

UČINKOVINE, KI VPLIVAJO NA TROMBOZO

NEW DRUGS AFFECTING THROMBOSIS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

Ustanova

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo, Aškerčeva 7,
1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lucija.peterlin@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Nepoškodovan srčnožilni sistem je nujen za preživetje organizma, zato so se razvili mehanizmi, ki preprečujejo izgubo krvi, kadar je prizadeta integriteta žilnega sistema. V normalnem stanju srčnožilnega sistema ima ključno vlogo pri vzdrževanju njegove integritete endotelij notranjosti žilnih sten in srca, ki je v stiku s krvjo. V primeru poškodbe žilne stene ali endotelijske plasti funkcijo vzdrževanja te integritete prevzame proces strjevanja krvi ali **hemostaza**. Normalen hemostatični odgovor temelji na interakciji stene krvne žile, krožečih trombocitov in koagulacijskih faktorjev. Posledica motenj v mehanizmih hemostaze je razvoj **tromboze**, pri kateri v poškodovani žili pride do zlepljanja trombocitov in tvorbe krvnih strdkov (1).

POVZETEK

Arterijska in venska tromboza sta, v nasprotju s hemostazo, patološka procesa strjevanja krvi, kjer pride do nenadzorovane zamašitve arterije ali vene s krvnim strdkom. Zamašitev vene s strdkom lahko vodi do venske tromboze, zamašitev pljučne arterije pa do pljučne embolije. Pri venskih trombotičnih zapletih ima ključno vlogo koagulacija krvi in nastanek fibrina, zato so za zdravljenje najprimernejše anti-koagulacijske učinkovine. Vzrok arterijske tromboze je večinoma ruptura aterosklerotičnega plaka, ki vodi v poškodbo endotelija in posledično v patološko strjevanje krvi. Popolna ali delna zamašitev koronarne arterije lahko povzroči srčno kap, arterije v možganih možgansko kap ali arterije na periferiji periferno ishemijo. Pri zdravljenju arterijski trombotičnih zapletov večinoma uporabljamo antiagregatorne učinkovine, ki preprečujejo aktivacijo in agregacijo trombocitov, hkratna uporaba antikoagulacijskih učinkovin pa ima dokazano sinergistični učinek. Novejše antikoagulacijske učinkovine kot so peroralni direktni zaviralci trombina (dabigatran) in faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban, endoksaban) imajo številne prednosti pred klasičnimi antikoagulacijskimi učinkovinami, ki se v terapiji uporabljajo že več kot 60 let in dajejo potencial za izboljšano zdravljenje tromboemboličnih zapletov.

KLJUČNE BESEDE:

hemostaza, arterijska in venska tromboza, novejše peroralne antikoagulacijske učinkovine, antiagregatorne učinkovine

SUMMARY

Arterial and venous thrombosis are in contrast to haemostasis the pathological processes of the blood clotting leading to uncontrolled block of the artery or vein by a blood clot. Venous thrombosis comprises deep-vein thrombosis, which occurs most often in the large veins of the legs and pulmonary embolism when the clot blocks the blood flow in a pulmonary artery. Blood coagulation and the formation of fibrin have the key role in the pathogenesis of vein thrombosis; therefore anticoagulation therapy has become the primary management strategy for venous thrombosis. The primary trigger for arterial thrombosis is the rupture of an atheroscle-

rotic plaque, causing a complete or partial vessel occlusion. Most acute myocardial infarctions are caused by thrombosis developed on a coronary atherosclerotic plaque. In the treatment of arterial thrombotic complications antiaggregatory drugs are mainly used, which prevent the activation and aggregation of platelets, but simultaneous use of anticoagulants has shown a synergistic effect. Newer anticoagulants such as oral direct thrombin inhibitors (dabigatran etexilate) and factor Xa (rivaroxaban, apixaban, endoxaban) have many advantages over traditional anticoagulants, which are used in therapy for over 60 years and provide potential for improved treatment of thromboembolic complications.

KEY WORDS:

haemostasis, arterial and venous thrombosis, novel oral anticoagulants, antiaggregatory drugs

2 PRIMARNA IN SEKUNDARNA HEMOSTAZA

Hemostazo obsegajo **primarna in sekundarna hemostaza**, ki potekata hkrati in povezano ter vodita do nastanka stabilnega trombocitnega strdka, ter **fibrinoliza**, ki je proces resorpcije nastalega strdka.

Primarna hemostaza

Primarna hemostaza vključuje adhezijo trombocitov na krvi izpostavljena subendotelijska kolagenska vlakna med poškodbo žilne stene (Adhezija, Slika 1). Adhezijo omogočajo interakcije med glikoproteinom VI na površini trombocitov s kolagenom in interakcije med glikoproteinom Ib-V-IX na trombocitih s von Willebrandovim faktorjem vezanim na kolagen. Ob tem procesu se sproščajo iz trombocitnih granul agonisti aktivacije trombocitov (ADP, serotonin, tromboksan A_2), ki spremenijo obliko trombocitov in spremembo konformacije fibrinogenskega receptorja (GPIIb/IIIa) na njihovi površini (Aktivacija, Slika 1), kar vodi v agregacijo trombocitov (Agregacija, Slika 1). Trombociti se med seboj povezujejo z interakcijo med divalentnim fibrinogenom in fibrinogenskimi receptorji na posameznih trombocitih. Pri aktivaciji trombocitov pomaga tudi trombin, ki aktivira PAR1 in PAR4 receptorje na njihovi površini. Iz aktiviranih trom-

bocitov se sproščajo tudi derivati arahidonske kisline, ki še dodatno pospešijo proces aktivacije trombocitov ter mediatorji, ki povzročajo vazokonstrikcijo na mestu poškodbe. Trombocitni strdek, ki nastane v procesu primarne hemostaze, je nestabilen in krhek, zato sočasno z nastajanjem trombocitnega čepa v procesu sekundarne hemostaze nastaja fibrin, ki strdek dodatno ojača (2a, 3).

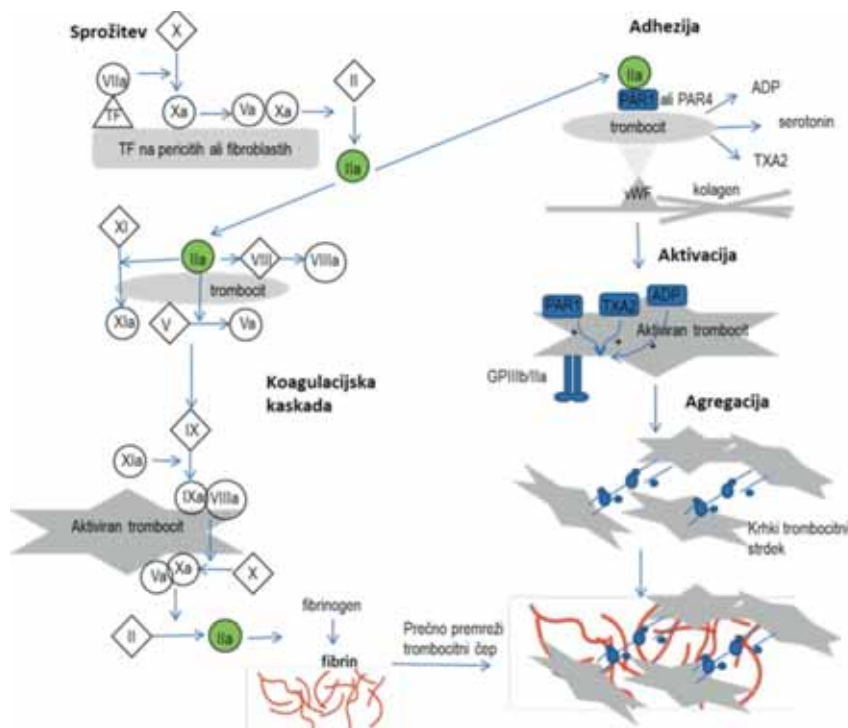
Sekundarna hemostaza

Sekundarno hemostazo sproži interakcija med faktorjem VIIa in tkivnim faktorjem (TF), ki se izrazi na fibroblastih in subendotelijskih pericitih, ko pridejo v stik s krvjo po poškodbi žilne stene (Sprožitev, Slika 1). Faktor VIIa je v cirkularijoči krvi normalno prisoten in deluje kot detektor za izpostavljeni TF oz. kot detektor žilnih poškodb. Nastali kompleks fVIIa/TF aktivira faktor X v faktor Xa (fXa), le ta pa v protrombinaznem kompleksu s faktorjem V iz protrombina tvori majhno količino trombina. Ti majhni količini nastalega fXa in trombina nakazujeta na potencialno nevarnost poškodbe. Aktivnost začetnega prokoagulacijskega sistema kontrolirata v krvi ves čas prisotna inhibitor tkivnega faktorja in antitrombin, ki zavreta morebitni lažni ali prekomerni odziv (2a).

Ko koncentracija trombina, ki nastane tekom protrombinaznega kompleksa, preseže določeno vrednost, trombin z aktivacijo faktorjev V, VIII in XI sproži koagulacijsko kaskado ali sekundarno hemostazo (Koagulacijska kaskada, Slika 1). Končni produkt koagulacijske kaskade je s prečnimi povezavami stabiliziran fibrin, ki skupaj s trombociti tvori stabilen krvni strdek. Koagulacijska kaskada, v kateri sodelujejo koagulacijski faktorji, ki so v glavnem serinske proteinaze, je zaporedje pretvorb večjih koagulacijskih faktorjev iz neaktivnih v aktivne oblike. Poteka na aktivirani površini trombocitov, katere končni rezultat je tvorba kompleksa fXa/fVa, ki pretvarja protrombin v večje količine trombina in je pri tem približno 100-krat učinkovitejši od protrombinaznega kompleksa fXa/fV na začetku primarne hemostaze. Na ta način trombin ojači svojo lastno nastajanje in njegova nadaljnja funkcija je pretvarjanje fibrinogena v fibrin ter hkratna aktivacija faktorja XIII, ki kovalentno poveže monomere fibrina med seboj in s tem gradi fibrinsko mrežo in ojača ter stabilizira krvni strdek nastal v procesu primarne hemostaze.

Proces koagulacije se lahko sproži po *ekstrinzični poti*, ki je odločilna na začetku tvorbe fibrina in po *intrinzični poti*, ki prevzame ključno vlogo pri rasti strdka in pri vzdrževanju tvorbe fibrina. Koagulacijo lahko sprožimo po intrinzični ali





Slika 1: Shematski prikaz primarne in sekundarne hemostaze (povzeto po 3).
Figure 1: Schematic presentation of primary and secondary haemostasis (3).

ekstrinzični poti le *in vitro*, medtem ko se *in vivo* koagulacija vedno sproži po ekstrinzični poti (2b). Obe poti se združita pri aktivaciji faktorja Xa, tudi pred združitvijo pa so posamezni faktorji skupni obema potema (1-3).

Strjevanje krvi mora biti skrbno nadzorovano, saj ima že en sam strdek lahko usodne posledice. Številni inhibitorji v plazmi preprečujejo, da bi se strdki razširili z mesta poškodbe. Koagulacijsko kaskado regulirajo trije glavni zaviralni sistemi: *protein C*, *inhibitor poti tkivnega faktorja* in *antitrombin*. Razpolovni čas aktivnosti trombina v serumu je le 14 s, saj njegovo aktivnost uravnavajo inhibitorji iz družine serpinov (inhibitorji serinskih proteinaz), od katerih sta najpomembnejša antitrombin in heparinski kofaktor II. Antitrombin inhibira koagulacijo z ireverzibilno vezavo na trombin in aktivna mesta faktorjev IXa, Xa, XIa in XIIa (3).

Razgrajevanje strdka - fibrinoliza

Po zaustavitvi krvavitve se mora krvni strdek v procesu celjenja rane odstraniti s fibrinolizo. Posebno velik pomen ima fibrinoliza, če je nastanek strdka patološki. Za razgrajevanje krvnih strdkov je odgovorna serinska proteinaza *plazmin*. Poškodovane endoteljske celice postopoma sproščajo tkivni aktivator plazminogena, ki aktivira v krvnem strdku vezan plazminogen v plazmin, ki razgrajuje polimeriziran fibrin (4).

3 VENSKA IN ARTERIJSKA TROMBOZA

Arterijska in venska tromboza sta v nasprotju s hemostazo patološka procesa strjevanja krvi, kjer pride do nenadzorovane zamašitve arterije ali vene s krvnim strdkom. Po Virchow triadi, že izpred 150 let, sta pogojeni z motnjami v žilni steni, pretoku krvi in njeni sposobnosti koagulacije (5). Po današnji različici triade pa so motnje v žilni steni pogojene z aterosklerozo, vnetjem, motnjami v sposobnosti koagulacije in motnjami v pretoku krvi (turbulence ali staze) (6).

Najpogostejši vzrok **venske tromboze** je moten pretok krvi, zaradi imobilnosti, večjih ortopedskih operacij kot sta zamenjava kolka in kolena ali povečanega pritiska v venah. Patogeni procesi, ki lahko sprožijo vensko trombozo so nenormalen pretok krvi (npr. staza), poškodba žilne stene ali spremembe endotelija in hiperkoagulabilnost krvi. Nastali krvni strdek je bogat z eritrociti in ga imenujemo tudi rdeči krvni strdek. Zamašitev vene s strdkom je venska tromboza, zamašitev pljučne arterije pa do pljučne embolije. Pri venskih trombotičnih zapletih ima ključno vlogo koagulacija

krvi in nastanek fibrina, zato so za zdravljenje najprimernejše **antikoagulacijske učinkovine** (3).

Vzrok **arterijske tromboze** je večinoma ruptura aterosklerotičnega plaka, ki vodi v poškodbo endotelija in posledično v patološko strjevanje krvi. Jedro plaka vsebuje tkivni faktor in kolagen, ki se sprostita v lumen žile po rupturi plaka. Nastali krvni strdek večinoma sestavljajo agregati trombocitov in ga tudi imenujemo beli krvni strdek. Popolna ali delna zamašitev koronarne arterije lahko povzroči srčno kap, arterije v možganih možgansko kap ali arterije na periferiji periferno ishemijo. Pri zdravljenju arterijskih trombotičnih zapletov večinoma uporabljamo **antiagregatorne učinkovine**, ki preprečujejo aktivacijo in agregacijo trombocitov, hkratna uporaba antikoagulacijskih učinkovin pa ima dokazano sinergistični učinek (7).

4 STRDKI PRI MIGETANJU PREDDVOROV

Tvorba strdka v levem atriju pri pacientih z migetanjem preddvorov (atrijsko fibrilacijo, AF) ustreza definiciji Virchow triade za trombogenezno z nenormalnim pretokom krvi, endotelijsko disfunkcijo in stanjem hiperkoagulabilnosti. Pri pacientih s konstantno AF opazimo povečane sistemske vrednosti fibrinogena in D-dimera kar nakazuje na aktivno intarvaskularno trombogenezno. Glede na dosedanje dokaze so strdki pri pacientih z AF »venskega tipa«, zato se pri zdravljenju uporabljajo **antikoagulacijska zdravila**, ki dokazano učinkovito zmanjšujejo tveganje za srčno kap pri pacientih z AF (8).

5 ANTITROMBOTIČNE UČINKOVINE

Učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih zapletov razdelimo v tri skupine:

- **ANTIKOAGULACIJSKE UČINKOVINE** – preprečujejo pretvorbo fibrinogena v fibrin,
- **ANTIAGREGATORNE UČINKOVINE**- preprečujejo aktivacijo in agregacijo trombocitov ter
- **FIBRINOLITIKE**- razgrajujejo fibrinske strdke.

6 ANTIKOAGULACIJSKE UČINKOVINE

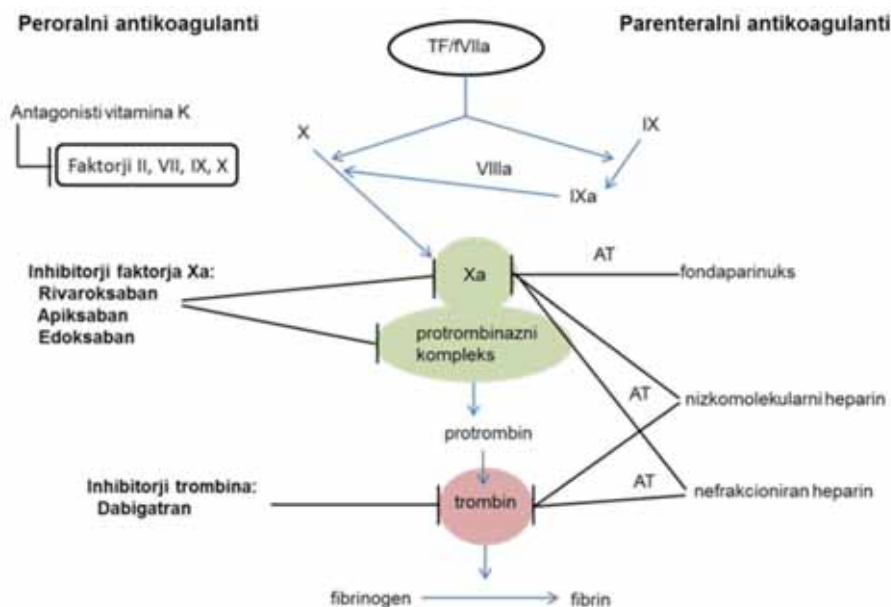
Najpomembnejše antikoagulacijske učinkovine v terapiji so kumarin **varfarin**, **heparini**, mimetik heparina **fondaparinux**, direktni zaviralci trombina **bivalirudin**, **lepirudin**, **argatroban**, **dabigatran** in direktna zaviralca faktorja Xa **rivaroksaban** in **apiksaban**. Kumarini zavirajo vitamin K epoksid reduktazo in se vpletajo v biosintezo koagulacijskih faktorjev (protrombina, fVII, fIX in fX) in endogenih antikoagulacijskih proteinov (proteina C in S). Heparini in mimetiki heparina z vezavo na antitrombin spremenijo njegovo konformacijo in s tem zvečajo afiniteto za vezavo tega endogenega hemostaznega regulatornega proteina na faktor Xa oziroma trombin in na ta način indirektno potencirajo njuno inhibicijo, medtem ko so direktni zaviralci trombina in faktorja Xa kompetitivni zaviralci in se vežejo neposredno v njuno aktivno mesto.

V zadnjih 60 letih se je največ uporabljal do nedavnega edina peroralno učinkovita antikoagulacijska učinkovina varfarin, ki je antagonist vitamina K in onemogoča regeneracijo vitamina K med posttranslacijsko modifikacijo mnogih faktorjev strjevanja krvi kot so faktorji II, VII, IX in X. Ker na že sintetizirane faktorje strjevanja krvi nima vpliva, se popolno antikoagulacijsko delovanje pojavi šele po nekaj dneh in terapijo z njim je potrebno, zaradi ozke terapevtske širine, interindividualne variabilnosti, nevarnosti krvavitev ter interakcij z drugimi učinkovinami in hrano kontrolirati s standardnimi koagulacijskimi testi (9). Zaradi številnih pomanjkljivosti je klinična uporabnost varfarina omejena, zato so predvsem v zadnjih petnajstih letih tako farmacevtska industrija kot tudi akademske inštitucije vlagali veliko truda v razvoj novih peroralno učinkovitih antikoagulacijskih učinkovin, ki specifično inhibirajo posamezne faktorje strjevanja krvi, predvsem trombin in faktor Xa (Slika 2) (10-15).

6.1 NOVEJŠE PERORALNE ANTIKOAGULACIJSKE UČINKOVINE

V AstraZeneci so razvili prvi peroralni direktni zaviralec trombina **ksimelagatran**, ki je prišel v klinično prakso leta 2004, vendar so ga leta 2006 umaknili iz tržišča, zaradi hepatotoksičnosti (16). Pri razvoju novih nizkomolekularnih zaviralcev trombina je predstavljala veliko težavo njihova visoka hidrofilnost in zelo slaba biološka uporabnost po peroralni aplikaciji ter s tem neustrezna farmakokinetika. V Beringer Ingelheimu jim je uspelo zaobiti te omejitve z izdelavo pred-





Slika 2: Tarče za antikoagulacijske učinkovine. Shematska predstavitev koagulacijske kaskade in mesta delovanja novjših in tradicionalnih antikoagulacijskih učinkovin. AT = antitrombin (povzeto po 3).

Figure 2: Targets for anticoagulants. Schematic presentation of coagulation cascade and sites of action of novel and traditional anticoagulants. AT = antithrombin (3).

zdravila **dabigatran eteksilata** (Slika 3), ki je dvojna oblika predzdravila učinkovine dabigatrana. V klinično prakso je bil uveden leta 2008 in je do sedaj edini peroralno učinkovit nizkomolekularni zaviralec trombina v klinični praksi. Zaradi omenjenih težav zaviralcev trombina s farmakokinetiko so se mnogi raziskovalci pri iskanju novih peroralnih antikoagulacijskih učinkovin usmerili na razvoj novih zaviralcev faktorja Xa. **Rivaroksan** je prvi nizkomolekularni peroralni direktni zaviralec faktorja Xa, ki je bil v EU registriran leta 2008, sledila sta mu še **apiksaban**, ki je bil v EU registriran leta 2011 ter **edoksaban** za katerega je bila marca v letošnjem letu vložena zahteva za registracijo v EU.

Zaviralec trombina dabigatran

Dabigatran eteksilat je predzdravilo, ki se *in vivo* pretvori v učinkovit dabigatran, ki je direktni, reverzibilni zaviralec trombina (Slika 3). Inhibira tako prosti trombin kot tudi trombin vezan v strdku, kar mu daje prednost pred heparinom, ki lahko inhibira le prost trombin, ne pa vezanega v strdku. Z inhibicijo trombina, dabigatran preprečuje pretvorbo fibrinogena v fibrin, prečno premreženje fibrinskih monomerov, aktivacijo trombocitov, amplifikacijo koagulacije in inhibicijo fibrinolize. Med pomembnejšimi prednostmi dabigatran eteksilata pred varfarinom so predvsem hiter nastop učinka, predvidljiv antikoagulacijski učinek, ni potrebe po rutinskem laboratorijskem spremljanju, specifična inhibicija trombina in majhen potencial za interakcije s hrano in drugimi učinkovinami. Vendar kljub številnim prednostim, dabigatran eteksilat ni idealna antikoagulacijska

učinkovina in ima tudi določene pomanjkljivosti kot so pretežno izločanje nespremenjene oblike učinkovine preko ledvic, še ne dovolj izkušenj in ni antidota v primeru prekomernih odmerkov ali krvavitvah (17, 18).

Novejši zaviralci faktorja Xa rivaroksan, apiksaban in edoksaban

Na podlagi poglobljenega preučevanja hemostaznih in trombotičnih procesov pri razvoju novih antikoagulacijskih

ALI STE VEDELI?

- Dabigatran eteksilat je dostopen v kapsulah in se formulira skupaj z vinsko kislino, kar preprečuje interindividualne razlike v absorpciji, ki je odvisna od kislega okolja. Njegova absorpcija na ta način ni odvisna od kislosti v gastrointestinalnem traktu in nanjo ne vpliva istočasna aplikacija zaviralcev protonske črpalke.
- Po peroralni aplikaciji se dabigatran eteksilat hitro absorbira in v krvi ter jetnih popolnoma hidrolizira z nespecifičnimi esterazami do učinkovitega dabigatrana. Hidroliza poteka deloma tudi že v prebavnem traktu, kar lahko poveča tveganje za krvavitve v spodnjem delu črevesja. Absolutna biološka uporabnost po peroralni aplikaciji je le približno 6,5 %, zato so za doseganje ustreznih plazemskih koncentracij potrebni relativno visoki odmerki. Plazemske koncentracije in antikoagulacijski učinek so od odmerka odvisni in predvidljivi.

ALI STE VEDELI?

- Do 80 % dabigatran se izloči v nespremenjeni obliki preko ledvic. Posledično zmanjšana ledvična funkcija lahko vodi do povečanih plazemskih koncentracij in podaljšane biološke razpolovne dobe, ki je v normalnih pogojih med 14 in 17h.
- Ne metabolizira se s CYP P450 sistemom, kar zmanjšuje možne interakcije z drugimi učinkovinami in hrano. Je substrat za P-glikoproteinski transporter (P-gp), kar lahko vodi do klinično pomembnih interakcij z zaviralci teh transporterjev.
- Dabigatran eteksilat je pakiran v kapsulah, ki so higroskopske, zato jih je potrebno shranjevati v dobro zaprtih originalnih vsebnikih. Daljša izpostavljenost kapsul vlagi in zraku lahko zmanjša stabilnost učinkovine in posledično vodi v zmanjšano učinkovitost. Kapsule se morajo aplicirati v intaktni obliki in aplikacija vsebine iz zdrobljene kapsule povzroči povečano izpostavljenost učinkovini.

učinkovin je bil, poleg trombina, kot pomembna tarča ugotovljen tudi faktor Xa. Pri antitrombotičnem zdravljenju ima zaviranje faktorja Xa določene prednosti pred zaviranjem trombina. Na primer za koagulacijsko kaskado je značilna ojačitev na vsaki stopnji, kar je vidno tudi pri pretvorbi protrombina v trombin, kjer ena molekula faktorja Xa katalizira nastanek približno 1000 molekul trombina. Kadarkoli pride do poškodbe žilne stene in izpostavitve subendoteljskega TF, nastaja faktor Xa, po tvorbi TF/FVIIa kompleksa. Tako so zaviralci faktorja Xa zaželeni tako pri venski kot pri arterijski trombozi. Poleg tega je lahko zaviranje faktorja Xa in s tem preprečeno nastajanje trombina pomembna tudi pri preprečevanju aktivacije trombocitov. Prednost zaviranja

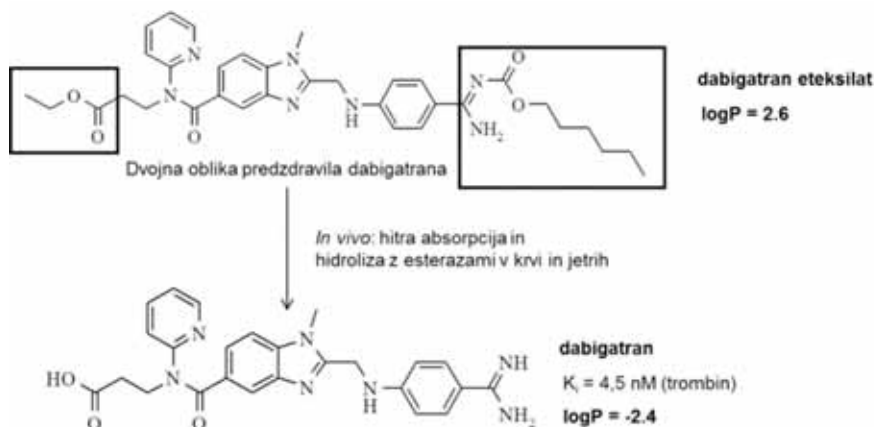
faktorja Xa pred trombinom kaže tudi učinkovitost antitrombotičnega zdravljenja z indirektnimi zaviralci faktorja Xa kot so nizkomolekularni heparin, fondaparinuks in idraparinuks, ki imajo večjo selektivnost za faktor Xa kot za trombin. Poleg vpliva na koagulacijo ima faktor Xa tudi provnetno in proliferativno aktivnost in predklinične študije kažejo, da inhibicija faktorja Xa lahko blokira nekatere provnetne in proliferativne procese (19).

V zadnjih dveh desetletjih je potekal obsežen razvoj direktnih peroralno učinkovitih zaviralcev faktorja Xa, ki selektivno inhibirajo tako prosti faktor Xa kot faktor Xa vezan v protrombinazni kompleks. Kot prvi je bil leta 2008 v terapijo uveden **rivaroksaban**, leta 2011 mu je sledil **apiksaban**, v letošnjem letu pa je bila v EU vložena zahteva za registracijo še za **edoksaban**, ki pa je že registriran na Japonskem (Slika 4).

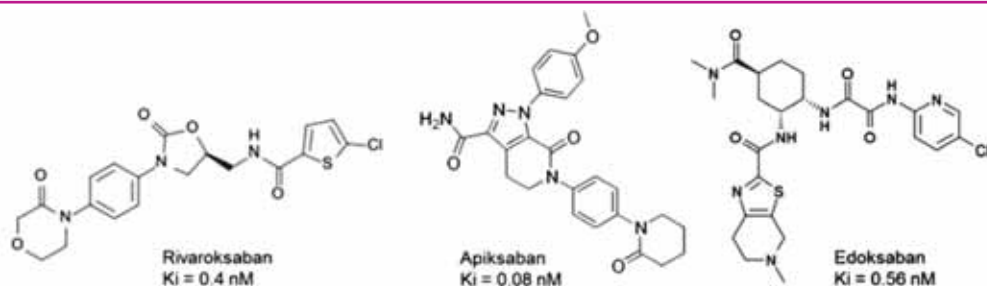
Rivaroksaban

Rivaroksaban se po peroralni aplikaciji hitro absorbira iz prebavnega trakta, njegova absolutna biološka uporabnost je pri 10 mg odmerku med 80-100 %, če se ga aplicira istočasno s hrano ter maksimalna plazemska koncentracija se doseže v 2-4h (Preglednica 1). Pri odmerkih večjih od 15 mg, je absorpcija pogojena z raztapljanjem. Z večanjem odmerka se biološka uporabnost in hitrost raztapljanja manjšata. Na absorpcijo ne vplivata hrana in istočasna uporaba antacidov.

Pri prehodu v plazmo se predvsem veže na serumski albumin (>90%), se ne akumulira v nobenem organu in ima majhen volumen porazdelitve (50 L). Metabolizira se v jetrih in dve tretjini apliciranega odmerka se metabolizira do neaktivnih metabolitov predvsem s P450 CYP3A4 in 3A5.



Slika 3: Struktura predzdravila dabigatran eteksilata in njegova pretvorba v dabigatran *in vivo*.
Figure 3: Structure of the prodrug dabigatran etexilate and its *in vivo* conversion to the dabigatran.



Slika 4: Strukture novjših zaviralcev faktorja Xa.
Figure 4: Structures of novel factor Xa inhibitor.

Preglednica 1: Primerjava farmakokinetičnih in drugih lastnosti novjših antikoagulacijskih učinkovin z varfarinom (povzeto po 10-15).

Table 1: Comparison of pharmacokinetic and other properties of novel anticoagulants with warfarin (10-15).

	varfarin	dabigatran	rivaroksaban	apiksaban	edoksaban
tarča	Vitamin K epoksid reduktaza	trombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
predzdravilo	ne	da	ne	ne	ne
aplikacija	enkrat dnevno	enkrat/dvakrat dnevno	enkrat dnevno	enkrat/dvakrat dnevno	enkrat dnevno
biološka uporabnost (%)	>95	6.5	60-80	50	62
metabolizem	jetra: CYP2C9, 1A2, 3A4...	hidroliza v krvi in jetrih	jetra 32%: predvsem CYP3A4, 3A5	jetra 25%: predvsem CYP3A4	Jetra: predvsem CYP3A4
vezava na plaz. proteine (%)	97	24-35	92-95 (albumin)	87	55
T_{max} (h)	72.96	2	2.5-4	3	1-2
$T_{1/2}$ (h)	40	14-17	5-9 9-13 (starejši)	10-14	9-11
izločanje	92 % ledvica	80 % ledvica 20 % blato	66 % ledvica (33 % nespremenjena oblika)	25 % ledvica 75 % blato	50 % ledvica
rutinsko laboratorijsko spremljanje	da	ne	ne	ne	ne
interakcije	CYP2C9, 1A2, in 3A4	P-gp zaviralci	CYP3A4 in P-gp zaviralci	CYP3A4 in P-gp zaviralci	močni P-gp zaviralci

Polovica metabolitov se skupaj s prosto obliko učinkovine izločajo preko ledvic, polovica pa z blatom. Klinično signifikantne interakcije so možne z močnimi CYP3A4 in P-glikoprotein zaviralci, ki lahko povečajo plazemske koncentracije rivaroksabana (20).

Apiksaban

Apiksaban je podobno kot rivaroksaban zelo učinkovih subnanomolarni direktni zaviralec faktorja Xa. Njegova biološka uporabnost je okrog 50 % in se v primerjavi z ostalimi

novjšimi antikoagulacijskimi učinkovinami v najmanjšem obsegu (25 %) izloča preko ledvic (Preglednica 1). Deloma se metabolizira v jetrih, predvsem s P450 CYP3A4. Podobno kot rivaroksaban ni induktor ali zaviralec CYP encimov in verjetnost za klinično pomembne interakcije z drugimi učinkovinami in hrano je majhna (21).

7 ANTIAGREGATORNE UČINKOVINE

Trombociti imajo centralno vlogo v hemostazi in so ključni pri patogenezi arterijske tromboze. Pri poškodbi žilne stene

na primer pri rupturi aterosklerotičnega plaka, pridejo trombociti na mesto poškodbe, se aktivirajo in agregirajo, kar vodi v hitro rast strdka. Antiagregatorne učinkovine se uporabljajo za preventivo in zdravljenje arterijske tromboze. Primarne tarče za antiagregatorne učinkovine so molekule, ki so vključene v aktivacijo in agregacijo trombocitov. Glavni predstavniki učinkovin so **acetilsalicilna kislina**, ki je za-

Preglednica 2: Antiagregatorne učinkovine (22).

Table 2: Antiplatelet agents (22).

učinkovina	mehanizem delovanja	aplikacija	neželeni učinki	omejitve
<i>acetilsalicilna kislina</i>	ireverzibilno acetiliranje Ser529 v COX-1	peroralna, enkrat dnevno	- krvavitve, - GIT: zgaga, slabost, bruhanje, razjede	- nizka učinkovitost
<i>tiklopidin</i>	predzdravilo, učinkovit metabolit ireverzibilno zavira P2Y ₁₂ receptor	peroralna, dvakrat dnevno	- krvavitve - GIT: zgaga, slabost, bruhanje, razjede - neutropenija - izpuščaji	- več neželenih učinkov kot klopidogetrel
<i>klopidogetrel</i>	predzdravilo, učinkovit metabolit ireverzibilno zavira P2Y ₁₂ receptor	peroralna, enkrat dnevno	- krvavitve - neutropenija - izpuščaji	- interindividualna variabilnost med pacienti
<i>prasugrel</i>	predzdravilo, učinkovit metabolit ireverzibilno zavira P2Y ₁₂ receptor	peroralna, enkrat dnevno	- krvavitve	- več hemoragičnih neželenih učinkov kot klopidogetrel - kontraindiciran pri pacientih z zgodovino kapi - ne priporoča pri pacientih >75 let
<i>abciksimab</i>	antagonist fibrinogenskega receptorja	intravenska, enkrat dnevno	- krvavitve - trombocitopenija	- zahteva se intravenska aplikacija
<i>eptifibatid</i>	antagonist fibrinogenskega receptorja	intravenska, enkrat dnevno	- krvavitve - trombocitopenija	- zahteva se intravenska aplikacija
<i>tirofiban</i>	antagonist fibrinogenskega receptorja	intravenska, enkrat dnevno	- krvavitve - trombocitopenija	- zahteva se intravenska aplikacija
<i>dipiridamol</i>	zaviranje fosfodiesteraze	peroralno, dvakrat ali trikrat dnevno	- glavobol - vrtoglavica - hipotenzija, motnje krvnega tlaka - rdečica - GIT: slabost, bruhanje, diareja, abdominalna bolečina - izpuščaji	- boljši učinek v kombinaciji z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline

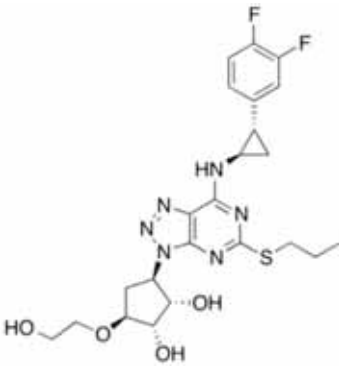
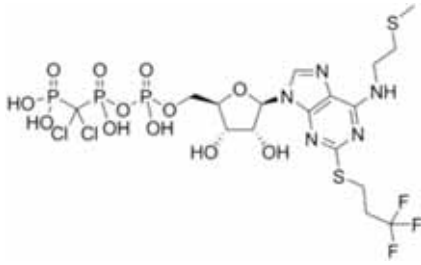
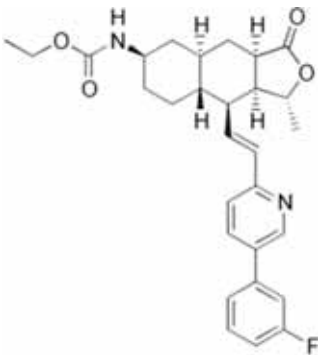


viralec ciklooksigenaze-1, antagonisti receptorja za ADP **tiklopidin**, **klopidogrel**, **prasugrel**, **tikagrelor** in **kangrelor** ter antagonisti trombocitnega fibrinogenskega receptorja **tirofiban**, **eptifibatid** ter **abciksimab** (Preglednica 2). Trenutne antiagregatorne učinkovine imajo kar nekaj pomanjklivosti kot so šibka inhibicija trombocitne funkcije (npr. pri acetilsalicilni kislini), blokada le ene poti z ADP posredovanega signaliziranja (npr. klopidogrel), počasen nastop delovanja (npr. klopidogrel), interindividualna variabilnost pri

odzivu na terapijo (npr. klopidogrel), pri nekaterih intravenska aplikacija (npr. abciksimab, eptifibatid, tirofiban) itd. Zato se postavlja vprašanje kako izboljšati preventivo in zdravljenje arterijske tromboze, brez da bi povečali tveganja za krvavitve in učinkovina s temi lastnostmi je cilj trenutnega razvoja farmacevtske industrije na področju antiagregatornih učinkovin (22).

Preglednica 3: Novejše antiagregatorne učinkovine (22).

Table 3: Novel antiplatelet agents (22).

učinkovina	struktura	mehanizem delovanja	aplikacija
<p><i>tikagrelor</i></p> <p>V EU odobren 2010</p>		Kompetitivni antagonist P2Y ₁₂ receptorjev	peroralna, dvakrat dnevno
<p><i>kangrelor</i></p> <p>Trenutno v postopku registracije pri FDA, vendar je svetovalni organ pri FDA februarja 2014 glasoval proti odobritvi.</p>		Kompetitivni antagonist P2Y ₁₂ receptorjev	intravenska aplikacija
<p><i>vorapaksar</i></p> <p>Trenutno v postopku registracije pri FDA, v januarju 2014 je dobil pozitivno mnenje svetovalnega organa pri FDA.</p>		Antagonist PAR-1 receptorja, ki ga aktivira trombin	peroralna aplikacija

Tiklopidin je predstavnik prve generacije tienopiridinov, je ireverzibilni zaviralec receptorja za ADP (P2Y₁₂) in ima poleg mnogih neželenih učinkov zapoznel nastop delovanja. **Klopidogrel** je predstavnik druge generacije tienopiridinov, je predzdravilo in se *in vivo* s pomočjo citokromov v dveh stopnjah bioaktivira v reaktivni metabolit, ki se ireverzibilno veže na P2Y₁₂ receptor. V primerjavi s tiklopidinom izkazuje boljši varnostni profil (manj neželenih učinkov) in boljši klinični izid. Maksimalna inhibicija P2Y₁₂ receptorja se zaradi metabolične bioaktivacije doseže po 4-5 dneh po enodnevni odmerkih. Zaradi interindividualnih razlik v sposobnostih metabolične bioaktivacije so značilne interindividualne razlike pri doseganju antiagregatornega delovanja klopidogrela. Rezistenca na klopidogrel (nesposobnost zaviranja aktivacije trombocitov preko ADP receptorja) je lahko težava pri bolnikih, ki potrebujejo obvod koronarne arterije. **Prasugrel** pa je predstavnik novejšje generacije tienopiridinov, je prav tako predzdravilo in za bioaktivacijo s citokromi *in vivo* potrebuje enostopenjsko reakcijo do metabolita, ki se ireverzibilno veže na P2Y₁₂ receptor. Izkazuje 10 krat večjo učinkovitost in hitrejši nastop delovanja (aktivni metabolit se pojavi v krvi po 15 minutah po aplikaciji in maksimalna plazemska koncentracija se doseže v 30 minutah) v primerjavi s klopidogrelom. Na njegovo farmakokinetiko in farmakodinamiko ne vpliva CYP genotip in zanj je značilna veliko manjša interindividualna variabilnost. Pri prasugrelu je potrebna previdnost pri pacientih, ki so starejši od 75 let, lažji od 60 kg in s predhodnimi cerebrovaskularnimi težavami.

7.1 NOVEJŠE ANTIAGREGATORNE UČINKOVINE

Tiklopidin, klopidogrel in prasugrel so predzdravila in za bioaktivacijo potrebujejo metabolično reakcijo v kateri nastanejo metaboliti, ki se ireverzibilno vežejo na P2Y₁₂ receptor. Naslednji cilj razvoja novih antagonistov P2Y₁₂ receptorja, je bil razvoj direktnih, reverzibilnih antagonistov omenjenega receptorja, ki za svoj učinek ne potrebujejo metabolične bioaktivacije (Preglednica 3). Prvi od njih je bil leta 2010 v EU registrirani **tikagrelor**, ki je prvi peroralni, direktni, reverzibilni zaviralec P2Y₁₂ receptorja, vendar manj učinkovit kot **kangrelor**, ki je trenutno v postopku pridobitve dovoljenja za promet pri FDA. Kangrelor je mimetik adenozin trifosfata (ATP-ja), ima zelo hiter nastop delovanja, zelo kratek razpolovni čas (5-6 minut), vendar se lahko aplicira le intravensko. Zaradi njegovega farmakodinamičnega profila, bi bila njegova uporabnost prednostna v primerih, ko se zahteva hitro zaviranje trombocitov s

sposobnostjo hitre reverzibilnosti (pri pacientih, ki potrebujejo urgentne operacije).

Vorapaksar je učinkovina, ki je trenutno v postopku registracije pri FDA in je prva učinkovina, ki je antagonist PAR-1 receptorja, katerega aktivira trombin (Preglednica 3).

8 SKLEP

Patološki mehanizmi, ki vodijo do arterijske in venske tromboze so različni, zato so tudi strategije zdravljenja različne. Tako trombin kot tudi faktor Xa sta se izkazala za ustrezni tarči pri razvoju novejših peroralnih antikoagulacijskih učinkovin, ki izkazujejo prednosti pred tradicionalnimi, ki so v terapiji že več kor 60 let in dajejo potencial za izboljšano zdravljenje tromboemboličnih zapletov. Bistvene prednosti novejših peroralnih antikoagulacijskih učinkovin so predvidljiv farmakološki in farmakokinetični profil, peroralna aplikacija, ne zahtevajo rutinskega laboratorijskega spremljanja in imajo manj potencialnih interakcij z drugimi učinkovinami in hrano. Klasične antiagregatorne učinkovine so uspešne pri zmanjševanju smrtnosti in morbidnosti pri akutnem miokardnem infarktu. Nedaven napredek pri razumevanju vloge trombocitov pri srčnožilni trombozi daje možnost nadaljnega razvoja novih antiagregatornih učinkovin, ki bi še dodatno zmanjšale tveganje za smrtnost in morbidnost pri tovrstnih zapletih.

9 LITERATURA

1. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 307-321.
2. (a) Tanaka KA, Key NS, Levy J.H. Blood coagulation: Hemostasis and thrombin regulation. *Anest Analg* 2009; 108: 1433-1446. (b) Gailani D, Renne T. The intrinsic pathway of coagulation: A target for treating thromboembolic disease? *Thromb Haemost* 2007; 5: 1106-1112.
3. Turpie AGG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis – pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost* 2011; 105: 586-596.
4. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Brit J Haematol* 2005; 129: 307-321.
5. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Patophysiol. Haemost Thromb* 2003; 33: 455-457.



6. Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 3-4.
7. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 502-512.
8. Kozłowski D, Budrejko S, Raczak G et al. Anticoagulant prevention in patients with atrial fibrillation: Alternatives to vitamin K antagonists. *Curr Pharm Design* 2013; 19: 3816-3826.
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et. al. Pharmacology and management of the Vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S-198S.
10. Mackman N, Becker RC. DVD: New era in anticoagulant therapy. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 369-371.
11. Franchini M, Mannucci PM. A new era for anticoagulants. *Eur J Int Med.* 2009; 20: 562-568.
12. O'Dell KM, Igava D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: A review of *Clinical Trials.* *Clin Therap* 2012; 34: 894-901.
13. Jacomella, V., Corti, N., Husman, M. Novel anticoagulants in the therapy of peripheral arterial and coronary disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 294-300.
14. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: A review of the literature. *Thromb Res* 2012; 129: 392-400.
15. Hoffman R, Brenner B. The promise of novel direct oral anticoagulants. *Best Prac. Res. Clin Haemat* 2012; 25: 351-360.
16. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T. et. al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-1721.
17. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: A new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436-1450.
18. Zeidan A, Faltas B, Streiff M. Dabigatran etexilate: What do hospitalists need to know? *J Hosp Med* 2012; 7: 262-269.
19. Bauer KA. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa- is one better? *J Thromb Thrombpl* 2006; 21: 67-72.
20. Perzborn E, Roehrig S, Straub A et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 61-75.
21. Aguilar MI, Kuo RS, Freeman WD. New anticoagulants (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurol Clinics* 2013; 31: 659-675.
22. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev* 2010; 9: 154-166.