



Flebotromboza, faktori rizika, primarna i sekundarna profilaksa

Prim dr Snežana Janković
Dom zdravlja Obrenovac

EPIDEMIOLOGIJA

- Osobe muškog pola su nešto češće pogođene trombozom dubokih vena od osoba ženskog pola.
- Pripadnici bele i crne populacije su češće pogođeni od pripadnika hispano i azijske populacije.
- Tromboza dubokih vena se najčešće javlja nakon 40 godina, ali se može javiti bilo kada tokom života.
- To je treća kardiovaskularna bolest u svetu, odmah posle ishemijske bolesti srca i moždanog udara
- Čest poremećaj sa godišnjom incidencijom od oko 1 ili 2 slučaja na 1000 lica u opštoj populaciji (0,5 do 1,6 na 1000 gradskog stanovništva. Ovo je verovatno ispod nivoa prave učestalosti, kao i mnogi venski tromboembolijski događaji, koji prođu bez simptoma.
- Najčešći tip VTE je DBT

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
2. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21:722-7.
3. Turpie AGG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis – pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost* 2011;105:586–596.
4. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;451:914–918.

Revidirana Virhovljeva trijada

- ◆ Malignitet
- ◆ Trudnoća i post-partalni period
- ◆ Estrogena terapija
- ◆ Zapaljenska bolest creva
- ◆ Sepsa
- ◆ Trombofilije
- ◆ Trauma ili OP donjih ekstremiteta, kuka, abdomena ili karlice



- ◆ Bolesti vena
- ◆ Oštećenje venoznih valvula
- ◆ Trauma ili operacija
- ◆ Implementirani kateteri i elektrode u venama

- ◆ Disfunkcija leve komore
- ◆ Imobilizacija ili paraliza
- ◆ Venska insuficijencija ili varikozne vene
- ◆ Obstrukcija vena tumorima, u gojaznosti ili trudnoći

ФАКТОРИ RИЗИКА за акутна оболjenja vena

<i>Фактори ризика акутних венских обољења</i>	Ниво доказаности
Најзначајнији фактори ризика за настанак акутног венског тромбоемболизма јесу: године старости, велике хируршке операције, трауме, стања хиперкоагулабилности, малигнитети, болничка или кућна нега, позитивна породична анамнеза о венским тромбоемболизмима, имобилизација, централни венски катетери, трудноћа, надокнада естрогена, орални контрацептиви, хормонска терапија и дуга путовања.	A
Хетерозиготне мутације Лајден фактора 5. повећавају ризик за настанак венске тромбоемболије 3–8 пута, док се ризик код хемозиготних мутација повећава 50–80 пута.	A
Највећи ризик за настанак постоперативних венских тромбоемболија имају болесници са мултиплим факторима ризика, посебно након операција уградње вештачког кука/колена, или са фрактурама кука, великим траумама или повредама кичмене мождине.	A

Фактори/степен ризика за дубоку вренску тромбозу

Фактор ризика	Степен ризика
Животна доб	Релативан, 1,9% сваких 10 година
Хируршке интервенције	Општа хирургија 19–33% Ургентна хирургија 8–35% Херниопластика 5% Неурохирургија 25–40% Грудна хирургија 30% Васкуларна хирургија 8–20% Хирургија кука и/или колена 48–75% Менисцектомја 10–25% Гинеколошке операције 25% Sectio Cesarea 1–2% Трансвезикална ресекција простате 10%
Траума	58%
Малигнитет	15–25%
Ранији тромбоемболизам	7–27%
Примарна хиперкоагулабилна стања – Антитромбин, протеин Ц или С дефицит – Фактор 5. Leiden Хетерозигот Хомозигот – Протромбин 20210А – Повећање фактора VIII – Хиперхомоцистеинемја	10 X 8 X 80 X 4 X 6 X 2,5 – 4 X
Породична анамнеза	2,9 X
Орални контрацептиви	2,9 X (30 – 50 X са фактором 5 Leiden)
Супституциона естрогена терапија	2 – 4 X
Имобилизација	2 X
Трудноћа и пуерперијум	1–2%
Катетеризација препоне	12%
Мождани инзулт са параплегичјом ногу	10% 60–70%
Општа интернистичка обољења Инфаркт миокарда	10–15 % 5–20 %
Инфективна обољења	5%
Радијациона терапија	40%

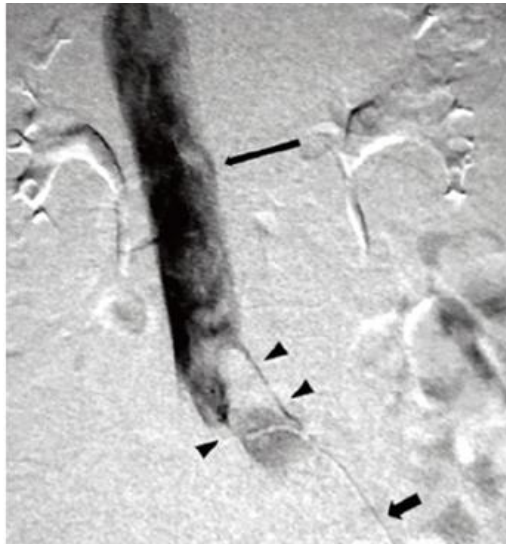
Velsov skor

Клиничке карактеристике	Скор
Малигнитет (најмање 6 месеци онколошке терапије или присутна палијативна терапија)	1
Парализа; пареза; или недавна имобилизација доњих екстремитета гипсом	1
Везаност за кревет 3 дана или дуже; или велике операције у претходних 12 недеља уз примену опште или регионалне анестезије	1
Локализована осетљивост ноге дуж захваћеног венског система ТДВ	1
Едем целе ноге	1
Отеченост листа потколенице најмање 3 цм веће у односу на асимптоматски или незахваћен екстремитет (мерење се обавља 10 цм испод тибиијалне кврге)	1
Присуство тачкастог едема екстремитета са симптомима	1
Присуство колатералних површинских вена (неварикозних)	1
Постојање претходне ТДВ у личној анамнези	1
Алтернативне дијагнозе са суспектном ТДВ	-2

- Nacionalni vodič dobre kliničke prakse-Akutna i hronična oboljenja vena, 2013.god,

DIJAGNOZA

- Simptomi i znaci
- D – dimer
- ultrasonografija
- Flebografija



d- dimer

- Product fibrinolize
 - Indicator za postojeću trombozu
-
- <0.5 mg/L (normal) eisključuje Dg Acute trombosis,
 - <500 mg/L, dodatna dijagnostika

Primarna prevencija

- Zdravi stilovi života
- Redovni preventivni pregledi
- Redovne provere zdravstvnog stanja kod pacijenata sa rizikom za flebotrombozu (oboljenja vena, genetsko opterećenje, itd.)
- Medikamentna terapija (antitrombocitna, antikoagulantna)

Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija i rehabilitacija i podrazumeva:

- modifikaciju faktora rizika i permanentne promene stila života
- antitrombocitna/antikoagulaciona Th
- evaluaciju -da li se bolesnici pridržavaju predloženih mera i ordinirane Th

Lečenje akutne venske insuficijencije

<i>Обољење</i>	<i>Врста терапије</i>	<i>Лекар</i>
Thrombophlebitis superf. (ТПВ)	Медикаментозна (антиагрегациона) флебектомија	опште медицине општи хирург, флеболог* (КМЕ)
Високи ТПВ (ушће в. с. м.)	Лигатура, (парц.) стрипинг	општи (васкуларни) хирург
Илијакофеморална ТДВ (< 72 х)	Тромбектомија	васкуларни хирург
Остале флеботромбозе	Медикаментозна терапија (LMWH, УН)	специјалиста опште медицине
Емболија плућа	Медикаментозна терапија, Лиза катетером, хирургија	интервентни кардиолог, васкуларни хирург

- Nacionalni vodič dobre kliničke prakse-Akutna i hronična oboljenja vena, 2013.god,

<i>Терапија акутне тромбозе дубоких вена и емболије плућа</i>	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код болесника са објективно потврђеном ТДВ препоручује се краткотрајна терапија супкутаног нискомолекуларног хепарина или, алтернативно, интравенозно давање нефракционисаног хепарина.	1	A
Код болесника са високо суспектном ТДВ препоручује се антикоагулантна терапија за време чекања исхода дијагностичких тестова.	1	Ц
У иницијалној терапији акутне ТДВ предлаже се примена нискомолекуларног хепарина или нефракционисаног хепарина најмање 5 дана.	1	Ц
У акутној ТДВ препоручује се иницијална примена антагониста витамина К заједно са нискомолекуларним хепарином или нефракционисаним хепарином током првог дана терапије, као и прекидање терапије хепарином када је постигнуто стабилно дводневно ПВ изнад 2,0 INR.	1	A
Код болесника са првом епизодом акутне ТДВ, секундарног или пролазног фактора ризика, предлаже се дуготрајни третман антагонистима витамина К у трајању од обично 3 месеца.	1	A
Код болесника са првим јављањем идиопатске ТДВ препоручује се третман антагонистима витамина К најмање 6–12 месеци.	1	A
Препоручене дозе антагониста витамина К треба да буду у оквиру 2,5 (2,0–3,0) INR за све време третмана.	1	A
Препоручује се за терапију антагониста витамина К високе снаге (опсег 3,1–4,0) и нискомолекуларног хепарина (опсег 1,5–1,9) у поређењу са 2,0–3,0 INR.	1	A
Код болесника са објективно потврђеном немасивном емболијом плућа препоручује се почетни третман супкутаним нискомолекуларним хепарином или, алтернативно, и.в. нефракционисаним хепарином.	1	A
Код највећег броја болесника са емболијом плућа не препоручује се употреба тромболитичне терапије.	1	A
Препоруке за дужину и интензитет лечења емболије плућа сличне су онима за ТДВ.	1	A

LEKOVI KOJI DELUJU NA KOAGULACIJU KRVI

- **I. ANTIKOAGULANSI**-sprečavaju nastanak fibrina
- **II. ANTITROMBOCITNI LEKOVI**-lekovi koji utiču na agregaciju trombocita
- **III. TROMBOLITICI (FIBRINOLITICI)** -lekovi koji razgrađuju fibrin

HEPARIN I

NISKOMOLEKULARNI HEPARINI

Indikacije:

- **venski tromboembolizam (DVT)**
- plućna embolija (PE)
- periferna arterijska embolija
- terapija i profilaksa tromboemboličkih događaja vezanih **uz atrijalnu fibrilaciju**
- prevencija postoperativnih DVT i PE (LMWH)
 - abdominalne operacije
 - ugradnja endoproteza kuka, kolena
 - nepokretni, ležeći bolesnici

LMWH (*low-molecular-weight heparin*)

- ❖ U prevenciji venske tromboembolije jednako delotvorno kao i nefrakcionisani heparin (**Clivarin**)

Fondaparinux (Arixtra)

Selektivni inhibitor f Xa

- ❖ neki i u lečenju **DVT, PE, nestabilne angine pektoris, non Q infarkta (Fraxiparine, Clexane, Fragmin)**
- LMWH-VKA se izlučuje prvenstveno putem bubrega-potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. Niži je rizik od krvarenja, kao i trombocitopenije izazvane upotrebom heparina, i osteoporoze. Preporučuje se kontrola nivoa anti-faktor Xa, 3-4 sata nakon aplikacije, kod pacijenata sa bubrežnom isuficijencijom, pacijenata čija je tel. težina manja od 50kg, ili veća od 100kg, i trudnoće.
- **NOAC (dabigatran (Pradaxa) direktan inhibitor trombina, rivaroksaban- direktnim inhibitorom faktora Xa, apiksaban- direktni inhibitor faktora Xa apixaban-a)**

ORALNI ANTIKOAGULANSI

Indikacije:

- terapija i profilaksa duboke venske tromboze i plućne embolije
- profilaksa i terapija tromboemboličkih događaja vezanih za akutni infarkt miokarda, moždani udar i atrijalnu fibrilaciju

Indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju kumarinima i preporučeni INR

Indikacije	Preporučeni INR
Plućna embolija ili proksimalna venska tromboza	2 – 3
Postoperativna venska tromboza potkolenice	2 – 3
Venska tromboza u naslednoj trombofiliji	2 – 3
Venska tromboza u antifosfolipidnom sindromu	3 – 4
Atrijalna fibrilacija	2 – 3
Prevenција insulta, rekurentnog infarkta i venskih tromboembolija posle akutnog infarkta miokarda	2 – 3
Mehanička srčana valvula	3 – 4
Sistemiški lupus eritematodes	2,5-3,5

Varfarin (MARTEFARIN)

- **antagonist vitamina K**, metaboliše se u jetri i bubrezima, $T_{1/2}$ je oko 40 sati, učinak nastupa za 2-5 dana
- najčešći lek koji se primenjuje u kontroli i prevenciji tromboembolijskih poremećaja
- poseduje kompleksni odnos doze i učinka, što primenu čini izazovom (sigurnost i učinak!)
- **uski terapijski indeks**, potreba za individualiziranjem doze
- maksimalni učinak nakon 48 sati i zadržava se sledećih 5 dana

Kako merimo učinak?

Kontrola?

protrombinsko vreme
(PV)

- 0,10-0,20
- 0,25-0,35
- zavisi od osetljivosti reagensa (tromboplastin)
- razlike između laboratorija

INR (International Normalized Ratio) od 1982. godine

- za najveći broj bolesnika i gotovo sve indikacije = 2,0-3,0 (ev. 2,5-4)

Doziranje leka

- individualno
- uz kontinuirani klinički i laboratorijski nadzor

Doza leka:

- individualna,
- pronalazi se za svakog bolesnika posebno
- varira od $\frac{1}{4}$ tbl do 4 ili 5 tbl dnevno
- doza se uzima jednokratno, u vreme iza ručka (zbog farmakodinamike leka, a ne zbog hrane)

Uvođenje leka

- polagano uvođenje, u protivnom zbog naglog pada proteina C (fiziološkog antikoagulansa), u odnosu na ostale faktore zgrušavanja, stvara se prolazno hiperkoagulabilno stanje
- prilikom uvođenja potrebna je učestala laboratorijska kontrola, svakih 2-3 dana
- Početna doza lečenja: **3, 2 (1.dan: 3tbl, 2.dan: 2tbl)**, te potom doziranje prema INR-u)

Ukidanje leka

- ista preporuka kao i kod uvođenja
- postupno smanjenje doze leka tokom 10 do 15 dana
- laboratorijska kontrola nije potrebna

Karakteristike

- teratogen, kontraindikovano u trudnoći
- **dojilje ga smeju uzimati, ne utiče na PV odojčeta**
- stupa u niz interakcija s drugim lekovima i hranom bogatom vitaminom K

Postupak regulisanja antikoagulantne terapije

INR	PREPORUKA
<Th širine	Povećati dozu leka uz raniju kontrolu INR
U Th širini	Nastaviti propisanu dozu leka
>Th širine (preko INR 4)	Smanjiti dozu leka uz raniju kontrolu INR

Preopruke za regulisanje antikoagulantne Th kod predoziranih pacijenata

INR	Bez znakova krvarenja
4 - 5	Stop 1 dan, manja doza dalje; Kontrola za 7 dana
5 - 9	K-vitamin 2 – 3 mg p.o.; Kontrola sutra
> 9	K-vitamin 5 mg p.o.; Kontrola sutra

Stabilnost i učestalost kontrola

- **stabilni :70%**
 - kontrole za 3-4 nedelje
- **izrazito stabilni: 10%**
 - kontrole za 5 – 6 nedelja
- **nestabilni : 15%**
 - kontrole za 1 – 2 nedelje
- **hiper ili hipo dozirani: 5%**
 - kontrole za 1 – 7 dana



Nächste Kontrolle am	INR	% TPZ	Verordnung						
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
5.2.	1,5	57%		1	1/2	1	1/2	1	1/2
12.2.	1,5	50%	1/2	1	1	1	1	1	1
1Wo.			1	1	1	1	1	1	1
19.2.	1,8	33%	1	1	1	1	1	1	1
26.2.	1,7	42%	1	2	1	1	2	1	1
05.03.	<1,5	63%	1	2	1	1	2	1	2
12.03.	<1,5	54%	2	1	2	1	2	1	2
19.03.	<1,5	59%		1	1	2		2	
26.03.	2,6	24%	1	2	2	1	2	2	2
2.4.	3,6	17%	1	1	1	2	1	1	2
10.04.	1,8	41%	1	2	1	2	1	1	2
16.04	<1,5	53%	2	1	2	1	2	1	2

Problem:

INR kontrola

=

RIZIK OD KOMPLIKACIJA

Nuspojave varfarina

- reakcije preosetljivosti
- **Krvarenje** (kod 1-5% bolesnika sa smrtnošću od 25-30%)- epistaksa, hemoptiza, hematurija, gingivalno krvarenje, hematohezija, + stolica na okultno krvarenje, hematomi, vaginalno krvarenje, subkonjunktivalno, intrakranijalna, GI krvarenja -moguća fatalna krvarenja, ona koja zahtevaju hospitalizaciju ili transfuziju (tražiti organske uzroke ili moguće interakcije)
- nekroza kože; 0,01-0,1%,
- alopecija-5-78% (?), zavisi od doze, a ne od dužine primene
- osteoporoza i frakture, mučnina, povraćanje, proliv, urtikarija

Neželjeni efekti kumarinske terapije

Reakcije preosetljivosti	Alopecija (često se javlja, dozno je zavisna)
Krvarenja (u 1-5% pacijenata)	Osteoporoza i frakture
Nekroza kože (u 0,1% pacijenata)	Mučnina, povraćanje, dijareja

Agensi koji utiču na deistvo varfarina

Agensi koji povećavaju dejstvo varfarina	Agensi koji smanjuju efekat varfarina
amjodaron	holestiramin
omeprazol i cimetidin	barbiturati
fenilbutazon, metronidazol ili sulfametoksazol-trimetoprim	rifampicin
antitrombocitni lekovi (klopidogrel, tiklopidin, dipiridamol)	karbamazepin
nesteroidni antiinflamatorni lekovi (acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, diklofenak)	alkohol
hinolonski antibiotici (ciprofloxacin, norfloksacin, ofloksacin)	fenitoin
makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin)	
antimikotici (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol)	
aitostatici	

Opšte preporuke za početak primene i učinak kod bolesnika sa komorbiditetima:

- kod bolesnika s **oštećenjem jetre-oprez**; povećana osetljivost prema varfarinu, primeniti manje doze na početku!
- kod bolesnika s **kongestivnom insuficijencijom srca-oprez**; povećana osetljivost na terapiju!!
- kod bolesnika s bolestima štitaste žlezde
 - Hipertiroidizam-povećana osetljivost na terapiju
 - Hipotiroidizam-smanjena osetljivost na terapiju

Zašto takve varijacije?

- hrana, lekovi, bolesti
- farmakogenomika

Interakcije VKA sa hranom

- u zavisnosti od toga koliko sadrži vitamina K, hrana može imati uticaj na terapiju sa VKA¹
- **Pacijenti:**
 - Moraju znati podatak o sadržaju vitamina K u hrani koju jedu i zadržati stabilan unos vitamina ^{2,3}
 - Moraju postići odgovarajući balans unosa hrane
 - Trebaju izbegavati unos hrane bogate vitaminom K (brokoli, spanać, kelj, karfiol, zelena salata, kupus, banana, zelene jabuke, južno voće, itd.)

1. Lin. Eur Heart J 2005;

2. <http://www.patient.co.uk/showdoc/23068883>;

3. <http://www.rxlist.com/coumadin-drug.htm>.

Hrana sa K vitaminom, smanjuje VKA efektivnost

Smanjenje INR

- iznutrice
- Zeleni čaj



- Izbegavati sok
- Od brusnice, nar, alkohol



Vađenje krvi za kontrolu INR-a

- Najbolje vaditi ujutro, u sedećem položaju
- Nije potrebno da pacijent bude natašte
- Mogu se popiti ostali lekove koje pacijent uzima ujutro
- Ne sme se popiti doza antikoagulantnog leka koja je predviđena za taj dan - uzima se posle ručka!

Farmakogenetika (CYP2C9 + VKORKI) i povezanost varijabilnosti doze varfarina

- klinička obeležja-odgovorna za 12% varijabilnosti doze
- CYP2C9 genotip odgovoran za 19,8% interindividualne varijabilnosti u doziranju
- CYP2C9+dob+BMI odgovorno za 33,7% varijabilnosti u doziranju
- CYP2C9+VKORKI haplotip +klinički podaci mogu predvideti >50% varijabilnosti u doziranju

Hillman, Pharmacogenetics, 2004; Geisen, Thromb Haemost, 2005; Sconce, Blood

Interakcije:

Svi NSAIL

- Ozbiljna interakcija
- Povećan rizik krvarenja (3-6x)
- Direktno hipoprotrombinsko delovanje
- Niske doze ASK imaju uticaj samo na aktivnost trombocita
- Ukoliko se istovremeno primenjuju, doza treba da bude strogo individualna (prilagođena svakom pojedinačnom pacijentu), uz pažljivo praćenje parametara koagulacije
- Korisno - zaštita GI sluznice (IPP)

Kontraindikacije za primenu varfarina:

- Poremećaji zgrušavanja
- Preosetljivost
- Nedavni ili predviđeni operativni zahvat centralnog nervnog sistema ili na oku
- Veliki hirurški zahvati sa velikim otvorenim površinama
- Cerebrovaskularno krvarenje
- Aneurizma-moždana, disekcija aorte
- Perikarditis i perikardijalni izliv
- Nemogućnost kontrole (adekvatna laboratorija)
- Nemogućnost kontrole kod starijih, alkoholičara i psihijatrijskih bolesnika
- Velike regionalne, lumbalne “blok”anestezije
- Spinalna punkcija ili drugi postupci koji imaju rizik nekontrolisanog krvarenja
- Maligna hipertenzija
- Akutne ulceracije GTI, kao i druge lezije u crevima koje krvare
- Trombocitopenija
- Stariji bolesnici koji su nestabilni i / ili imaju povećan rizik za traume, koje mogu dovesti do preteranog krvarenja
- Pacijenti koji su nepouzdana u uzimanju Th i redovnim kontrolama INR

Primer nuspojave varfarina (nekroza kože)



Interakcije:

- Amiodaron (Cordarone, Amiodaron, Amiokordin)
- usporava metabolizam varfarina nedelju dana nakon koadministracije; učinak može trajati 1-3 m nakon prekida; ↓ dozu varfarina za 25%, pažljivo pratiti INR kada je amiodaron dodan ili prekinut; **ISTOVREMENA PRIMENA NIJE KONTRAINDIKOVANA!!**
- antifungici (flukonazol - Diflucan, Fluconax, Zenafluk, ketokonazol-Oronazol, itrakonazol-Itrac 3)
usporavaju metabolizam varfarina, moguće krvarenje; pratiti INR pri početku i nakon prestanka primene

Interakcije:

- antiepileptici (karbamazepin-Tegretol, fenitoin-Difetoin)
 - ubrzavaju metabolizam varfarina; povisiti dozu na početku primene i smanjiti nakon prestanka
- analgetici (ASK, NSAID, paracetamol)
 - svi moguće povećavaju antikoagulantni učinak; ↑ rizik od krvarenja
- antitrombocitni lijekovi (ASK, dipiridamol-Persantin, tiklopodin-Tagren, klopidogrel-Plavix, Zylt, Pigrel)
 - svi povećavaju rizik od krvarenja

Interakcije:

Paracetamol

- Doze od 4 g/dan povisuju INR
- Pojačan hipoprotrombinski učinak
- Ostaje analgetik i antipiretik izbora
- Izbegavati veće doze i produženu primenu/ordinirati ga individualno

Ostale interakcije:

Antiulkusni lekovi (H2 antagonisti i IPP)

- povećavaju antikoagulantni učinak, ↑rizik od krvarenja

Antibiotici

- cipro-i norfloksacin, sulf+trim, eritromicin, metronidazol, klaritromicin i drugi makrolidi ↑antikoagulantni učinak
- rifampicin ↓antikoagulantni učinak

Alkohol

- velike količine pojačavaju antikoagulantni učinak

Disulfiram (Antabus)- (tetraethylthiuram disulfide [TETD])

- povećava antikoagulantni učinak

Statini

- povećavaju antikoagulantni učinak, ↑rizik od krvarenja

Interakcije s biljnim preparatima:

- ginkgo -↑rizik od krvarenja, **ozbiljna interakcija, cerebrovaskularna krvarenja**
- ginseng –smanjuje antikoagulantni učinak
- kantarion–smanjen antikoagulantni učinak, **ozbiljna interakcija; ne preporučuje se primena**
- preparati soje –smanjuju učinak varfarina

VKA (Vitamin K antagonisti) interakcije sa drugim lekovima

lekovima

Decreases INR

Specific Drugs Reported		
acetaminophen alcohol† allopurinol aminosalicylic acid amiodarone HCl argatroban aspirin atenolol atorvastatin† azithromycin bivalirudin capecitabine cefamandole cefazolin cefoperazone cefotetan cefoxitin ceftriaxone celecoxib cerivastatin chenodiol chloramphenicol chloral hydrate† chlorpropamide cholestyramine† cimetidine ciprofloxacin cisapride clarithromycin clofibrate COUMADIN overdose cyclophosphamide† danazol dextran dextrothyroxine diazoxide diclofenac dicumarol diflunisal disulfiram doxycycline erythromycin esomeprazole ethacrynic acid ezetimibe	fenofibrate fenoprofen fluconazole fluorouracil flouxetine flutamide fluvastatin fluvoxamine gefitinib gemfibrozil glucagon halothane heparin ibuprofen ifosfamide indomethacin influenza virus vaccine itraconazole ketoprofen ketorolac lansoprazole lepirudin levamisole levofloxacin levothyroxine liothyronine lovastatin mefenamic acid methimazole† methyldopa methylphenidate methylsalicylate ointment (topical) metronidazole miconazole (intravaginal, oral, systemic) moricyzine hydrochloride† nalidixic acid naproxen neomycin norfloxacin ofloxacin olsalazine omeprazole oxandrolone oxaprozin	oxymetholone pantoprazole paroxetine penicillin G, intravenous pentoxifylline phenylbutazone phenytoin† piperacillin piroxicam pravastatin† prednisone† propafenone propoxyphene propranolol propylthiouracil† quinidine quinine rabeprazole ranitidine† rofecoxib sertraline simvastatin stanozolol streptokinase sulfamethizole sulfamethoxazole sulfapyrazone sulfisoxazole sulindac tamoxifen tetracycline thyroid ticarcillin ticlopidine tissue plasminogen activator (t-PA) tolbutamide tramadol trimethoprim/sulfamethoxazole urokinase valdecoxib valproate vitamin E zafirlukast zileuton

Specific Drugs Reported		
alcohol† aminoglutethimide amobarbital atorvastatin† azathioprine butabarbital butalbital carbamazepine chloral hydrate† chlordiazepoxide chlorthalidone cholestyramine† clozapine corticotropin cortisone	COUMADIN underdosage cyclophosphamide† dicloxacillin ethchlorvynol glutethimide griseofulvin haloperidol meprobamate 6-mercaptopurine methimazole† moricyzine hydrochloride† nafcillin paraldehyde pentobarbital phenobarbital	phenytoin† pravastatin† prednisone† primidone propylthiouracil† raloxifene ranitidine† rifampin secobarbital spironolactone sucralfate trazodone vitamin C (high dose) vitamin K

Faktori rizika za hemoragijske komplikacije antikoagulantne terapije

- starija životna dob - preko 65 godina
- anamneza gastrointestinalnih krvarenja ili ulkusa
- prateće bolesti
- hipertenzija
- cerebrovaskularne bolesti
- ozbiljne bolesti srca-insuficijencija
- bubrežna insuficijencija, bolest jetre

Neuspeh antikoagulantne terapije:

- promene u dijeti, nadoknada sa vitaminom K
- genetski polimorfizam-moguće potrebe za većim ili manjim dozama (laboratorijski se može dokazati!)

NOAC

non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants

- Najčešće indikovani kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijuma
- Rezultati studija (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY, Hokusai–VTE, RELY, itd,) koje su koristile NOAC lekove, pokazuju da su ovi agensi ne-inferiorni (u smislu efikasnosti) i moguće bezbedniji (naročito u pogledu masivnog krvarenja) od standardnog heparina/vitamin K antagonist (VKA)/neke studije pokazuju da je učestalost krvarenja iz GTI i do 30% veća nego kod upotrebe VKA (Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding - A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2013; 145:105-112.)
- kod primene NOAC standardni testovi zgrušavanja nisu od velike koristi. Specifičniji su testovi poput razređenog trombinskog vremena (DTV) za dabigatran ili određivanje anti-Xa kod primene rivaroksabana ili apiksabana (3).
- Praktične preporuke za rukovanje sa NOAC u različitim kliničkim scenarijima i menadžment komplikacijama krvarenja je objavila European Heart Rhythm Association

Novi oralni antikoagulansi-očekivanja

Novi oralni antikoagulansi imaju:

- Predvidljivu farmakologiju
- Malu interakciju sa hranom i lekovima
- Veliki terapijski učinak
- Nema potrebe za rutinskom kontrolom koagulacije
- Mogu se koristiti u fiksnim dozama
- Deluje na jedan faktor koagulacije, što je naš terapijski cilj
- Poboljšan odnos rizika i koristi

Novi oralni antikoagulansi

Nije potrebno praćenje INR

Nächste Kontrolle am	INR	% TPZ	Verordnung						
			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
5.2.	1,5	57%		1	1	1	1	1	1
12.2.	1,5	50%	1	1	1	1	1	1	1
1Wo.			1	1	1	1	1	1	1
19.2.	1,8	33%	1	1	1	1	1	1	1
26.2.	1,7	42%	1	2	1	1	2	1	1
05.03.	<1,5	63%	1	2	1	1	2	1	2
12.03.	<1,5	54%	2	1	2	1	2	1	2
19.03.	<1,5	59%		1	1	2		2	
26.03.	2,6	24%	1	2	2	1	2	2	2
2.4.	3,6	17%	1	1	1	2	1	1	2
10.04.	1,8	41%	1	2	1	2	1	1	2
16.04.	<1,5	53%	2	1	2	1	2	1	2

Problem:

INR control

=

RISK OF COMPLICATIONS

Novi oralni antikoagulansi

Nema interakcije sa hranom



Nizak nivo interakcije sa lekovima

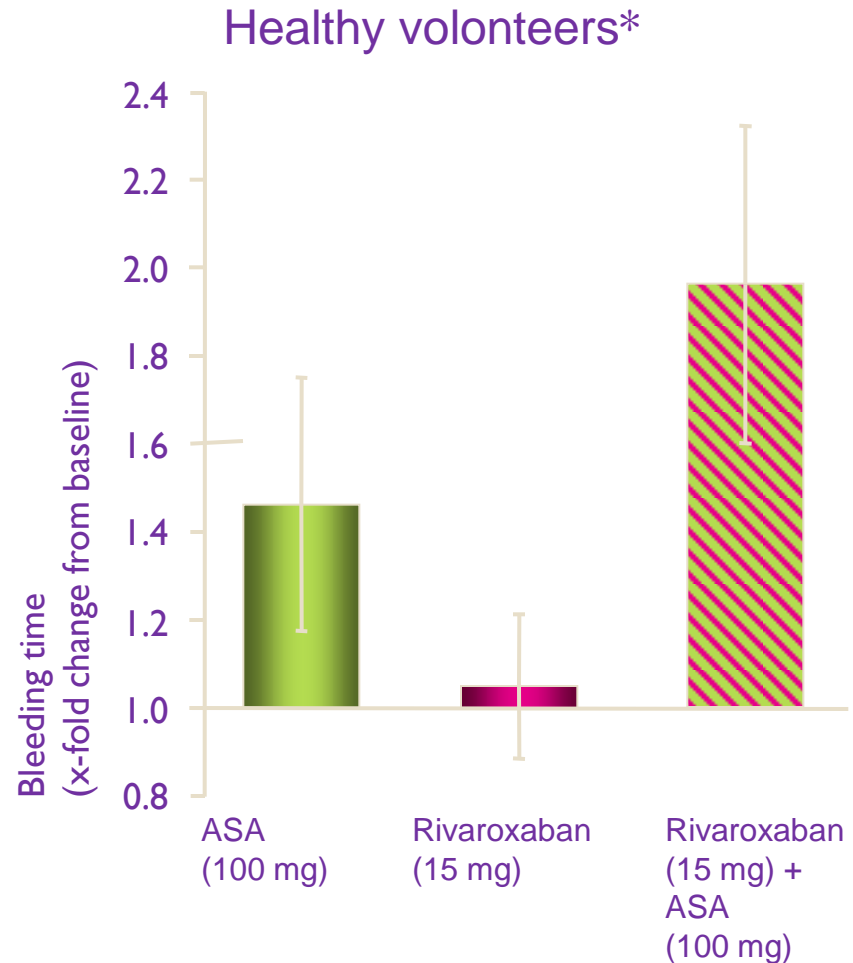
Rivaroxaban +	CYP3A4 inhibicija	P-gp inhibicija	AUC x-fold povećanje	C _{max} x-fold povećanje	Klinički značaj
Ketoconazol* 400 mg od	Jaka	Jaka	2.6	1.7	DA
Ritonavir* 600 mg dva puta dnevno	Jaka	Jaka	2.5	1.6	DA
Clarithromycin* 500 mg dva puta dnevno	Jaka	Srednja	1.5	1.4	Ne
Erythromycin* 500 mg tri puta dnevno	Srednja	Srednja	1.3	1.3	Ne
Fluconazol# 400 mg jednom dnevno	Srednja	—	1.4	1.3	Ne

Use of rivaroxaban 15 mg and ASA: influence on bleeding time

- Combination rivaroxaban and ASA in combination extend bleeding time compared with monotherapy with ASA¹
- Effect is small and no clinical relevant

Intermediate extension ~2
minute

Normal bleeding time 2–8
minute²

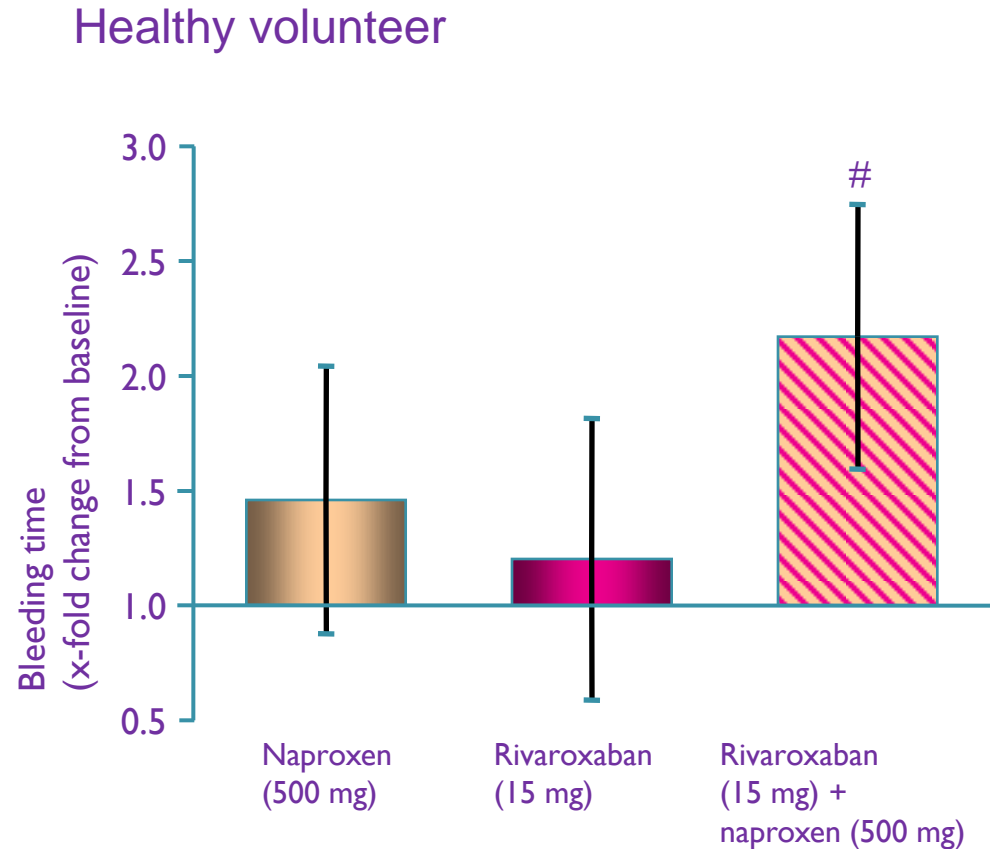


*Adapted from Kubitzka *et al.* 2006¹

1. Kubitzka D *et al.* *J Clin Pharmacol* 2006;46:981–990; 2. Surgicutt device manufacturer's instructions, ITC, 2005

Use of rivaroxaban 15 mg and naproxen: influence on bleeding time

- Co-administration lead to small, but no significant increase in bleeding time¹
- No risk for bleeding in co-administration with NSAIDs in fase II of the study^{2*}



*NSAIDs sa $t_{1/2} < 17$ sati su bili dopušteni; [#]vs rivaroxaban sam $p=0.017$; vs naproxen sam $p<0.0001$

Adapted from I. Kubitzka D et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:469–476;

2. Eriksson BI et al. *J Thromb Haemost* 2006;4:121–128

II. ANTITROMBOCITNI LEKOVI

- acetilsalicilna kiselina
- tiklopidin / klopidogrel
- dipiridamol
- dipiridamol/ ASK
- inhibitori GP IIb/IIIa receptora (eptifibatid, abciksimab, tirofiban)

II. ANTITROMBOTICI

Inhibicija aktivacije i agregacije trombocita:

- ASK -blokira sintezu prostaglandina (tromboksan A₂) -ireverzibilna blokada trombocitne ciklooksigenaze
- dipiridamol -inhibira vezanje ADP u trombocitima
- tiklopidin/klopidogrel -inhibira ADP indukovanu agregaciju ireverzibilnim mjenjanjem trombocitnih receptora za ADP
- abciksimab, eptifibatid-blokiraju GP IIb/IIIa receptore na površini trombocita

Indikacije za primenu antitrombocitnih lijekova:

- prevencija (primarna i sekundarna) KV događaja
- srčana insuficijencija
- stabilna angina
- akutna terapija KV događaja

III. FIBRINOLITICI (TROMBOLITICI)

- streptokinaza
- urokinaza
- alteplaza

- **BOLNIČKA PRIMENA**

LITERATURA

1. Andersson FAWheeler HBGoldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933- 938
[Link to Article](#)
2. Nordström MLindblad BBergqvist DKjellström TA prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232:155- 160
[Link to Article](#)
3. Hansson P-OWelin LTibblin GERiksson H Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: "The Study of Men Born in 1913." *Arch Intern Med.* 1997;157:1665- 1670
[Link to Article](#)
4. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
5. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21:722-7.
6. Turpie AGG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis – pathogenesis and the rationale for anticoagulation *Thromb Haemost* 2011;105:586–596
7. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;451:914–918.



HVALA NA PAŽNJI