

## **Peroralna antikoagulantna terapija** ***Smjernice za kontrolu i nadzor nad terapijom***

Peroralni antikoagulantni lijekovi su derivati 4-hidroksikumarina, koji svoj antikoagulantni učinak ostvaruju inhibirajući gama karboksilaciju K vitamin ovisnih faktora zgrušavanja (F II, VII, IX, X), stvarajući faktore zgrušavanja sa smanjenom aktivnošću u procesu zgrušavanja. Liječenje peroralnim antikoagulantima indicirano je kod primarne ili sekundarne prevencije tromboembolizma.

### ***Farmakodinamika peroralnih antikoagulantnih lijekova***

Princip djelovanja svih peroralnih antikoagulantnih lijekova je istovjetan, a čini ga inhibicija sinteze biološki aktivnih formi K-vitamin ovisnih faktora zgrušavanja (F II, VII, IX i X) uključujući i inhibiciju sinteze K-vitamin ovisnih prirodnih inhibitora koagulacijskog sustava (proteina C i proteina S).

### ***Farmakokinetika peroralnih antikoagulantnih lijekova***

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

### ***Laboratorijska kontrola peroralnih antikoagulantnih lijekova***

Peroralni antikoagulantni lijekovi zahtijevaju kontinuirani laboratorijski nadzor. Stupanj antikoagulantnog efekta u ovih bolesnika određuje se vrijednošću INR-a, laboratorijskog parametra čiji se izračun bazira na protrombinskom vremenu ispitanika, ali uključuje i osjetljivost reagensa koji se koristi u testiranju:

$$\text{INR} = \text{PR}^{\text{ISI}}$$

( INR= International Normalised Ratio; PR (Protrombin Ratio) = protrombinski omjer;  
ISI (International Sensitivity Index) = mjera osjetljivosti reagensa

**Indikacije za peroralno antikoagulantno liječenje i intenzitet liječenja izražen INR-om**

<b>Indikacija</b>	<b>Terapijska širina (INR)*</b>	<b>Terapijski cilj (INR)**</b>	<b>Trajanje liječenja</b>
Srčane valvularne proteze – mehaničke	3 - 4	3.5	trajno
Srčane valvularne proteze – biološke	2.0 – 3.0	2.5	3 mjeseca
Bolesti srčanih zalisaka	2.0 – 3.0	2.5	trajno
Tromboza srčanih šupljina	2.0 – 3.0	2.5	do nestanka tromba
Kronična atrijska fibrilacija	2.0 – 3.0	2.5	trajno
Novonastala atrijska fibrilacija	2.0 – 3.0	2.5	2 tjedna prije i 3-4 tj. nakon kardioverzije
Dilatativna miokardiopatija	2.0 – 3.0	2.5	trajno
Infarkt miokarda	2.0 – 3.0	2.5	3 mjeseca ili duže, prema kliničkoj procjeni
Cerebrovaskularni inzulti	2.0 – 3.0	2.5	prema kliničkoj procjeni
Periferna arterijska oboljenja	2.0 – 3.0	2.5	prema kliničkoj procjeni
Poslijeoperativna prevencija tromboembolizma	2.0 – 2.5	2.2	do potpune mobilizacije
Liječenje i sekundarna prevencija prve epizode venskog tromboembolizma (DVT/PTE)	2.0 – 3.0	2.5	3 – 6 mjeseci
Liječenje i sekundarna prevencija venskog tromboembolizma (DVT/PTE)-recidivirajuće tromboze; prisustvo značajnog faktora rizika (trombofilija)	3.0 – 4.0	3.5	trajno

\**terapijska širina („range“)* - optimalni inteval između dviju vrijednosti INR-a

\*\**terapijski cilj („target“)* - optimalna vrijednost INR-a

*Intenzitet liječenja potrebno je prilagoditi dodatnim rizicima za trombozu ili krvarenje:*

- Rizik za trombozu povećan je kod bolesnika sa
  - prekomjernom težinom
  - dijabetesom
  - hiperlipemijom
  - srčanom dekompenzacijom
  - dokazanim trombofilnim poremećajem
  - hormonalnom terapijom (kontraceptivi, hormonalna nadomjesna terapija)
  - terapijom diureticima, citostaticima, kortikosteroidima
- Kod ovih bolesnika INR držati na gornjoj granici terapijske širine (intenzivnije liječenje)
  - Rizik za krvarenje povećan je kod bolesnika sa:
    - hipertonijom
    - urolitijazom
    - ulkusnom bolešću
    - jetrenim oboljenjem
    - krvarenjem u anamnezi
    - starijih bolesnika
- Ove bolesnike držati pri nižim vrijednostima INR-a za njihovu grupu (manje intenzivno liječenje)

***Kontraindikacije za peroralno antikoagulantno liječenje:***

- rizik od krvarenja veći od potencijalnog kliničkog efekta lijeka
- trudnoća
- osobe s demencijom ili psihozom bez nadzora
- nemogućnost laboratorijskog nadzora

***Postupak uvođenja peroralnih antikoagulansa***

Prije početka liječenja obavezno učiniti rutinske pregledne koagulacijske testove. Uvođenje peroralnih antikoagulantnih lijekova zahtjeva polagano podizanje vrijednosti INR-a. Terapiju započeti većim dozama lijeka (uobičajena početna doza za varfarin: 1.dan:9 mg, 2.dan 6 mg), uz učestale laboratorijske kontrole, te postepeno korigiranje doze lijeka do postizanja optimalnih vrijednosti INR-a.

***Postupnik u reguliranju doze peroralnog antikoagulantnog lijeka***

<b>INR</b>	<b>Postupak</b>
Ispod terapijske širine	Povećati dozu lijeka, uz raniju kontrolu INR-a
U terapijskoj širini	Nastaviti propisanu dozu lijeka
Iznad terapijske širine	Smanjiti dozu lijeka, uz raniju kontrolu INR-a

***Postupnik za reguliranje antikoagulantne terapije kod predoziranih bolesnika bez znakova krvarenja:***

<b>INR</b>	<b>Postupak</b>
4 - 5	Th: stop 1 dan, manja doza dalje; Kontrola: za 7 dana
5 - 9	Th: stop + K-vitamin 2 – 3 mg p.o., Kontrola: sutra
> 9	Th: stop + K-vitamin 5 mg p.o. Kontrola:sutra

***Postupnik za reguliranje antikoagulantne terapije u slučaju krvarenja:***

<b>Tip krvarenja</b>	<b>Postupak</b>
Manje krvarenje, bez predozaže	Ispitati uzrok krvarenja; Po potrebi smanjiti dozu lijeka
Manje krvarenje, uz predozažu	Što ranije vratiti INR na željenu terapijsku vrijednost (K-vitamin p.o. prema INR-u); Ispitati uzrok krvarenja
Veće krvarenje	Hospitalizacija bolesnika; Vratiti INR na normalnu vrijednost (K-vitamin 10 mg iv, SSP, PCC)
Životno ugrožavajuće krvarenje	Hitna hospitalizacija bolesnika Čim prije vratiti INR na normalnu vrijednost (K-vitamin 10 mg iv, PCC, SSP, rFVIIa)

SSP= svježe smrznuta plazma

PCC= koncentrat protrombinskog kompleksa

rFVIIa= rekombinantni aktivirani FVII