

PERORALNO ANTIKOAGULANTNO LIJEČENJE – MEHANIZAM DJELOVANJA, LABORATORIJSKO PRAĆENJE I KLINIČKE SMJERNICE

ORAL ANTICOAGULANT THERAPY – MECHANISM OF ACTION, LABORATORY MONITORING AND CLINICAL RECOMMENDATION

Nada Vukelić-Damijani, Ksenija Vujaklija-Stipanović

SAŽETAK

Peroralna antikoagulantna terapija (PAT) koristi se u svrhu preveniranja ili liječenja tromboembolijskih komplikacija na sve širem području arterijske i venske patologije, uza stalan porast broja bolesnika u kojih se provodi ovakvo liječenje. Liječenje je specifično, razmjerno dugo, katkad i doživotno. Komplikacije liječenja nisu rijetke niti bezopasne. Česte su interferencije s drugim lijekovima, ali i mnogobrojnim drugim čimbenicima kao što su prehrana, bolesti, način života i dr. Zbog svega toga, ovakav način liječenja zahtijeva stalan klinički i laboratorijski nadzor, prijeko potrebnu suradnju bolesnika tijekom liječenja, kao i primjerenu edukaciju bolesnika, njegove uže obitelji te obiteljskog liječnika.

KLJUČNE RIJEČI: peroralna antikoagulantna terapija, laboratorijsko praćenje, komplikacije, edukacija

ABSTRACT

Oral anticoagulant therapy (OAT) is applied in the prevention or treatment of thromboembolic complications in the vast field of arterial and venous pathology, with the number of patients undergoing this treatment constantly rising. The therapy is specific, rather extensive, and sometimes lifelong. Complications are neither rare nor harmless. Interferences with other drugs and additional factors such as food, diseases and lifestyle, are frequent. Taking all this into account, this type of treatment requires continuous clinical and laboratory monitoring, patient cooperation throughout the treatment and adequate education of the patient, patient's family and the family practitioner.

KEY WORDS: oral anticoagulant therapy, monitoring, complication, education

UVOD

Razvoj peroralnih antikoagulanasa datira s početka prošlog stoljeća, kada je otkrivena hemoraška supstancija identificirana kao bishidroksivarfarin (dikumarol), kao derivat 4-hidoksikumarina.¹ Ime varfarin (warfarin) dobiva po *Wisconsin Alumni Research Foundation*, a prvi put kao lijek biva registriran 1955. godine.² Danas se derivati 4-hidroksikumarina (kumarini) kao peroralna antikoagulantna terapija (PAT) sve učestalije koriste u liječenju arterijskih i venskih tromboembolijskih bolesti, kao i trombopofilaksi u različitim kliničkim stanjima.

FARMAKOLOGIJA

Hepatična sinteza K-vitamin zavisnih faktora zgrušavanja (II, VII, IX, X) i prirodnih inhibitora u procesu zgrušavanja proteina C i proteina S ovisi o gama-karboksilaciji prekursora supstancija. Specifični karboksilaza enzim konvertira glutamičnu kiselinu na NH₂-terminalnoj regiji ovih prekursora u formu gama karboksilglutamične kiseline. Ova reakcija zahtijeva prisutnost kisika, ugljičnog dioksida i vitamina KH₂ (hidrokinon), reduciranu formu vitamina K koja tada oksidira u vitamin K-2,3-epoksid, inaktivnu formu vitamina K. Hepatični ciklični proces obnavlja potrebnu količinu KH₂ redukcijom vitamina KO u vitamin K uz pomoć vitamin K epoksid reduktaze, nakon čega slijedi redukcija vitamina K u vitamin KH₂ uz pomoć vitamin K1 reduktaze. Svaka molekula KH₂ vitamina ulazi u hepatični ciklus stotine puta prije nego što se katabolizira.

Ustanova: Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za transfuzijsku medicinu

Prispjelo: 17.3.2005.

Prihvaćeno: 4.4.2005.

Adresa za dopisivanje: Nada Vukelić-Damijani, dr. med., Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za transfuzijsku medicinu, Cambierieva 17, 51000 Rijeka. Tel. 051 658351 E-mail: transfuzija@kbc-rijeka.hr

Kumarinski derivati svoj antikoagulantni učinak ostvaruju inhibirajući vitamin K epoksid reduktazu i vitamin K1 reduktazu, što rezultira inhibicijom gama-karboksilacije prekursora faktora zgrušavanja, uzrokujući akumulaciju djelomično karboksiliranih ili nekarboksiliranih prekursora faktora zgrušavanja koji imaju ograničeni kapacitet u procesu zgrušavanja, odnosno trombinske generacije.^{3,4}

FARMAKOKINETIKA

Varfarini se brzo apsorbiraju iz sluznice želuca i tankog crijeva nakon oralne primjene. Maksimalna serumska koncentracija javlja se unutar 0,3–4 sata, uz gotovo 100% bioraspoloživost.⁵ Uglavnom se vežu za proteine plazme, ponajprije albumine, a preostala slobodna frakcija farmakološki je aktivna. Količina slobodne frakcije varfarina je varijabilna i nezavisna od serumske koncentracije, a raste proporcionalno s padom albuminske koncentracije.^{6,7} Varfarini se razgrađuju u jetri, a izlučuju urinom.

Brzina eliminacije vitamin K ovisnih faktora zgrušavanja različita je za svaki pojedini faktor i ovisi o njegovu poluživotu.

Danas na tržištu nalazimo različite derivate 4-hidroksikumarina. Najčešće korišteni derivati kumarina u svijetu danas su varfarinski preparati (Marivarin, Coumadin), a u europskim zemljama nalazimo još i acenocoumarol (Sintrom), phenprocoumon (Marcoumar) te ponegdje, uključujući Hrvatsku, ethylbiscoumacetat (Pelentan).

Svi ti preparati imaju isti mehanizam djelovanja, ali se po svojoj farmakokinetici razlikuju (tablica 1.).⁸ Tako postoje oblici lijeka s kratkim poluživotom te kratkim vremenom potrebnim za postizanje terapijskog učinka, ali isto tako i kratkim vremenom potrebnim za postizanje normalnih vrijednosti koagulacijskih parametara.

Nasuprot tih, postoje lijekovi s iznimno dugim poluživotom, što rezultira dugim razdobljem potrebnim za postizanje terapijskog efekta, ali i dugim razdobljem gubitka antikoagulantne aktivnosti. Primjer lijeka s kratkim poluživotom je ethylbiscoumacetat (Pelentan), kojim se antikoagulantni učinak brzo postiže, ali se i brzo gubi. Međutim, zbog nestabilnosti, u ovaj se lijek u svijetu sve manje upotrebljava. Zadržao se uglavnom u dijelu istočnoeuropskih zemalja, uključujući Hrvatsku, i to ponajprije zbog bolesnika koji su njime počeli liječenje prije nekoliko desetaka godina. U grupu lijekova s kratkim poluživotom spada i acenocoumarol (Sintrom), lijek koji se upotrebljava u dijelu europskih zemalja. Nije na listi lijekova u Hrvatskoj, a naši bolesnici kojima je ovaj lijek uveden, moraju ga kupovati u susjednim zemljama. Phenprocoumon (Marcoumar) je lijek s najdužim poluživotom, ali isto tako i vremenom potrebnim za prestanak antikoagulantnog djelovanja, što može biti nezgodno kada želimo prestanak antikoagulantnog djelovanja lijeka. To je lijek koji u Europi najviše proizvodi i koristi njemačko zdravstvo. Varfarin (Marivarin, Coumadin) lijek koji se po svojim farmakokinetičkim svojstvima nalazi negdje u sredini, a zbog dužeg, ali ne i predugog poluživota ima stabilnije djelovanje, klinički je najčešće korišten derivat kumarina u svijetu, pa i u nas.

FARMAKODINAMIKA PERORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA

Princip djelovanja svih peroralnih antikoagulantnih lijekova je istovjetan, a to je inhibicija sinteze biološki aktivnih formi K-vitamin ovisnih faktora zgrušavanja (II, VII, IX i X), uključujući i inhibiciju sinteze K-vitamin ovisnih prirodnih inhibitora koagulacijskog sustava (protein C i protein S). Poznavajući obilježja tih čimbenika koagulacijskog sustava, ponajprije njihov poluživot (tablica 2.),³ možemo razumjeti i djelovanje tih lijekova.

Tablica 1. Farmakokinetika postojećih peroralnih antikoagulantnih lijekova

Table 1 *Pharmacokinetics of existing oral anticoagulant drugs*

<i>Generičko ime</i>	<i>Zaštićeno ime</i>	<i>Poluživot (sati)</i>	<i>Vrijeme potrebno za terapijski efekt i vraćanje na normalu (dani)</i>	<i>Uobičajena dnevna doza</i>
Warfarin	Marivarin, Coumadin	30–40	3–5	2,5–10 mg
Acenocoumarol	Sintrom	10	2	1–8 mg
Phenprocoumon	Marcoumar	90–140	8–15	0,75–6 mg
Ethyl biscoumacetate	Pelentan	3	1–2	100–900 mg

Tako, nakon inicijalne doze peroralnog antikoagulantnog lijeka, razina će faktora VII zbog svoga kratkog poluživota pasti brže nego razina ostalih faktora. Adekvatna antikoaguliranost postiže se tek supresijom svih ostalih faktora, za što je potrebno duže razdoblje. Nasuprot tome, inicijalnu fazu, pogotovo pri većim dozama, prati nagli pad inhibitora (proteina C i proteina S), koji se javi prije supresije faktora II i X, što stvara prolazno, ali klinički nepovoljno hiperkoagulabilno stanje. Sličan fenomen javlja se i pri ukidanju terapije te zbog toga uvođenje, ali i ukidanje antikoagulantnog liječenja mora biti postupno i pod kliničkim nadzorom.^{9,10}

INDIKACIJE ZA PERORALNU ANTIKOAGULANTNU TERAPIJU

Cilj je liječenja peroralnim antikoagulansima primarna ili sekundarna trombopofilaksa, tj. sprečavanje rasta i stvaranje novog ugruška te eventualne embolizacije u bolesnika u kojih je već prije dijagnosticirana tromboembolijska bolest, odnosno u bolesnika u kojih zbog postojećih predisponirajućih čimbenika želimo spriječiti takvu komplikaciju.

Iako su indikacije za PAT ustanovljene unatrag nekoliko desetljeća, stalno se javljaju nove. Stoga se danas radi na sljedećem: da se koristi terapijska širina s nižim INR-om, da se PAT alternativno zamjenjuje antiagregantnim lijekovima te da se koristi kombinirana terapija peroralnih antikoagulansa i antiagregansa.¹¹

KONTRAINDIKACIJE I STANJA RIZIČNA ZA NASTANAK KOMPLIKACIJA

Prije uvođenja peroralne antikoagulantne terapije, a zbog specifičnosti liječenja, iznimno je važno zadovoljiti takozvani "trokut dobre terapijske prakse" (triangle of

good therapeutic practice), a u njega spadaju tri jednako važna elementa: kvalitetan laboratorij, iskusan kliničar i pacijent koji surađuje.¹¹ Ako bilo koji od ta tri elementa ne zadovoljava, rizik od PAT raste. Zbog toga je pri uvođenju ovakva liječenja potrebno pažljivo evaluirati i izvagati sve potrebne činjenice i u obzir uzeti ne samo dijagnozu, već i druge parametre kao što su dob, kliničko stanje, prateće bolesti, ostalu terapiju, ali ne zaboraviti ni psihosocijalno stanje bolesnika te mogućnost adekvatne suradnje s bolesnikom, kao i mogućnost kontinuiranog i relativno čestoga laboratorijskog kontroliranja.

Stoga je izostanak bilo kojega od ta tri elementa sigurnog antikoagulantnog liječenja, zapravo kontraindikacija za ovakvo liječenje.

Medicinske kontraindikacije možemo podijeliti u dvije grupe: apsolutne kontraindikacije i stanja koja povećavaju rizik nastanka komplikacija. Ta su stanja navedena u tablici 4.¹¹

U apsolutne kontraindikacije spada trudnoća, kada se zbog teratogenog djelovanja peroralni antikoagulansi ne smiju upotrebljavati, prema nekim autorima, tijekom prva tri mjeseca trudnoće te zadnjih 4 do 6 tjedana zbog prelaska placentarne barijere i mogućeg krvarenja. Poznavajući to, upitna je mogućnost uporabe tih lijekova i u drugom trimestru te je prihvatljiviji stav da se uopće ne uzimaju tijekom trudnoće, a u slučaju potrebe za antikoagulantnom zaštitom, da se uvede niskomolekularni heparin.

Druga situacija koja čini kontraindikaciju, upotreba je peroralnih antikoagulanasa nakon većeg krvarenja, osobito životno ugrožavajućeg. Pri takvim stanjima, ako je antikoagulantno liječenje i dalje nužno, potrebno je odgoditi liječenje za najmanje mjesec dana.

Za ostala rizična stanja koja mogu uvjetovati nastanak komplikacija, potrebno je procijeniti njihovu ulogu pri donošenju odluke o antikoagulantnom liječenju te izvagati korist liječenja od moguće komplikacije.

Prema nekim autorima ovakva je terapija kontraindicirana i u bolesnika u kojih je rizik od krvarenja veći od potencijalne dobiti liječenja te u bolesnika s demencijom i psihozom bez nadzora.⁸

LABORATORIJSKO PRAĆENJE

Laboratorijska provjera antikoagulacijskog učinka peroralne antikoagulantne terapije mora se izvoditi kontinuirano i periodički, ovisno o stabilnosti nalaza. Osnova je laboratorijskog praćenja mjerenje protrombinskog vremena (PV). Protrombinsko vrijeme definira se kao vrijeme zgrušavanja citratne plazme po dodatku tkivnoga tromboplastina i iona kalcija. Ovaj test osjetljiv je na deficit većine K-vitamin zavisnih faktora zgrušavanja (II,

Tablica 2. Eliminacijski poluživot K-vitamin ovisnih faktora zgrušavanja
Table 2 Elimination half-lives of vitamin K-dependent clotting factors

Protein	Poluživot (sati)
Faktor II	42-72
Faktor VII	4-6
Faktor IX	21-30
Faktor X	27-48
Protein C	9
Protein S	60

Tablica 3. Indikacije za peroralnu antikoagulantnu terapiju, terapijska širina i trajanje liječenja
 Table 3 Indications for oral anticoagulant therapy, therapeutic ranges and duration of therapy

Indikacija	Terapijska širina	Trajanje liječenja
Srčane valvularne proteze – mehaničke	3.0–4.5	trajno
Srčane valvularne proteze – biološke	2.0–3.0	3 mjeseca
Bolesti srčanih zalisa	2.0–3.0	trajno
Tromboza srčanih šupljina	2.0–3.0	do nestanka tromba
Rekurentna arterijska tromboembolija	3.0–4.5	trajno
Liječenje i sekundarna prevencija venskog tromboembolizma (duboka venska tromboza, plućna tromboembolija) – bez evidentnog faktora rizika	2.0–3.0	3 – 6 mjeseci
Liječenje i sekundarna prevencija venskog tromboembolizma (duboka venska tromboza, plućna tromboembolija) – recidivirajuće tromboze, prisutnost kontinuiranog faktora rizika	3.0–4.5	trajno
Kronična atrijska fibrilacija	2.0–3.0	trajno
Novonastala atrijska fibrilacija nakon kardioverzije	2.0–3.0	2 tjedna prije i 3–4 tj.
Dilatativna miokardiopatija	2.0–3.0	trajno
Infarkt miokarda		
– prevencija tromboembolija	2.0–3.0	3 mjeseca
– prevencija recidiva	3.0–4.5	više od 3 god.

VII i X). Test je 1935. uveo Quick, i taj se naziv i danas ponegdje upotrebljava. Vrijeme takva testa, međutim, ovisi o tipu tromboplastina i aparata, dakle ovisno je o laboratoriju. Za kvalitetno liječenje bilo je potrebno standardizirati predanalitičke i analitičke procese, a da bi nalaz bio kvalitetan i komparabilan, bez obzira na laboratorij i tip aparata, umjesto protrombinskog vremena upotrebljava se pojam INR-a (International Normalized Ratio). U izračunu INR-a važan je parametar upravo osjetljivost korištenoga tromboplastinskog reagensa.

Standardizacija predanalitičkih varijabla znači uniformiranje postupka vađenja i postupka čuvanja uzoraka.¹³ Krv za određivanje INR-a mora se vaditi venepunkcijom, iglom široka volumena, uz minimalnu stazu i minimalnu traumu tkiva. Epruvete moraju biti plastične ili od silikoniziranog stakla, a preporučaju se tzv. vakumski sustavi za uzimanje krvi. Antikoagulans izbora je Na-citrat 0.109 M, 3,2% koncentracije. U nekim zemljama upotrebljava se 0.105M (3,1%) Na-citrat, a u nekima, donedavno i u na,s 0.129 M (3.8%) Na-citrat. Antikoagulans i krv moraju se nježno promiješati u omjeru 1:9. Veća odstupanja od navedenog omjera nisu prihvatljiva za testiranje, kao niti uzorci u kojima je nastao ugrušak. Nalaze dobivene iz hemolitičnih i lipe-

mičnih uzoraka valja interpretirati s rezervom, a ako je hemoliza nastala tijekom vađenja ili transporta, vađenje svakako treba ponoviti.

Na mjerenje PV-a odnosno INR-a utječu i neki lijekovi, prije svega heparin. Zbog toga je važno znati uzeti u obzir i prisutnost heparina bilo da se radi o paralelnoj terapiji heparinom ili je došlo do zagađenja uzorka heparinom tijekom vađenja. Danas postoje komercijalni reagensi s optimalnom količinom tvari koje neutraliziraju heparin. Takvi su reagensi neosjetljivi na prisutnost heparina do 1.0 U/ml. U prisutnosti veće količine heparina nalazi PV-a odnosno INR-a neće biti realni.^{14,15}

Unatrag nekoliko godina moguće je nabaviti tzv. prenosive koagulometre koji se razmjerno jednostavno upotrebljavaju. Potrebna je kap kapilarne ili venske necitratne krvi da bi se dobio brz orijentacijski nalaz INR-a. Prikladni su za manje bolnice i stacionare, za opću praksu, ali i za vlastitu kontrolu bolesnika. Svakako, takvi su koagulometri priručni i nalaz dobiven takvim aparatom može biti tek orijentacijski. Bolesnici koji se tako žele kontrolirati, moraju biti dobro educirani, moraju validirati i usporediti svoje nalaze s laboratorijskim, ali i dalje moraju biti pod kontrolom kliničara te povremenom laboratorijskom kontrolom, ali rjeđe.

Tablica 4. Kontraindikacije za peroralnu antikoagulantnu terapiju
Table 4 Contraindications to oral anticoagulant therapy

A/ APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE	
Trudnoća	najrizičniji su prvi i posljednji trimestar trudnoće
Velika krvarenja	najmanje 1 mjesec od nastanka krvarenja, pogotovo kod životno ugroženih
B/ RIZIČNA STANJA ZA RAZVOJ KOMPLIKACIJA	
Opće psihijatrijske bolesti	pacijenti koji ne surađuju alkoholizam
Kardiovaskularne bolesti	teška hipertenzija bakterijski endokarditis perikarditis teška kardijalna insuficijencija
Renalne bolesti	teška renalna insuficijencija svježa biopsija bubrega
Neurološke bolesti	svježi cerebralni incident neembolijske prirode svježa operacija ili trauma na CNS-a ili oku cerebralna aneurizma uznapredovala arterioskleroza
Gastrointestinalne bolesti	aktivni peptički ulkus variksi jednjaka hižatalna hernija divertikuloza kolona
Bolesti jetre	teška jetrena insuficijencija bolesti žuči i žučnih putova svježa biopsija jetre
Hematološke bolesti	ranije dijagnosticirani hemoraški deficiti trombocitopenija i trombocitopatija
Ostala stanja	lumbalna punkcija punkcija arterije

DOZIRANJE

Svako liječenje peroralnim antikoagulantima zahtijeva, uz klinički nadzor, i kontinuirano laboratorijsko praćenje.

U inicijalnoj fazi laboratorijska je kontrola gotovo svakodnevna, dok se ne postigne željena razina INR-a, a zatim dva ili tri puta na tjedan do stabilizacije vrijednosti INR-a. Nakon toga vrijednosti INR-a prate se svakih 2 ili 3, u stabilnih bolesnika svaka 4 tjedna, uz eventualnu korekciju doze.¹¹

Doziranje peroralnih antikoagulantnih lijekova provodi se uz laboratorijsku kontrolu vrijednosti INR-a, individualno, uz procjenu svih čimbenika koji utječu na liječenje. Osnovna je procjena vrijednost INR-a za osnovnu bolest koju liječimo antikoagulantnom terapijom, ali u procjenu intenziteta terapije svakako treba

uključiti i dodatne riziko-faktore, kako one za nastanak krvarenja, tako i one koji čine predispoziciju za trombotičku komplikaciju. Faktori rizika za moguću krvareću komplikaciju jesu: hipertenzija, urolitijaza, ulkusna bolest, starija životna dob i ranije krvarenje u anamnezi. U bolesnika s takvim riziko-faktorima, vrijednost INR-a treba držati pri nižim granicama njihove terapijske širine. Faktori rizika za nastanak tromboembolijskog procesa jesu adipozitet, dijabetes, hiperlipemija, srčana dekompenzacija, malignomi, klijenuti, policitemija, kolagenoza, uzimanje kontraceptiva i drugih hormonalnih pripravaka, diuretika, citostatika, kortikosteroida, nasljedni ili stečeni trombofilni poremećaji. U takvih bolesnika u određivanju doze lijeka svakako treba vrijednost INR-a držati pri gornjim granicama njihove terapijske širine.

Sve je veći broj starijih osoba u kojih se uvodi ovakvo liječenje, a upravo su oni populacija koja je zbog velikog broja različitih faktora rizika, kao i mnogih pratećih bolesti te mnoštva različite terapije izrazito zahtjevna u praćenju takve terapije. Zbog toga stariji bolesnici često zahtijevaju veću brigu i učestalije kontrole.

Za efikasno i sigurno liječenje važno je određivanje optimalne terapijske širine te korigiranje doze, s ciljem postizanja maksimalnog vremena unutar terapijske širine (TTR- time in therapeutic range).¹⁶

Pri uvođenju peroralnih antikoagulanasa preporuča se inicijalna doza od 5 do 10 mg varfarina, uz svakodnevno praćenje INR-a, dok se ne pronađe optimalna individualna doza lijeka.¹⁰ Upotreba većih doza varfarina u početku se ne preporuča jer može dovesti do neželjenih komplikacija, bilo krvarenja, kada se uspojedno daje i heparinska terapija, ili do trombotičkog incidenta zbog naglog pada prirodnog inhibitora proteina C u odnosu na faktore zgrušavanja čiji je pad zbog dužeg poluživota sporiji. Neki autori preporučuju započeti malim dozama varfarina, uz rjeđi laboratorijski monitoring, ali takav način može znatno produžiti vrijeme pronalaska individualne doze i potrebne terapijske antikoagulanosti.¹⁷ Uobičajena je dnevna doza 2,5 – 10 mg za varfarin, 1 – 8 mg za acenokumarol, 0,75 – 6 mg za phenprocoumon.⁸

KOMPLIKACIJE

Pri ovakvom liječenju najčešće su hemoraške komplikacije, i to kao spontana krvarenja na različitim lokacijama i različita intenziteta. Najčešće lokacije su kožni hematomi, gastrointestinalna i urinarna krvarenja.⁸ Krvarenja možemo graduirati prema težini, i to kao neznčajna, mala, velika i životno ugrožavajuća. Velika krvarenja bila bi sljedeća: 1. fatalna krvarenja kada je smrt nastupila zbog iskrvarenja, 2. svako krvarenje koje se javi intrakranijalno, intraokularno, u velikim zglobovima i retroperitonealno, 3. sva krvarenja koja zahtijevaju operativni ili invazivni zahvat, 4. sva krvarenja koja reduciraju hemoglobin za više od 2 g/dL ili zahtijevaju transfuziju više od dvije doze eritrocitnih koncentrata. Malim se krvarenjima smatraju sva ostala krvarenja koja se ne svrstavaju niti u jednu od navedenih kategorija. Manji hematomi (manji od veličine kovanice, i do ukupno pet takvih hematoma), epistakse (bez potrebe za tamponadom nosa) i povremena hemoroidalna krvarenja ne smatraju se značajnim krvarenjima.¹⁸

Incidencija krvarećih komplikacija varira u različitim studijama. Ipak, većina je studija dokazala eksponencijalni porast krvarećih komplikacija s porastom vrijednosti INR-a, pogotovo iznad terapijske širine (INR.>4.5),¹⁹⁻²¹

dok je reduciranje terapijskog INR-a značajno reduciralo učestalost krvarenja.^{22,23} Ipak, značajan je podatak da se gotovo polovica krvarenja u bolesnika na peroralnoj terapiji javlja kod INR-a u terapijskoj širini, što znači da je uzrok krvarenju neki postojeći patološki supstrat koji predstavlja lokus minoris, i u ovakvih bolesnika lakše i intenzivnije prokrvari.²⁴ Incidencija hemoraških komplikacija u bolesnika koji su dobro dozirani i čiji je INR u terapijskoj širini (2.0–3.0) iznosi, prema nekim autorima, 2% za velika krvarenja, 1% za životno ugrožavajuća i 0,25% za fatalna krvarenja.²⁵ Znajući da je sve veći broj bolesnika na ovakvoj terapiji, brojke nisu zanemarive, stoga je pri odluci za uvođenje ovakve terapije nužno izvagati moguću korisnost takva liječenja s mogućim krvarećim komplikacijama koje, iako u malom postotku, mogu biti i kobne. Sljedeći su faktori predisponirajući za nastanak krvarenja, te ih stoga treba uzeti u obzir: terapija visokog intenziteta (INR >3), jetrene bolesti, hipertoniya, renalne bolesti, ranije krvareće epizode, istodobna terapija inhibitorima trombocitne funkcije (antiagregansi) i dob iznad 80 godina.^{26,27}

Nehemoraške komplikacije su rijetke. Mogu se javiti kožne reakcije u smislu preosjetljivosti, kao dermatitis i kožni osip, a moguća je i alopecija. Najozbiljnija nehemoraška komplikacija je varfarinom inducirana kožna nekroza koja se javlja u fazi uvođenja terapije, između trećeg i osmog dana, zbog nagla pada prirodnih inhibitora proteina C i proteina S, a posljedica je tromboze u kapilarama i venulama dermisa. Posljedica se može izbjeći laganim uvođenjem kumarinskih pripravaka, po mogućnosti uz paralelnu heparinsku terapiju do postizanja terapijskog INR-a.^{8,28}

Sindrom purpurnih nožnih prstiju iznimno je rijetka komolikacija koja se manifestira tamnim, purpurnim nožnim prstima, obično nastupa od trećeg do desetog tjedna terapije. U nekim situacijama moguća je progresija u nekrozu.²⁸

Preporuke za postupak kod predoziranja antikoagulansima i hemoraških komplikacija²⁹

- U slučaju da je INR iznad terapijskih vrijednosti, ali manji od 5, potrebno je prekinuti terapiju na jedan dan i reducirati dozu.
- Ako je INR iznad 5, a ispod 8, bez krvarenja, prekinuti terapiju na jedan dan, uz redukciju doze, ordinirati 2 mg vitamina K peroralno. Terapijska vrijednost INR-a postiže se u za 24 sata, inače je potrebno dati dodatnih 2 mg K vitamina.
- Za vrijednosti INR-a iznad 8, bez hemoraških komplikacija, preporuka je dati K vitamin 3–5 mg *per os*, uz prekid terapije sljedeća 2 dana.

- U slučaju manjeg krvarenja bez predoziranja, potrebno je ispitati uzrok krvarenja, te eventualno reducirati dozu ovisno o kliničkoj prosudbi.
- U slučaju manjeg krvarenja uz predoziranje, potrebno je što prije vratiti INR na željenu vrijednost, koristeći se prethodno navedenim postupcima.
- U slučaju većeg krvarenja, nužno je brzo i kompletno koagulacijske vrijednosti vratiti na normalu. To se može učiniti sljedećim postupcima: prekidanjem PAT-a i primjenom 5 mg K vitamina (u laganoj intravenskoj primjeni); transfundiranjem svježih smrznute plazme u dozi od 15 ml/kg tjelesne težine, ili protrombinskim koncentratom u dozi od 35–50 U/kg, u kombinaciji s aktiviranim faktorom VII u dozi od 20 U/kg.
- U slučaju intrakranijalnog krvarenja, ili krvarenja s rizikom od smrti, preporuča se koncentrat protrombina (plus aktivirani F VII), umjesto svježih smrznute plazme, zbog brze i kompletne normalizacije koagulabilnosti krvi.³⁰

Operacije i drugi invazivni zahvati za vrijeme PAT-a

Svaki invazivni zahvat u bolesnika na peroralnoj anti-koagulantnoj terapiji zahtijeva pažljivu evaluaciju različitih specijalnosti, internista, anesteziologa, kirurga, transfuziologa. Terapijski postupak ovisi o potencijalnom riziku za tromboembolijski događaj te o specifičnosti postupka, pogotovo rizika od mogućeg krvarenja, što posljedno utječe na terapijski postupak.³¹⁻³³

Dvije su mogućnosti:¹¹

a) nastavak PAT-a

- u slučajevima s malim rizikom od krvarenja, kod površnih ozljeda kada je moguće lokalnim hemostatskim postupcima zaustaviti krvarenje: punktiranje i
- kateterizacija površnih vena i arterija, sternalna punkcija i biopsija koštane srži (kod tih postupaka prolongirana kompresija može prevenirati nastanak hematoma, preporuča se niži INR, oko 2), biopsije kože, mali dermatološki zahvati, biopsije sluznica, manji oftalmološki operativni zahvati, endoskopske pretrage bez operativnih zahvata, manje ekstrakcije zuba bez prisutnosti infekcije ili kirurških oralnih zahvata (u kombinaciji s lokalnom hemostazom).

Ako je rizik od krvarenja veći (npr. multiple ekstrakcije zuba, biopsije dubokih tkiva, intraokularne operacije ili katarakte s retrobulbarnom anestezijom), a rizik od tromboembolija nije velik, PAT se može privremeno obustaviti reducirajući vrijednost INR-a između 1.5 i 2.0.

b) privremeno prekidanje PAT-a

Ovaj je postupak prijeko potreban u zahvatima pri kojima trauma zahvaća duboka tkiva i kada nema mogućnosti primjene lokalnih hemostatskih mjera: veliki elektivni zahvati, eksplorativne punkcije (torakocenteza, paracenteza), biopsije dubokih tkiva (jetra, bubreg) ili sluznica (gastrointestinalne, respiratorne, genitalne), centralni neurološki blokovi (subarahnoidalna i epiduralna anestezija).

Kod elektivnih zahvata PAT se ukida 3 do 5 dana prije zahvata, bez primjene K vitamina, i operacija je moguća kod INR-a < 1.5.³⁴ Za vrijeme prekida PAT-a potrebno je uvesti trombopofilaksu heparinom: nefrakcioniranim heparinom, 5000 jed sc svakih 8 do 12 sati, u bolesnika s velikim rizikom za trombozu (mehaničke valvularne srčane proteze ili svježih arterijska ili venska tromboembolijska epizoda) intravenska infuzija nefrakcioniranog heparina, ili niskomolekularnim heparinom (LMWH, low molecular weight heparin) u dozama preporučenim za profilaksu visokorizičnih bolesnika.¹¹

OSTALI FAKTORI KOJI UTJEČU NA ANTIKOAGULANTNU AKTIVNOST LIJEKA

Dijeta i vitamin K

Budući da je djelovanje peroralnih antikoagulanasa usmjereno na blokadu K-vitamin ovisnih faktora zgrušavanja, na djelovanje lijeka utjecaj imaju i prehrambene navike. Zalihe su vitamina K u jetri ograničene pa je potrebno svakodnevno unošenje tog vitamina, iako su dnevne potrebe znatno ispod količine koju unosimo svakodnevnom prehranom. Količina unesenog vitamina K prehranom može utjecati na vrijednosti INR-a, pogotovo prehrana bogata povrćem (brokuli, zelena salata, špinat, cvjetača). Zbog toga je bolesnicima na PAT bitno istaknuti da im prehrana treba biti ujednačena, ne smije se zabraniti niti smanjiti prehrana voćem i povrćem, ali treba naglasiti umjerenost u konzumiranju hrane bogate K vitaminom. Svaka promjena u načinu prehrane, bilo namjerna, kao npr. rigorozne dijete ili vegetarijanstvo rezultirat će značajnim oscilacijama u vrijednosti INR-a. Izraziti pad INR-a imat ćemo i pri upotrebi raznih lijekova na bazi koncentriranih biljnih pripravaka.

Osim prehrane, na vrijednost INR-a utječu i mnogobrojni drugi čimbenici, kao npr. druge bolesti, ali i drugi lijekovi. Interferencija drugih lijekova moguća je na dva načina. Jedan je farmakokinetička interakcija, tako što lijek modificira vezanje varfarinskog pripravka na proteine plazme i metabolizam oralnog antikoagulansa, te tako dolazi do plazmatskih varijacija peroralnog antikoagulansa. U slučaju kontinuiranog uzimanja oba lijeka, doza peroralnog antikoagulansa se izregulira i vri-

jednost INR se stabilizira. Problem je kod povremenog uzimanja takvih lijekova kada dolazi do oscilacija u vrijednosti INR-a. Važno je istaknuti da se upotreba takvih lijekova ne smije zabraniti, već se ide na češće kontrole INR-a i korigiranje doze peroralnog antikoagulantnog lijeka.

Drugi način interakcije lijekova s peroralnim antikoagulansima je sinergistički ili antagonistički mehanizam djelovanja (farmakodinamička interakcija). To je slučaj sa aspirinom, tiklopidinom, nesteroidnim antireumaticima koji udruženi s oralnim antikoagulansima povećavaju opasnost od krvarenja. U ovom slučaju ovi lijekovi indicirani su samo u slučajevima u kojima je dokazana njihova djelotvornost i gdje nema opasnosti od krvarenja, i to uz velik oprez. U svim ostalim slučajevima ti su lijekovi zapravo kontraindicirani.³⁵ Lijek koji je kontraindiciran s peroralnim antikoagulansima, a u zadnje se vrijeme sve više upotrebljava, često kao osobni izbor bolesnika i bez konzultacije s liječnikom je Ginko biloba, biljni pripravak koji djeluje sinergistički i predstavlja veliki rizik za nastanak krvarenja.

Zbog toga je prije propisivanja bilo kojega novog lijeka u ovakvih bolesnika dobro provjeriti interakciju s peroralnim antikoagulansima. U tablici 5. nalazi se popis lijekova koji se s relativnom sigurnošću mogu upotrebljavati.¹¹ Naravno, pri redovitom kontroliranju, važno je istaknuti uzimanje ili ukidanje nekih od lijekova. Tako će npr. uvođenje antilipemika značajno povisiti antikoagulantni učinak peroralnog antikoagulansa. Slično djeluju i uroantiseptici (osobito Nolicin). Neki antibiotici (rifampicin) i psihofarmaci (carbamazepin) imaju izrazito inhibirajući učinak na peroralne antikoagulanse i značajno povećavaju potrebnu dozu lijeka. U oba slučaja potrebne su učestalije kontrole INR-a i reguliranje doze lijeka. Veliki su problem analgetici, odnosno antipiretici koji se često upotrebljavaju, a zbog blokiranja trombocitne funkcije imaju sinergističko djelovanje, uz to mogu uzrokovati gastričke lezije, što može rezultirati krvarenjem. Zbog toga je u takvih bolesnika kao analgetik i kao antipiretik najbolje uzimati paracetamolske pripravke. Novi antiinflamatorni lijek, inhibitor ciklooksigenaze 2 (cox-2) pogodan je za upotrebu u bolesnika na PAT, jer ne izaziva gastrične smetnje poput klasičnih nesteroidnih antireumatika, i ne interferira s peroralnim antikoagulansima.

Stoga, prije upotrebe bilo kojega novog lijeka valja provjeriti postoji li interferencija s peroralnim antikoagulansima, a pri kontroli svakako spomenuti koji lijek je uveden.

U tablici 6. prikazani su lijekovi s interakcijama od veće kliničke važnosti, podijeljeni prema farmakološkoj pripadnosti i prema djelovanju u smislu inhibicije ili pojačanja djelovanja peroralnih antikoagulansa.¹¹

Tablica 5. Izbor lijekova za korištenje u bolesnika na PAT
Table 5 A guide to the choice of drugs to be used in association with oral anticoagulants

Antibiotici:	penicilinski aminoglikozidi enoksacin paramomicin
Kardovaskularni:	atenolol disopiramid flekainid lidokain ca-blokteri furosemid ACE-inhibitori pravastatin digoksin
Protuupalni lijekovi i analgetici:	paracetamol ibuprofen naproksen kortikosteroidi
Psihofarmaci:	benzodiazepini triciklički antidepesivi SSRI Na- valproat etosuksimid
Ostalo:	ranitidin pantoprazol metformin cjepivo protiv gripe

EDUKACIJA BOLESNIKA

Studije pokazuju da bolesnici kojima je uvedena peroralna antikoagulantna terapija nisu dovoljno informirani o ovakvu načinu liječenja.^{36,37} Stoga u svijetu postoje antikoagulantne klinike koje su preuzele brigu za laboratorijsku kontrolu, klinički nadzor, ali i edukaciju takvih bolesnika. Antikoagulantna terapija specifičan je oblik liječenja, koji zahtijeva stalni nadzor, klinički i laboratorijski, ali i stalnu edukaciju takvih bolesnika. Dobra edukacija nužna je kako bi ostvarili kvalitetno i sigurno liječenje, ali i poboljšali kvalitetu života takvih bolesnika koji su razmjerno dugo, katkad i doživotno primorani uzimati takvu terapiju. U okviru edukacije potrebno je razjasniti princip liječenja, dužinu liječenja, potrebe kliničkih i laboratorijskih kontrola te obavijestiti bolesnika o mogućim farmakološkim interakcijama lijekova, reći mu koje lijekove smije uzimati za najčešće potrebe, npr. bolove i povišenu temperaturu, obavijesti-

Tablica 6. Farmakološke interakcije značajnije kliničke važnosti
Table 6 *Pharmacological interactions of significant clinical relevance*

Antibiotici	Kardiovaskularni	<i>Lijekovi</i>			
		Protuupalni	Psihofarmaci	Gastrointest.	Ostalo
Pojačavajući učinak na PAT					
kotrimoksazol	amiodaron	acetilsalicilna kiselina		cimetidin	tamoksifen
ciprofloksacin	kinidin	fenilbutazon		omeprazol	danazol
eritromicin	propafenon	piroksikam			
tetraciklin	propranolol				
izoniazid	sulfinoirazon				
metronidazol	fibrates				
flukonazol	sinvastatin				
mikonazol	acetilsalicilna kis. tiklopidin				
Inhibirajući učinak na PAT					
rifampicin	holestiramin		karbamazepin	sukralfat	vitamin K
nafcilin			fenobarbital fenitoin		

ti ga o mogućim komplikacijama liječenja i potrebnim postupcima u tom slučaju, postupku pri operacijama i drugim invazivnim zahvatima, razjasniti mu odnos PAT-a i njegova općeg zdravstvenog stanja jer varijacije u zdravstvenom stanju bolesnika mogu utjecati na vrijednost INR-a, istaknuti potrebu da sa sobom nosi dokument koji pokazuje da je na antikoagulantnoj terapiji te da to naglasi pri odlasku na bilo koji zdravstveni pregled.

ZAKLJUČAK

Peroralna antikoagulantna terapija sve je češći izbor liječenja, bilo u svrhu liječenja ili preveniranja tromboembolijskih komplikacija. Sve je šire područje arterijske i venske patologije koje predstavljaju indikaciju za takav način liječenja, pa je i broj bolesnika u kojih se provodi takvo liječenje u neprestanom i značajnom porastu.

Zbog specifičnosti liječenja indiciranje PAT-a mora biti strogo individualno, važući rizik korisnosti liječenja s mogućim komplikacijama koje nisu rijetke, a vrlo često niti beznačajne. U obzir treba uzeti cjelokupno zdravstveno, ali i socijalno stanje bolesnika, mogućnost suradnje s takvim bolesnikom te mogućnost redovita kontinuiranog kliničkog i laboratorijskog nadzora. Samo se u takvim slučajevima, a uz dodatnu trajnu edukaciju bolesnika, njegove obitelji i obiteljskog liječnika, može ostvariti efikasno i sigurno liječenje.

LITERATURA

1. Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease IV: the isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941; 138:21-33
2. Link KP. The discovery of dicoumarol and its sequels. *Circulation* 1959; 97-107
3. Wittkowsky AK. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction. *Semin Vasc Med* 2003;3:221-230
4. Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J Biol Chem* 1982; 257:11210-11212
5. Stirling Y, Howarth DJ, Stockley R, Bland R, Towler CM, Harding SM. Comparison of the bioavailabilities and anticoagulant activities of two warfarin formulations. *Br J Haematol* 1982; 51:37-45
6. Yacobi A, Udall JA, Levy G. Serum protein binding as a determinant of warfarin body clearance and anticoagulant effect. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19:552-558
7. Yacobi A, Stoll RG, Disanto R, Levy G. Intrasubject variation of warfarin binding in serum of normal subjects. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976; 14:743-746 12: 8-12
8. Weiss P, Soff GA, Halkin H, Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX i X during initiation of warfarin therapy. *Thromb Res* 1987; 45:783-790
9. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126:133-136

10. A Guide to oral anticoagulant treatment. Recommendations of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). *Haematologica* 2003 (suppl 2) 88:1-52
11. Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati. Nuova guida alla terapia con anticoagulanti orali. Raccomandazioni della federazione centri sorveglianza anticoagulati (FCSA). N.5, II edizione, 1997.
12. Tripodi A. Le variabili preanalitiche nello studio dell'emostasi. *Biochimica Clinica* 1989; 13:441-5
13. Tripodi A. The risk of heparin-neutralizing substances. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:566
14. Schultz NJ, Slaker RA, Rosborough TK. The influence of heparin on the prothrombin time. *Pharmacotherapy* 1991; 11:312-6
15. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119:22S-38S
16. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89:1469-80
17. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, A'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348:423-8
18. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1676-1681
19. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1: 1242-1245
20. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322:428-432
21. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897-902
22. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. The optimal intensity of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses: the Leiden artificial valve and anticoagulant study. *N Engl J Med* 1995; 333:11-17
23. Fihn SD. Aiming for safe anticoagulation. *N Engl J Med* 1995; 333:54-5
24. Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87:144-52
25. Van der Meer FJ, Rosendaal F, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications on oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-62
26. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996; 124:970-9
27. Hylek EM. Complications of oral anticoagulant therapy: bleeding and nonbleeding rates and risk factors. *Semin Vasc Med* 2003; 3:271-8
28. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119:8S-21S
29. Boullis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45:1113-8
30. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336:1506-11
31. Kearon C. Perioperative management of long-term anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 1998; 1:77-83
32. Kearon C. Management of anticoagulation in patients who require invasive procedures. *Semin Vasc Med* 2003; 3:285-94
33. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy; changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995; 122:40-2
34. Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interaction with the oral anticoagulants. *Drug Saf* 1994; 10:381-94
35. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1991; 151:1944-9
36. Taylor FC, Ramsay ME, Tan G, Gabbay J, Cohen H. Evaluation of patients' knowledge about anticoagulant treatment. *Qual Health Care* 1994; 3:79-85