

ОРАЛНА АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА: КЛИНИЧКИ АСПЕКТИ

Драгомир МАРИСАВЉЕВИЋ

Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Орални антикоагулантни лекови су ефикасна средства у превенцији и лечењу тромбоемболијских компликација, али успостављање терапијског еквилибријума адекватног да спречи тромбозу а не изазове крварење и даље је проблем за клиничаре. Боље познавање фактора који утичу на њихову фармакокинетику и фармакодинамику, савремених ставова у погледу почетка лечења, контроле терапије и збрињавања болесника који крваре у току примене ових лекова или које треба припремити за хируршку интервенцију може значајно поправити ефикасност лечења оралним антикоагулантним лековима.

Кључне речи: антикоагулантна терапија; орални антикоагуланси; принципи лечења; преглед литературе

УВОД

Тромбоза се дефинише као стварање и ширење коагулума у циркулацији. Настаје услед патолошке интеракције чинилаца хемостазног система у циркулишућој крви, активације тромбоцита на повређеном ендотелу крвних судова или поремећаја, односно недовољне активности инхибитора коагулације крви или активатора фибринолизе [1]. Орални антикоагулантни лекови (ОАЛ) су ефикасна средства у превенцији и лечењу тромбоемболијских компликација. Међутим, и поред стандардизације и напретка у примени, орална антикоагулантна терапија је и даље проблем за клиничаре, јер су у питању лекови мале терапијске ширине који ступају у разне интеракције са храном и другим лековима, што може битно да утиче на појачан или ослабљен терапијски ефекат.

КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

ОАЛ су деривати 4-хидроксикумарина, који доводе до антикоагулантног ефекта реметећи цикличну интерконверзију витамина К и његових 2,3-епоксида. Коагулациони фактори II, VII, IX и X за своју биолошку активност захтевају γ -карбоксилацију коју врши витамин К, и зато се називају факторима коагулације „зависним” од витамина К. Инхибицијом конверзионог циклуса витамином К ОАЛ изазивају у јетри производњу делимично декарбоксиланих протеина са смањеном коагулантном активношћу (PIVKA), а истим механизмом делују и на антикоагулантне протеине С и S [2]. Разлике у фармакокинетичким параметрима ОАЛ приказане су у табели 1.

Однос између дозе ОАЛ и одговора на терапију је под утицајем познатих и непознатих генетских и фактора спољашње средине (лекови, начин исхране, различите болести) [2]. Варијабилност у антикоагулантном одговору такође може бити последица нетачности лабораторијског испитивања, непридржавања упутстава о примени лека и лоше комуникације између болесника и лекара [3].

Генетска варијабилност фармакодинимике ОАЛ је разноврсна. Урођена резистенција на варфарин се објашњава смањеним афинитетом варфарина за његов рецептор у јетри [4], а код таквих болесника су потребне 5-20 пута веће дозе од просечних да би се код њих испојио антикоагулантни ефекат. Код болесника са мутацијом пропептида фактора IX (бележи се код мање од 1,5% популације) ниво овог фактора се значајно смањује током лечења кумаринским лековима, док се ниво других фактора коагулације, зависних од витамина К, смањује до 30-40%. Ова коагулопатија се не одражава на протромбинско време, због чега код ових болесника постоји повећан ризик од крварења током примене варфарина [5]. Код мање од 10% болесника постоје генетска измењеност цитохрома P450 (CYP2C9) и значајно успорен метаболизам ОАЛ, због чега се оптималан INR (International Normalized Ratio) постиже дозом варфарина која је мања од 1,5 mg на дан („преосетљивост” на варфарин).

Као лекови мале терапијске ширине а велике јачине дејства, ОАЛ лако ступају у интеракције са другим

ТАБЕЛА 1. Фармакокинетика оралних антикоагулантних лекова.
TABLE 1. Pharmacokinetics of oral anticoagulant drugs.

Фармакокинетички параметар Pharmacokinetic parameter	Варфарин* Warfarin*	Аценокумарол Acenocoumarol	Фенпрокумон Phenprocoumon
Апсорпција Absorption	Добра Good	Добра Good	Добра Good
Везивање за албумине Bouding to albumin	99%	>90%	>90%
Метаболизам Metabolism	Јетра Liver	Јетра Liver	Јетра Liver
Елиминација Elimination	Бубрег, жуч Kidney, bile	Бубрег, жуч Kidney, bile	Бубрег, жуч Kidney, bile
Полуживот (часови) Half-life (hours)	25-60 (~40)	10-24	120
Латентни период (дани) Latent period (days)	4-5	1,5-2	3-4
Трајање дејства (дани) Duration of effect (days)	2-5	2	7-14

* Варфарин је светски стандард за групу оралних антикоагулантних лекова.

* Warfarin is worldwide standard for oral anticoagulant drugs.

лековима. Ове интеракције се могу одвијати на нивоу фармакокинетике (током апсорпције, везивања за албумине и метаболизма у јетри). Фенилбутазол, сулфинпиразон, метронидазол и триметопримсулфаметоксазол потенцирају ефекат ОАЛ инхибирајући њихов хепатични клиренс, док барбитурати, рифампицин и карбамазепин смањују ефекат ОАЛ повећавајући њихов хепатични клиренс. Лекови могу утицати на фармакодинамику ОАЛ инхибицијом синтезе, повећањем клиренса фактора коагулације зависних од витамина К или ремећењем других путева хемостазе. Цефалоспорини инхибирају цикличну интерконверзију витамина К и тиме потенцирају антикоагулантни ефекат ОАЛ, аспирином и нестероидни антиинфламациони лекови повећавају ризик од крварења током примене ОАЛ инхибицијом функције тромбоцита, док сулфонамиди и антибиотици широког спектра појачавају антикоагулантни ефекат ОАЛ елиминацијом нормалне бактеријске флоре.

Особе које се дуже време лече ОАЛ су осетљиве на промене у садржају витамина К у исхрани, на који првенствено утичу биљни филокинони. Повећано уношење витамина К, довољно да смањи ефекат ОАЛ, јавља се код болесника који једу веће количине зеленог поврћа или користе препарате који садрже витамин К у току дијета за смањење телесне масе. Смањен унос витамина К₁ у исхрани потенцира ефекат ОАЛ код болесника лечених антибиотцима и интравенским течностима без надокнаде витамина К, случајевима малапсорпције масти, опструкције жучних путева или хроничних пролива. Поремећај функције јетре потенцира одговор ОАЛ путем поремећаја синтезе коагулативних фактора, док је код хиперметаболичких стања (фебрилност, хипертиреоза) осетљивост на ОАЛ повећана услед убрзаног катаболизма фактора коагулације.

ЛАБОРАТОРИЈСКО ПРАЋЕЊЕ ЕФЕКТА ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

INR (*International Normalized Ratio*) је тест избора за надгледање болесника на стабилној антикоагулантној терапији. Добра сарадња лекара, биохемичара и болесника је предуслов ефикасности и безбедности ОАЛ, а пожељно је да се *INR* контролише у једној лабораторији. Ако не постоји могућност лабораторијског праћења, боље је одустати од примене ОАЛ [6]. У припреми и процени синтетске функције јетре пре операције протромбинско време треба изражавати у секундама [6].

ДОЗИРАЊЕ ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

За антикоагулантни ефекат ОАЛ најзначајније је смањење протромбина, који има релативно дуг полуживот од 50 до 60 часова, у поређењу са дужином полуживота од шест часова до 24 часа других фактора коагулације зависних од витамина К, што чини основ за „преклапање” хепарина и ОАЛ у трајању од најмање четири дана док се *INR* не доведе у жељени терапијски опсег.

Почетак лечења оралним антикоагулантним лековима

Ради смањења ризика од неадекватне антикоагулације првих дана лечења и скраћења дужине боравка у болници, тежиште је на брзом постизању терапијског опсега *INR*. Раније је лечење применом ОАЛ почињало дозом „оптерећења”, која је два-три пута већа од просечне дозе одржавања (код варфарина 10-15 *mg*). Данас се сматра да би лечење варфарином требало почети дозом од 5 *mg* и прилагодити је одговору, тј. реакцији *INR* [7, 8]. Примена ове дозе смањује могућност настанка изражене ране антикоагулације, а тиме и потребу за честим одређивањем *INR*, „успорава” нагло смањење протеина С у првим данима лечења (што може бити удружено с развојем хиперкоагулабилног стања), при чему овакав почетак лечења не утиче на продужење времена потребног за достизање жељеног терапијског опсега *INR* [3].

Терапија одржавања оралним антикоагулантним лековима

Безбедност и сигурност ОАЛ су директно повезани с одржавањем добре антикоагулантне контроле, што је олакшано препоруком да се ниво *INR*, такорећи, „циља” у средину жељеног опсега (на пример, 2,5 за жељени терапијски опсег 2,0-3,0 или 3,0 за жељени терапијски опсег 2,5-3,5). Ради постизања што дужег „времена у терапеутском опсегу”, препоручују се разни методи дозирања [3, 9]: „антикоагулантне дневне болнице” с обученим и искусним особљем, компјутеризовани системи засновани на дозама варфарина које је болесник претходно користио и факторима специфичним за болесника (старост, навике у исхрани, индикација за антикоагулантну терапију и сл.) и самотестирање применом комерцијалних „самочитача” који користе капиларну крв.

КЛИНИЧКА ПРИМЕНА ОРАЛНЕ АНТИКОАГУЛАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ

ОАЛ су ефикасни у примарној и секундарној превенцији венског тромбоемболизма, системског емболизма код болесника с вештачким валвулама срца или фибрилацијом преткомора, акутног инфаркта миокарда код болесника с обољењем периферних артеријских крвних судова или високим ризиком по другим основама, као и у превенцији можданог удара, поновног инфаркта или смрти код болесника с акутним инфарктом миокарда [10]. За већину ових индикација подесан је умерен антикоагулантни интензитет (*INR* 2,0-3,0). Иако се ОАЛ повремено примењују и за секундарну превенцију исхемије мозга артеријског порекла после неуспеха лечења антитромбоцитним лековима, студија *SPIRIT* (*Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial*) [11] је утврдила да је висок интензитет оралне антикоагулације (*INR* 3,0-4,5) опасан код ових болесника. У студији *WARSS* (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study*) [12] се поредила примена варфарина (*INR* 1,4-2,8) и аспирина (325 *mg* дневно), али разлике

у ефикасности и безбедности код болесника са некардиоемболичним исхемијским можданим ударом нису утврђене. Иако њихова ефикасност није доказана у одговарајуће дизајнираним клиничким студијама, ОАЛ се примењују и код болесника са дилатативном кардиомиопатијом, смањеном систолном функцијом леве коморе срца, митралном стенозом, фибрилацијом преткомора удруженом с обољењем срчаних залистак или исхемијским можданим ударом непознате етиологије у комбинацији с отвореним фораменом овале и атријалном септалном анеуризмом [3].

Превенција венског тромбоемболизма

ОАЛ примењени у дози која одржава *INR* између 2,0 и 3,0 су ефикасни у превенцији венских тромбоза после ортопедских операција кука и великих гинеколошких интервенција.

Лечење дубоке венске тромбозе и емболије плућа

Оптимално трајање примене ОАЛ зависи од претпостављеног односа између ризика од крварења и поновне тромбозе. Ризик тешких крварења током антикоагулантне терапије је приближно 3% годишње, са стопом смртности од 0,6% годишње. С друге стране, стопа смртности од понављаног венског тромбоемболизма је 5-7% и већа је код болесника с емболијом плућа. Ризик понављаног тромбоемболизма у случају прекида антикоагулантне терапије зависи од тога да ли се тромбоза догодила спонтано, без провоцирајућег фактора („идиопатска”) или је до тромбозе довео познат, потенцијално реверзибилан, фактор. Изненадни настанак тромбозе на неуобичајеним местима (посебно код младих особа) често упућује на пажљиво трагање за придруженим патолошким стањем као етиопатогенетским фактором тромбозе [13]. Антикоагулација умереног интензитета (*INR* 2,0-3,0) је такође ефикасна као интензивнији терапијски режим (*INR* 3,0-4,5), а носи мањи ризик да дође до крварења.

Лечење треба да траје дуже код болесника с проксималном венском тромбозом него код болесника са дисталном тромбозом, код болесника са понављаним тромбозама него код болесника с једним изолованим догађајем тромбозе, код болесника са тромбофилијом и када је тромбоза „идиопатска” или удружена с константним фактором ризика [14]. Лечење у трајању од шест до 12 недеља се препоручује код болесника са симптоматском тромбозом вена потколенице. Лечење дуже од три месеца се препоручује код болесника с проксималном дубоком венском тромбозом, а дуже од шест месеци код болесника с проксималном дубоком венском тромбозом код којих се не може утврдити, нити елиминисати потенцијално провоцирајући фактор и код понављаних венских тромбоза. Доживотна антикоагулантна терапија се може разматрати када се јаве два или више напада идиопатске проксималне дубоке венске тромбозе, код тромбозе као компликације малигнитета, јављања једног спонтаног, по живот опасног напада тромбозе (ембо-

лија плућа, церебрална, мезентерична или тромбоза *v. portae*) удруженог с тромбофилијом, или неколико утврђених генетских оштећења.

Примарна превенција исхемијских коронарних догађаја

Варфарин у малом интензитету терапијског опсега нема предности у односу на аспирин у примарној превенцији исхемијских коронарних догађаја код болесника с високим ризиком, јер примена варфарина захтева праћење вредности *INR* и удружена је са већим ризиком за настанак крварења.

Акутни инфаркт миокарда

Терапијске опције за дуготрајно збрињавање ових болесника су монотерапија аспирином, аспирин са варфарином у умереном терапијском интензитету (*INR* 2,0-3,0) или варфарин великог интензитета (*INR* 3,0-4,0). Последња два приступа су ефикаснија од аспирина, али и удружена с чешћим крварењем [15]. Код изостанка прецизне контроле *INR*, високоинтензивни режими нису прихватљиви због ризика од настанка крварења опасних живот. Алтернативни приступ дуготрајне превенције тромбозе код болесника с акутном исхемијом миокарда је комбинована примена аспирина и клопидогрела.

Вештачке валвуле срца

Интензитет антикоагулантне терапије је пропорционалан тромбоемболијском ризику везаном за тип валвуле срца. Водичи добре клиничке праксе Европског удружења кардиолога [16] за прву генерацију вештачких валвула препоручују *INR* од 3,0 до 4,5; *INR* у опсегу 3,0-3,5 за валвуле друге генерације у митралној позицији, док се *INR* од 2,5 до 3,0 сматра довољним за валвуле друге генерације у аортној позицији. Сличне препоруке дају и водичи Америчког удружења кардиолога и Америчког удружења за срце [3, 17]: *INR* од 2,5 до 3,5 за већину болесника са механичком валвулом и 2,0 до 3,0 за оне који имају биопростетичну валвулу, као и за болеснике с малим ризиком и дволисном механичком валвулом (на пример, *St. Jude Medical device*) у аортној позицији. Упркос лечењу, 2-3% болесника с вештачком валвулом доживи мождани удар или системски тромбоемболизам. Комбинација ОАЛ и малих доза аспирина (100 *mg* дневно) смањује учесталост тромбоемболијских компликација, при чему ризик од крварења није повећан ако су циљни опсеги *INR* нижи.

Фибрилација преткомора

И варфарин и аспирин су ефикасни у превенцији системске емболизације код болесника са невалвулном фибрилацијом преткомора. Варфарин је ефикаснији од аспирина, али је удружен с већим ризиком за настанак крварења. Варфарин се примењује и у при-

марној и у секундарној превенцији системске емболизације код ових болесника, а студија *EAFТ (European Atrial Fibrillation Trial)* [18] је показала да је посебно ефикасан код болесника с претрпљеним можданим ударом без последичних секвела или транзиторним исхемијским атаком у последња три месеца. У одмеравању односа ризика (од крварења) и користи (смањење годишње стопе можданих удара), варфарин у дози која одржава *INR* у опсегу 2,0-3,0 има предност код болесника с високим индивидуалним ризиком: болесника с ранијим можданим ударом или тромбоемболизмом, старијих од 65 година, с одређеним придруженим болестима (хипертензија, дијабетес, болест коронарних артерија) и умереном до тешком дисфункцијом леве коморе срца [19].

СПЕЦИФИЧНА КЛИНИЧКА СТАЊА И ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ

Антикоагулантно лечење у трудноћи

Специфичан клинички проблем су планиране трудноће жена на дуготрајној оралној антикоагулантној терапији, јер ОАЛ пролазе плаценту и могу изазвати типичну ембриопатију (назална хипоплазија, односно тачкасте епифизе) код 6,4% живорођене деце изложене варфарину између шесте и дванаесте недеље гестације, а нешто ређе и поремећаје централног нервног система и фатална крварења после првог тромесечја [20]. Насупрот ОАЛ, хепарин не пролази утероплацентну баријеру, због чега је антикоагулантни лек избора у трудноћи. Међутим, неколико студија је указало на тешке последице по здравље мајке с механичком валвулом срца која је током трудноће лечена само хепарином, због чега се варфарин изузетно може користити код ових трудница у току другог и трећег тромесечја [20]. Тада се хепарин примењује у првом тромесечју, потом варфарин од почетка другог тромесечја до 38. недеље гестације, а затим се трудници поново преписује хепарин до планираног порођаја у 40. недељи гестације. Хепарин треба прекинути 12 часова пре планиране индукције порођаја, а затим наставити после порођаја, „преклапајући” га са варфарином четири-пет дана.

Урођена склоност ка тромбозама (тромбофилије)

Профилактичка примена ОАЛ код особа с тромбофилијом које не дају податке о претходном тромбоемболизму потребна је само уколико постоји висок ризик за настанак тромбозе. Антикоагуланта терапија после првог напада тромбоемболизма код болесника с тромбофилијом треба да траје најмање шест месеци. При том, код болесника с хомозиготним генотипом за фактор *V Leiden*, антифосфолипидним синдромом или недостатком антитромбина III, протеина С или протеина S бележи се повећан ризико за рецидив тромбозе, за разлику од болесника с хетерозиготним генотипом за фактор *V Leiden* или мутацијом протромбинског гена *G20210A*.

Тромбоза и канцер

„Тромбогени” канцери су карцином панкреаса, аденокарциноми гастроинтестиналног тракта, карциноми плућа, јајника, материце и дојке, и мијело-пролиферационе болести [1, 21]. Клинички значајне тромбоемболијске компликације јављају се код око 15% болесника с канцером, а знатно су чешће и понављане дубоке венске тромбозе и емболије плућа. Због тога се код болесника с тромбоемболизмом вена и активним малигнитетом препоручује продужено (12 месеци и дуже) антикоагулантно лечење нискомолекуларним хепарином, тим пре што новија истраживања указују и на могућност његовог антинеопластичног деловања.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

Најчешће и клинички најзначајније нежељено дејство ОАЛ је крварење. Учесталост и интензитет крварења у директној су вези с интензитетом антикоагулантне терапије. Код болесника који се редовно контролишу и код којих су вредности *INR* 2,0-3,0 хеморагијске компликације се јављају у мање од 5% случајева. Ризик од можданих крварења се повећава када је *INR* већи од 4,0 (и веома брзо се увећава с вредностима већим од 5,0), а у посебном ризику су стари болесници, односно болесници са нерегулисаним хипертензијом. Болесник мора бити прецизно упућен у компликације лечења, како да препозна симптоме продуженог *INR* (спонтанa појава модрица, крварење из десни приликом прања зуба, црвена боја мокраће или црне столице, главобоља), те, уколико их примети, одмах прекине узимање ОАЛ и провери *INR* у лабораторији у којој то иначе чини.

Некроза коже је ретко нежељено дејство током примене ОАЛ (од 1:100 до 1:10.000). Последица је обимне тромбозе венула и капилара у поткожном масном ткиву и може се уочити од трећег до осмог дана лечења. Лезије на кожи се најчешће јављају на екстремитетима, али нису ретке ни на дојкама, односно на пенису. Патогенеза ове необичне компликације није јасна, али се описује удруженост некрозе коже изазване варфарином и недостатка протеина С [22], а знатно ређе протеина S.

Синдром „модрог палца”, алопеција, уртикарија, дерматитис, болови у трбуху, грозница, анорексија и проливи су веома ретка нежељена дејства ОАЛ. Тровања варфарином, задесна (деца) или намерна („рентни” разлози, покушаји самоубиства или убиства) су ретка, али могу довести до фаталних крварења [23].

ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА НА ОРАЛНОЈ АНТИКОАГУЛАНТНОЈ ТЕРАПИЈИ И С ВИСОКИМ ВРЕДНОСТИМА *INR*

Болесници који примају ОАЛ често имају продужене резултате *INR*. Најчешћи разлози су увођење новог лека, одмакла фаза малигне болести, пролив, смањен унос хране која садржи витамин К или примена веће

дозе ОАЛ од преписане. *INR* може бити продужен и без неког одређеног разлога. Повећање вредности *INR* значајно преко терапијског опсега је прогностички независни фактор ризика за настанак обилних крварења. У једној анализи је показано да је код 4% асимптоматских болесника чији је *INR* био већи од 6,0 наступило крварење опасно по живот током две недеље од утврђивања повећаног *INR*, што указује на то да се правовременом медицинском интервенцијом код таквих болесника може смањити ризик од крварења [24]. Болесници који примају ОАЛ и код којих је забеле-

жен продужени *INR* морају се детаљно прегледати како би се утврдило постоје ли знаци крварења.

Болесници који не крваре

Не постоји опште прихваћен став за терапијски приступ болеснику који прима ОАЛ и има изразито продужен *INR*, али не крвари (Табела 2). Најчешћи приступ је једноставно прекид терапије и чекање да се *INR* „спусти” у жељени опсег, после чега се примена ОАЛ наставља (најчешће у смањеној дози).

ТАБЕЛА 2. Терапијски приступи за различите вредности *INR* код болесника који примају варфарин са циљним терапијским опсегом 2,0-3,0 (за болеснике са вишим циљним терапијским опсегом, опсеге из прве колоне треба прилагодити на више вредности). У свим случајевима треба тражити за узроком продужења *INR* и хитно га кориговати (модификовано према [9]).

TABLE 2. Suggested treatment strategies for various *INR* values in patients receiving warfarin administered to achieve a target *INR* of 2.0 to 3.0. For patients receiving warfarin with a higher target *INR*, the ranges presented should be adjusted upwards. In all cases, the cause of the excessive prolongation of the *INR* should be sought, an corrected [9].

INR	Клинички налаз Clinical data	Терапијски приступ Treatment strategy
Повишен Any elevation	Крварење опасно по живот Life threatening bleeding	1 Прекид лечења варфарином. Withhold warfarin.
		2 Супституциона терапија плазмом или протромбинским концентратом. Replace coagulation factors using plasma or complex concentrates.
		3 Интравенска примена витамина К (5-10 mg, зависно од вредности <i>INR</i>). i.v. vitamin K (5-10 mg, with the dose depending on the <i>INR</i>).
		4 Корекција механичког узрока крварења. Correct mechanical causes of haemorrhage.
		5 Остала супортивна терапија (по потреби и трансфузија крви). Provide medical support (including transfusion if required).
Повишен Any elevation	Озбиљно крварење, али не и опасно по живот Major (non-life threatening bleeding)	1 Прекид лечења варфарином. Withhold warfarin.
		2 Размотрити супституциону терапију плазмом или протромбинским концентратом. Consider administration of plasma or complex concentrates.
		3 Интравенска примена витамина К (1-10 mg, зависно од вредности <i>INR</i>) Administer i.v. vitamin K (1-10 mg, depending on the <i>INR</i>).
		4 Корекција механичког узрока крварења. Correct mechanical causes of haemorrhage.
		5 Остала супортивна терапија (по потреби и трансфузија крви). Provide medical support (including transfusion if required).
4.5-6.0	Без крварења No bleeding	1 Прекид лечења варфарином, контрола <i>INR</i> за 24-48 часа. Withhold warfarin and recheck <i>INR</i> in 24 to 48 hours.
		1 Прекид лечења варфарином, 1 mg витамина К орално, контрола <i>INR</i> за 24-48 часа. Withhold warfarin, administer 1 mg oral vitamin K and recheck <i>INR</i> in 24 to 48 hours.
		1 Смањити дозу варфарина, контрола <i>INR</i> за 24-48 часа. Reduce warfarin dose, recheck <i>INR</i> in 24 to 48 hours.
6.1-10.0	Без крварења No bleeding	1 Прекид лечења варфарином, контрола <i>INR</i> за 24-48 часа. Withhold warfarin and recheck <i>INR</i> in 24 hours.
		1 Прекид лечења варфарином, 1 mg витамина К орално, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 1 mg oral vitamin K and recheck <i>INR</i> in 24 hours.
		1 Прекид лечења варфарином, 1-2,5 mg витамина К орално, размотрити терапију плазмом или протромбинским концентратом само код болесника с високим ризиком од крварења, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 1-2.5 mg of oral vitamin K, consider using plasma or complex concentrates only in patients at high risk of haemorrhage and recheck <i>INR</i> in 24 hours.
>10.0	Без крварења No bleeding	1 Прекид лечења варфарином, 1-5 mg витамина К орално, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 1-5 mg of oral vitamin K and recheck <i>INR</i> in 24 hours.
		1 Прекид лечења варфарином, 0,5-1,0 mg витамина К интравенски, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 0.5-1.0 mg of intravenous vitamin K and recheck <i>INR</i> in 24 hours OR
		2 Прекид лечења варфарином, 1-5 mg витамина К орално, размотрити терапију плазмом или протромбинским концентратом само код болесника с високим ризиком од крварења, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 1-5 mg of oral vitamin K, consider using plasma or complex concentrates only in patients at high risk of haemorrhage and recheck <i>INR</i> in 24 hours OR
		1 Прекид лечења варфарином, 0,5-1,0 mg витамина К интравенски, размотрити терапију плазмом или протромбинским концентратом само код болесника с високим ризиком од крварења, контрола <i>INR</i> за 24 часа. Withhold warfarin, administer 0.5-1.0 mg of intravenous vitamin K, consider plasma or complex concentrates only in patients at high risk of haemorrhage and recheck <i>INR</i> in 24 hours.

Други терапијски приступ је примена витамина К интравенски, поткожно или орално [9]. Парентерална примена витамина К може имати нежељена дејства (резистенција на варфарин, анафилактичне реакције, промене коже), непријатна је за болесника и захтева непосредан надзор лекара. Препоручена доза витамина К који се примењује интравенски је мала (0,5-1,0 mg), брзо доводи до смањења и веома продужених вредности *INR* већ за осам сати, и то смањење је стално у наредна 24 часа. Поткожна примена витамина К је релативно неефикасна, а овај начин примене лека врло често доводи до „претеране“ корекције *INR* [25]. С друге стране, орално примењен витамин К у дози 1,0-2,5 mg не доводи до „претераног“ снижавања *INR*, нити до анафилактичних или кожных реакција. Доза од 1,0 до 2,5 mg је довољна када је *INR* између 4,0 и 10,0, али у случају значајнијег продужења (већи од 10,0), потребне су и веће дозе (5,0 mg).

Болесници који крваре

Лечење болесника који крвари током примене ОАЛ мора бити индивидуално и зависи од интензитета и локализације крварења, као и од вредности *INR* приликом које се крварење јавило (Табела 2). Код релативно слабих крварења из доступних места, као што је епистакса или крварење из ране, локална компресија са смањењем дозе или прекидом примене ОАЛ или без тога може бити довољна. С друге стране, болесници код којих је крварење обилно или са крварењем у витални орган потребно је интензивније лечење. Интравенски витамин К у комбинацији са замрзнутом свежеом плазмом или концентратом протромбинског комплекса доводи до бржег и одрживог смањења вредности *INR*, те представља терапију избора. За ову индикацију је довољна и мала доза од 1,0 mg, ако је примењена у комбинацији са плазмом или концентратом протромбинског комплекса (код болесника с уграђеном вештачком валвулом срца треба избегавати витамин К због великог ризика од тромбозе валвуле ако се *INR* нормализује!). Због ризика од преносивих болести, замрзнуту свежу плазму треба применити само код болесника с акутном индикацијом за хитну корекцију антикоагулантног ефекта варфарина. Трансфузија замрзнуте свеже плазме се примењује у дози од 10 до 20 ml/kg и често ју је потребно понављати (уз контроле *INR* на шест сати), јер надоконађени фактори коагулације из плазме имају краћи полуживот од дужине дејства ОАЛ. Примену концентрата протромбинског комплекса ограничавају компликације тромбозе (посебно код болесника с тешким оштећењем јетре), ограничена снабдевеност болница и недостатак искуства у примени лека. У случају да је интравенски витамин К једино расположиво терапијско средство, а потреба за брзом корекцијом вредности *INR* од животне важности, витамин К треба применити у спорој, тридесетоминутној интравенској инфузији у дози 5-10 mg [9].

Фактори који доприносе крварењу су придружена обољења и истовремена примена лекова који ремете функцију тромбоцита, доводе до ерозија слузнице желуца или у великим дозама ремете синтезу факто-

ра коагулације зависних од витамина К. Ризик од клинички обилних крварења већи је и код особа старијих од 65 година с анамнезом о прележаном možданом удару или крварењу из гастроинтестиналног тракта и код особа с придруженим болестима (инсуфицијенција бубрега, анемија, хипертензија, малигнитет). Крварења која се јављају при вредности *INR* мањој од 3,0 најчешће су удружена с траумом или исходишном лезијом у гастроинтестиналном или уринском тракту.

Дуготрајно збрињавање болесника који су крварили током узимања ОАЛ, али који захтевају профилаксу од системске емболизације (болесници са механичком валвулом срца, фибрилацијом преткомора или другим факторима ризика) је проблематично. Уколико се крварење код оваквих болесника јави са вредностима *INR* већим од терапијског опсега, примена варфарина се може наставити после заустављања крварења и корекције фактора који је допринео крварењу (ако се препозна). Много више пажње контроли лечења варфарином треба посветити болеснику који крвари, а *INR* је у тренутку настанка крварења био у терапијском опсегу. За болеснике с механичком валвулом срца (и стално повећаним ризиком од крварења) има сврхе смањити жељени антикоагулантни опсег *INR* на 2,0-2,5 уместо 2,5-3,5. За болеснике са фибрилацијом преткомора (и стално повећаним ризиком од крварења) жељени антикоагулантни опсег треба смањити на 1,5-2,0 уместо 2,0-3,0 с очекивањем да ће ефикасност лека бити смањена, али не и да ће у потпуности изостати. Алтернативно, аспирин може да замени варфарин код болесника са фибрилацијом преткомора.

ПРИПРЕМА БОЛЕСНИКА НА ОРАЛНОЈ АНТИКОАГУЛАНТНОЈ ТЕРАПИЈИ ЗА ХИРУРШКУ ИНТЕРВЕНЦИЈУ

Припрема болесника који прима ОАЛ за хируршку или инвазивну дијагностичку интервенцију зависи од ризика од тромбоемболизма [26]. Код болесника код којег постоји висок или умерен ризик примена ОАЛ се прекида четири-пет дана пре операције, чиме се дозвољава враћање *INR* у нормалан опсег у време планираног поступка. Болесник остаје незаштићени од тромбоемболијских компликација два три дана пре операције, те му се у том периоду мора дати хепарин, док се лечење применом ОАЛ наставља после хируршког поступка, када се установи да су ови лекови безбедни за болесника.

Препоруке FDA за припрему болесника на оралној антикоагулантној терапији којима је потребна одабрана хируршка интервенција

Болесници с високим ризиком за настанак тромбоемболизма

Пре операције примењују се хепарин (у дози од 15.000 јединица на 12 сати поткожно) или LMWH (у дози од 100 IU/kg на 12 сати поткожно). Хепарин се може дати у амбуланти или у болници, а прекида се

24 часа пре планиране хируршке интервенције са очекивањем да ће његов ефекат трајати до 12 сати пре интервенције. Ако се процени да је преоперациона антикоагулација критична за безбедност болесника, треба га сместити у болницу, а хепарин применити у дози од 1.300 јединица на час у континуираној инфузији и зауставити је пет сати пре операције, дозволивши да се *aPTT* нормализује у тренутку поступка. Примена хепарина или *LMWH* се наставља 12 сати после операције у профилактичкој дози и у наредних четири-пет дана заједно са варфарином док се вредност *INR* не доведе у жељени терапијски опсег.

Болесници с умереним ризиком за настјанак тромбоемболизма

Пре операције примењују се хепарин (профилактичке дозе од 5.000 јединица поткожно) или *LMWH* (3.000 јединица поткожно на 12 сати). Примена хепарина или *LMWH* у профилактичким дозама наставља се 12 сати после операције заједно са варфарином у наредних четири-пет дана док се вредност *INR* не доведе у жељени терапијски опсег.

Болесници с малим ризиком за настјанак тромбоемболизма (нпр. фибрилацијом предкомера)

Дозу варфарина треба смањити четири-пет дана пре операције, чиме се *INR* доводи близу нормале (1,3-1,5) у време операције. Доза одржавања се наставља после операције уз пратеће лечење малим дозама хепарина (5.000 јединица) или *LMWH* поткожно на 12 сати уколико се процени да је то потребно.

Болесници код којих се планира стиломатолошка интервенција

Дозвољено је испирање усне дупље транексемичном или ϵ -аминокапроном киселином без прекидања антикоагулантне терапије.

Припрема болесника на оралној антикоагулантној терапији којима је ишпирена хитна хируршка интервенција

Припрема и ових болесника зависи од ризика за настанак тромбоемболизма. Код болесника с малим ризиком довољно је обуставити примену ОАЛ. Код болесника с умереним и високим ризиком за тромбоемболизам, поред обустављања примене ОАЛ, примењују се мале дозе витамина К интравенски (0,5-1,0 mg), изузетно и плазма, ради смањења *INR* испод 1,5.

НОВИ ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ

Нови ОАЛ (директни инхибитори тромбина, фактора *Xa* и фактора *IXa*), према резултатима истражи-

вања клиничких студија, доста обећавају. Један од њих је и ксимелагатран, орално активан директни инхибитор тромбина. У јетри се метаболише у активни облик – мелагатран, који је реверзибилни инхибитор каталитички активног места и слободног и тромбина везаног у тромбу [27]. У поређењу с варфарином, ксимелагатран је ефикаснији у превенцији дубоке венске тромбозе у ортопедској хирургији и превенцији можданог удара код болесника са фибрилацијом преткомора, уз сличну учесталост крварења. У току лечења ксимелагатраном није потребна лабораторијска контрола *INR*, а нису запажене ни значајне интеракције са другим лековима на нивоу цитохрома *P450* у јетри [27].

ЗАКЉУЧАК

Иако нови ОАЛ (директни инхибитори тромбина, фактора *Xa* и фактора *IXa*) доста обећавају у клиничким студијама, сви су изгледи да ће антагонисти витамина К још дуго времена остати камен темељац антитромботичке терапије, посебно ако се повећањем њихове ефикасности значајно смањи ризик за наставак поновних тромбоза и крварења.

ЛИТЕРАТУРА

- Rolović Z, Marisavljević D. Hemoragijski sindromi i tromboze. Priručnik za dijagnozu i lečenje hemoragijskih sindroma i tromboza. Beograd; 2002.
- Elezović I. Antikoagulantni lekovi. Klinička kardiovaskularna farmakologija. Urednici: Kažić T, Ostojić M. 4th ed. Beograd: Integra; 2004. p.339-64.
- American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC). Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 2003; 107:1692-711.
- Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peck CC. Hereditary warfarin resistance: investigation of a rare phenomenon. Arch Intern Med 1985; 145(3):499-501.
- Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U, et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. Br J Haematol 1997; 98(1):240-4.
- Dopsaj V, Jelić-Ivanović Z, Marisavljević D, Mitić G, Terzić B, Matić G. Oralna antikoagulantna terapija – klinički i laboratorijski aspekti. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2005.
- Harrison L, Johnston M, Massicotte M, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5 mg- and 10 mg-loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann Intern Med 1997; 126:133-6.
- Crowther M, Ginsberg J, Kearin C, et al. A randomized trial comparing 5 mg and 10 mg loading doses. Arch Intern Med 1999; 159(1):46-8.
- Ginsberg J, Crowther M, White R, Ortel T. Anticoagulation therapy. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2001; 339-57.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998; 351:233-41.
- Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997; 42:857-65.
- Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345(20):1444-51.
- Milinić N, Krstić M, Marisavljević D, et al. Portal vein thrombosis: uncommon causes. 23rd Congress of the International Society

- of Internal Medicine. Manila (Philippines), February 1-6, 1996. Aquino A, Piedad F, Sulit Y, editors. Monduzzi Editore; 1996:167-71.
14. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1710-1.
 15. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282:2058-67.
 16. Gohlke-Barwolf, Acar J, Oakley C, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease; Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995; 16(10):1320-30.
 17. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486-588.
 18. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-62.
 19. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131:688-95.
 20. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001; 86:125-6.
 21. Marisavljević D, Elezović I, Bilanović D, Petrović N, Janjić M, Šefer D. Tromboza mezenterijumskih i slezinske vene kod bolesnice sa esencijanom trombocitozom i rezistencijom na aktivisani protein C. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(2):227-31.
 22. Zauber NP, Stark MW. Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and a history of warfarin necrosis. *Ann Intern Med* 1986; 104:659-60.
 23. Marisavljević D, Elezović I, Miljić P, Stojšić D, Čušić S, Bošković D. Krvarenje izazvano hroničnim, kriminalnim trovanjem varfarinom. *Vojnosanit Pregl* 1997; 54(5):505-8.
 24. Hylek E, Chang Y, Skates S, Hughes R, Singer D. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med* 2000; 160:1612-7.
 25. Nee R, Doppenschmidt D, Donovan D, Andrews T. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol* 1999; 83:286-8.
 26. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336:1506-11.
 27. Crowther MA, Weitz JI. Ximelagatran: the first oral direct thrombin inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13:403-13.

ORAL ANTICOAGULANT THERAPY: CLINICAL ASPECTS

Dragomir MARISAVLJEVIĆ

Medical Training Centre "Bežanijska kosa", Belgrade

ABSTRACT

Oral anticoagulants are effective in prevention and treatment of thromboembolism, but despite refinements and standardization in their use, many problems remain for clinicians. Better knowledge of factors which influence pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants, an appropriate start and maintenance of therapy, the management of the over-anticoagulated and bleeding patients, can significantly improve the treatment effect of these drugs.

Key words: anticoagulant therapy; oral anticoagulants; appropriate use; recommendations; literature review

Dragomir MARISAVLJEVIĆ
 Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa“
 Autoput bb, 11080 Beograd
 Tel.: 011 3010 749
 Faks: 011 2699 937
 E-mail: maris@tehnicom.net