

Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji duboke venske tromboze

Sandra Vezmar Kovačević*, Milica Čulafić, Branislava Miljković

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221, Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Doc. dr Sandra Vezmar Kovačević
Tel: 011/3951 347 , e-mail: svezmar@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Antikoagulantna terapija se najčešće primenjuje u profilaksi duboke venske tromboze (DVT) kod hirurških zahvata i u terapiji pacijenata sa DVT, atrijalnom fibrilacijom i veštačkim srčanim zaliscima. U bolničkim uslovima, dugotrajna terapija počinje parenteralnom primenom heparina (nefrakcionisanog ili niskomolekularnog) ili fondaparinuksa uz istovremenu oralnu primenu varfarina (5-10 mg). Oralni antikoagulansi poput varfarina i kumarinskih derivata efikasni su u lečenju i prevenciji tromboembolijskih događaja ali sa sobom nose povišen rizik od pojave potencijalno fatalnih krvarenja. Doziranje lekova se prilagođava sa ciljem postizanja vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) 2,5 (2-3) kod DVT, veštačkih srčanih zalistaka i atrijalne fibrilacije odnosno 3,5 (3-4) kod pacijenata sa rekurentnom DVT ili plućnom embolijom. Na vrednost INR mogu uticati: interakcije lekova, biljnih i dijetetskih suplemenata sa varfarinom/acenokumarolom, konzumiranje hrane bogate vitaminom K, prisustvo komorbiditeta poput srčane i hepatičke insuficijencije, hipo- i hipertiroidizma, starost pacijenta, konzumacija alkohola i stepen adherence. Takođe, oprez je potreban pri hirurškim zahvatima i posetama stomatologu. Zbog uskog terapijskog opsega INR vrednosti i potencijalnog rizika od hemoragije, potrebno je posvetiti posebnu pažnju savetovanju pacijenata na terapiji varfarinom/acenokumarolom. Uloga farmaceuta ogleda se u savetovanju o redovnoj i pravilnoj primeni leka, pravilnom načinu ishrane i mogućnostima minimiziranja rizika od pojave krvarenja. Savetovanje se može vršiti u okviru usluge koja se pacijentima pruža u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti ili, kao što je slučaj u razvijenim zdravstvenim sistemima, u antikoagulantnim ambulancama u čijem radu, zbog svoje kompetentnosti, značajna uloga pripada farmaceutima.

Ključne reči: savetovanje pacijenata, duboka venska tromboza, antikoagulansi

Uvod

Duboka venska tromboza (DVT) je bolest perifernog venskog sistema koja nastaje formiranjem tromba, najčešće u dubokim venama nogu, usled smanjenog protoka krvi (venske staze), oštećenja u zidu krvnih sudova i/ili funkcionalnih poremećaja u procesu koagulacije poput trombofilije usled defekta faktora V Leiden, proteina S i/ili proteina C (1). U najteže komplikacije bolesti ubraja se plućna embolija koja nastaje kada tromb iz vene dospeva u pluća. DVT udružena sa plućnom embolijom naziva se venska tromboembolija.

Incidencija DVT se procenjuje na 0,1-0,3% godišnje (2). U faktore rizika za nastanak bolesti ubrajaju se: starost, gojaznost, lična ili porodična istorija tromboembolije, trombofilije, hemioterapija, terapija srčane insuficijencije, infekcije, hirurški zahvati (posebno na kukovima ili kolenima), oralni kontraceptivi sa visokom dozom estrogena ili hormonska supstitucionarna terapija i varikozne vene sa flebitisom (3, 4). Znaci DVT uključuju otroke, bol, crvenilo i osetljivost na dodir, međutim kod pojedinih pacijenata nisu prisutni pa se bolest dijagnostikuje tek nakon pojave plućne embolije (5).

U ciljeve terapije DVT ubrajaju se prevencija plućne embolije i smanjenje rizika od hronične venske insuficijencije. To se postiže primenom antikoagulantne terapije koja ne može ukloniti postojeći tromb ali sprečava stvaranje novih (6, 7).

Terapija dijagnostikovane DVT počinje parenteralnom primenom heparina (nefrakcionisanog ili niskomolekularnog heparina) ili fondaparinuksa u bolničkim uslovima. Istovremeno se primenjuje i varfarin (ili acenokumarol) u dozi od 5-10 mg dnevno, *per os*, najmanje 5 dana, odnosno dok se ne postigne vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (*international normalized ratio*, INR) u željenom opsegu u dva uzastopna dana, nakon čega se obustavlja heparin (3, 8, 9).

Kod svežih tromboza i teških slučajeva, mogu se primenjivati i trombolitici poput streptokinaze, urokinaze i tkivnog plazminogen aktivatora (rTPA), parenteralno (u obliku infuzije) ili lokalno (kateterom usmerena tromboliza) (9).

Prva pojava DVT se leči u periodu od 3-6 meseci, u zavisnosti od prisustva faktora rizika i mesta na kome se nalazi tromb. Ukoliko dođe do ponovne DVT, terapiju je potrebno primenjivati u dužem periodu (najmanje 12 meseci) (3,9). Pored DVT, dugotrajna antikoagulantna terapija se primenjuje kod pacijenta sa atrijalnom fibrilacijom i veštačkim srčanim zaliscima.

U praksi se često javlja potreba za *profilaksom* DVT, u toku bolničkog lečenja, posebno kod hirurških zahvata. U tu svrhu se, pored heparina (najčešće niskomolekularnog) i fondaparinuksa, mogu primeniti dabigatran i rivaroksaban. Nakon hirurške zamene kuka ili kolena pacijentima je potrebna produžena terapija dabigatranom, rivaroksabanom, fondaparinuksom, heparinom ili varfarinom najčešće u

periodu od 4-5 nedelja (3,9-11). Istraživanja pokazuju da farmaceuti značajno mogu uticati na ishode pacijenata koji primenjuju antikoagulantnu terapiju, posebno varfarin (12,13). S obzirom na ozbiljna neželjena dejstva i uski opseg u okviru koga se obezbeđuje prihvatljiv odnos između efikasnosti i bezbednosti terapije, u procesu pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite, pažnju je potrebno posvetiti savetovanju pacijenata o primeni antikoagulantne terapije.

Ključni aspekti farmaceutske zdravstvene zaštite kod pacijenata na parenteralnoj antikoagulantnoj terapiji

Terapija heparinom (nefrakcionisanim ili niskomolekularnim)

Kao što je već rečeno, heparin (nefrakcionisani ili niskomolekularni) i fondaparinuks se koriste u profilaksi i terapiji DVT. Izbor leka zavisi od medicinskog stanja, individualnih karakteristika pacijenta, i lokalnih protokola.

Nefrakcionisani heparin se u terapiju uvodi u vidu infuzije (početna doza 5000 IJ ili 75 IJ/kg praćena infuzijom 18 IJ/kg/h) ili supkutane injekcije (15000 IJ na 12 h), sa ciljem postizanja brzog antikoagulantnog efekta. Lek je izbora kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja i/ili bubrežnom insuficijencijom (14). U terapijskim dozama heparin potencira antikoagulantni efekat antitrombina III, produžavajući aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT). Stoga je neophodno laboratorijsko praćenje vrednosti aPTT i korigovanje doze sa ciljem postizanja vrednosti 1,5-2,5. Kod nižih vrednosti je povećan rizik od rekurentne tromboembolije, dok su vrednosti >2,5 povezane sa povišenim rizikom od krvarenja (15).

U savremenoj terapiji se sve više prednost daje niskomolekularnim heparinima, u koje se ubrajaju dalteparin, enoksaparin, nadroparin i reviparin. Oni imaju duže poluvreme eliminacije, manju učestalost neželjenih dejstava i nije potrebno rutinsko praćenje antikoagulantnog efekta. Primenjuju se najčešće u vidu subkutane injekcije, jednom dnevno.

S obzirom da ne prolaze placentu, heparini (posebno niskomolekularni) se primenjuju u lečenju venske tromboembolije u trudnoći, ali je njihovo doziranje češće zbog ubrzane eliminacije. Takođe, dugotrajnoj terapiji DVT niskomolekularnim heparinima daje se prednost, kada postoji pridruženo maligno oboljenje ili rizik od osteoporoze (16, 17).

Primena heparina je povezana sa rizikom od krvarenja i trombocitopenije. Trombocitopenija izazvana heparinom (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) je najčešće povezana sa imunim odgovorom i javlja se nakon 5-10 dana od početka primene. Stoga se preporučuje merenje broja trombocita pre započinjanja terapije i redovno nakon toga, ukoliko lečenje traje duže od 4 dana. U slučaju pojave HIT potrebno je obustaviti primenu heparina (14, 18).

Hiperkalemija se javlja usled inhibicije sekrecije aldosterona, najčešće kod pacijenata sa dijabetesom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom, acidozom i povišenim vrednostima kalijuma. Praćenje koncentracije kalijuma se preporučuje pre početka primene heparina i redovno nakon toga, ukoliko se terapija primenjuje duže od 7 dana (14).

Fondaparinuks

U profilaksi i terapiji DVT, fondaparinuks se primenjuje u vidu supkutane injekcije čija doza zavisi od telesne mase pacijenta. Prednost, u odnosu na heparine, se ogleda u tome da nije registrovana HIT i nije potrebno rutinsko praćenje efikasnosti terapije (14).

Ključni aspekti farmaceutске zdravstvene zaštite kod pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji

Antikoagulantno dejstvo varfarin ostvaruje antagonizacijom vitamina K, usled čega je smanjena hepatska sinteza faktora koagulacije (protrombin, VII, IX i X). S obzirom na mehanizam dejstva, potrebno je vreme za ispoljavanje punog antikoagulantnog efekta leka, što opravdava istovremenu primenu sa heparinom u prvim danima terapije (14).

Poput varfarina i acenokumarol antagonizuje dejstvo vitamina K i smanjuje hepatsku sintezu faktora koagulacije. S obzirom na sličan mehanizam dejstva, acenokumarol se u praksi primenjuje kao terapijska alternativa varfarinu. Lekovi imaju iste indikacije i kontraindikacije, veoma sličan profil neželjenih reakcija i isti način praćenja terapijskog efekta. Ipak, varfarin se smatra lekom izbora u terapiji DVT zato što je pokazao bolju stabilnost u kontroli INR (19).

U faktore koji mogu uticati na efikasnu i bezbednu primenu varfarina ili acenokumarola ubrajaju se: interakcije sa drugim lekovima, biljnim, dijetetskim suplementima i hranom, prisustvo komorbiditeta, starost pacijenta, trudnoća, konzumacija alkohola i aderenza. Takođe, oprez je potreban pri hirurškim zahvatima i posetama stomatologu.

Praćenje efekta terapije

Terapija varfarinom najčešće počinje indukcijom dozom od 5-10 mg prvog dana, a zatim se doziranje prilagođava vrednosti INR (14, 20). Doza održavanja se najčešće kreće u opsegu 3-9 mg i primenjuje se jednom dnevno u isto vreme. Ciljna vrednost INR u terapiji DVT, plućne embolije, veštačkih srčanih zalistaka i atrijalne fibrilacije je 2,5 (2-3), dok je vrednost 3,5 (3-4) prihvatljiva kod rekurentne DVT ili plućne embolije (20). Efikasnost oralne antikoagulantne terapije zavisi od postizanja i dužine održavanja ciljnog opsega INR. U opsegu 2-3 prevalenca hemoragije i

tromboembolije je slična (7-8%) dok je veći rizik od hemoragije prisutan kod $INR > 3$, a tromboembolijske komplikacije se mogu očekivati kod $INR < 2$ (21-23).

Na početku terapije se INR određuje svakodnevno ili svaki drugi dan. Nakon postizanja ciljne vrednosti, preporučuje se merenje INR na svakih 7 dana u periodu od 4-6 nedelja, zatim se interval merenja produžava u zavisnosti od odgovora na terapiju, na maksimalno 12 nedelja (14). INR je potrebno odrediti prilikom svake promene u kliničkoj slici ili terapiji pacijenta. U slučaju da je potrebno prilagoditi dozu varfarina, to treba činiti postepeno. Prvo je potrebno proveriti da li pacijent redovno primenjuje terapiju. Zatim je potrebno sagledati nedeljnu dozu leka i istu povećati ili smanjiti za ne više od 5-20%. Takođe, treba izbegavati različite dnevne doze leka. U slučaju da je došlo do promene doze, efekat terapije se proverava nakon približno tri dana, ukoliko to nije moguće može se i prolongirati određivanje INR, ali ne bi trebalo da prođe više od dve nedelje (24).

Krvarenje

Procena INR i prilagođavanje doze varfarina vrši se kako bi se sprečila tromboembolija i izbeglo najznačajnije neželjeno dejstvo, krvarenje. Najteže posledice po pacijenta ima intrakranijalno krvarenje koje se u praksi retko sreće. Najčešće dolazi do pojave modrica, manjih krvarenja iz nosa i pojačanih krvarenja nakon manjih posekوتا (posebno nakon brijanja) (25). INR je potrebno izmeriti ukoliko se pojavi:

- produženo krvarenje (više od 10 minuta),
- krv u toku povraćanja, u sputumu, u urinu i stolici,
- crna stolica,
- teške ili spontane modrice,
- kod žena obilno ili produženo menstrualno krvarenje (24, 26).

Rizik od pojave krvarenja povećavaju: starost > 75 godina, istorija hipertenzivnih kriza (krvni pritisak $\geq 180/100$ mmHg), prekomerna konzumacija alkohola, insuficijencija jetre, nizak stepen adherence, ulkus, sklonost ka krvarenju, istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) ili klopidogrela (27), loša kontrola INR ili $INR > 5$ (14,24).

Ukoliko dođe do većeg krvarenja potrebno je obustaviti varfarin, primeniti fitomenadion (vitamin K) u dozi od 5 mg sporom venskom infuzijom i svežu plazmu 15 mL/kg. Ukoliko je $INR > 8$ uz prisustvo manjeg krvarenja lek se obustavlja i primenjuje se vitamin K u dozi od 1-3 mg. U odsustvu krvarenja, vitamin K se primenjuje oralno u dozi 1-5 mg. Ukoliko je nakon 24 h INR i dalje visok ponavlja se primena vitamina K.

Kod vrednosti INR 5-8 potrebno je preskočiti 1-2 doze antikoagulansa i smanjiti dozu održavanja. U slučaju da je prisutno krvarenje savetuje se obustava leka i primena jedne infuzije vitamin K u dozi 1-3 mg. Varfarin se, u svim navedenim situacijama, ponovo uvodi u terapiju kada je INR<5 (14).

Interakcije varfarina

Varfarin, različitim mehanizmima, može stupiti u interakcije sa velikim brojem lekova. Metaboliše se u jetri pomoću niza izoenzima CYP450, od kojih je najznačajniji CYP2C9. Amjodaron i flukonazol inhibirajući CYP2C9 mogu pojačati antikoagulantni efekat varfarina i povećati rizik od hemoragije. Lekovi koji uzrokuju gastro-intestinalna i druga krvarenja poput NSAIL, alendronske kiseline i antiagregacijskih lekova (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel) stupaju u farmakodinamske interakcije sa antikoagulansom i povećavaju rizik od krvarenja uz nepromenjenu vrednost INR (14, 28). Takođe, lekovi koji se izdaju bez recepta poput mikonazola i topikalnih NSAIL stupaju u interakcije sa varfarinom. Dijetetski suplementi i biljni lekovi poput đumbira, belog luka, brusnice, hondroitina, žen-šena, gingka i glukozamina pojačavaju rizik od krvarenja kod istovremene primene, dok kantaron i zeleni čaj smanjuju antikoagulantni efekat (14,28).

S obzirom na veliki broj lekova koji sa varfarinom stupaju u interakcije, njih je najčešće nemoguće izbeći. Smatra se da, ukoliko se uvodi novi lek u terapiju u trajanju <7 dana, nije potrebno korigovati dozu antikoagulansa, dok se kod duže terapije preporučuje merenje INR 3-7 dana nakon uvođenja novog leka, kako bi se doza varfarina prilagodila nastaloj interakciji. Ukoliko je moguće, NSAIL treba izbegavati kod pacijenata sa oralnim antikoagulansima, posebno ukoliko su stariji ili imaju pridruženu hepatičku insuficijenciju. Ukoliko je NSAIL neophodan u terapiji, preporučuje se primena niskih doza uz praćenje INR i znaka krvarenja (14,24). Najznačajnije interakcije varfarina prikazane su u Tabeli I.

Tabela I Najznačajnije interakcije varfarina/acenokumarola sa drugim lekovima (14).

Table I Most important warfarin/acenocoumarol drug interactions (14).

Lekovi koji pojačavaju antikoagulantno dejstvo
Acetilsalicilna kiselina
Alopurinol
Amjodaron
Azolni antimikotici
Cimetidin
Ciprofloksacin
Entakapon
Eritromicin
Fibrati
Fluvastatin
Metronidazol
Omeprazol
Simvastatin
SSRI (inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina)
Tamoksifen
Testosteron
Tetraciklini
Tiroksin
Tramadol

Lekovi koji umanjuju antikoagulantno dejstvo
Estrogeni
Fenitoin
Karbamazepin
Primidon
Progestageni
Rifampicin
vitamin K u totalnoj parenteralnoj ishrani

Prisustvo komorbiditeta

Poznato je da disfunkcija štitne žlezde (hipo i hipertiroidizam), povišena telesna temperatura, bolesti jetre i kongestivna srčana insuficijencija mogu uticati na efikasnost i bezbednosti varfarina.

Hipotiroidizam je povezan sa usporavanjem metaboličkih procesa, što za posledicu ima produženo prisustvo vitamin K-zavisnih faktora koagulacije u cirkulaciji. Stoga, pacijentima može biti potrebna povišena doza oralnog antikoagulansa u akutnom hipotiroidizmu (29,30). Kada se primenom levotiroksina normalizuje funkcija štitne žlezde, potrebno je korigovati i dozu varfarina.

Nasuprot hipotiroidizmu, hipertiroidizam i povišena temperatura mogu dovesti do hipermetaboličkog stanja sa ubrzanom eliminacijom vitamin K-zavisnih faktora koagulacije. U takvim uslovima treba razmotriti smanjenje doze antikoagulansa dok se ne postignu efekti terapije hipertiroidizma, nakon čega je potrebno povećati njegovu dozu (30, 31).

Ukoliko pacijenti imaju pridruženu tešku hepatičku insuficijenciju, kontraindikovana je primena varfarina zbog nepredvidivih efekata bolesti jetre na koagulaciju (14). Poznato je da je hepatička insuficijencija povezana sa nedostatkom vitamina K, smanjenom sintezom faktora koagulacije i funkcionalnim promenama trombocita i fibrinogena.

Kongestivna srčana insuficijencija može uzrokovati otežan protok krvi kroz jetru, što dalje može onemogućiti metabolizam varfarina i uzrokovati povišen rizik od krvarenja. Promene u vrednostima INR i učestalija krvarenja se mogu očekivati kod pacijenata koji imaju česta pogoršanja srčane insuficijencije, koja dovode do hospitalizacije (32).

Starost

Stariji pacijenti pokazuju povećanu osetljivost na dejstvo varfarina i potrebne su im niže doze kako bi se ostvario željeni efekat (20,24). Takođe, kod starijih pacijenata su češće prisutni komorbiditeti i postoji veća verovatnoća da su u terapiji prisutni lekovi koji stupaju u interakcije.

Trudnoća

U trudnoći je potrebno izbegavati oralne antikoagulanse, zbog njihovog potencijalnog teratogenog efekta u prvom trimestru i moguće fetalne hemoragije u trećem trimestru. Žene u reproduktivnom dobu treba savetovati o rizicima terapije varfarinom u trudnoći koji se u velikom stepenu mogu smanjiti ukoliko se terapija oralnim antikoagulansom obustavi pre šeste nedelje trudnoće. Stoga, rano utvrđivanje trudnoće i poseta lekaru mogu omogućiti razvoj zdravog ploda. Umesto varfarina u

trudnoći se primenjuje heparin. Nakon porođaja preporučuje se vraćanje varfarina u terapiju, najranije 5-7 dana postpartalno. Dojenje za vreme terapije varfarinom se smatra bezbednim (9,14,20,24).

Ishrana

Varfarin stupa u interakciju sa velikim brojem namirnica koje antagonizuju njegovo dejstvo zbog prisustva vitamina K. Poznato je da se visoke koncentracije vitamina K mogu naći u zelenom povrću (spanać, salata, brokoli, kupus, blitva, peršun), džigerici, avokadu, maslinovom ulju i dr. Greške koje se u praksi često sreću, odnose se na savetovanje pacijenata da isključe iz ishrane namirnice sa visokim sadržajem vitamina K. Nasuprot tome, pacijenti treba da poštuju principe zdrave ishrane i da vode računa o načinu ishrane. Ispravno je u ishrani primenjivati svakodnevno određenu količinu namirnica bogatih vitaminom K. Na primer, ukoliko pacijent u ishrani koristi zeleno povrće preporučuje se svakodnevna primena približno iste količine (mala činija, nekoliko kašika i sl.) namirnica iz te grupe. Dnevni unos vitamina K ne bi trebalo da prevazilazi 90-120 µg/dan. U tom slučaju se mogu očekivati stabilne vrednosti INR na osnovu kojih se može odrediti odgovarajuća doza održavanja. U suprotnom, ukoliko pacijenti povremeno konzumiraju veće količine namirnica bogatih vitaminom K ili ukoliko se podvrgnu rigoroznoj dijeti, mogu se očekivati oscilacije u antikoagulantnom efektu varfarina, što može rezultovati tromboembolijskim događajem ili hemoragijom (24, 26, 33). U Tabeli II prikazan je sadržaj vitamina K u pojedinim namirnicama.

Tabela II Sadržaj vitamina K u namirnicama (34, 35).

Table II The content of vitamin K in food (41,42).

Povrće	Porcija	Sadržaj vitamina K (µg)	Klasifikacija
Brokoli	½ šolje	113	Visok
Prokelj	5 kuglica	289	Visok
Kupus (kiseli)	1 šolja	540	Visok
Blitva	½ šolje (kuvana)	440	Visok
Spanać	1 šolja (kuvan)	884	Visok
Kelj	1 šolja	1054	Visok
Mladi luk	1 šolja	207	Visok
Peršun	1 šolja (svež)	984	Visok
Zelena salata	1 šolja	130	Visok

Kupus (zeleni)	1 šolja	53	Srednji
Kupus (ljubičasti)	1 šolja	34	Srednji
Karfiol	1 šolja	40	Srednji
Celer	1 šolja (svež)	35	Srednji
Paprika (zeleni)	½ šolje (kuvana)	25	Srednji
Grašak	½ šolje (kuvan)	24	Srednji
Šargarepa	1 šolja	15	Nizak
Kukuruz	1 šolja (kuvan)	manje od 1	Nizak
Krastavac	1 šolja	9	Nizak
Crni luk	1 šolja (svež)	manje od 1	Nizak
Beli luk	1 češanj	manje od 1	Nizak
Paradajz	1 svež	3	Nizak
Krompir	1 oljušten pečen	2	Nizak
Boranija (zeleni)	1 šolja	16	Nizak
Pasulj	1 šolja	15	Nizak

Voće

Jabuka zelena	1 mala	60	Srednji
Borovnice	1 šolja	28	Srednji
Grožđe	1 šolja	23	Srednji
Jagoda	1 šolja	20	Srednji
Jabuka crvena	1 mala	20	Nizak
Banana	1 srednja	manje od 1	Nizak
Grejpfrut	1 srednji	manje od 1	Nizak
Limun	1 srednji	manje od 1	Nizak
Narandža	1 srednja	manje od 1	Nizak
Breskva	1 srednja	4	Nizak
Kruška	1 srednja	7	Nizak
Malina	1 šolja	10	Nizak
Lubenica	1 šolja	manje od 1	Nizak

Meso/Jaja/Sir

Džigerica (goveđa)	100 g	45	Srednji
Džigerica (teleća)	100g	27	Srednji

Džigerica (svinjska)	100g	24	Srednji
Jaja	2 velika jajeta (kuvana)	100	Srednji
Piletina	100g	manje od 5	Nizak
Džigerica (pileća)	100g	8	Nizak
Pačestina	100g	manje od 5	Nizak
Riba	100g	manje od 5	Nizak
Jagnjetina	100g	manje od 5	Nizak
Svinjetina	100g	manje od 5	Nizak
Ćuretina	100g	manje od 5	Nizak
Divljač	100g	manje od 5	Nizak
Slanina	100g	manje od 5	Nizak
Govedina	100g	manje od 5	Nizak
Sir	100g	manje od 5	Nizak
Pavlaka	1 šolja	manje od 5	Nizak
Sladoled	1 šolja	manje od 5	Nizak

Masti i ulja

Maslinovo ulje	1 šolja	130	Visok
Margarin	1 šolja	211	Visok
Majonez	1 šolja	93	Visok
Maslinovo ulje	1 kafena kašika	8	Nizak
Margarin	1 kafena kašika	14.5	Nizak
Majonez	1 kafena kašika	6	Nizak

Piće

Kafa	2dcl (1 čaša)	manje od 1	Nizak
Gazirani sok	3.5 dcl (1 velika čaša)	manje od 1	Nizak
Voćni sok	2dcl (1 čaša)	manje od 1	Nizak
Mleko	2dcl (1 čaša)	manje od 1	Nizak
Voda	2dcl (1 čaša)	manje od 1	Nizak
Pivo	3.5 dcl (malo pivo)	manje od 1	Nizak
Vino	1dcl (½ čaše)	manje od 1	Nizak

Konzumiranje alkohola

Pacijenti mogu konzumirati alkohol umereno u toku terapije varfarinom. Međutim, treba izbegavati povremenu ili redovnu primenu većih količina alkohola. Kod povremene prekomerne primene može doći do poremećaja u sintezi faktora koagulacije što dodatno može pojačati antikoagulantni efekat varfarina i povećati rizik od krvarenja. Nasuprot tome, kod hronične prekomerne upotrebe alkohola može doći do indukcije metabolizma varfarina, što može dovesti do smanjenog antikoagulantnog efekta (26).

Adherenca

Nizak stepen adherence može biti uzrok neočekivanih i velikih razlika u INR vrednostima. Poboljšanje ishoda terapije se može postići savetovanjem pacijenata koje omogućava razumevanje neophodnosti redovne primene terapije i rizika koje sa sobom nosi preskočena ili duplirana doza (34, 35). Pored usmene komunikacije pacijentima su od koristi pisani podsetnici. Sve informacije je pacijentima potrebno pružiti u toku započinjanja terapije ali ih je takođe potrebno redovno podsećati na koristi i rizike terapije varfarinom. Preporučuje se beleženje vremena primene terapije, posebno preskočene doze. To može pomoći prilikom procene INR, ukoliko se dobiju neočekivani rezultati.

Hirurški zahvati

U slučaju da je pacijentu neophodan hirurški zahvat, razmatra se nekoliko alternativa. Ukoliko je rizik od tromboembolije nizak može se obustaviti primena varfarina 5 dana ranije. Ukoliko je INR >1,5 dan pre zahvata, potrebno je primeniti vitamin K u dozi 1-5 mg oralno, a pre hirurškog zahvata primeniti heparin. Ukoliko je hemostaza odgovarajuća, ponovna primena varfarina se savetuje isto veče ili dan nakon hirurškog zahvata. Takođe, ukoliko pacijent ima visok rizik od tromboembolije može se opravdati i smanjenje doze varfarina, a hirurški zahvat izvesti kada se vrednosti INR smanji ispod 2,5 (14,24).

Poseta stomatologu

Manji dentalni hirurški zahvati, poput nekomplikovanog vađenja do tri zuba, mogu se sprovesti pri INR <4 u periodu od najviše 72 h pre intervencije, kod pacijenata koji nemaju insuficijenciju jetre i/ili bubrega, trombocitopeniju, hemofiliju ili druge poremećaje hemostaze, u terapiji nemaju hemioterapeutike ili kombinaciju antiagregacionih lekova.

Ukoliko je pacijentima nakon intervencije potrebna analgezija, preporučuje se primena paracetamola (maksimalno 2g dnevno). NSAIL poput ibuprofena, diklofenaka i acetilsalicilne kiseline treba izbegavati, a ukoliko se analgezija ne može postići

paracetamolom u terapiju treba uvesti dihidrokodein (kodein nema značaja u dentalnoj analgeziji). Pacijentima nije potrebna rutinska profilaksa antibioticima (36, 37).

Antikoagulantne knjižica i antikoagulantne ambulante

Evidencija o terapiji antikoagulansima, posebno varfarinom, dokumentuje se u antikoagulantnoj knjižici koju pacijent uvek mora nositi sa sobom (14,38). Pored opštih podataka o pacijentu u knjižicu se upisuju podaci o leku, indikaciji, merenim INR vrednostima, režimu doziranja, datumu početka terapije i sl. Antikoagulantna knjižica se pacijentu izdaje prilikom uvođenja terapije i skreće se pažnja da ju je potrebno poneti pri svakom budućem susretu.

Zbog velikog broja pacijenata i specifičnosti antikoagulantne terapije, neophodno je da članovi zdravstvenog tima budu dostupni i pruže usluge koje će omogućiti sprovođenje efikasne i bezbedne terapije. To se može učiniti na više načina: uvođenjem antikoagulantnih ambulanti u okviru bolnica ili u primarnoj zdravstvenoj zaštiti otvaranjem satelitskih ambulanti koje vodi bolničko osoblje, uvođenjem savetovališta pri domovima zdravlja ili specijalizovanih ambulanti u okviru apoteka, koje vode farmaceuti. Brojne su prednosti većeg uključivanja farmaceuta u zdravstvenu zaštitu pacijenata sa antikoagulantnom terapijom kroz postojanje specijalizovanih ambulanti u okviru apoteka, poput veće dostupnosti pacijentima, kontinuirane zaštite, identifikacije interakcija i neželjenih reakcija i dr (39).

Ključni aspekti savetovanja pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji

Na osnovu svega što je izloženo o terapiji varfarinom sumirani su ključni aspekti savetovanja pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (Tabela III). S obzirom na slične karakteristike lekova, isto savetovanje se može primeniti i za derivate kumarina. Pacijente je potrebno savetovati da (26):

- redovno kontrolišu INR (u vremenskim intervalima koje je propisao lekar)
- uvek sa sobom nose antikoagulantnu knjižicu
- varfarin primenjuju u isto vreme svaki dan
- ukoliko preskoče dozu sačekaju sledeći termin za primenu leka (savetovati da nikada ne dupliraju dozu kako bi nadoknadili preskočenu)
- obaveste farmaceuta ili lekara pri dobijanju rezultata INR o tome da li su preskočili ili primenjivali suviše visoku dozu
- žene u reproduktivnom periodu, ukoliko planiraju trudnoću ili je utvrde, obaveste farmaceuta/lekara što pre, kako bi se varfarin zamenio niskomolekularnim heparinima
- uvek naznače da li je došlo do uvođenja ili obustavljanja lekova, biljnih i dijetetskih suplemenata ili promene u ishrani

- potraže medicinsku pomoć ukoliko se pojavi spontano krvarenje koje se ne može zaustaviti, jaki bolovi u leđima (ukazuju na moguće retroperitonealno krvarenje) ili otežano disanje i bol u grudima (ukazuju na mogućnost pojave plućne embolije)
- ne menjaju navike u ishrani, mogu konzumirati hranu bogatu vitaminom K ali to mora biti konstantno i u manjoj količini,
- unos alkohola ograniče na maksimalno jedno do dva pića dnevno i nikada ne unose veću količinu alkohola odjednom
- izbegavaju aktivnosti koje dovode do abrazije, modrica ili posekotina, ako to nije moguće preporučuje se korišćenje zaštite (poput rukavica i sl.)
- posebnu pažnju posvete nezi zuba i brijanju, savetuje se primena mekih četkica i električnih brijaća,
- koriste repelente, u letnjim danima, u cilju zaštite od ujeda insekata, posebno u predelu nogu,
- kod povrede ili posekotine, zahvaćeni deo tela, ukoliko je moguće podignu iznad ravni srca,
- redovno pribegavaju šetnji koja pomaže u smanjenju rizika od DVT i poboljšava cirkulaciju zahvaćenog uda,
- zahvaćenu nogu podignu prilikom sedenja,
- se konsultuju sa farmaceutom ili lekarom ukoliko im je potreban hirurški ili dentalni zahvat ili bilo koja druga invazivna procedura.
- Nakon posete stomatologu pacijentima se savetuje:
 - odmaranje dok ne prođe efekat lokalne anestezije i dok se u potpunosti ne formira koagulum (što se dešava za najčešće 2-3 sata),
 - primena paracetamola ukoliko je potrebna analgezija
 - izbegavanje ispiranja usta u periodu od 24 h (ukoliko to nije izričito naglašeno od strane drugog člana zdravstvenog tima)
 - izbegavanje iritacije rane jezikom ili hranom
 - izbegavanje toplih napitaka i čvrste hrane nekoliko sati nakon intervencije,
 - ispiranje usta toplom slanom vodom 3-4 puta dnevno, dan nakon intervencije

Tabela III Najvažniji aspekti savetovanja za primenu varfarina/acenokumarola

Table III Most important aspects of warfarin/acenocoumarol counseling

Aspekti savetovanja
Upotreba antikoagulantne knjižice
Način upotrebe leka (šema)
Osnovni mehanizam dejstva (razređivanje krvi)
Indikacija za terapiju
Očekivana dužina trajanja terapije
Doza:
<ul style="list-style-type: none">• kako uzimati različite doze leka• doba dana kada se lek uzima• šta preduzeti ako se doza preskoči; NE uzimati dodatnu dozu
Adherenca i načini za poboljšanje
Monitoring
<ul style="list-style-type: none">• ciljna vrednost INR• praćenje van bolnice (važnost redovne kontrole)
Neželjena dejstva leka i loša antikoagulantna kontrola (šta učiniti ako se jave)
<ul style="list-style-type: none">• simptomi i znaci prekomerne antikoagulacije: krvarenje ili modrice• rekurentna tromboembolija
Potencijal za interakcije: acetilsalicilna kiselina, ibuprofen (paracetamol je preporučeni analgetik), antibiotici, biljni lekovi
Ishrana (hrana koja sadrži vitamin K, važnost uravnotežene ishrane)
Unos alkohola
Kontracepcija, trudnoća i hromonska supstituciona terapija (ako je uputno)
Hirurške procedure (operacija/stomatološka intervencija) i prijem u bolnicu
Akutne bolesti
Fizička aktivnost
Kako obezbediti dalje zalihe leka
Kome se obratiti za savet/dodatne informacije

Ukoliko se krvarenje nastavi (ili pojavi) potrebno je pritiskati mesto krvarenja čistom maramicom ili gazom u periodu od 20 minuta uz potpuno mirovanje pacijenta (13).

Kada je pacijentima neophodna terapija antibioticima, treba razmotriti interakcije. Kod primene amoksicilina i eritromicina prate se znaci pojačanog krvarenja. Primenu klindamicina, metronidazola i flukonazola treba izbegavati, a ukoliko je njihova primena neophodna, potrebno je izmeriti INR u periodu od 72 h od davanja ovih lekova i korigovati dozu varfarina po potrebi (14).

Većini pacijenata sa dijagnozom DVT je potrebna kompresija potkolenice pomoću elastičnih čarapa zato što redukuje vensku stazu i pospešuje vensku drenažu. Preporučuje se primena klase 3 (25 mmHg do 35 mmHg) u periodu od 2 godine. Međutim, kompresivna terapija kontraindikovana je kod arterijske insuficijencije, teške kongestivne srčane insuficijencije, periferne neuropatije, dermatitisa, gangrene, oštećenja kože i drugih stanja sa kompromitovanim arterijskim ili venskim protokom. Takođe, obustava primene se preporučuje ukoliko se javi promena boje kože, bol ili nelagodnost (3,9,14).

Noviji oralni antikoagulansi - dabigatran, rivaroksaban i apiksaban

Sva tri leka se primenjuju *per os* jedanput dnevno i ne zahtevaju rutinsko praćenje efekta terapije. Najčešće neželjeno dejstvo je krvarenje, zato pacijente treba savetovati da prate znake krvarenja i kontrolišu krvnu sliku (anemije). Terapija se obustavlja pri pojavi obilnog krvarenja (14). S obzirom da spadaju u novije lekove, još uvek se primenjuju u manjoj meri u poređenju sa varfarinom.

Zaključak

U obezbeđenju efikasne i bezbedne terapije u prevenciji venske tromboembolije ključna je uloga farmaceuta u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti, posebno ukoliko je pacijentima propisana oralna antikoagulantna terapija. Farmaceuti se, kao poslednja kontrola prilikom izdavanja terapije, moraju uveriti da je postignut visok nivo efikasnosti i bezbednosti terapije oralnim antikoagulansom. To podrazumeva pregled antikoagulantne knjižice, razmatranje poslednje merene vrednosti INR, proveru doze i savetovanje pacijenata o načinu primene leka i poboljšanju stepena adherence, praćenju neželjenih reakcija (posebno krvarenja), ishrani i unosu alkohola, potencijalnim interakcijama, merama opreza u slučaju hirurškog zahvata ili posete stomatologu i dr. Zbog specifičnosti antikoagulantne terapije koja sa sobom nosi značajan rizik od neželjenih ishoda, u razvijenim zdravstvenim sistemima postoje antikoagulantne ambulante u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti u čijem radu, zbog svoje kompetentnosti i dostupnosti, značajna uloga pripada farmaceutima.

Literatura

1. Bagot CN, Arya R. "Virchow and his triad: a question of attribution". *Br. J. Haematol.* 2008;143(2): 180–90.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-93.
3. NICE clinical guideline 92. Venous thromboembolism: reducing the risk. 2010 www.nice.org.uk Pristupljeno sajtu aprila 2013.
4. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):963-8
5. McAree B, O'Donnell M, Fitzmaurice G, Reid J, Spence R, Lee B. Inferior vena cava thrombosis: A review of current practice. *Vasc Med.* 2013;18(1):32-43.
6. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28(2):3-13.
7. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23):14-18.
8. Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GY. Anticoagulation in hospitals and general practice. *BMJ.* 2003;326(7381):153-6.
9. ¹ Vodič za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2012. <http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=145> Pristupljeno sajtu aprila 2013.
10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
11. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
12. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest.* 2005;127(5):1515-22.
13. Stafford L, Stafford A, Hughes J, Angley M, Bereznicki L, Peterson G. Drug-related problems identified in post-discharge medication reviews for patients taking warfarin. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(4):621-6.
14. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*, 63rd ed. London: BMJ Publishing Group; 2012
15. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. 2006 <http://www.bcsguidelines.com/> Pristupljeno sajtu aprila 2013.
16. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53.
17. Hull R, Pineo G, Mah A, et al. A randomized trial evaluating long term low molecular weight heparin therapy for three months verses intravenous heparin followed by warfarin sodium. *Blood* 2002;100;148a.
18. British Society for Haematology's Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012;159: 528–540
19. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost.* 1994;71(2):188-91.

20. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
21. Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Randomized controlled trial of supervised patient self-testing of warfarin therapy using an internet-based expert system. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1284-90
22. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Völler H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol.* 2005;99(1):37-45.
23. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ.* 2007;176(11):1589-94.
24. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: 4th edition. *Br J Haematol.* 2011;154(3):311-24.
25. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ.* 2002;325(7368):828-31.
26. PRODIGY. Deep vein thrombosis. 2009 <http://prodigy.clarity.co.uk/> Pristupljeno sajtu aprila 2013.
27. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1433-41.
28. Tadros R, Shakib S. Warfarin--indications, risks and drug interactions. *Aust Fam Physician.* 2010;39(7):476-9.
29. O'Connor P, Feely J. Clinical pharmacokinetics and endocrine disorders. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13(6):345-64.
30. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(2):107-13.
31. Busenbark LA, Cushnie SA. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother.* 2006;40(6):1200-3.
32. Hylek EM. Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(3):333-5.
33. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095-106.
34. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. *Am J Med.* 1997;103(1):11-7.
35. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):2044-50.
36. National Patient Safety Agency and British Dental Association. Oral anticoagulant therapy. Important information for dental patients. 2007. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/> Pristupljeno sajtu aprila 2013.
37. National Reporting and Learning Service. Managing patients who are taking warfarin and undergoing dental treatment. 2009. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/>. Pristupljeno sajtu aprila 2013.
38. National Patient Safety Agency. 2007 Anticoagulant therapy: information for community pharmacists www.npsa.nhs.uk/nrls/alerts-and-directives/alerts/anticoagulant. Pristupljeno sajtu aprila 2013.

39. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, Watson HG. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care: [corrected] Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. *Br J Haematol.* 2007;136(1):26-9.
40. Kudsı Z, Dalati MH, Sibai L, Koussayer LT. Management of bleeding disorders in the dental practice: managing patients on anticoagulants. *Dent Update.* 2012;39(5):358-60.
41. Jokić N., Dimić M., Pavlica M. Tablice hemijskog sastava prehrambenih proizvoda, Beograd: Zavod za ekonomiku domaćinstva Srbije, 1999
42. USDA “What’s in the Foods You Eat Search Tool” dostupno na: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR20/nutrlist/sr20w430.pdf> Pristupljeno sajtu aprila 2013.

Pharmaceutical care in the treatment of deep vein thrombosis

Sandra Vezmar Kovačević, Milica Ćulafić, Branislava Miljković

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of pharmacokinetics and clinical pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221, Belgrade, Serbia

Summary

Anticoagulation therapy is commonly used in deep vein thrombosis (DVT) prophylaxis associated with surgical interventions and in treatment of patients with DVT, atrial fibrillation and prosthetic heart valves. Long-term treatment is usually initiated with parenteral heparin (unfractionated or low molecular weight) or fondaparinux followed by concomitant warfarin use (5-10 mg). Oral anticoagulants such as warfarin and coumarin derivatives are efficient in treatment and prevention of thromboembolic events but are also associated with increased risk of potentially fatal hemorrhages. Drug doses are adjusted to achieve international normalized ratio (INR) of 2.5 (2-3) in patients with DVT, atrial fibrillation and prosthetic heart valves, or 3.5 (3-4) in patients with recurrent DVT or pulmonary embolism. INR is influenced by warfarin/acenocoumarol interactions with other conventional and herbal medicines dietary supplements, consumption of vitamin K rich food, presence of comorbidities such as heart failure, hepatic insufficiency, hypo- and hyperthyroidism, older age, alcohol consumption and adherence. Moreover, caution is needed in surgical events and dental interventions. Due to the small INR window and the risk of hemorrhage, patient counseling is of great importance. The role of the pharmacist is to counsel about regular and appropriate drug use, food consumption and possibilities of decreasing the hemorrhage risk. Counseling can be performed as part of the standard service offered to patients in primary or secondary care or, as in case of developed health-care systems, in anticoagulation clinics, where pharmacists play an important role due to their competences.

Key words: patient counseling, deep vein thrombosis, anticoagulants
