

# FARMAKOKINETIKA ANTIAGOAGULACIJSKIH ZDRAVIL PRI JETRNI IN LEDVIČNI DISFUNKCIJI

## PHARMACOKINETICS OF ANTICOAGULANT DRUGS IN RENAL AND HEPATIC IMPAIRMENT

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Iztok Grabnar, mag. farm.

*Ustanova*

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: iztok.grabnar@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Atrijska fibrilacija (AF) je med vodilnimi vzroki obolevnosti in smrtnosti. Zaradi povečane verjetnosti nastajanja trombov in embolije je povezana s petkrat zvišanim tveganjem za cerebrovaskularni insult. Je vzrok 15-20 % vseh možganskih kapi. Možganska kap zaradi atrijske fibrilacije je običajno težje oblike, večji sta njena smrtnost in verjetnost večjih nevroloških okvar. AF je pogostejša pri starostnikih (10-20 % pri starejših od 85 let v primerjavi z 0,4-1 % v starostni skupini 55-60 let), zato napovedujejo, da se bo

## POVZETEK

Atrijska fibrilacija je med vodilnimi vzroki obolevnosti in smrtnosti in zahteva dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje. Več kot 50 let je bil varfarin edina možnost za peroralno antikoagulacijsko zdravljenje. Zdravljenje z njim pa je povezano s številnimi težavami. Te so bile gonilo razvoja novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil z neposrednim mehanizmom delovanja in dovolj širokim terapevtskim oknom, ki bi omogočalo zdravljenje z enakimi odmerki in ne bi zahtevalo individualnega prilaganja odmerjanja in spremljanja terapevtskih učinkov. V zadnjem času so pridobila dovoljenje za promet tri novejša peroralna antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban in apiksaban), ki so alternativa varfarinu. V tem prispevku bomo opisali njihovo farmakokinetiko in farmakodinamiko in predstavili priporočila za njihovo odmerjanje pri bolnikih z zmanjšano ledvično in jetrno funkcijo.

## KLJUČNE BESEDE:

*novejša antikoagulacijska zdravila, priporočila za odmerjanje, klinična farmakokinetika, ledvična bolezen, jetrna bolezen*

## SUMMARY

Atrial fibrillation is a major cause of morbidity and mortality and requires long-term anticoagulation treatment. For more than 50 years warfarin was the only oral anticoagulation drug available. However, treatment with warfarin is very challenging. The limitations of warfarin treatment prompted the development of novel oral anticoagulant drugs with direct mechanism of action and sufficiently wide therapeutic window to allow for fixed-dose administration without the need for routine therapeutic monitoring. Recently three novel anticoagulant drugs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) have been approved, which are a viable alternative to warfarin. This review summarizes their pharmacokinetics and pharmacodynamics and gives an overview of the dosing recommendations in patients with renal and hepatic impairment.

## KEY WORDS:

*novel oral anticoagulant drugs, dosing recommendation, clinical pharmacokinetics, renal disease, liver disease*

prevalenca AF zaradi staranja prebivalstva do leta 2050 več kot podvojila (1-7).

Da bi zmanjšali pojavnost srčnožilnih dogodkov, je peroralno antikoagulacijsko zdravljenje priporočeno pri vseh bolnikih z AF, pri katerih so sočasno prisotni še drugi dejavniki tveganja (8, 9). Antagonisti vitamina K (varfarin) so bili več kot 50 let edina možnost za peroralno antikoagulacijsko zdravljenje. Z meta-analizo so pokazali, da zdravljenje z varfarinom pri bolnikih z nevalvularno AF zmanjša tveganje za cerebrovaskularni insult za 64 % (10). Zdravljenje z varfarinom pa je povezano s številnimi težavami, kot so počasen nastop terapevtskega učinka, velika variabilnost v farmakokinetiki in farmakodinamiki ter številne interakcije z drugimi zdravili. Interindividualna variabilnost je v veliki meri (približno 60 %) pogojena genetsko, o čemer smo v Farmaceutskem vestniku že pisali (11). Povezana je z genskim polimorfizmom citokroma P450 (CYP) 2C9, ki je bistven encim v presnovi S-enantiomera varfarina in genskim polimorfizmom podenote 1 vitamin K epoksid reduktažnega kompleksa (*VKORC1*), ki je tarča delovanja varfarina. Varfarin je eno prvih zdravil, ki ima na zahtevo ameriškega urada za hrano in zdravila (FDA) vpliv genetskih dejavnikov razložen v navodilih za odmerjanje, tudi na osnovi raziskave, ki je bila narejena v Sloveniji (12). Zaradi velike variabilnosti in majhnega terapevtskega indeksa je tekom zdravljenja z varfarinom potrebno pogosto spremljanje bolnika in merjenje protrombinskega časa v krvi, predvsem v obdobju uvajanja zdravila, ko bolniku individualno prilagajajo odmere. Zaradi potencialnih interakcij z drugimi zdravili in prehrano pa so potrebne stalne kontrole protrombinskega časa tudi pri bolnikih na dolgotrajnem vzdrževalnem zdravljenju. S tem se želijo izogniti zapletom zaradi nezadostne antikoagulacije, po drugi strani pa preprečiti neželene krvavitve zaradi prekomerne antikoagulacije (11).

Naštete omejitve pri zdravljenju z varfarinom so bile gonilo razvoja novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil z neposrednim mehanizmom delovanja in dovolj širokim terapevtskim oknom, ki bi omogočalo zdravljenje z enakimi odmerki in ne bi zahtevalo individualnega prilagajanja odmerjanja in spremljanja terapevtskih učinkov. V zadnjem času so pridobila dovoljenje za promet tri novejša peroralna antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban in apiksaban), ki so alternativa varfarinu. So direktni zaviralci faktorja Xa ali trombina, zato antikoagulacijski učinek pri njih nastopi hitreje. V farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnostih so zelo različna od varfarina (Preglednica 1).

Edoksaban (zaviralec faktorja Xa), ki je v prometu na Japonskem, je v Evropi in Združenih državah Amerike še v postopku pridobivanja dovoljenja za promet. Kljub temu, da imajo novejša peroralna antikoagulacijska zdravila v primerjavi z varfarinom nedvomno številne prednosti, ostajajo številna vprašanja farmakoterapije odprta, nejasne pa so tudi potencialne razlike pri zdravljenju z različnimi antikoagulacijskimi zdravili.

Namen tega prispevka je osvetliti farmakokinetiko in farmakodinamiko treh novejših antikoagulacijskih zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet v zadnjem obdobju. Predstavili bomo priporočila za njihovo odmerjanje pri bolnikih z zmanjšano ledvično in jetrno funkcijo in razpravljali o kliničnih vidikih njihove uporabe.

#### ALI STE VEDELI?

- Da je atrijska fibrilacija med vodilnimi vzroki obolevnosti in smrtnosti.
- Da je pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo tveganje za možgansko kap petkrat povečano.
- Da se z antikoagulacijskim zdravljenjem pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo tveganje za možgansko kap zmanjša za 64%.

## 2 PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI NOVEJŠIH PERORALNIH ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL IN VARFARINA

Nova peroralna antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban in apiksaban) so v primerjavi z varfarinom bolj specifična (inhibirajo le eno tarčo v koagulacijski kaskadi). Zanje so značilni tudi hitrejši nastop antikoagulacijskega učinka (2-4 ure v primerjavi z 72-96 ur), krajše razpolovne dobe (8-17 ur v primerjavi s 40 ur), precej manj interakcij z drugimi zdravili in brez prehranskih omejitev (konstanten vnos vitamina K s hrano) (Preglednica 1) (13-15). Ker imajo v primerjavi z varfarinom bolj predvidljivo farmakokinetiko, rutinsko spremljanje strjevanja krvi in individualno prilagajanje odmerjanja nista priporočena. V nasprotju z varfarinom se izločajo tudi skozi ledvice (v različnem obsegu) (15). Zaključene so štiri raziskave faze III z dabigatranom, rivaroksabanom in apiksabanom pri bolnikih z nevalvularno



**Preglednica 1:** Primerjava farmakokinetičnih lastnosti varfarina, dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana (13-16).

**Table 1:** Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic features of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban (13-16).

	<b>varfarin warfarin</b>	<b>dabigatran dabigatran</b>	<b>rivaroksaban rivaroxaban</b>	<b>apiksaban apixaban</b>
tarča/mehanizem delovanja <i>target/mechanism of action</i>	zaviranje VKOR (posredno zavirana sinteza FII, FVII, FIX in FX) <i>VKOR inhibition (indirect inhibition of FII, FVII, FIX, and FX)</i>	direktni zaviralec trombina (reverzibilni) <i>direct thrombin inhibitor (reversible)</i>	zaviralec FXa (reverzibilni) <i>FXa inhibitor (reversible)</i>	zaviralec FXa (reverzibilni) <i>FXa inhibitor (reversible)</i>
začetek delovanja <i>onset of action</i>	počasen (posredno zaviranje faktorjev strjevanja krvi) <i>slow (indirect inhibition of clotting factor synthesis)</i>	hiter <i>fast</i>	hiter <i>fast</i>	hiter <i>fast</i>
prenehanje učinka <i>offset of action</i>	dolgo <i>long</i>	kratko <i>short</i>	kratko <i>short</i>	kratko <i>short</i>
hitrost absorpcije <i>absorption rate</i>	hitra <i>rapid</i>	hitra, pH odvisna <i>rapid, pH dependent</i>	hitra <i>rapid</i>	hitra <i>rapid</i>
biološka uporabnost (%) <i>bioavailability (%)</i>	>95	6,5	~80	50
$t_{max}$ (h)	2,0-4,0	1,0-3,0	2,5-4,0	1,0-3,0
$V_d$ (L)	10	60-70	50-55	21
vezava na proteine (%) <i>protein binding (%)</i>	99	35	95	87
$t_{1/2}$ (h)	25-60	12-17	9-13	8-15
izločanje skozi ledvice <i>renal excretion</i>	ne (le metaboliti) <i>none (only metabolites)</i>	80%	33%	25%
ledvična disfunkcija <i>renal impairment</i>	majhen vpliv, odmerjanje ne prilagajamo <i>minor effect, no dosage adjustment</i>	kontraindiciran pri CLcr < 30 mL/min <i>contraindicated if CLcr &lt; 30 mL/min</i>	kontraindiciran pri CLcr < 15 mL/min <i>contraindicated if CLcr &lt; 15 mL/min</i>	kontraindiciran pri CLcr < 15 mL/min <i>contraindicated if CLcr &lt; 15 mL/min</i>
prenašalni proteini <i>drug transporter</i>	ne <i>none</i>	P-gp	P-gp, BCRP	P-gp, BCRP
presnova s CYP <i>CYP mediated metabolism</i>	CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2	ne (esteraze v jetrih in plazmi in glukuronidacija, glukuronidi so aktivni) <i>none (esterases in liver and plasma and glucuronidation, glucuronides are active)</i>	CYP3A4/5, CYP2J2 (enako) <i>(equal)</i>	CYP3A4/5, CYP2J2 (manj) <i>(minor)</i> , CYP1A2 (manj) <i>(minor)</i>
jetrna disfunkcija <i>hepatic impairment</i>	zmanjšana sinteza faktorjev strjevanja krvi in upočasnjena presnova varfarina, uporabljati previdno <i>impaired synthesis of coagulation factors and decreased metabolism of warfarin, use with caution</i>	kontraindiciran pri hudi disfunkciji (Child-Pugh C) <i>contraindicated in severe impairment (Child-Pugh C)</i>	kontraindiciran pri srednji in hudi disfunkciji (Child-Pugh B in C) <i>contraindicated in moderate and severe impairment (Child-Pugh B and C)</i>	kontraindiciran pri hudi disfunkciji (Child-Pugh C) <i>contraindicated in severe impairment (Child-Pugh C)</i>
izločanje s fecesom <i>fecal excretion</i>	ne <i>none</i>	20%	28%	50-70%
CL/F (L/h)	0,31 (tipična vrednost za S-varfarin, odvisen od aktivnosti CYP2C9) <i>(typical value for S-warfarin, dependent on CYP2C9 activity)</i>	70-140	10	5
akumulacija v plazmi <i>plasma accumulation</i>	(odvisna od aktivnosti CYP2C9) <i>(dependent on CYP2C9 activity)</i>	ne <i>none</i>	ne <i>none</i>	1,3-1,9



	<b>varfarin</b> <i>warfarin</i>	<b>dabigatran</b> <i>dabigatran</i>	<b>rivaroksaban</b> <i>rivaroxaban</i>	<b>apiksaban</b> <i>apixaban</i>
vpliv hrane <i>food effect</i>	ne vpliva na absorpcijo, vpliv vitamina K v hrani na farmakodinamiko <i>no effect on absorption, dietary vitamin K influence on pharmacodynamics</i>	upočasnjena absorpcija s hrano, ne vpliva na obseg absorpcije <i>delayed absorption with food, no effect on extent of absorption</i>	upočasnjena absorpcija s hrano, povečan obseg absorpcije <i>delayed absorption with food, increased bioavailability</i>	ne <i>none</i>
vpliv starosti <i>age effect</i>	da, s staranjem se CL/F zmanjšuje <i>yes, lower CL/F as age increases</i>	da, s staranjem se CL/F zmanjšuje <i>yes, lower CL/F as age increases</i>	ne <i>none</i>	da, s staranjem se CL/F zmanjšuje <i>yes, lower CL/F as age increases</i>
vpliv telesne mase <i>body mass effect</i>	da, večji odmerki pri večji telesni masi <i>yes, higher dose for increased weight</i>	ne <i>none</i>	ne <i>none</i>	da, večji AUC pri nižji telesni masi (<60 kg) <i>yes, higher exposure with lower body weight</i>
vpliv spola <i>effect of sex</i>	da, manjši CL/F pri ženskah <i>yes, lower CL/F in women</i>	da, manjši CL/F pri ženskah <i>yes, lower CL/F in women</i>	ne <i>none</i>	da, večji AUC pri ženskah <i>yes, higher AUC in women</i>
interakcije <i>interactions</i>	številne, vpliv na metabolizem <i>many, affecting metabolism</i>	močni zaviralci P-gp, vpliv na absorpcijo <i>potent P-gp inhibitors, affecting absorption</i>	močni zaviralci CYP3A4 in P-gp, vpliv na absorpcijo, metabolizem in izločanje <i>potent CYP3A4 and P-gp inhibitors, affecting absorption, metabolism, and excretion</i>	močni zaviralci CYP3A4 in P-gp, vpliv na absorpcijo, metabolizem in izločanje <i>potent CYP3A4 and P-gp inhibitors, affecting absorption, metabolism, and excretion</i>
odmerjanje pri AF <i>dosing for AF</i>	variabilno <i>variable</i> (0,5-16 mg qd)	150, 110 mg bid	20, 15 mg qd	5, 2,5 mg bid
<sup>b</sup> spremljanje koagulacije <sup>b</sup> <i>coagulation measurement</i>	INR	TT>Hemoclot>ECT>aPTT	Anti-FXa>PT	Anti-FXa

AF, atrijska fibrilacija, atrial fibrillation; aPTT, aktivirani parcialni tromboplastinski čas, activated partial thromboplastin time; BCRP, prenašalec BCRP; breast cancer resistance protein; bid, dvakrat na dan, twice daily; CL/F, navidezni očistek po peroralnem dajanju, apparent peroral clearance; CL<sub>Cr</sub>, očistek kreatinina, creatinine clearance; CYP, citokrom P450, cytochrome P450; ECT, ekarin zapiralni čas, ecarin clotting time; F, faktor strjevanja krvi, clotting factor; INR, mednarodno umerjeno razmerje, international normalized ratio; qd, enkrat na dan, once daily; P-gp, P-glikoprotein, P-glycoprotein; PT, protrombinski čas, prothrombin time;  $t_{1/2}$ , terminalna razpolovna doba, terminal half-life;  $t_{max}$ , čas do maksimalne koncentracije, time to maximal concentration; TT, trombinski čas, thrombin time; Vd, volumen porazdelitve, distribution volume; VKOR, vitamin K epoksid reduktaza, vitamin K epoxide reductase

<sup>a</sup> Biološka uporabnost je odvisna od odmerka (večji od 10 mg) in hrane. Odmerke rivaroksabana, ki so večji od 10 mg zato jemljemo s hrano.

<sup>a</sup> Bioavailability is dependent on dose (more than 10 mg) and food intake. Thus, rivaroxaban doses greater than 10 mg should be administered with food.

<sup>b</sup> Vrstni red koagulacijski testov temelji na klinični občutljivosti testa za srčnožilni dogodek in/ali koeficientu korelacije s plazemsko koncentracijo učinkovine.

<sup>b</sup> The order of coagulation tests is based on the clinical sensitivity for cardiovascular event and/or coefficient of correlation with drug concentration in blood plasma.

AF: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy), ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) in AVERROES (Apixaban Versus acetylsalicylic acid to Reduce the Risk Of Embolic Stroke) (Preglednica 2) (17-20). V RE-LY, ROCKET AF in ARISTOTLE so novejšje peroralno antikoagulacijsko zdravilo primerjali z varfarinom. V

AVERROES pa so apiksaban primerjali z acetilsalicilno kislino. Raziskave ROCKET AF, ARISTOTLE in AVERROES so bile dvojno slepe, raziskava RE-LY pa je bila odprta v primerjavi med dabigatranom in varfarinom in dvojno slepa med obema rokama dabigatrana (110 mg in 150 mg dvakrat na dan) (21-24).

Klinične raziskave z novejšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili se zelo razlikujejo, kar onemogoča navzkrižno primerjavo učinkovitosti in varnosti (21-24). Učinkovitost in

varnost vseh treh novejših antikoagulacijskih zdravil se bistveno ne razlikujeta od učinkovitosti in varnosti varfarina. Tveganje za primarni izid (možganska kap ali sistemska

embolija) pri zdravljenju z rivaroksabanom in dabigatranom (110 mg dvakrat na dan) ni večje od tveganja pri zdravljenju z varfarinom, pri zdravljenju z apiksabanom in dabigatra-

**Preglednica 2:** Povzetek kliničnih raziskav faze III z novejšimi peroranimi antikoagulacijskimi zdravili pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (17-20, 25).

**Table 2:** Summary of phase III clinical trials of novel oral anticoagulant drug in patients with nonvalvular atrial fibrillation (17-20, 25).

raziskava trial	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES
zdravilo drug	dabigatran		rivaroksaban rivaroxaban	apiksaban apixaban	apiksaban apixaban
primerjalno zdravilo comparator drug	varfarin warfarin		varfarin warfarin	varfarin warfarin	acetilsalicilna kislina acetylsalicylic acid
bolniki patients	18 113 (3 roke) (3 arms)		14 264	18 201	5 599
starost (leta) age (years)	71 (aritmetična sredina) (mean)		73 (mediana) (median)	70 (mediana) (median)	70 (mediana) (median)
CHADS <sub>2</sub>	2,1		3,5	2,1	2,0-2,1
prehodno zdravljenje z antagonistami vitamina K (%) prior vitamin K antagonist treatment (%)	50		62	57	15
prehodna možganska kap ali TIA (%) prior stroke or TIA (%)	a20		55	a19	14
Povprečni TTR (varfarin) mean TTR (warfarin)	64		55	62	/
odmerek dose	110 mg bid	150 mg bid	b20 mg qd	c5 mg bid	c5 mg bid
<b>relativno tveganje (95% IZ) za novo antikoagulacijsko zdravilo/primerjalno zdravilo</b> <b>relative risk (95% CI) for novel anticoagulant drug/comparator drug</b>					
možganska kap ali sistemska embolija# stroke or systemic embolism#	0,90 (0,74-1,10)	0,65 (0,52-0,81)	0,88 (0,75-1,03)	0,79 (0,66-0,96)	0,45 (0,32-0,62)
velika krvavitev major bleeding	0,80 (0,70-0,93)	0,93 (0,81-1,07)	1,04 (0,90-1,20)	0,69 (0,60-0,80)	1,13 (0,74-1,75)
intrakranialna krvavitev intracranial hemorrhage	0,30 (0,19-0,45)	0,41 (0,28-0,60)	0,67 (0,47-0,93)	0,42 (0,30-0,58)	0,85 (0,38-1,90)
miokardni infarkt myocardial infarction	1,29 (0,96-1,75)	1,27 (0,94-1,71)	0,81 (0,63-1,06)	0,88 (0,66-1,17)	0,86 (0,50-1,48)
smrt death	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	0,85 (0,70-1,02)	0,89 (0,80-0,99)	0,79 (0,62-1,02)

bid, dvakrat na dan, twice daily; CHADS<sub>2</sub>, lestvica ogroženosti za srčnožilni dogodek, congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack (2 points) score; CI, confidence interval; IZ, interval zaupanja; qd, enkrat na dan, once daily; TIA, prehodni ishemični napad, transient ischemic attack; TTR, čas znotraj terapevtskega intervala za mednarodno umerjeno razmerje, time within therapeutic range for international normalized ratio

# analiza glede na namero zdravljenja (ITT)

# intention to treat strategy (ITT)

a prehodna možganska kap, TIA ali sistemska embolija

a prior stroke, TIA, or systemic embolism

b 15 mg qd pri bolnikih z očistkom kreatinina 30-49 mL/min

b 15 mg qd in patients with creatinine clearance 30-49 mL/min

c 2,5 mg bid če sta izpolnjena vsaj dva izmed naslednjih kriterijev: starost ≥ 80 let, telesna masa ≤ 60 kg, serumski kreatinin ≥ 1,5 mg/dL (≥ 133 μmol/L)

c 2,5 mg bid in patients with at least two of the following criteria: age ≥ 80 years, body mass ≤ 60 kg, serum creatinin ≥ 1,5 mg/dL (≥ 133 μmol/L)

nom (150 mg dvakrat na dan) pa je tveganje za primarni izid značilno manjše (Preglednica 2) (17-19, 24). Iz vidika varnosti je tveganje za veliko krvavitev enako (rivaroksaban in dabigatran 150 mg) ali manjše (apiksaban in dabigatran 110 mg) kot pri zdravljenju z varfarinom. Vsa tri novejša antikoagulacijska zdravila v primerjavi z varfarinom značilno znižajo tveganje za intrakranialno krvavitev. Pri vseh treh zdravilih je opazen tudi trend 10-15 % manjšega tveganja za smrt iz kateregakoli razloga. Pri apiksabanu je ta razlika značilna. Enaki trendi so bili opazni tudi pri analizah subpopulacij bolnikov po možganski kapi ali prehodnem ishemičnem napadu. Učinkovitost vseh treh novejših zdravil v krajšem obdobju po možganski kapi ni opredeljena, saj je bila akutna možganska kap 2 tedna (RE-LY in ROCKET AF) in 1 teden (ARISTOTLE) pred randomizacijo kriterij ne vključite v raziskavo. V raziskavi RE-LY in ROCKET AF niso bili vključeni tudi bolniki, ki so v obdobju 3 do 6 mesecev pred randomizacijo imeli hujšo obliko možganske kapi.

#### ALI STE VEDELI?

- Da pri zdravljenju bolnikov z novjšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) antikoagulacijski učinek nastopi veliko hitreje (2-4 ure) kot pri zdravljenju z varfarinom (72-96 ur).
- Da je učinkovitost novjših peroralnih antikoagulacijskih zdravil enaka ali večja od varfarina.
- Da učinkovitost novjših antikoagulacijskih zdravil v krajšem obdobju po možganski kapi ni opredeljena.
- Da trenutne klinične smernice pri zdravljenju z novjšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili ne zahtevajo rutinskega spremljanja strjevanja krvi in individualnega prilagajanja odmerjanja.

Raziskavo AVERROES so zaključili predčasno zaradi velike prednosti apiksabana v primerjavi z acetilsalicilno kislino. Relativno zmanjšanje tveganja za primarni izid (možganska kap ali sistemska embolija) je bilo pri zdravljenju z apiksabanom večje od 50% (Preglednica 2), tveganje za veliko krvavitev in intrakranialno krvavitev pa je bilo pri zdravljenju z apiksabanom podobno kot pri acetilsalicilni kislini (20).

## 3 BOLNIKI Z ZMANJŠANO LEDVIČNO FUNKCIJO

Najpomembnejša pot izločanja (80%) dabigatrana iz telesa je skozi ledvice. V veliki meri se v nespremenjeni obliki izločata v urin tudi rivaroksaban (33%) in apiksaban (25%) (Preglednica 1). Če bolniki z ledvično disfunkcijo prejemajo enak odmerek novejšega antikoagulacijskega zdravila kot bolniki z normalno ledvično funkcijo, je izpostavljenost zdravilu povečana (15). Vse klinične raziskave z novjšimi antikoagulacijskimi zdravili so imele glede ledvične funkcije specifične zahteve. V raziskave niso bili vključeni bolniki s hudo ledvično disfunkcijo (očistek kreatinina (CLcr)  $\leq$  25 mL/min, ROCKET AF, ARISTOTLE, AVERROES; ali CLcr  $\leq$  30 mL/min, RE-LY) (21-24). V RE-LY je imelo 19 % bolnikov CLcr manjši od 50 mL/min, a odmerjanje dabigatrana ni bilo prilagojeno ledvični funkciji (17). V ROCKET AF je imelo 21 % bolnikov CLcr med 30 in 49 mL/min. Pri teh bolnikih je bil odmerek rivaroksabana 15 mg dvakrat na dan (21, 26). V raziskavah ARISTOTLE in AVERROES so bolniki pri katerih so pričakovali manjši očistek apiksabana odmerek zmanjšali (2,5 mg dvakrat na dan namesto 5 mg). Za to sta morala biti izpolnjena vsaj dva od naslednjih kriterijev: starost  $\geq$  80 let, telesna masa  $\leq$  60 kg, serumski kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dL ( $\geq$  133  $\mu$ mol/L). Odmerek apiksabana je bil zmanjšán pri 5 do 6 % bolnikov (19, 20, 22, 23). V vseh zgoraj omenjenih raziskavah je bilo tveganje za možgansko kap ali veliko krvavitev pri bolnikih z ledvično disfunkcijo večje kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo tako v testni, kot tudi kontrolni skupini. V RE-LY, ROCKET AF in AVERROES sta bili učinkovitost in varnost konsistentni tudi, če so bolnike razdelili v podskupine glede na ledvično funkcijo (17-20, 26, 27). V raziskavi ARISTOTLE pa je bilo pri bolnikih s srednjo ali hudo ledvično disfunkcijo relativno zmanjšanje tveganja za veliko krvavitev pri zdravljenju z apiksabanom v primerjavi z varfarinom celo večje kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ali blago obliko ledvične bolezni.

Ker je pri ledvičnih bolnikih hitrost izločanja dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana lahko upočasnjena, je potrebno spremljanje ledvične funkcije. V povzetku glavnih značilnosti za dabigatran je navodilo, da se ledvično funkcijo oceni pri vseh bolnikih pred začetkom zdravljenja, periodično pa se nadzoruje tudi med zdravljenjem. Priporočen odmerek rivaroksabana pri bolnikih z AF, ki imajo CLcr 15-49 mL/min je 15 mg enkrat na dan (name-



sto 20 mg/dan). Kriteriji za zmanjšanje odmerka apiksabana na 2,5 mg dvakrat na dan so že omenjeni in vključujejo poleg ledvične funkcije tudi starost in telesno maso. V Evropi se odmerjanje dabigatrana pri zmanjšani ledvični funkciji ne prilagaja (pri CLcr < 30 mL/min je dabigatran kontraindiciran), FDA pa je na osnovi rezultatov farmakokinetično-farmakodinamičnega modeliranja pri bolnikih z CLcr 15-30 mL/min odobril odmerek 75 mg dvakrat na dan (28-32). Pri bolnikih s CLcr 30-50 mL/min moramo biti previdni, še posebej če je tveganje za krvavitev veliko (HAS-BLED  $\geq$  3). Pri teh bolnikih je priporočen odmerek dabigatrana 110 mg (namesto 150 mg) dvakrat na dan (33). Pri zdravljenju z dabigatranom je ob sumu na zmanjšanje ledvične funkcije potrebna njena ponovna ocena. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let je priporočeno, da se ledvično funkcijo oceni enkrat na leto (28). Ledvična funkcija je tudi kriterij pri preklopu bolnika z dabigatrana na varfarin in pri sočasnem zdravljenju z nekaterimi drugimi zdravili.

#### ALI STE VEDELI?

- Da se novejša antikoagulacijska zdravila, za razliko od varfarina izločajo tudi skozi ledvice.
- Da je pri zdravljenju z novejšimi antikoagulacijskimi zdravili potrebno oceniti ledvično funkcijo in po potrebi prilagoditi odmerjanje.

## 4 POMEN TRANSPORTA IN PRESNOVE V JETRIH

Dabigatran eteksilat je predzdravilo in substrat sekretornega prenašalca P-glikoproteina (P-gp), ki ga kodira gen *ABCB1*. Njegova absolutna biološka uporabnost je 6,5 %. Dabigatran eteksilat se z nespecifičnimi karboksilazami v enterocitih, portalnem krvnem obtoku in hepatocitih v celoti presnovi do dabigatrana (34-36). Nedavna genomska analiza rezultatov raziskave RE-LY je pokazala, da polimorfizem gena za karboksiesterazo 1 (*CES1*; rs2244613) upočasnjuje presnovo do dabigatrana, kar vodi do manjših minimalnih koncentracij dabigatrana v plazmi. Nižje plazemske koncentracije dabigatrana so opazili tudi pri genskem polimorfizmu *CES1* (rs8192935), pri polimorfizmu *ABCB1* (rs4148738) pa so bile koncentracije povišane (37). Biološka uporabnost rivaroksabana je odvisna od odmerka. Pri odmerku 10 mg je biološka uporabnost skoraj

popolna (80-100 %), pri odmerku 20 mg v pogojih na tešče pa je 66 %. S hrano se biološka uporabnost (AUC) rivaroksabana 15-20 mg poveča za 39 %. Rivaroksaban zato jemljemo po jedi. Pri jemanju na tešče je antikoagulacijski učinek lahko premajhen (38). Biološka uporabnost apiksabana je 50 % in je neodvisna od hrane (39).

Dabigatran se ne presnavlja s CYP, temveč se konjugira do acilglukuronidov (40). Pri bolnikih s srednje hudo obliko bolezni jeter je presnova predzdravila (dabigatran eteksilat) nekoliko upočasnjena, ker je funkcija glukuronidaz nespremenjena pa je AUC dabigatrana nespremenjen (41). Rivaroksaban in apiksaban se presnavljata s CYP (CYP3A4/5 in CYP2J2).

Farmakokinetika in farmakodinamika rivaroksabana sta pri bolnikih z blago jetrno disfunkcijo (Child-Pugh A) nespremenjeni (42). Pri bolnikih s srednje hudo obliko jetrne bolezni (Child-Pugh B) pa je očistek rivaroksabana zmanjšan. Rivaroksaban je zato kontraindiciran pri bolnikih z zmerno in hudo jetrno disfunkcijo (Child-Pugh B in C) (Preglednica 1). Farmakokinetika apiksabana in njegova anti-FXa aktivnost pri bolnikih z blago in zmerno jetrno disfunkcijo sta enaki kot pri zdravih prostovoljcih (46).

Rivaroksaban in apiksaban sta substrata P-gp in BCRP (gen *ABCG2*). Na njuno izločanje in sistemsko izpostavljenost zdravilu zato pomembno vpliva tudi aktivna sekrecija (43-45).

#### ALI STE VEDELI?

- Da se dabigatran za razliko od ostalih peroralnih antikoagulacijskih zdravil presnavlja z glukuronidacijo in ne s citokromi P450.
- Da lahko z dabigatranom, rivaroksabanom in apiksabanom zdravimo tudi bolnike z blago jetrno boleznijo (Child-Pugh A), z dabigatranom in apiksabanom pa tudi tiste s srednje hudo jetrno boleznijo (Child-Pugh B).
- Da je pri bolnikih z jetrno disfunkcijo zdravljenje z novejšimi antikoagulacijskimi zdravili morda potrebno prilagoditi zaradi zmanjšanega očistka in upočasnjene sinteze faktorjev strjevanja krvi.

## 5 PRILAGAJANJE ODMERJANJA

Prilagajanje odmerjanja novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil spremembam v farmakokinetiki je zbrano v Preglednici 3.

## 6 SKLEPI

Kljub temu, da je učinkovitost novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil enaka ali večja od varfarina ne moremo pričakovati, da bodo v celoti nadomestili varfarin. Interindi-

vidulna variabilnost v farmakokinetiki, učinkovitosti zdravljenja in tveganju za krvavitve je tudi pri zdravljenju s temi zdravili še vedno prevelika, da bi lahko vse bolnike zdravili z istim odmerkom. S širšo uporabo se bo zelo verjetno pokazalo, da mora biti odmerjanje novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil bolj fleksibilno (več različnih jakosti zdravila) (46).

Pomembna omejitev pri zdravljenju z novejšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili je tudi odsotnost ustreznih antikoagulacijskih testov. Ti so še vedno potrebni v specifičnih kliničnih okoliščinah (ledvična in jetrna disfunkcija, slabo sodelovanje bolnikov, krvavitve, interakcije med zdravili). Kljub temu, da se nekateri testi že uporabljajo pri vodenju zdravljenja (Preglednica 1) je potrebno poudariti, da za ta namen niso ustrezno validirani. Še večjo omejitev predstavlja dejstvo, da ne obstajajo podatki, s pomočjo katerih bi lahko rezultate teh testov pretvorili v tveganje za krvavitve

*Preglednica 3: Prilagajanje odmerjanja spremembam v farmakokinetiki (46).*

*Table 3: Dose adjustments based on pharmacokinetic considerations (46).*

	dabigatran (mg bid)	rivaroksaban rivaroxaban (mg qd)	apiksaban apixaban (mg bid)
<b>ledvična disfunkcija renal impairment</b>			
blaga (CLcr 51-80 mL/min) <i>mild</i>	150	20	5
zmerna (CLcr 30-50 mL/min) <i>moderate</i>	110	15	5
huda (CLcr < 30 mL/min) <i>severe</i>	n.p.	15	2,5
<b>jetrna disfunkcija hepatic impairment</b>			
blaga (Child-Pugh A) <i>mild</i>	150	20	5
zmerna (Child-Pugh B) <i>moderate</i>	150 (n.p., če ALT in/ali AST > 2x zgornja referenčna vrednost) (n.p., if ALT and/or AST > 2x upper reference limit)	n.p.	5
huda (Child-Pugh C) <i>severe</i>	n.p.	n.p.	n.p.
jetrna odpoved liver decompensation	n.p.	n.p.	n.p.
<b>demografski dejavniki demographic factors</b>			
starost (> 75-80 let) <i>age</i>	110	20	2,5
telesna masa (< 50 kg) <i>body mass</i>	150	20	2,5
<b>interakcije med zdravili drug-drug interactions</b>			
P-gp inhibitor	110	15	2,5
CYP3A4 inhibitor	150	15	2,5
<sup>a</sup> P-gp/CYP3A4 induktor <i>inducer</i>	n.p.	n.p.	n.p.

*bid, dvakrat na dan, twice daily; CLcr, očistek kreatinina, creatinine clearance; CYP, citokrom P450, cytochrome P450; n.p., ni priporočeno, not recommended; qd, enkrat na dan, once daily; P-gp, P-glikoprotein, P-glycoprotein*

<sup>a</sup>CYP3A4 in P-gp sta transkripcijsko regulirana z jedrskim receptorjem pregnana X (PXR) in konstitutivnim receptorjem androstana (CAR).

<sup>a</sup>CYP3A4 and P-gp are both transcriptionally regulated by nuclear pregnane X receptor X (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR).





ali tromboembolijo. Verjetno se bo za namen prilaganja odmerjanja, zaradi poznanega odnosa med koncentracijo zdravilne učinkovine in učinkom, izkazalo za primernejše klasično terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila (TDM) (46).

Slaba stran v primerjavi z zdravljenjem z varfarinom je tudi odsotnost primerne antidota. Pri zdravljenju z dabigatranom lahko uporabimo hemodializo, rivaroksaban in apiksaban pa sta za dializo v prevelikem deležu vezana na plazemske proteine. Potencialno lahko za prekinitiv anti-koagulacijskega učinka uporabimo koncentrat kompleksa protrombina in rekombinantni faktor VIIa, a je kliničnih izkušenj z njuno uporabo zelo malo (47, 48). Novejša peroralna antikoagulacijska zdravila moramo zato uporabljati zelo skrbno, še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve.

## 7 LITERATURA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561–1564.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
3. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27: 1765–1769.
4. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392–398.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
6. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–953.
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–1539.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360–1420.
9. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269–e367.
10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
11. Dolžan V, Grabnar I. Odmerjanje zdravil pri starostnikih glede na genetski polimorfizem. *Farm Vestn* 2005; 56: 83–8.
12. Herman D, Locatelli I, Grabnar I et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 193–202.
13. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral Factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011; 62: 41–57.
14. Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 221–228.
15. Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 964–975.
16. Wang Y, Bajorek B. New Oral Anticoagulants in Practice: Pharmacological and Practical Considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014 [Epub ahead of print].
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
19. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
20. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
21. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159: 340–347.
22. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM et al; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331–339.
23. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S et al. Rationale and design of AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010; 159: 348–353.
24. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805–810.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
26. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–2394.
27. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the

- randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
28. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa (dabigatran etexilate) summary of product characteristics. 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf). Dostop: 12-4-2014.
  29. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Pradaxa (dabigatran etexilate) prescribing information. 2012. <http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/Pls/Pradaxa/Pradaxa.pdf>. Dostop: 12-4-2014.
  30. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options—why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364:1788–1790.
  31. Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 119S–125S.
  32. Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol* 2011; 52: 1373–1378.
  33. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–413.
  34. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-99.
  35. Stangier J, Rathgen K, Stahle H et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.
  36. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000829/WC500041062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf). Dostop: 12-4-2014.
  37. Pare G, Eriksson N, Lehr T et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* 2013; 127: 1404-12.
  38. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M et al. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 549-58.
  39. Raghavan N, Frost CE, Yu Z et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74-81.
  40. Ebner T, Wagner K, Wienen W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1567-75.
  41. Stangier J, Stahle H, Rathgen K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 1411-9.
  42. Kubitzka D, Roth A, Becka M et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013. [Epub ahead of print].
  43. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 372-80.
  44. Gong IY, Mansell SE, Kim RB. Absence of both MDR1 (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) transporters significantly alters rivaroxaban disposition and central nervous system entry. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 112: 164-70.
  45. European Medicines Agency. Xarelto summary of product characteristics. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). Dostop: 12-4-2014.
  46. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013; 29(7 Suppl): S24-33.
  47. Marlu R, Hodaj E, Paris A et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217-24.
  48. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012; 87(suppl 1): S119-26.
  48. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012; 87(suppl 1): S119-26.

