

ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

Literatura za rešavanje testa

UDRUŽENJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA NIŠ

ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

Literatura za rešavanje testa

Reč autora

Poštovani polaznici kursa,

U toku izlaganja trudili smo se da predstavimo sve novine i tehnike vezane za oralnu antikoagulantnu terapiju.

Oralna antikoagulantna terapija (OAT) ima posebno značajno mesto u savremenoj koagulacijskoj praksi i široko se primenjuje za sprečavanje i lečenje tromboembolijskih poremećaja. Ona deluje kompetitivno sa vitaminom K, čime se inhibira sinteza faktora koagulacije zavisnih od ovog vitamina (FII, FVII, FIX, FX) i antikoagulantnih faktora– proteina C i proteina S. Na taj način dolazi do stvaranja koagulacijski neaktivnih oblika faktora koagulacije te se postiže terapijska hipokoagulabilnost krvi.

Ova terapija je dugotrajna, traje mesecima i godinama, a nekada i doživotno. Terapijski odgovor na OAT je individualan, pri čemu je neophodna laboratorijska kontrola pacijenata koji su na terapiji kako bi se uverili u adekvatnost terapije i sprečila pojava komplikacija. Predozirana OAT može dovesti do krvarenja, a nedovoljna terapija može da dovede do pojave tromboze. Pored toga, posebnu pažnju treba obratiti i na upotrebu drugih lekova koje pacijenti uzimaju zbog svog osnovnog oboljenja, a koji mogu da imaju sinergističko ili antagonističko dejstvo sa OAT.

Test se sastoji od 50 pitanja koja se zasnivaju na prezentovanom materijalu.

ŽELIMO VAM PUNO USPEHA U REŠAVANJU TESTA!

dr Zoran Stanojković

lekar

Zavod za transfuziju krvi Niš

Medicinski fakultet Niš

dr Ana Antić

lekar

Zavod za transfuziju krvi Niš

KLINIČKE INDIKACIJE ZA OAT

OAT se najčešće primenjuje u lečenju i prevenciji venskih i arterijskih tromboza, plućnih embolija i drugih tromboembolijskih poremećaja. Terapijske granice se utvrđuju tako da se postigne minimum koagulacionog defekta potrebnog za prevenciju rekurentnih tromboza ili trajanja postojećih epizoda tromboze i ustanovljene su na bazi brojnih kliničkih ispitivanja.

OAT u trajanju od najkraće 3 meseca preporučuje se u slučaju sledećih indikacija:

- ✓ profilaksa dubokih venskih tromboza uključujući visok hirurški rizik,
- ✓ infarkt miokarda,
- ✓ dijagnostifikovana duboka venska tromboza,
- ✓ plućna embolija (terapija traje 3-6 meseci),
- ✓ koronarni arterijski by-pass (terapija traje 2-3 meseca).

Dugotrajna OAT se preporučuje kod sledećih stanja:

- ✓ rekurentni venski tromboembolizam,
- ✓ ugrađena veštačka srčana valvula i areterijski graft,
- ✓ poremećaji srčanog ritma (atrijalna fibrilacija, apsolutna aritmija),
- ✓ embolijske komplikacije reumatskog srčanog oboljenja,
- ✓ kongenitalni deficit ATIII sa kliničkim trombozama,
- ✓ kongenitalni deficit PC i PS sa kliničkim trombozama,
- ✓ sindrom tranzitorne ishemije cerebralne arterije,
- ✓ lupus like antikoagulans sa kliničkom trombozom.

UVOĐENJE OAT

Pre uvođenja OAT neophodno je uraditi kontrolu koagulacionog statusa, a zatim se antikoagulantna terapija započinje davanjem heparina (najčešće niskomolekularni heparin – LMWH) obzirom da dejstvo OAT ne nastupa trenutno zbog različitog poluživota faktora koagulacije (tabela 1).

	FII	FVII	FIX	FX	PC	PS
T/2 (sati)	60	4-6	20	40	6-8	42
Hemostatski nivo (%)	40-50	5-15	30	10		

Tabela 1: *Osnovne karakteristike vitamin K zavisnih faktora koagulacije*

Kako je poluživot PC kraći od poluživota faktora koagulacije, posle početka primene OAT može se očekivati porast tendencije ka trombozi (najčešće se javljaju kožne nekroze). Upravo to je razlog što se u početku antikoagulantne terapije daje heparin u trajanju od 3-7 dana, a dalje se nastavlja sa OAT. Mogućnost startne doze OAT je različita. Naime, neki autori preporučuju veće startne doze (varfarin, 7,5-10 mg) i brzo postizanje terapijskih granica INR-a, dok drugi preporučuju niže startne doze (varfarin, 5 mg), posebno kod starijih pacijenata i pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja. Velike startne doze OAT mogu dovesti do krvarenja, jer se nivo FVII i FIX brže smanjuje od nivoa FX i FII, pa se danas uglavnom preporučuje postepeno postizanje hipokoagulabilnosti manjim dozama OAT koje se po potrebi povećavaju.

ORALNI ANTIKOAGULANTNI LEKOVI

Najčešće primenjivani oralni antikoagulantni lekovi na našim prostorima su derivati dikumarola (varfarin, acenokumarol, etil buskum acetat i fenprokumon). Njihove osnovne karakteristike prikazani su tabeli 2.

Lek	Doza	T/2	Traganje efekta (dana)	Max terapijski efekat
Etil biskum acetat: <i>Pelentan, Krka</i> <i>Tromexan, Geigy</i>	300 mg	25-30 h	4	2-3 dana
Acenokumarol: <i>Sintrom 1</i> <i>Sintrom 4</i>	1 mg 4 mg	8-11 h	2	36-48 sati
Warfarin natrijum: <i>Farin, Galenika</i>	5 mg	31-50 h	3	36-48 sati
Fenprokumon: <i>Marcoumar,</i> <i>Roche</i>	3 mg	6,5 dana	4	48 sati

Tabela 2: *Antikoagulantni lekovi*

KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMENU OAT

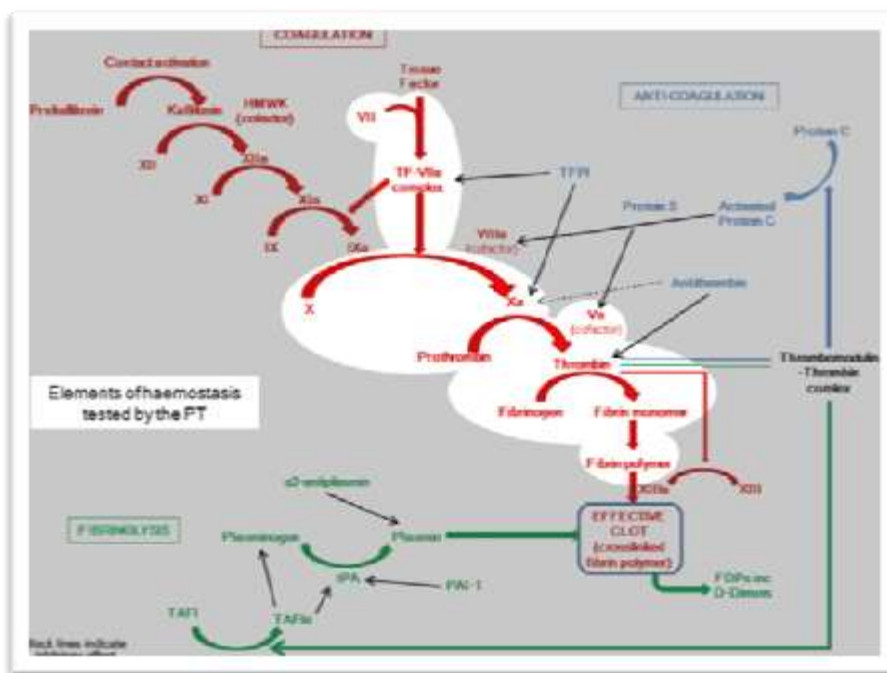
Kontraindikacije za primenu OAT su brojne, a najčešće među njima su:

- ✓ Psihičke – mentalna oboljenja, nekooperativnost pacijenta, alkoholizam,
- ✓ Kardiovaskularne – maligna hipertenzija,
- ✓ Hematološke – poremećaji hemostaze (izuzetak: lupus inhibitori, gde je obaveza OAT),
- ✓ Gastrointestinalne – peptički ulkus, variksi ezofagusa, ciroza jetre, inflamatorno oboljenje creva,
- ✓ Neurološke – nedavne hirurške intervencije, neembolijski cerebrovaskularni insult, trauma mozga ili očiju,
- ✓ Bubrežne – porast uree u krvi preko 10 μ mol/L.

LABORATORIJSKA KONTROLA OAT

OAT se mora redovno i često laboratorijski kontrolisati da bi se uverili u adekvatnost terapije i da bi se izbeglo predoziranje. Nakon uvođenja OAT neophodna je laboratorijska kontrola najmanje dva puta u toku prve nedelje, a po nekim autorima i dnevno do postizanja terapijskih vrednosti laboratorijskih parametara, nakon čega se kontrola vrši dva puta u toku naredne nedelje, a zatim na duži ili kraći vremenski period, ali ne duži od 4 nedelje.

Najčešće upotrebljavani test za kontrolu OAT je protrombinsko vreme (PT) i trombotest (TT). Protrombinskim vremenom se određuje aktivnost faktora protrombinskog kompleksa i meri se dodavanjem tkivnog tromboplastina i kalcijuma, usled čega dolazi do aktivacije FVII i FX, u prisustvu FII i FV protrombin prelazi u trombin, a fibrinogen u fibrin (slika 3). Normalne vrednosti PT-a su 11-13 sekundi (70 – 100 %).



Slika broj 3: *Elementi hemostaze određeni kroz protrombinsko vreme (PT)*

Međutim, kada se PT izražava u sekundama ili procentima, dobijeni rezultati se razlikuju od laboratorije do laboratorije u zavisnosti od osetljivosti upotrebljenog reagensa tromboplastina. Zbog toga je Svetska zdravstvena organizacija (WHO Expert Committee on Biological Standardization) 1983. godine preporučila kalibracionu šemu za tromboplastine u cilju omogućavanja internacionalnog standardizovanja praćenja OAT. Rezultati PT-a se umesto u procentima izražavaju u INR sistemu:

$$INR = \left[\frac{PT(\text{sek})\text{bolesnika}}{PT(\text{sek})\text{svedoka}} \right]^{ISI}$$

gde je INR – International Normalized Ratio, ISI – International Sensitivity Index (osetljivost tromboplastina u odnosu na internacionalni referentni preparat IRP gde je ISI = 1). Svaki proizvođač je dužan da naznači na svom reagensu koliki je ISI za tu seriju. Normalna vrednost INR-a je 1, dok se terapijske vrednosti INR-a kreću od 2,0 do 4,5, u zavisnosti od indikacije za OAT (slika 4).

Indikacije za primenu OAT	INR
Profilaksa nastanka venske tromboembolije..... (hirurška intervencija visokog rizika)	2,0-3,0
Terapija duboke venske tromboze.....	2,0-3,0
Terapija plućne embolije.....	2,0-3,0
Prevenција sistemske embolije.....	2,0-3,0
<u>Atrijalna fibrilacija</u> <u>Oboljenje srčanih zalistaka</u> <u>Biološki veštački srčani zalisci</u> <u>Akutni infarkt miokarda</u>	
Mehanički veštački srčani zalisci.....	2,5-3,5
Prevenција ponovnog infarkta miokarda.....	2,5-3,5

Slika broj 4: *Terapijske vrednosti INR-a prema kliničkim indikacijama*

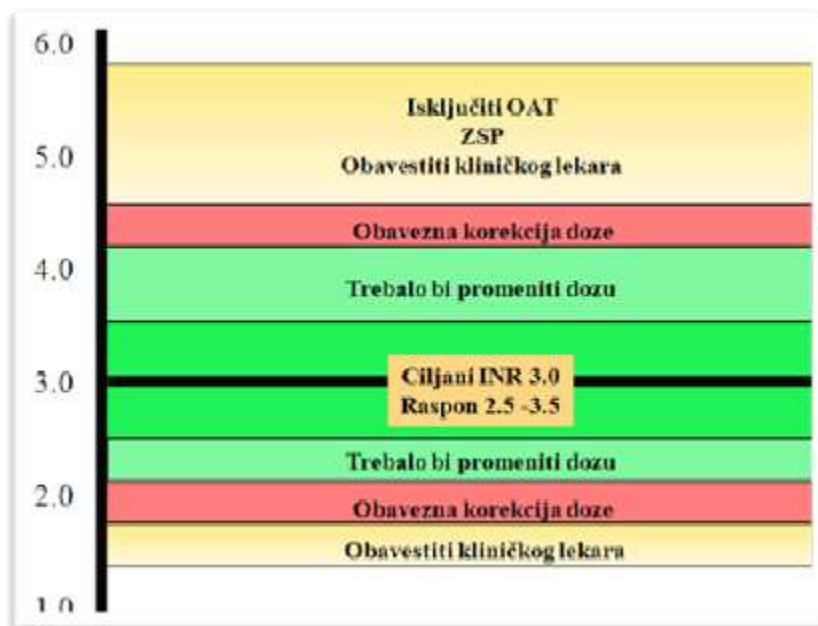
INR može da se određuje iz venske ili kapilarne krvi, pri čemu je određivanje iz kapilarne krvi brže, komfornije i uglavnom se radi u ambulantnim uslovima.

Najčešće primenjivani aparati za određivanje INR-a iz kapilarne krvi prikazani su na slici 5.



Slika broj 5: *Aparati za određivanje INR-a iz kapilarne krvi*

Monitoring OAT-a u zavisnosti od vrednosti INR-a prikazana je na slici 6.



Slika broj 6: *Monitoring oralne antikoagulantne terapije u zavisnosti od vrednosti INR-a*

ODGOVOR BOLESNIKA NA OAT

Odgovor bolesnika na OAT je individualan i zavisi od genetskih faktora, interkurentnih oboljenja, starosti, ishrane i interakcije sa drugim lekovima.

Neka patološka stanja mogu da potenciraju dejstvo OAT, kao što su: akutni ili hronični alkoholizam, srčana oboljenja, holestaza, dijareja (enteritis), groznica, hipoalbuminemija, oboljenja jetre, malnutricija, veći gubitak telesne težine, bubrežna oboljenja, tireotoksikoza.

Pacijenti koji uzimaju OAT često zbog svog osnovnog oboljenja uz OAT uzimaju i druge lekove, koji mogu imati sinergističko ili dejstvo sa OAT (tabela 3 i tabela 4). To zahteva posebnu opreznost prilikom doziranja leka. Iskustva su pokazala da su najčešće komplikacije kod bolesnika koji istovremeno primaju OAT i antiagregacijske lekove (aspirin) ili antiaritmitike (amiodaron).

Tabela 4: **Lekovi sa sinergističkim dejstvom**

Lekovi koji imaju ANTAGONISTIČKO dejstvo sa OAT	
Hipnotici	tegretol
Antiepileptici	Fenobarbiton Primidon
Vitamin K	
Oralna kontraceptivna sredstva	
Transfuzija krvi ili plazme	

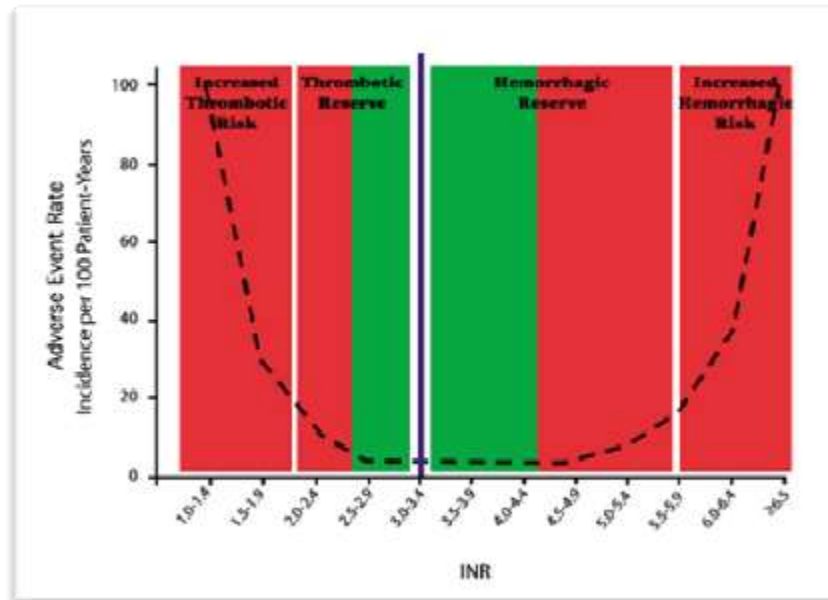
Lekovi koji imaju SINERGISTIČKO dejstvo sa OAT	
Antibiotici	Penicilin, cefalosporini, tetraciklini, sulfonamidi, metronidazol
Analgetici	svi osim paracetamola
Oralni hipoglikemici	preparati sulfoniil uree
Antiagregacijski lekovi	
Nesteroidni antireumatici	
Lekovi koji utiču na CNS	antidepresivi, klorpromazin, klonalhidrat
Lekovi koji utiču na KVS	diuretici, antiaritmitici (Amiodaron)
Citostatici i imunosupresivna terapija	endoksan, melotriksol, tamoksifen
Antacidi i laksativi	

Tabela 3: **Lekovi sa antagonističkim dejstvom**

Kako su oralni antikoagulantni lekovi antagonisti vitamina K to se u ishrani ne preporučuju namirnice koje sadrže puno vitamina K, kao što su: zelena salata, zelena paprika, kelj (sirov), zelene mahune, zeleni čaj, spanać, peršun, iznutrice, brokoli, karfiol, žitarice, jabuke, kivi, žumanac, a preporučuju se paradajz, crvena paprika, žute mahune, bundeva, limun, narandže, banana, maline, ribizle i sve vrste mesa (osim iznutrica). Lek se ne sme uzimati sa mlekom, a kod pojave dijareje izazvane lekom pomaže sok od narandže, banana ili supa od šargarepe.

SPOREDNI EFEKTI OAT

Oralni antikoagulantni lekovi su lekovi sa "uskim terapijskim indeksom", što zahteva doziranje unutar strogo definisanih granica kako bi se izbegao rizik krvarenja ili tromboze, kao najčešćih komplikacija terapije (slika 7).



Slika broj 7: **Incidenca pojave neželjenih efekata OAT (krvarenje, tromboza) na 100 pacijenata godišnje**

Krvarenje je najčešća i najznačajnija komplikacija kod pacijenata koji su na OAT i mogu biti različitog intenziteta i lokalizacije. Najčešće se ispoljavaju kao mala, spontana krvarenja, kao što su epistaksa, menoragija, mikroskopska hematurija, subkonjunktivalna hemoragija i ehimoza. Velika, po život opasna krvarenja obuhvataju masivne gastrointestinalne, subduralne, subarahnoidalne i retroperitonealne hemoragije, a pacijenti takođe mogu da krvare i na mestu skorašnje hirurške intervencije ili venepunkcije. Najčešće episode krvarenja se događaju u prve dve nedelje od uvođenja OAT i posledica su neprikladne doze leka, a potencirajući faktori su opšte stanje bolesnika (prisutna druga oboljenja, posebno srčana, bubrežna i gastrointestinalna), uzimanje drugih lekova koji imaju sinergističko dejstvo sa OAT i nesposobnost pacijenta da saraduje sa lekarom koji vodi OAT.

Krvarenja se javljaju u oko 6 -12 % pacijenata koji su na OAT (Palareti G i Coccheri S. 6,25%, Meschengieser S. 11,8%, Meer FJM i saradnici 16,5 %, od čega 2,7% težih), pri čemu su rizični faktori najčešće visoke vrednosti INR-a (> 8) i godine starosti (> 65).

Terapijske mere koje treba preduzeti kod bolesnika koji su predozirani oralnim antikoagulantnim lekovima prikazane su u tabeli 5.

<i>Neočekivano krvarenje pri terapijskom nivou INR-a</i>	<i>tragati za mogućim uzrokom (renalne, GIT bolesti)</i>
<i>INR > 4,5 bez krvarenja</i>	<i>ukinuti OAT 1-2 dana</i>
<i>Manja krvarenja (epistaksa, hematurija)</i>	<i>ukinuti OAT jedan ili više dana, razmotriti davanje vitamina K 0,5-2 g i.m. ili 10-20mg i.v. po potrebi ZSP</i>
<i>Krvarenja koja ugrožavaju život</i>	<i>5-10 mg vitamina K (spora infuzija) ZSP (oko 1.000 ml) koncentracije FII, FVII, FIX, FX (50j/kgTT)</i>

Tabela 5: *Terapijske mere kod predoziranih bolesnika*

Kod velikih cerebrovaskularnih krvarenja predlaže se primena 10 mg vitamina K 3-5 puta dnevno, sve dok se ne postigne INR u terapijskim granicama (oko 2).

Posle davanja vitamina K efekat terapije se postiže posle 2-5 sati, jer se u cirkulaciji bolesnika nalaze funkcionalno neaktivni PIVKA proteini. Ako treba nastaviti OAT (npr. kod postojanja veštačkih srčanih zalistaka) kontraindikovana je primena vitamina K, jer čini bolesnika rezistentnim na OAT sledećih nekoliko nedelja.

Tromboembolijske komplikacije se javljaju u 3,6 % bolesnika koji su na OAT, a od ostalih komplikacija mogu se javiti i preosetljivost na lek koja se manifestuje osipom po koži, dijarejom, neutropenijom, trombocitopenijom, nefrozom ili kožnom nekrozom.

HIRURŠKE INTERVENCIJE KOD BOLESNIKA KOJI SU NA OAT

Ukoliko bolesnici koji su na OAT moraju biti podvrgnuti hirurškim intervencijama smanjuje se doza leka ili se terapija ukida i zamenjuje antikoagulantnom terapijom heparinom (najčešće LMWH). Postoji više načina pripreme bolesnika za hiruršku intervenciju:

Prekinuti OAT nekoliko dana pre intervencije (4-5 dana), a postoperativno uvesti kombinaciju heparina (LMWH) i OAT;

- ✓ Prekinuti OAT nekoliko dana pre intervencije (4-5 dana) i umesto nje davati niske doze heparina ili LMWH, a zatim postoperativno nastaviti heparin (LMWH) uz uvođenje OAT
- ✓ Nastaviti OAT u niskim dozama i izvesti intervenciju kada je INR=1,3-1,5 (manje ginekološke ili hirurške intervencije),

- ✓ Za dentalne procedure ne ukidati OAT, potrebna je samo lokalna primena fibrinolitika.
- ✓ Posebno treba biti obazriv kod pacijenata sa mehaničkim srčanim valvulama kod kojih je obavezna saglasnost kardiologa za intervenciju i uvođenje heparina ili LMWH.

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA U TRUDNOĆI

Tokom trudnoće dolazi do povećanja koncentracije nekih faktora koagulacije, dok je fibrinolitička aktivnost smanjena, što omogućava dobru hemostazu na porođaju, ali može povećati tendenciju ka razvoju tromboembolizma. Rizik je posebno povećan pre porođaja.

Dok OAT može biti jako efikasna kod majke, ona predstavlja veliki rizik za fetus, jer antikoagulantni lekovi prolaze kroz placenta. Zbog teratogenog dejstva OAT je kontraindikovana u prvom trimestru trudnoće (varfarinska embriopatija) i ukoliko je antikoagulantna terapija neophodna treba davati heparin ili LMWH. S druge strane, rizik od fetalne hemoragije se najčešće javlja u poslednjem trimestru trudnoće i najveći je za vreme porođaja, a mogu se javiti i abortus, prevremeni porođaj, mentalna retardacija, kongenitalna abnormalnost i perinatalna oboljenja. U 36. gestacijskoj nedelji OAT mora biti zamenjena heparinom (LMWH), a doze moraju biti pažljivo praćene.

OAT se može uvesti posle 28-48 sati od porođaja, pri čemu inicijalne doze ne smeju biti velike, a heparin se mora davati sve dok INR ne postigne terapijske granice.