu II istraživanja. Ukupno 300 pacijenata podvrgnutih elektivnoj artroplastici koljena randomizirani su da primaju ASO u početnoj dozi od 200 ili 300 mg 35 dana prije operacije ili enoksaparin u dozi od 40 mg jednom na dan počevši nakon operacije. Nakon 10 dana liječenja, učinjena je bilateralna venografija. Primarni rezultat učinkovitosti bila je venska tromboembolija, dok je glavni sigurnosni ishod bilo krvarenje. U vrijeme operacije, srednje razine FXI bile su smanjene na 38% i 28% osnovnih vrijednosti s dozama od 200, odnosno 300 mg ASO-a. Primarni ishod djelotvornosti dogodio se u 36 od 134 bolesnika (27%) i u 3 od 71 bolesnika (4%) koji su primili doze od 200 mg i 300 mg ASO-a, u usporedbi s 21 od 69 pacijenata (30%) koji su primali enoksaparin. Terapija ASO-om od 200 mg nije bila inferiorna, dok je 300 mg ASO-a bilo bolje od enoksaparina. Stope kompliciranijeg velikog ili klinički relevantnog manjeg krvarenja bile su 3% u obje ASO skupine i 8% u skupinama koje su primale enoksaparin. Stoga se može zaključiti da se snižavanjem razine FXI smanjuje i rizik od postoperativne venske tromboembolije u većoj mjeri nego kod enoksaparina bez povećanja rizika od krvarenja. Na temelju epidemioloških podataka o nedostatku nasljednih faktora i pretkliničkih studija, faktor XI nametnuo se kao lijek koji pokazuje najbolje šanse za uspjeh. (43,44)

## 5.2. Faktor XII

Faktor koagulacije krvi XII (FXII) ili Hagemanov faktor je glikoprotein plazme koji se sintetizira u jetri i cirkulira u plazmi u koncentraciji od 40 µg/mL kao katalitički neaktivni zimogen. Nakon (auto)aktivacije, FXII se pretvara u svoj aktivirani oblik, FXIIa, odnosno serin proteazu odgovornu za proteolitičku aktivaciju niza supstrata uključenih u patofiziološke procese. FXIIa igra ključnu ulogu u intrinzičnom putu zgrušavanja krvi i sustavu kallik rein/kinin, a uključen je u fibrinolizu i aktivaciju komplementa. Disregulacija FXII povezana je s trombozom, nasljednim angioedemom (HAE) i neuroupalama, dok je nedostatak FXII praktički asimptomatski. Stoga je FXII prepoznat kao obećavajući pa su tvrtke i akademske institucije, koje ravijaju ciljane lijekove, počele ulagati u razvoj istraživanja malih molekula, proteina i peptida, oligonukleotida, siRNA i monoklonskih antitijela koji ciljaju FXII ili FXIIa.

Iako je većina sredstva u pretkliničkom stadiju, nekoliko terapija ove vrste ušlo je u klinička ispitivanja za potencijalne lijekove za liječenje HAE ili tromboze. (46)

Inhibicija FXII pojavljuje se kao terapijska strategija za sigurnu prevenciju tromboze inducirane umjetnim površinama i kod pacijenata koji boluju od nasljednog angioedema. Anti-FXII antitijelo garadacimab je pod fazom II kliničke evaluacije za profilaktičko liječenje nasljednih angioedema. Implikacija FXII u neuropsihnim i neurodegenerativnim poremećajima također je novo istraživačko polje. Inhibitori FXII ili FXIIa koji su trenutno u razvoju uključuju peptide, proteine, antitijela, tehnologije temeljene na RNA i, u manjoj mjeri, inhibitore male molekulske mase. Većina njih su proteini, uglavnom izolirani iz hematofagnih člankonožaca i biljaka.(47)

## **6. RASPRAVA**

Homeostaza je vitalna sposobnost organizma da održi ravnotežu i stabilnost unutarnjih procesa kao odgovor na promjene okoline. Shodno tome, u organizmu postoji i sustav hemostaze koja podrazumijeva održavanje protoka krvi u krvnim žilama. Odnosno, ona predstavlja kompleksnu interakciju tkiva i stanica kojom se nastoji zaustaviti krvarenje nastalo zbog ozljede stvaranjem ugruška koji pritom neće izazvati neželjena začepjenja. (2)

Lijekovi protiv zgrušavanja krvi sprječavaju nastanak ugrušaka i inhibiraju rast postojećih u krvnim žilama. Već su dugi niz godina najbolja terapija za liječenje i prevenciju bolesti kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, fibrilacija atrijska i moždani udar. Svojom dugovječnošću naročito se može pohvaliti varfarin, koji se i danas koristi. Svrha ovih lijekova je zaštitno djelovanje koje istovremeno ne smije ometati svakodnevni život pacijenta. Međutim, ovi lijekovi mogu imati krvarenje kao nuspojavu, stoga su za određene skupine pacijenata i kontraindicirani. Također, neki od lijekova zahtijevaju pažljivo doziranje i praćenje kako bi se štetne nuspojave lijeka minimalizirale, a pospješila učinkovitost. Jedan takav lijek je i, već spomenuti, varfarin. Njegov uzak terapijski raspon INR-a, unutar kojeg ima najpovoljnije djelovanje, zahtijeva praćenje i kontrolu pacijenta, što ponekad može stvarati problem kako liječniku tako i samom pacijentu. (2,3)

Upravo iz ovih razloga stvoreni su NOAK lijekovi koji pružaju lakšu kontrolu krvarenja zbog čega ih nije potrebno pratiti kao varfarin. Treba spomenuti kako ni oni nisu idealni lijekovi, odnosno imaju određene nuspojave, ali u znatno manjoj mjeri. U tijeku su brojna istraživanja koja nastoje poboljšati kontrolu krvarenja kako bi lijekovi bili sigurniji za primjenu pacijentima, a liječnicima se pojednostavilo doziranje i praćenje samog pacijenta i njegova zdravstvenog stanja. Najviše uspjeha postignuto je u radu s faktorima XI i XII. Uočeno je da ova dva faktora, koji su dio kaskade intrinzičnog puta zgrušavanja, kada su inhibirani, reduciran je rizik od nastanka krvnog ugruška, a da pritom nema značajnijeg utjecaja na rizik od krvarenja. Svakako, daljnja istraživanja ovih faktora otkrit će neke nove poglede na liječenje i razumijevanje poremećaja zgrušavanja krvi. (43,46)

## **7. ZAKLJUČAK**

Lijekovi protiv zgrušavanja uspješno se koriste godinama kao terapija za stanja kod kojih je povećana sklonost nastanku krvnih ugrušaka. Zbog mogućih pojava krvarenja, pri korištenju tih lijekova ograničena je njihova terapijska upotreba. Taj problem pokušava se riješiti pronalaskom novih lijekova koji će smanjiti rizike krvarenja. Za sada su do najdalje faze istraživanja došli lijekovi bazirani na faktorima XI i XII. Ne samo da su istraživanja ovih faktora pomogla u stvaranju potencijalno novog i superiornijeg lijeka protiv zgrušavanja, već su pružile i potpuno novi način promišljanja o patologiji pojedinih bolesti. Također, omogućit će bolje razumijevanje koagulacijske kaskade i njezinog utjecaja na fiziološke procese u organizmu. Međutim, bitno je naglasiti da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se odredila njihova klinička efikasnost, sigurnost primjene i uporaba kod različitih medicinskih stanja.



## **8. LITERATURA**

1. Little JW, Miller CS, Rhodus NL. Little and Falace's Dental Management of the Medically Compromised Patient. 9th edition. St. Louis, Missouri: Mosby; 2017. p.716
2. Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG, urednik; Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, urednici hrvatskog izdanja; Zagreb: Medicinska naklada.; 2011. p.1212
3. Whalen K. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology [Internet]. [citirano 07. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.abebooks.com/9781975170585/Lippincott-Illustrated-Reviews-Pharmacology-Karen-197517058X/plp>
4. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus.* 2016;14(2):175–84.
5. Altman R, Luciardi HL, Muntaner J, Herrera RN. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure? *Thromb J.* 2004;2(1):1.
6. Scharf RE. Drugs that Affect Platelet Function. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(8):865–83.
7. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation.* 2010;122(4):394–403.
8. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and Clopidogrel. *Circulation.* 1999;100(15):1667–72.
9. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and Disposition of the Thienopyridine Antiplatelet Drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in Humans. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(2):126–42.
10. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014;34(10):1077–90.
11. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs.* 1997;54(5):745–50; discussion 751.
12. Faulds D, Sorkin EM. Abciximab (c7E3 Fab). *Drugs.* 1994;48(4):583–98.
13. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical Pharmacology of Eptifibatide. *Am J Cardiol.* 1997;80(4, Supplement 1):11B-20B.
14. Gong J, Shang J, Yu H, Wan Q, Su D, Sun Z, i ostali. Tirofiban for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(4):475–81.
15. Harker LA, Kadatz RA. Mechanism of action of dipyridamole. *Thromb Res.* 1983;29:39–46.
16. Kim HH, Liao JK. Translational Therapeutics of Dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):s39–42.
17. Mahony C, Wolfram KM, Cocchetto DM, Bjornsson TD. Dipyridamole kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;31(3):330–8.
18. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, i ostali. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol.* 1995;2(1):3–17.
19. Schrör K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4(s2):S14–9.

20. Kambayashi J, Liu Y, Sun B, Shakur Y, Yoshitake M, Czerwiec F. Cilostazol as a Unique Antithrombotic Agent. *Curr Pharm Des.* 2003;9(28):2289–302.
21. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(7):1094–6.
22. Ludwig RJ. Therapeutic Use of Heparin beyond Anticoagulation. *Curr Drug Discov Technol.* 2009;6(4):281–9.
23. McKeage K, Plosker GL. Argatroban. *Drugs.* 2001;61(4):515–22.
24. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost.* 2008;99(11):830–9.
25. Matheson AJ, Goa KL. Desirudin. *Drugs.* 2000;60(3):679–700.
26. Samama MM, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res.* 2003;109(1):1–11.
27. Eriksson BI, Smith H, Yasothan U, Kirkpatrick P. Dabigatran etexilate. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(7):557–8.
28. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. *Circulation.* 2015;132(25):2412–22.
29. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):1–16.
30. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–79.
31. Talmor-Barkan Y, Yacovzada NS, Rossman H, Witberg G, Kalka I, Kornowski R, i ostali. Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(1):26–37.
32. Carpenter E, Singh D, Dietrich E, Gums J. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated anticoagulation. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619888133.
33. Lee MTM, Klein TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *J Hum Genet.* 2013;58(6):334–8.
34. Johnson J, Caudle K, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein C, Scott S, i ostali. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):397–404.
35. Baran MT, Miziak P, Bonio K. Characteristic of warfarin. *J Educ Health Sport.* 2020;10(8):78–80.
36. Stewart LK, Kline JA. Fibrinolytics for the treatment of pulmonary embolism. *Transl Res.* 2020;225:82–94.

37. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022;327(7):662–75.
38. Chester KW, Corrigan M, Schoeffler JM, Shah M, Toy F, Purdon B, i ostali. Making a case for the right ‘-ase’ in acute ischemic stroke: alteplase, tenecteplase, and reteplase. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(2):87–96.
39. Potla N, Ganti L. Tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review. *Int J Emerg Med*. 2022;15(1):1.
40. Zia MA. Streptokinase: An Efficient Enzyme in Cardiac Medicine. *Protein Pept Lett*. 2020;27(2):111–9.
41. Kadir RRA, Bayraktutan U. Urokinase Plasminogen Activator: A Potential Thrombolytic Agent for Ischaemic Stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(3):347–55.
42. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a Target for New Anticoagulants. *Hamostaseologie*. 2021;41(2):104–10.
43. Nopp S, Kraemmer D, Ay C. Factor XI Inhibitors for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: A Review on the Rationale and Update on Current Evidence. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:903029.
44. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1283–8.
45. Greco A, Laudani C, Spagnolo M, Agnello F, Faro DC, Finocchiaro S, i ostali. Pharmacology and Clinical Development of Factor XI Inhibitors. *Circulation*. 2023;147(11):897–913.
46. Kalinin DV. Factor XII(a) inhibitors: a review of the patent literature. *Expert Opin Ther Pat*. 2021;31(12):1155–76.
47. Davoine C, Bouckaert C, Fillet M, Pochet L. Factor XII/XIIa inhibitors: Their discovery, development, and potential indications. *Eur J Med Chem*. 2020;208:112753.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Grgo Orlović rođen je 15. siječnja 1999. godine u Kninu. Tamo pohađa Osnovnu školu dr. Franje Tuđmana i Srednju školu Lovre Montija, smjer opće gimnazije. Zatim 2017. godine započinje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija aktivno sudjeluje u Javnozdvstvenom odboru. Član je fakultetskog Studentskog zbora u akademskim godinama 2021./2022. i 2022./2023., gdje sudjeluje u organizaciji različitih studentskih aktivnosti. Nastupa za fakultetsku košarkašku i odbojkašku ekipu. Povremeno volontira u Hitnoj stomatološkoj službi grada Zagreba.