

# Novi antikoagulantni lijekovi

---

Slišković, Ana Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:610436>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Marija Slišković**

# **Novi antikoagulantni lijekovi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Marija Slišković**

**Novi antikoagulantni lijekovi**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016.**

**Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za kliničku farmakologiju**

**Kliničkog bolničkog centra Zagreb**

**pod vodstvom doc. dr. sc. Ivete Šimić**

**i predan na ocjenu**

**u akademskoj godini 2015. / 2016.**

## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. Sažetak  |    |
| 2. Summary  |    |
| 3. Uvod.....  | 1  |
| 4. Hemostaza i zgrušavanje krvi .....                               | 2  |
| 5. Venske tromboembolije.....                                       | 5  |
| 5.1. Duboka venska tromboza.....                                    | 5  |
| 5.2. Plućna embolija .....  | 8  |
| 6. Fibrilacija atrija .....   | 10 |
| 7. Novi oralni antikoagulansi .....                                 | 14 |
| 7.1. Dabigatran .....   | 14 |
| 7.2. Apiksaban.....   | 18 |
| 7.3. Rivaroksaban.....  | 20 |
| 7.4. Interakcije NOAC-a i drugih lijekova .....                     | 22 |
| 7.5. Zbrinjavanje krvarenja uzrokovanih upotrebom NOAC-a .....      | 24 |
| 7.6. Procjena bubrežne funkcije .....                               | 26 |
| 7.7. Preoperativno ukidanje i postoperativno ponovno uvođenje ..... | 27 |
| NOAC-a .....  | 27 |
| 7.8. Prevođenje bolesnika s jednog antikoagulansa na drugi .....    | 29 |
| 8. Ostali antikoagulansi i fibrinolitici .....                      | 31 |
| 8.1. Heparin.....   | 31 |
| 8.2. Kumarinski preparati i varfarin .....                          | 35 |
| 8.3. Intervencija u slučaju predoziranja .....                      | 40 |
| 8.4. Fibrinolitici .....  | 41 |
| 9. Zaključak.....   | 43 |
| 10. Zahvale .....   | 44 |
| 11. Životopis.....  | 45 |
| 12. Literatura.....   | 46 |

## Popis i objašnjenje kratica

|        |   |
|--------|---|
| ABS    | acidobazni status   |
| AKS    | akutni koronarni sindrom  |
| aPCC   | engl. <i>activated prothrombin complex concentrate</i>          |
| aPTT   | engl. <i>activated partial thromboplastin time</i>              |
| AT III | antitrombin III   |
| CHMP   | engl. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> |
| CrCl   | engl. <i>creatinine clearance</i>                               |
| DTI    | engl. <i>Direct thrombin inhibitor</i>                          |
| DVT    | engl. Deep vein thrombosis                                      |
| EKG    | elektrokardiogram   |
| h      | sat   |
| HIT    | engl. <i>Heparin-induced thrombocytopenia</i>                   |
| HR     | engl. <i>hazard ratio</i>                                       |
| i.j.   | internacionalna jedinica  |
| IM     | infarkt miokarda  |
| INR    | engl. <i>international normalized ratio</i>                     |
| LK     | lijeva klijetka   |
| LMWH   | engl. <i>low-molecular-weight heparin</i>                       |
| mg     | miligram  |
| MSCT   | engl. <i>Multi Slice Computed Tomography</i>                    |
| MU     | moždani udar  |
| NOAC   | engl. <i>New oral anticoagulants</i>                            |
| NSAID  | engl. <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>              |
| NSTEMI | engl. <i>Non ST-segment elevation myocardial infarction</i>     |

|        |   |
|--------|---|
| NVAF   | engl. <i>non-valvular atrial fibrillation</i>                         |
| OAC    | engl. <i>Oral anticoagulants</i>                                      |
| PAB    | periferna arterijska bolest   |
| PCC    | engl. <i>prothrombin complex concentrate</i>                          |
| PCI    | engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>                       |
| PE     | engl. <i>Pulmonary embolism</i>                                       |
| P-gp   | engl. <i>P-glycoprotein</i>   |
| rFVIIa | engl. <i>Recombinant activated factor VII</i>                         |
| SNRI   | engl. <i>Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors</i>             |
| SSRI   | engl. <i>Selective serotonin re-uptake inhibitors</i>                 |
| STEMI  | engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i>                       |
| t –PA  | engl. <i>tissue plasminogen activator</i>                             |
| TIA    | engl. <i>Transient Ischemic Attack</i>                                |
| Tmax   | vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije lijeka u krvi |
| UFH    | engl. <i>Unfractionated heparin</i>                                   |
| VKA    | engl. <i>Vitamin K antagonists</i>                                    |
| VTE    | engl. <i>Venous thromboembolism</i>                                   |

# 1. Sažetak

## Novi antikoagulantni lijekovi

**Autor: Ana Marija Slišković**

Novi oralni antikoagulansi učinkovita su mjera prevencije i liječenja tromboembolijskih bolesti za koje se vezuje visok morbiditet i mortalitet. Mehanizam njihovog djelovanja temeljen je bilo na inhibiciji trombina ili inhibiciji aktivnog faktora X. Lijekovi su visoke učinkovitosti, povoljnih farmakokinetičkih svojstava, s manjom incidencijom zabilježenih nuspojava u odnosu na alternativnu antikoagulaciju varfarinom.

Nuspojave se javljaju kao rezultat djelovanja lijeka na zgrušavanje krvi i mogu biti od rijetkih i životno ugrožavajućih do blažih i čestih krvarenja. Od direktnih inhibitora trombina značajan je dabigatran, a u inhibitore faktora Xa ubrajamo apiksaban i rivaroksaban.

Za razliku od vitamina K koji možemo primijeniti kao antidot u slučaju predoziranja varfarinom, specifične molekule koje poništavaju učinak NOAC-a još su u fazi razvoja ili su nedavno odobrene pa zbog toga nisu dostupne u svakodnevnom radu.

Mjere opreza potrebne su kod bubrežnih bolesnika, starijih bolesnika, onih sa umjetnim zaliscima, prirođenim koagulopatijama ili bilo kojim drugim stanjima koje povećavaju rizik krvarenja.

Prije propisivanja NOAC-a, liječnik bi se trebao upoznati s postojećim komorbiditetima i ostalom terapijom koju pacijent konzumira jer to može imati utjecaja na učinkovitost NOAC-a.

Uz adekvatno korištenje te edukaciju bolesnika i članova obitelji o pravilnom doziranju i važnosti strogog pridržavanja antikoagulantne terapije, NOAC-i su lijekovi sigurnog profila.

**KLJUČNE RIJEČI: NOAC, antikoagulacija, tromboembolija, krvarenje, antidot**



## **2. Summary**

### **New oral anticoagulants**

**Author: Ana Marija Slišković**

New oral anticoagulants are effective measures of prevention and treatment of thromboembolic disease that is associated with both: high morbidity and mortality. Their mechanism of action is based on the inhibition of thrombin, or active factor X. These drugs have high efficiency, favorable pharmacokinetic parameters, with lower incidence of reported side effects compared to alternative anticoagulation with warfarin.

Side effects can occur due to action of the drug on blood clotting and may vary from rare and life-threatening to mild and frequent bleeding. Dabigatran is an important direct thrombin inhibitor, while in factor Xa inhibitors we include rivaroxaban and apixaban. Unlike vitamin K, which can be used as an antidote for an overdose of warfarin, specific molecules that can reversed the effect of NOAC are still explored or have been recently approved and therefore they are not available in daily clinical practice. Precautions are needed in patients with kidney failure, the elderly, those with artificial heart valves, congenital coagulopathy or any other conditions that increase the risk of bleeding. Before prescribing NOAC, a physician should be familiar with the existing co-morbidities and other consumed therapy because it can affect the performance of NOAC's. With appropriate use and education of patients and family members about the proper dosage and the importance of strict adherence to anticoagulation therapy, NOAC 's are medicines with safe profile.

**KEY WORDS: NOAC, anticoagulation, thromboembolism, bleeding, antidote**

### 3. Uvod

Iako su antagonisti vitamina K već duže prisutni na tržištu, pojava novih oralnih antikoagulanasa povećala je opcije prilikom odabira adekvatne terapije.

Mehanizam djelovanja nove ere antikoagulanasa je inhibicija trombina (dabigatran) ili aktivnog faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban).

Antikoagulantna terapija široko se primjenjuje u kardiologiji, neurologiji, ortopediji i drugim granama medicine pa je stoga važno prepoznati situacije koje zahtijevaju primjenu lijekova iz ove skupine, educirati pacijente kako ispravno uzimati terapiju te znati intervenirati u slučaju predoziranja koje za posljedicu ima krvarenje, jednu od najznačajnijih nuspojava. Kao razmjerno česta indikacija propisivanja ove skupine lijekova je fibrilacija atrijska. To je najčešća aritmija koja uvelike utječe na morbiditet i mortalitet ljudi te pridonosi nastanku moždanog udara i tromboembolijskih bolesti. Glavni terapijski cilj je sprječavanje njihovog nastanka, a antikoagulantna terapija je učinkovita mjera koja smanjuje smrtnost i pobol.

Ovim preglednim radom daje se uvid u glavna stanja u kojima je indicirana upotreba NOAC-a, u farmakološke karakteristike svakog predstavnika, a opisana su i klinička istraživanja usporedbe djelotvornosti novih u odnosu na postojeće antikoagulanse.

Tromboza je patofiziološki mehanizam nastanka krvnog ugruška koji se može odvijati i u arterijama i u venama. Ukoliko se dio ugruška otkine i otplovi krvnom strujom, govorimo o emboliji. Najteža i životno opasna komplikacija venske tromboze je plućna embolija, a arterijske moždani udar i druge sustavne embolije, pa ovaj rad započinjem osvrtom na osnovne mehanizme hemostaze i zgrušavanja krvi.

## 4. Hemostaza i zgrušavanje krvi

Pojam hemostaza definira se kao proces zaustavljanja krvarenja. U krvi i tkivima postoje mnoge tvari koje izravno utječu na zgrušavanje. One koje pospješuju koagulaciju nazivamo prokoagulancije, dok je druge sprječavaju pa se stoga zovu antikoagulancije. Zgrušavanje ovisi o ravnoteži istih. U fiziološkom stanju prevladavaju antikoagulancije, pa se krv ne zgrušava dok protječe žilama.

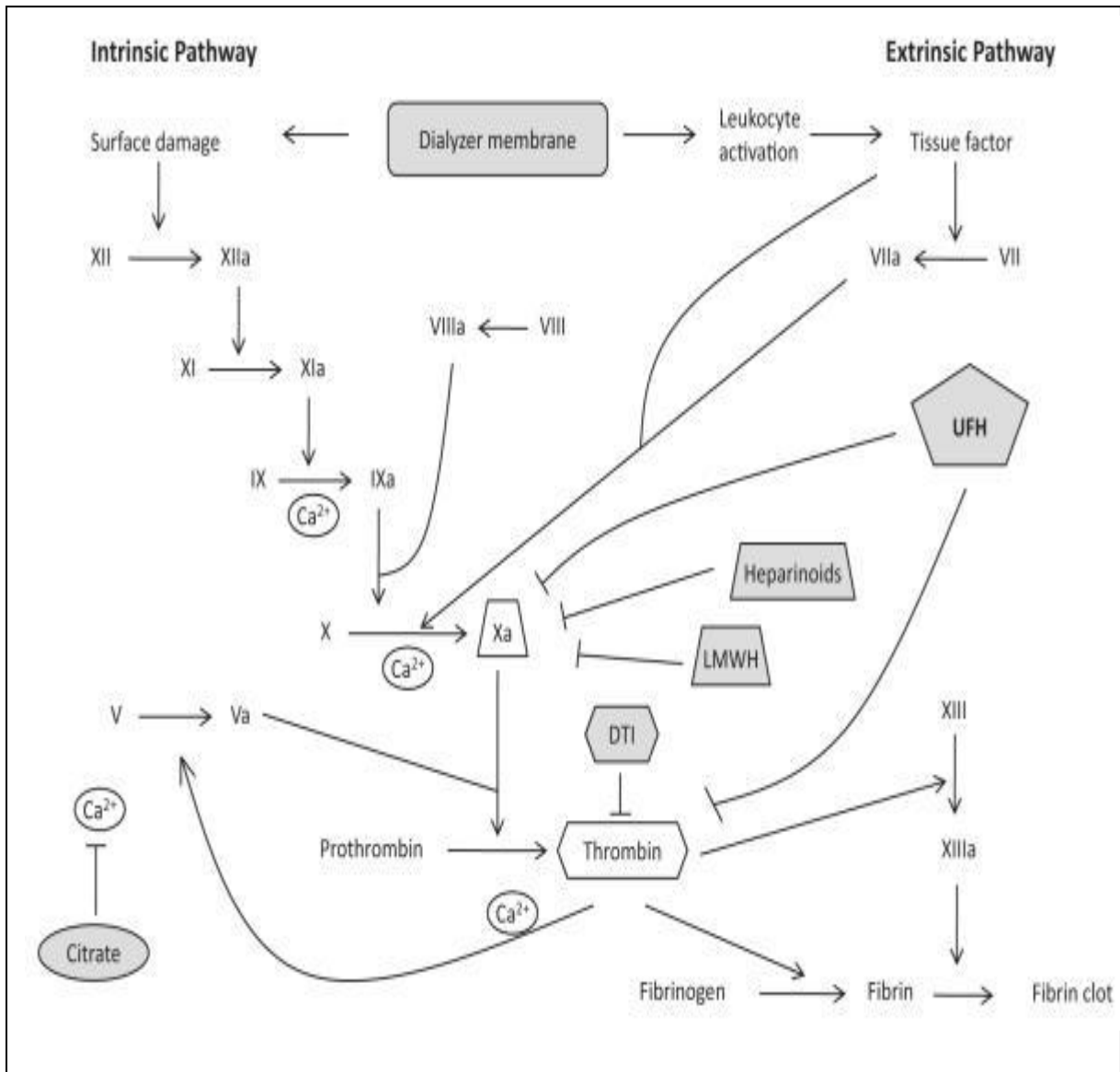
Sama se hemostaza odvija u nekoliko koraka. Kao prvotna reakcija na prekid žile dolazi do vazokonstrikcije koja je posredovana živčanim refleksima koje prenose bolne impulse, lokalnim miogenim spazmom glatkih mišićnih stanica u stijenci te djelovanjem lokalnih autakoidnih čimbenika, u prvom redu jakog konstriktora tromboksana A<sub>2</sub> kojeg otpuštaju trombociti. Zatim se u području razdora formira trombocitni čep, koji je u početku rahle strukture sačinjene od slijepljenih nabubrenih trombocita. Nekad je on sam po sebi dostatan da zaustavi krvarenje iz malih pukotina bez stvaranja krvnog ugruška. Zgrušavanje započinju aktivacijske tvari iz trombocita, žilne stijenke, krvne bjelančevine, a proces koagulacije se odvija kroz niz kaskadnih kemijskih reakcija u kojima sudjeluje preko 10 koagulacijskih faktora. S obzirom na način stvaranja aktivatora protrombina, razlikujemo vanjski i unutarnji put zgrušavanja. Vanjski nastaje kao posljedica oštećenja žilne stijenke ili tkiva koje dođe u dodir s krvlju. Oštećeno tkivo otpušta tkivni tromboplastin ili faktor III. Lipoproteinski dio tkivnog faktora spaja se s koagulacijskim faktorom VII koji se aktivira, a uz prisutnost kalcijevih iona, faktori III i VIIa djeluju enzimatski na faktor X ili Stuartov faktor, pa nastaje aktivirani faktor X. Faktor Xa spaja se s fosfolipidnim dijelom faktora III te s faktorom V i kalcijevim ionima pa nastaje aktivator protrombina, konačni kompleks u kojem faktor Xa ima proteaznu aktivnost i dovodi do razlaganja protrombina ili faktora II na trombin koji je aktivirani faktor II. Faktor Va ubrzava

proteaznu aktivnost faktora X. Drugi mehanizam zgrušavanja naziva se unutarnji i počinje u samoj žili prilikom kontakta krvi sa subendotelnim kolagenom. Tim kontaktom aktivira se faktor XII ili Hagemanov faktor i oslobađaju se trombocitni fosfolipidi. Aktivirani faktor XII djeluje enzimatski na faktor XI, te ga aktivira, a on posljedično aktivira faktor IX ili Christmasov faktor koji zajedno s aktiviranim faktorom VIII aktivira faktor X. Aktivirani faktor X zajedno s faktorom V stvara kompleks aktivatora protrombina, pa je korak nizvodno od aktiviranog faktora X istovjetan sa zadnjim dijelom vanjskog puta zgrušavanja. Stvoreni trombin djeluje enzimatski na fibrinogen ili faktor I na način da mu odcjepljuje 4 peptida pa nastaje fibrinski monomer koji se kroz 10 do 15 sekundi polimerizira s drugim molekulama u fibrinske niti. Shodno tome, ograničavajuća reakcija u koagulaciji je stvaranje aktivatora protrombina jer sve reakcije koje uslijede nakon toga, odvijaju se vrlo brzo. Zgrušavanje u oba puta počinje istodobno, ali vanjski put može biti eksplozivan, za razliku od unutarnjeg koji je mnogo sporiji.

Od intravaskularnih antikoagulancija važnu ulogu ima glatka endotelna stijenka čiji površinski sloj glikokaliksa odbija koagulacijske faktore te protein trombomodulin na endotelnoj membrani koji veže trombin. Trombomodulin-trombin kompleks aktivira protein C koji djeluje antikoagulacijski, inaktivirajući faktore V i VIII. Fibrinske niti imaju također antikoagulacijsko djelovanje jer se do 90% trombina veže za njih, a ostatak se trombina inaktivira kroz reakciju s antitrombinom III.

Bazofilni mastociti perikapilarnog veziva stvaraju heparin, čija je koncentracija u krvi mala. Heparin je negativno nabijena polisaharidna molekula koja vežući se za antitrombin III, 1000 puta povećava njegovu djelotvornost u uklanjanju faktora II i još nekih koagulancija kao što su faktor XII, XI, X i IX. Bazofilni mastociti osobito su brojni u perikapilarnom području pluća i jetre, što je i razumljivo jer sporom strujom

venske krvi u te organe dolaze embolusi ili plutajući ugrušci, a njihov daljnji rast sprječava fiziološki dovoljna količina heparina (1).



**Slika 1.** Koagulacijska kaskada, preuzeto iz reference 2 uz manje modifikacije

## **5. Venske tromboembolije**

Pod pojmom venske tromboembolije podrazumijevaju se dva stanja; duboka venska tromboza i plućna embolija (3).

DVT pogađa otprilike 1 u 1000 osoba, dok se PE javlja u 3 do 4 od 10 000 osoba (4).

Duboka venska tromboza često je asimptomatska i prethodi PE. Čak i kod pacijenata s očiglednom plućnom embolijom, u 80% slučajeva DVT ne prezentira se klinički.

Rane komplikacije VTE uključuju lokalnu propagaciju ugruška, embolizaciju koja u najgorem slučaju može biti fatalna i recidiv tromboembolizma unutar nekoliko mjeseci, dok su od kasnih najznačajnije posttrombotski sindrom i plućna hipertenzija (5). Antikoagulantno liječenje je nužno.

Važnost pravovremene intervencije najbolje se ogleda kroz randomizirano istraživanje koje su proveli Barritt i Jordan na pacijentima s dijagnosticiranom PE, a ono je pokazalo kako će 25 % pacijenata koji nisu dobili antikoagulantnu terapiju imati smrtonosni recidiv, dok će preostala četvrtina doživjeti recidiv koji neće rezultirati fatalno (6).

### **5.1. Duboka venska tromboza**

DVT najčešće zahvaća duboke vene nogu: površinsku femoralnu, poplitealnu ili stražnju tibijalnu venu i vene zdjelice, iako može zahvatiti i duboke vene ruku u 4 do 13 % slučajeva. Oko 50 % pacijenata razvije PE (7). U tromboembolijskim bolestima razlikujemo dvije vrste tromba; bijeli i crveni. Bijeli trombi nastaju u uvjetima brzog strujanja krvi i jakih sila trenja što je karakteristično za arterije. Posljedično mogu dovesti do ishemije i otkazivanja funkcije zahvaćenog organa.

Crveni ili venski trombi sadrže više fibrina i eritrocita. Simptomi koji upućuju na njihovo postojanje su bol i oteklina tkiva koje drenira zahvaćena vena, a najozbiljnija

komplikacija je PE koja može rezultirati smrću uslijed akutne desnostrane srčane dekompenzacije(8).

U patogenezi nastanka tromba važan je Virchowljev trijas: venska staza, ozljeda stijenke vena, hiperkoagulabilnost. Mlade žene imaju tri puta veći rizik nastanka VTE u odnosu na muškarce iste dobi. Povećani rizik se pripisuje korištenju oralnih kontraceptiva, terapiji estrogenima, pušenju, hereditarnim trombofilijama. U premenopauzi ključan utjecaj ima sklonost trombofiliji, dok nakon menopauze metabolički faktori postaju važniji. Estrogen ima dvojak učinak na krvne žile. Povoljan se ogleda u antiaterogenom i blagotvornom djelovanju na endotel preko molekule dušičnog oksida, dok je negativan učinak hiperkoagulabilnost. Zbog toga prije uvođenja supstitucijske hormonske terapije s ciljem inhibicije aterogeneze, treba odvagati potencijalnu štetnost uslijed povećane vjerojatnosti zgrušavanja krvi (9). Kao ostali čimbenici rizika navode se: debljina, trauma, imobilizacija, operativni zahvat unazad tri tjedna, srčano zatajenje, trudnoća i postpartalno doba, mutacija Leiden faktora V, manjak proteina C i S, antitrombina III, hiperhomocistinemija, antifosfolipidni sindrom, maligna bolest koja povećava rizik u starijoj populaciji i u oboljelih od tumora sazdanih od mucin sekretornog epitela (3,7). DVT povezana je i s Behcetovom bolesti (10), adenokarcinomom pankreasa (11), metastatskim karcinomom prostate i trombozom unutarnje jugularne vene, Trousseau sindrom (12), pemfigusom vulgarisom (13), limfomom u bolesnika s centralnim kateterom (14), Crohnovom bolesti i mogućom trombozom moždanih vena (15) te s nizom drugih patoloških stanja.

U praksi je bitno posumnjati na moguću DVT. Čimbenici koji govore u prilog DVT su : osjetljivost u području zahvaćenog uda, tjestasti edemi, oticanje cijele noge, razlika u opsegu potkoljenica veća od 3 centimetra mjerena 10 centimetara ispod tuberositasa

tibije, dilatirane kolateralne površinske vene, operativni zahvat unatrag 4 tjedna koji za posljedicu ima imobilizaciju dužu od 3 dana, imobilizacija iz nekih drugih razloga. Na temelju ukupnog zbroja evidentiranih čimbenika u kliničkom pregledu, pacijenti se klasificiraju u tri skupine: pacijenti koji vrlo vjerojatno boluju od DVT su oni koji imaju 3 i više boda tj. izraženih simptoma, pacijenti s mogućom DVT imaju 1-2 boda i na koncu pacijenti kod kojih nije izražen nijedan simptom imaju malu vjerojatnost DVT. Osjetljivost kliničkih parametara varira od 60 do 96 %, a specifičnost od 20 do 72 % (16). Zbog toga dijagnozu potvrđujemo ili odbacujemo dodatnim testiranjima.

U pacijenata s malo vjerojatnom dijagnozom DVT izvodi se ultrazvuk, ako je normalan u obzir dolaze druge dijagnoze, a abnormalan nalaz UZV zahtjeva terapiju. U takvih pacijenata možemo još izmjeriti i razinu D-dimera. Umjerena i visoka vjerojatnost DVT također zahtjeva UZV obradu, abnormalan nalaz sugerira uvođenje terapije, a kod onih s urednim UZV izmjerimo D-dimere. Ukoliko je njihova koncentracijama uredna, pacijenti se prate tri mjeseca, ako je povećana, naručuju se za tjedan dana ponovno na UZV i ovisno o krajnjem rezultatu uvodi se terapija ili se pacijenti prate (7).

Liječenje može biti invazivno, kirurško i farmakološko.

Invazivni pristup postavljanja filtra u donju šuplju venu provodi se u pacijenata kod kojih je antikoagulantna terapija kontraindicirana ili podliježu recidivima VTE unatoč adekvatnoj antikoagulaciji (5,7). Filtar se uvodi kroz kateteriziranu femoralnu ili unutarnju jugularnu venu i fiksira tik ispod renalnih vena. Ukoliko se filter začepi ugruškom ili dislocira to može izazvati bilateralnu vensku kongestiju udova, ishemiju donjeg dijela tijela, cijanozu, stanje poznato kao phlegmasia cerulea dolens, a također može doći do akutnog zatajenja bubrežne funkcije. U tom slučaju filter se iz donje šuplje vene uklanja. Kirurška intervencija u vidu trombektomije, fasciotomije



rijetko je potrebna, ali je obavezna kod phlegmasie dolens, ukoliko nije postignut odgovor na fibrinolitičku terapiju, a prijete gangrena. O farmakološkim metodama liječenja bit će riječi u daljnjem tekstu. Prevencija se sastoji u modifikaciji rizičnih čimbenika, sprječavanju imobilizacije, provođenju antikoagulantne terapije te intermitentne pneumatske kompresije potkoljenica pumpom kroz plastične čarape. Kompresija se može provoditi zajedno s medikamentnom terapijom, ali je treba izbjegavati u pretilih osoba te u imobiliziranih s okultnom DVT kod kojih može potaknuti plućnu emboliju (7).

## **5.2. Plućna embolija**

Plućna embolija je potencijalno po život opasno stanje koje nastaje uslijed okluzije jedne ili više ogranaka plućne arterije plutajućim trombom ili embolusom. Ishodište tromba može biti bilo gdje u tijelu, ali je najčešće u dubokim venama donjih ekstremiteta ili zdjelice. Embolizacija ima za posljedicu respiratorne kao i hemodinamske poremećaje. Ventilacijsko-pefuzijski nesrazmjer rezultira dispnejom, subjektivnim osjećajem nedostatka zraka što je ujedno i najčešći simptom 97%, a nije rijetka ni tahipneja 69,6%. Prethodni podaci vrijede općenito, ali brojčane vrijednosti odnose se i dobivene su prilikom šestogodišnjeg praćenja bolesnika s PE koji su liječeni u jedinicama intenzivne skrbi u jednoj od sveučilišnih hrvatskih bolnica (17). U tom istraživanju PE manifestirala se kao masivna u 38,2 %, submasivna u 13,9% i nemasivna u 47,9% slučajeva. Masivna PE očituje se kardiogenim šokom, dispnejom i cijanozom, a bez akutne koronarne bolesti. Sinkopa može biti još jedan simptom uz masivnu PE, a posljedica je nastale hipotenzije(3). Submasivnu PE prate simptomi dispneje, podražajnog kašlja, retrosternalne boli, tahikardija.

Pleuralna bol, kašalj, hemoptiza, febrilitet mogu upućivati na plućni infarkt, dok nepodnošenje napora u pacijenata s pozitivnom anamnezom recidivirajućih embolija sugerira na plućnu hipertenziju.

Smrtnost kod plućne embolije je visoka i konkretno u ovom istraživanju iznosila je 30,9%. Prilikom praćenja nije zapažena statistički značajna razlika u mortalitetu muškaraca i žena (17).

U fizikalnom pregledu uočljive su dilatirane vratne vene, dok se u laboratorijskim nalazima ABS-a opaža hipoksija, hipokapnija, metaboličkoj alkalozu, ali analiza plinova u krvi nije glavni dijagnostički kriterij PE.

Osim promjena u ABS prate se i povišene razine fibrinogena i D-dimera.

Visoke koncentracije troponina i moždanog natriuretskog peptida koreliraju s lošijim ishodom i većom smrtnošću.

Promjene u EKG-u su varijabilne, od potpuno urednog nalaza do tahikardije i klasičnog trijasa S1Q3T3 (3).

Radiološki nalaz srca i pluća obično je uredan (3), ali može ukazivati jednostranu elevaciju dijafragme, pojačanu prozračnost na zahvaćenoj strani i fokalnu redukciju vaskularnog crteža-Westermarkov znak, atelektazu i periferna zaobljena hiperdenzna područja-Hamptonov znak (7).

MSCT angiografija plućne cirkulacije postala je metoda izbora za potvrdu dijagnoze.

Prilikom dijagnosticiranja PE od koristi mogu biti i dodatne pretrage: ventilacijska i perfuzijska scintigrafija, ultrazvuk srca transtorakalnim i transezofagealnim pristupom.

U slučaju prvog navedenog pristupa može se detektirati desna ventrikularna hipokineza u masivne PE, dok je drugi pristup pogodan za vizualizaciju masivne centralne PE u pacijenata kod kojih se MSCT ne preporuča; a to su bubrežni

bolesnici i pacijenti alergični na kontraste. Angiografija plućne arterije rijetko se izvodi (3).

## 6. Fibrilacija atriya

Fibrilacija atriya jedna je od najčešćih aritmija. Zahvaća okvirno 1.5-2 % opće populacije s prosječnom dobi pacijenta između 75 i 85 godina.

Ova aritmija povezuje se sa značajno većim rizikom nastanka moždanog udara, čak i do pet puta te trostruko većom incidencijom srčanog zatajenja i povećanim mortalitetom u oboljelih.

Konvencionalna podjela fibrilacije atriya je u valvulnu i nevalvulnu.

Nevalvulna fibrilacija atriya (NVAFA) definira se u odsustvu reumatske bolesti zalisaka (pretežno mitralne stenoze) ili umjetnih valvula.

U detekciji bolesnika koji su pod rizikom za razvoj moždanog udara preferira se bodovna ljestvica CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>. Ime ove ljestvice akronim je na engleskom jeziku, sačinjen od svih stanja koja se uzimaju u obzir prilikom procjene vjerojatnosti nastanka moždanog udara, a to su: srčano zatajenje, hipertenzija, dob iznad 75 godina, šećerna bolest, preboljeli moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka, prethodna vaskularna bolest (infarkt miokarda, plak u aorti, periferna arterijska bolest), dob između 65 i 74 godine i ženski spol. U odnosu na stariji bodovni sustav CHADS<sub>2</sub>, ovaj sustav je bolji jer se lakše identificiraju nisko rizični pacijenti kao i pacijenti koji kasnije razviju moždani udar (MU) ili sustavnu tromboemboliju.

Za procjenu rizika od krvarenja u uporabi je HAS-BLED bodovni sustav. Ime ovog sustava također je akronim na engleskom jeziku sačinjen od početnih slova stanja koja se vrednuju pri predviđanju vjerojatnosti nastanka krvarenja: hipertenzija,

oštećena jetrena ili bubrežna funkcija (svako po 1 bod), moždani udar u anamnezi, prethodno krvarenje, nestabilne vrijednosti INR-a, dob iznad 65 godina, lijekovi ili alkohol (svako po 1 bod). Maksimalan broj bodova u obje ljestvice iznosi 9.

U bolesnika s HAS-BLED  $\geq 3$  potreban je oprez i redovito provjeravanje stanja, a nužno je i potruditi se korigirati potencijalno reverzibilne faktore rizika od krvarenja, kao što su: nekontrolirana hipertenzija, istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIDs), promjenjive vrijednosti INR, konzumiranje alkohola, itd.

Ako su HAS-BLED bodovi  $>$  CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> bodova i postoji dvojba oko uvođenja antikoagulantne terapije, treba se savjetovati sa kardiologom (18).

HAS – BLED bodovni sustav pokazao se boljim u predviđanju klinički relevantnih krvarenja, poglavito intrakranijalnog u odnosu na ranije ljestvice npr. ATRIA koje u tom slučaju nisu prediktivne (19).

Oralni antikoagulansi (OAC) uključuju nove oralne antikoagulanse (NOAC) i vitamin K antagoniste (VKA).

NOAC imaju prednost naspram VKA u većine pacijenata s NVAF.

Nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se jedan NOAC preferirao u odnosu na drugi, ali prilikom izbora lijeka treba uzeti u obzir karakteristike pacijenta, toleranciju i cijenu lijeka.

U pacijenata s fibrilacijom atrijske, u kojih nije moguće primjeniti oralnu antikoagulacijsku terapiju, u svrhu prevencije moždanog udara treba uvesti antitrombocitnu terapiju, te se s tim ciljem primjenjuje:

acetilsalicilna kiselina 75 – 100 mg u kombinaciji s 75 mg klopidogrela na dan ili manje efikasna monoterapija acetilsalicilnom kiselinom 75 – 325 mg dnevno (18).

**Tablica 1.** Bodovni sustavi za procjenu rizika moždanog udara i krvarenja

| <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub></b> |  | Bodovi | <b>HAS-BLED</b> |   | Bodovi  |
|--|--|--------|-----------------|---|---------|
| <b>C</b>   | Kongestivno srčano zatajenje/ disfunkcija LK       | 1      | <b>H</b>        | Hipertenzija  | 1       |
| <b>H</b>   | Hipertenzija                                       | 1      | <b>A</b>        | Oštećena jetrena ili bubrežna funkcija (svako po 1 bod) | 1 ili 2 |
| <b>A</b>   | Dob ≥ 75 godina                                    | 2      | <b>S</b>        | Moždani udar  | 1       |
| <b>D</b>   | Diabetes mellitus                                  | 1      | <b>B</b>        | Krvarenje   | 1       |
| <b>S</b>   | Moždani udar/ TIA/ tromboembolija                  | 2      | <b>L</b>        | Labilne vrijednosti INR-a                               | 1       |
| <b>V</b>   | Vaskularna bolest- prethodni IM, PAB, plak u aorti | 1      | <b>E</b>        | Starija dob (dob>65 godina)                             | 1       |
| <b>A</b>   | Dob 65 – 74 godine                                 | 1      | <b>D</b>        | Lijekovi ili alkohol (svako po 1 bod)                   | 1 ili 2 |
| <b>S<sub>c</sub></b>                                 | Ženski spol  | 1      |                 |   |         |
|  | <b>Maksimalan broj bodova</b>                      | 9      |                 | <b>Maksimalan broj bodova</b>                           | 9       |

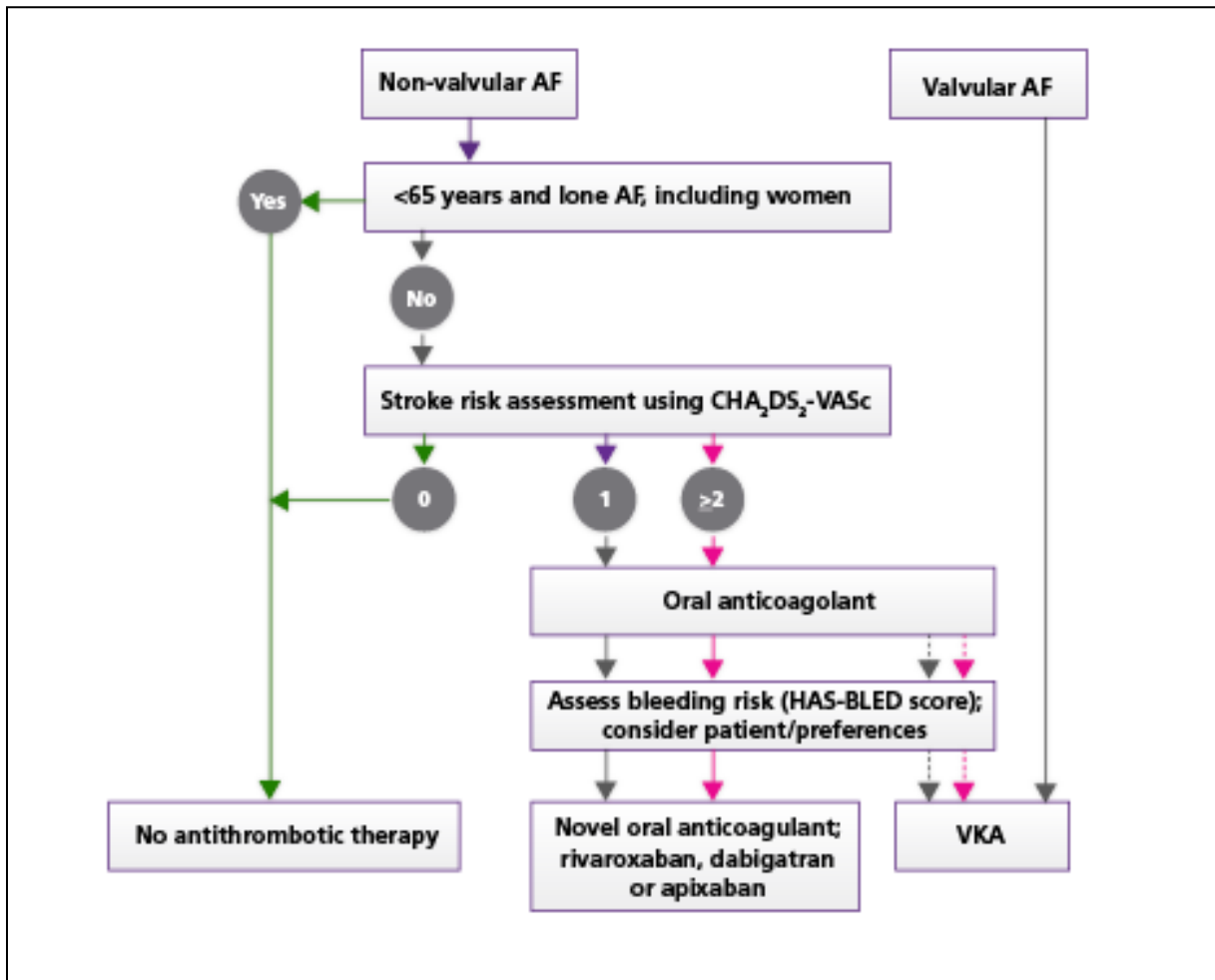
LK- lijeva klijetka; TIA- tranzitorna ishemijska ataka; IM- infarkt miokarda; PAB- periferna arterijska bolest; INR- internacionalni normalizirani omjer  
Izvor: preuzeto iz reference 19 uz manje modifikacije

Hipertenzija, kao rizični faktor u HAS-BLED sustavu određena je vrijednošću sistoličkog krvnog tlaka iznad 160 mmHg. Oštećena jetrena funkcija definira se kao kronična jetrena bolest (npr. ciroza jetre) ili biokemijskim pokazateljima smanjene jetrene funkcije ( bilirubin > 2x iznad gornje granice normale, zajedno s aspartat aminotransferazom/ alanin aminotransferazom/ alkalnom fosfatazom > 3x iznad gornje granice normale).

Oštećenje bubrežne funkcije podrazumijeva liječenje kroničnom dijalizom ili presađivanjem bubrega, odnosno vrijednosti serumskog kreatinina ≥ 200 μmol/L.

Pod pojmom krvarenja misli se na krvarenje u anamnezi ili predispozicija za krvarenje (anemija, hemoragijska dijateza).

Vrijednosti INR-a označavaju nestabilne, visoke vrijednosti INR-a ili nedovoljno vrijeme u terapijskim granicama < 60 %. Primjena lijekova/ alkohola odnosi se na istodobnu primjenu lijekova kao što su antitrombotični lijekovi, nesteroidni protuupalni lijekovi ili prekomjerno uživanje alkohola (20).



**Slika 2.** Odabir antikoagulansa za prevenciju moždanog udara u pacijenata s fibrilacijom atrijske  
Izvor: preuzeto iz reference 18 uz manje modifikacije

## 7. Novi oralni antikoagulansi

Novi oralni antikoagulansi dijele se prema mehanizmu djelovanja na dvije glavne skupine: a) izravne inhibitore trombina (DTI – direct trombin inhibitors) čiji je najpoznatiji predstavnik dabigatran i na b) „ksabane“ koji djeluju inhibirajući čimbenik Xa, a u tu skupinu ubrajamo rivaroksaban i apiksaban. Novi oralni antikoagulansi u usporedbi s varfarinom imaju predvidljivu farmakokinetiku, počinju brzo djelovati i imaju kratak poluvijek te ne zahtijevaju rutinsko laboratorijsko praćenje koagulacije što ih čini antikoagulansima poželjnih karakteristika (18).

### 7.1. Dabigatran

Dabigatran je pripadnik nove generacije antikoagulanasa čiji se mehanizam djelovanja temelji na direktnoj inhibiciji trombina ili koagulacijskog faktora IIa.

Dabigatran eteksilat je prolijek dabigatrana te se po uzimanju u tijelu konvertira u dabigatran (21).

Nakon peroralne primjene lijeka, oralna bioraspoloživost dabigatrana iznosi 6 %. U plazmi je lijek vezan za proteine plazme u rasponu između 34 – 35 %, a poluvijek eliminacije iznosi između 12 – 14 sati. Vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi (Tmax) je 3 h, dok bubrežni klirens iznosi 80 %. Intestinalna apsorpcija zavisi o pH i smanjena je u pacijenata koji uzimaju inhibitore protonske pumpe. Ne metabolizira se putem citokroma P450 (CYP) i ne utječe na CYP aktivnost (18).

Dabigatran se primjenjuje u sljedećim indikacijama:

- za sprječavanje DVT odraslih osoba nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena;

- za smanjenje rizika moždanog udara i sprječavanje nastanka sustavne tromboembolije u osoba s abnormalnim otkucajima srca (fibrilacija atrijska) te u onih koji su izloženi dodatnim čimbenicima rizika za moždani udar;
- za liječenje DVT i PE i za prevenciju recidiva tih stanja u odraslih

U slučaju bolesnika koji su podvrgnuti operaciji zamjene koljena, liječenje Pradaxom treba započeti dozom 110 mg unutar 1 – 4 sata od završetka kirurškog zahvata, a potom se nastavlja s 220 mg ( 2 x 110 mg) jednom na dan u trajanju od 10 dana. U pacijenata s ugrađenom endoprotezom kuka postupak je isti, ali je trajanje terapije duže i iznosi od 28 do 35 dana. Liječenje se u oba slučaja treba odgoditi ako bolesnici krvare na mjestu kirurškog zahvata. Ukoliko se s liječenjem nije počelo na dan zahvata, doziranje započinje s 220 mg ( 2 x 110 mg) jednom na dan.

Doza od 150 mg ( 2 x 75 mg) jedanput na dan primjenjuje se u osoba starijih od 75 godina, bolesnika s umjereno smanjenom bubrežnom funkcijom i pacijenata koji istovremeno uzimaju amiodaron, kvinidin ili verapamil.

Za potrebe prevencije moždanog udara u osoba s nevalvulnom fibrilacijom atrijska primjenjuje se dabigatran u dozi od 300 mg.

U bolesnika starijih od 80 godina, u onih koji istodobno uzimaju verapamil i u bolesnika s potencijalno većim rizikom krvarenja potrebno je prilagoditi tj. sniziti dozu. U takvim slučajevima preporučena doza iznosi 220 mg (2 x 110 mg).

Za liječenje i prevenciju DVT i PE dabigatran je indiciran u dozi od 150 mg dva puta dnevno, nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom od najmanje 5 dana.

Trajanje terapije mora se prilagoditi individualnim potrebama.

Kratko trajanje (najmanje 3 mjeseca) temelji se na prolaznim rizičnim čimbenicima: trauma, imobilizacija, nedavna operacija. Dulje trajanje je utemeljeno u slučaju trajnih čimbenika rizika ili u idiopatskoj DVT ili PE (21, 22).



Dabigatran se ne smije koristiti u bolesnika sa smanjenom bubrežnom i jetrenom funkcijom, koji trenutno krvare.

Dabigatran se ne smije primjenjivati ni u bolesnika koji istodobno uzimaju antimikotike (ketokonazol, itrakonazol), imunosupresive (ciklosporin, takrolimus), antiaritmik dronedaron i u onih koji uzimaju druge antikoagulanse ( varfarin, apiksaban, rivaroksaban). Nadzor je potreban i nad bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom koji dabigatran uzimaju paralelno s klaritromicinom (21,22).

Kako ovaj lijek djeluje na zgrušavanje krvi, najčešće nuspojave vezuju se s krvarenjem ili pojavom modrica. Nuspojave možemo klasificirati prema vjerojatnosti njihovog nastanka na česte, manje česte i rijetke (22). Česte se događaju u 1 do 10 slučajeva na 100 bolesnika i uključuju: krvarenje iz nosa, krvarenje u želudac ili crijeva, probavne tegobe, neuobičajeni nalazi jetrenih proba.

Manje česte se događaju s incidencijom 1-10 na 1000 bolesnika i podrazumijevaju hematoptou, hematuriju, trombocitopeniju, alergijsku reakciju itd.

U rijetke nuspojave klasificiramo osip na koži, krvarenje iz mjesta uvođenja katetera u venu, a one nastaju u 1-10 slučajeva na 10000 bolesnika (22).

Sažet prikaz nabrojanih nuspojava dan je u tablici 2.

| <b>Tablica 2.</b> Prikaz zabilježenih nuspojava pri terapiji dabigatranom, prilagođeno prema referenci 22   |  |  |
|---|--|--|
| <b>Česte</b><br><i>(1 – 10 na 100 bolesnika)</i>  | <b>Manje česte</b><br><i>(1 – 10 na 1000 bolesnika)</i>  | <b>Rijetke</b><br><i>(1 – 10 na 10000 bolesnika)</i>   |
| Krvarenje iz nosa<br>Krvarenje u želudac ili crijeva<br>Bolovi u trbuhu<br>Mučnina<br>Otežana probava<br>Neuobičajeni nalazi laboratorijskih testova jetrene funkcije | Iskašljavanje krvi ili krvavog sputuma<br>Krv u urinu<br>Sekrecija iz rane<br>Alergijska reakcija<br>Trombocitopenija<br>Svrbež<br>Problemi s gutanjem<br>Povraćanje | Krvarenje iz mjesta injekcije<br>Krvarenje iz mjesta uvođenja katetera u venu<br>Osip na koži u obliku tamnocrvenih, izdignutih kvrga koje svrbe |

Glavna studija koja je proučavala djelovanje dabigatrana u prevenciji moždanog udara bila je RE – LY studija. Radi se o randomiziranoj, prospektivnoj kliničkoj studiji na 18 111 pacijenata s nevalvulnom fibrilacijom atrijske. Studija je trajala 2 godine, a ispitanici su podijeljeni u 2 skupine. Prva skupina ispitanika primala je varfarin dok je druga uzimala dabigatran jačine 110 i 150 mg. Prosječna dob sudionika iznosila je 71,5 godina, a rizik prema CHADS<sub>2</sub> ljestvici bio je 2,1.

Primarno mjerilo efikasnosti temeljilo se na postotku bolesnika koji su imali moždani udar ili sistemsku emboliju.

Ispitivanje je pokazalo da je 1,5% bolesnika doživjelo moždani udar ili emboličke incidente (183 od 6 015) na terapiji dabigatranom u dozi od 110 mg te 1,1% (134 od 6 076 ) u onih koji su uzimali dabigatran u dozi od 150 mg u odnosu na 1,7% (202 od 6 022) u bolesnika tretiranih varfarinom.

Postotak većih krvarenja bio je manji u skupini pacijenata koji su uzimali dabigatran te je iznosio; 2,7 % u onih koji su uzimali dozu 110 mg i 3,1 % u bolesnika pod dozom 150 mg, što je u oba slučaja manje kada se uspoređi s varfarinom gdje je postotak krvarenja iznosio 3,4 %. Također, važno je za dodati da se dabigatran pokazao superiornijim u odnosu na varfarin u smanjenju ukupne smrtnosti, ali je paralelno zabilježen i veći porast infarkta miokarda s obje doze dabigatrana u usporedbi s varfarinom.

Meta-analiza 7 studija s preko 30 000 pacijenata, u kojima se ispitivao dabigatran, otkrila je signifikantan porast srčanog udara u iznosu 33%, ali ujedno i 11% redukciju ukupne smrtnosti prilikom uspoređivanja dabigatrana s varfarinom.

Gastrointestinalne smetnje i gastrointestinalna krvarenja češća su u pacijenata na dabigatran eteksilatu (1,1% u dozi 110 mg, 1,5% u dozi 150 mg), u usporedbi s varfarinom (1,0%) (18).

Završno, CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) je donio zaključak da koristi lijeka nadmašuju s njim vezane rizike (21).

## **7.2. Apiksaban**

Apiksaban također spada u skupinu novih antikoagulacijskih lijekova.

On je inhibitor faktora Xa koji je nužan za nastanak trombina, ključnog elementa u postupku koagulacije. Djelujući na faktor Xa, apiksaban smanjuje koncentraciju trombina u krvi, a time i rizik stvaranja ugrušaka (23).

Nakon primjene lijeka na usta, apsorpcija je brza uz maksimalnu koncentraciju 3 sata. Oralna bioraspodivnost je 50%. Oko 87% lijeka je vezano za albumine i ima poluvijek eliminacije između 9 – 14 sati. Lijek se izlučuje 25 % bubrezima, 75 % fekalno. Najveći dio lijeka metabolizira se pomoću enzima CYP3A4/5 (18).

Primjena apiksabana indicirana je:

- za prevenciju tromboembolijskih incidenata u bolesnika podvrgnutih operaciji zamjene kuka ili koljena;
- za liječenje i prevenciju recidiva DVT i PE;
- za prevenciju moždanog udara i sustavne embolije u pacijenata s fibrilacijom atrijske, a imaju jedan ili više rizičnih čimbenika

U bolesnika koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena, liječenje treba započeti 12 do 24 nakon operacije, u dozi 2,5 mg dva puta dnevno. U slučaju ugradnje endoproteze kuka terapija traje 32 – 38 dana, a nakon zamjene koljena 10 – 14 dana.

Za liječenje DVT i PE doza je veća i iznosi 10 mg dvaput dnevno kroz prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg dvaput dnevno tijekom najmanje 3 mjeseca.

U svrhu sprječavanja recidiva apiksaban se primjenjuje u dozi 2,5 mg dva puta dnevno.

U bolesnika s fibrilacijom atrijske komore koji su pod rizikom nastanka moždanog udara ili ugrušaka u drugim dijelovima tijela, apiksaban se uzima u dozi od 5 mg dvaput dnevno kroz duži period. U pacijenata koji imaju ovu aritmiju, a uz to su još i stariji od 80 godina, mršaviji od 60 kg ili su im vrijednosti kreatinina u serumu veće od 133  $\mu\text{mol/L}$ , uvodi se apiksaban u dozi 2,5 mg dvaput na dan (23).

Apiksaban se ne smije koristiti u pacijenata koji aktivno krvare s oštećenom jetrenom funkcijom što bi za posljedicu moglo dovesti do koagulacijskih poremećaja. Ovaj lijek se ne preporuča ni pacijentima s ulkusnom bolesti, kao ni onima koji su već pod nekom drugom antikoagulantnom terapijom (23).

Kada se apiksaban koristi u svrhu prevencije VTE kao najčešće nuspojave navode se: anemija, hemoragija, hematoma, mučnina.

Hematurija, krvarenje u rektumu, oku i zubnom mesu najčešće se viđa u pacijenata koji apiksaban konzumiraju kako bi spriječili nastanak moždanog udara ili sistavne embolije.

U pacijenata koji apiksaban koriste za liječenje i prevenciju recidiva DVT i PE, najčešće nuspojave su kontuzija, hematoma, epistaksa, krvarenje u crijevima, rektumu, zubnom mesu i hematurija (23).

ARISTOTLE studija naziv je za jedno od važnijih istraživanja djelotvornosti apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistavne embolije kod pacijenata s dijagnosticiranom fibrilacijom atrijske komore.

Studija je obuhvatila 18 201 bolesnika koje se pratilo kroz period 1,8 godina. Prosječna dob sudionika iznosila je 70 godina. Cilj ispitivanja bio je usporediti djelotvornost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sustavne embolije u odnosu na varfarin. Glavna mjera djelotvornosti definirana je brojem moždanih udara ili ugrušaka tijekom liječenja. Rezultati su pokazali kako je 1,3 % bolesnika koji su uzimali apiksaban doživjelo moždani udar u usporedbi s 1,6 % koji su uzimali varfarin. Pokazao se djelotvornijim od varfarina u prevenciji i ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara (18).

### **7.3. Rivaroksaban**

Rivaroksaban je novi oralni antikoagulans koji, kao i ranije navedeni „ksaban“ apiksaban, svoje djelovanje temelji na inhibiciji faktora Xa.

Nakon peroralne primjene, oralna bioraspoloživost kreće se između 60 – 80 % uz maksimalnu koncentraciju oko 3 sata. U krvi je većim dijelom vezan za albumine u rasponu od 92 – 95 %. Poluvijek eliminacije lijeka iznosi okvirno 5 – 13 sati. Bubrezi sudjeluju u trećini ekskrecije, izlučujući nepromijenjenu djelatnu tvar izravno u mokraću, dok se preostale dvije trećine lijeka metaboliziraju posredstvom jetre. U metaboličkoj razgradnji važni su enzimi citokroma P450 (CYP3A4 i CYP2J2).

Rivaroksaban u dozi od 15 i 20 mg mora se uzimati s hranom (17). Pri tome nema dijetnih ograničenja. Dozu ne treba prilagođavati s obzirom na dob, spol ili tjelesnu težinu. Početak djelovanja je brz, a rizik interakcija s drugim lijekovima je malen (24).

Primjena rivaroksabana indicirana je:

- za prevenciju moždanog udara ili sustavne embolije u bolesnika s fibrilacijom atrijske, a imaju jedan ili više rizičnih faktora;
- za liječenje i prevenciju recidiva DVT i PE;

- za prevenciju VTE u bolesnika s endoprotezom kuka ili koljena

Bolesnicima koji troše rivaroksaban s ciljem prevencije moždanog udara, sugerira se doza u iznosu od 20 mg jednom dnevno uz jelo.

U onih s oštećenom bubrežnom funkcijom preporučena doza je 15 mg jedanput na dan, također uz jelo. Trajanje terapije u oba slučaja je dugotrajno, ukoliko korist prevencije inzulta nadilazi rizik krvarenja.

U slučaju liječenja i prevencije recidiva DVT i PE rivaroksaban se uzima prva tri tjedna 2 x 15 mg, a nakon toga 1 x 20 mg. Doziranje 1 x 15 mg treba razmotriti ako za bolesnika rizik krvarenja premašuje rizik od recidiva DVT/PE. Trajanje terapije je individualno i ovisno o rizičnim čimbenicima.

U svrhu prevencije VTE u bolesnika podvrgnutih zahvatu zamjene kuka ili koljena, primjenjuje se doza od 10 mg jednom dnevno. Početnu dozu treba uzeti 6 – 10 sati nakon kirurškog zahvata, pod uvjetom da je postignuta hemostaza. Preporučeno trajanje terapije nakon ugradnje umjetnog kuka je 5 tjedana, a nakon ugradnje umjetnog koljena 2 tjedna (24).

Nije preporučljiva primjena rivaroksabana bolesnicima s klirensom kreatinina ispod 15ml/min, osobama s umjetnim srčanim zaliscima, bolesnicima koji istovremeno koriste snažne inhibitore CYP3A4 i P-gp-a (azolni antimikotici ili inhibitori reverzne proteaze), u bolesnika koji primaju snažne induktore CYP3A4, a zbog nedostatka kliničkih podataka ne preporučuje se ni njegova istodobna primjena s dronedaronom. Terapija rivaroksabanom kontraindicirana je: u slučaju klinički značajnog aktivnog krvarenja, bolestima jetre koje su vezane s koagulopatijom, a tu spadaju bolesnici s cirozom stadija B i C prema Child – Pugh, istodobnog liječenja s bilo kojim drugim antikoagulansom, u lezijama koje povećavaju rizik krvarenja kao što su nedavne

ulceracije probavnog sustava, nedavna ozljeda mozga ili kralježničke moždine, vaskularne aneurizme, itd (24).

Kao česte nuspojave prilikom uzimanja rivaroksabana izdvajaju se: hipotenzija, omaglica, mučnina, anemija, ekhimoza, epistaksa, hemoptiza, krvarenje i bolovi u gastrointestinalnom traktu, povišene transaminaze, bolovi u ekstremitetima, periferni edem, proljev, povraćanje, osip, svrbež, itd. (24).

Kako bi se ispitala efikasnost rivaroksabana u prevenciji moždanog udara provedeno je kliničko istraživanje. Riječ je o dvostruko slijepoj, kontroliranoj kliničkoj studiji naziva ROCKET-AF. Istraživanje je provedeno na 14 264 pacijenta s fibrilacijom atrijske, koji su bili pod rizikom razvoja moždanog udara. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine.

Jedna skupina ispitanika primala je varfarin prilagođene doze (INR 2 – 3), a druga rivaroksaban od 20 mg. Rezultati studije su pokazali da je rivaroksaban jednakovrijedan varfarinu u prevenciji moždanog udara ili sustavne embolije (HR 0,88; 95% CI 0,75 – 1,03;  $p < 0,001$  za neinferiornost). Stopa velikog krvarenja je isto bila podjednaka (HR 1,04; 95% CI 0,90 – 1,20;  $p=0,58$  za superiornost) (18).

#### **7.4. Interakcije NOAC-a i drugih lijekova**

Prilikom proskripcije ovih lijekova, liječnici bi trebali razmotriti postojeće komorbiditete svojih pacijenata te uzeti u obzir farmakokinetičke osobine drugih lijekova koji se istodobno uzimaju s NOAC-ima. Svi NOAC-i ulaze u važnu interakciju s P – glikoproteinskim (P-gp) transporterom u crijevima preko koje se odvija značajna resekrecija. Zbog toga, istodobna primjena s P – gp inhibitorima ( verapamil, dronedaron, kvinidin) može rezultirati povećanim plazmatskim koncentracijama NOAC-a. Citokrom P450 (CYP3A4) enzim važan je u metaboličkoj razgradnji rivaroksabana i apiksabana. Zbog toga induktori ili inhibitori ovog enzima utječu na

koncentraciju NOAC-a u plazmi. Rivaroksaban se treba uzimati s hranom jer se na taj način povećava oralna bioraspoloživost na gotovo 100 %. Istodobna primjena blokatora H<sub>2</sub> receptora ili inhibitora protonske pumpe, blago smanjuje bioraspoloživost dabigatrana, no ta interakcija nema utjecaja na kliničku djelotvornost dabigatrana. Dronedaron (CYP3A4 i p – gp inhibitor) povećava razinu dabigatrana za 70 - 100% pa se istodobna primjena ne preporučuje. U slučaju uzimanja dabigatrana s verapamilom (CYP3A4 i p – gp inhibitor), koncentracija dabigatrana može biti uvećana u rasponu 12 – 180 % pa se savjetuje prilagodba tj. redukcija doze sa 150 na 110 mg. Antibiotici eritromicin i klaritromicin povećavaju razinu edoksabana za 90% pa je potrebno u pola smanjiti dozu edoksabana prilikom istodobne primjene. Ritonavir, inhibitor HIV proteaze ujedno inhibira i CYP3A4 enzim pa dovodi do velikog povećanja koncentracije apiksabana, a razinu rivaroksabana povisuje i do 153 %. Stoga se istodobna primjena kombinacije ovih lijekova ne preporučuje. Također, nije opravdana istovremena terapija NOAC-ima i fungostaticima: ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom. Oni, kao inhibitori CYP enzima, povećavaju koncentraciju dabigatrana za 140 – 150 %, apiksabana za 100%, rivaroksabana do 160 %.

U bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, takrolimus i ciklosporin natječu se s NOAC-ima za P –gp transporter pa je potreban oprez jer ni u ovoj kombinaciji nema mjesta za istodobno uzimanje imunosupresiva i dabigatrana.

Rifampicin kao i fenitoin, fenobarbital, karbamazepin te gospina trava spadaju u induktore CYP3A4/ CYP2 enzima i p – glikoproteina pa se prilikom istodobne primjene s NOAC-ima smanjuje njihova koncentracija redom: dabigatrana za 66%, apiksabana za 54%, rivaroksabana za 50%.



Stoga pacijenti koji su na terapiji NOAC-ima ne bi trebali konkomitantno uzimati prethodno navedene lijekove za koje se zna da pojačavaju metabolizam NOAC-a. Osim farmakokinetičkih interakcija, poznate su i farmakodinamičke interakcije NOAC-a s drugim antikoagulansima, antiagregacijskim lijekovima, nesteroidnim antireumaticima gdje njihova paralelna primjena povećava rizik krvarenja. Poznata je činjenica da je vjerojatnost nastanka krvarenja prilikom istovremene primjene NOAC-a s antiagregansima vrlo visoka i iznosi približno 60%. Trojna terapija; NOAC i dva antitrombocitna lijeka (npr. aspirin i klopidogrel) treba trajati što kraće. Stoga, prije uvođenja kombinirane terapije treba pažljivo razmotriti i odvagati korist primjene u donosu na rizik (25).

#### **7.5. Zbrinjavanje krvarenja uzrokovanih upotrebom NOAC-a**

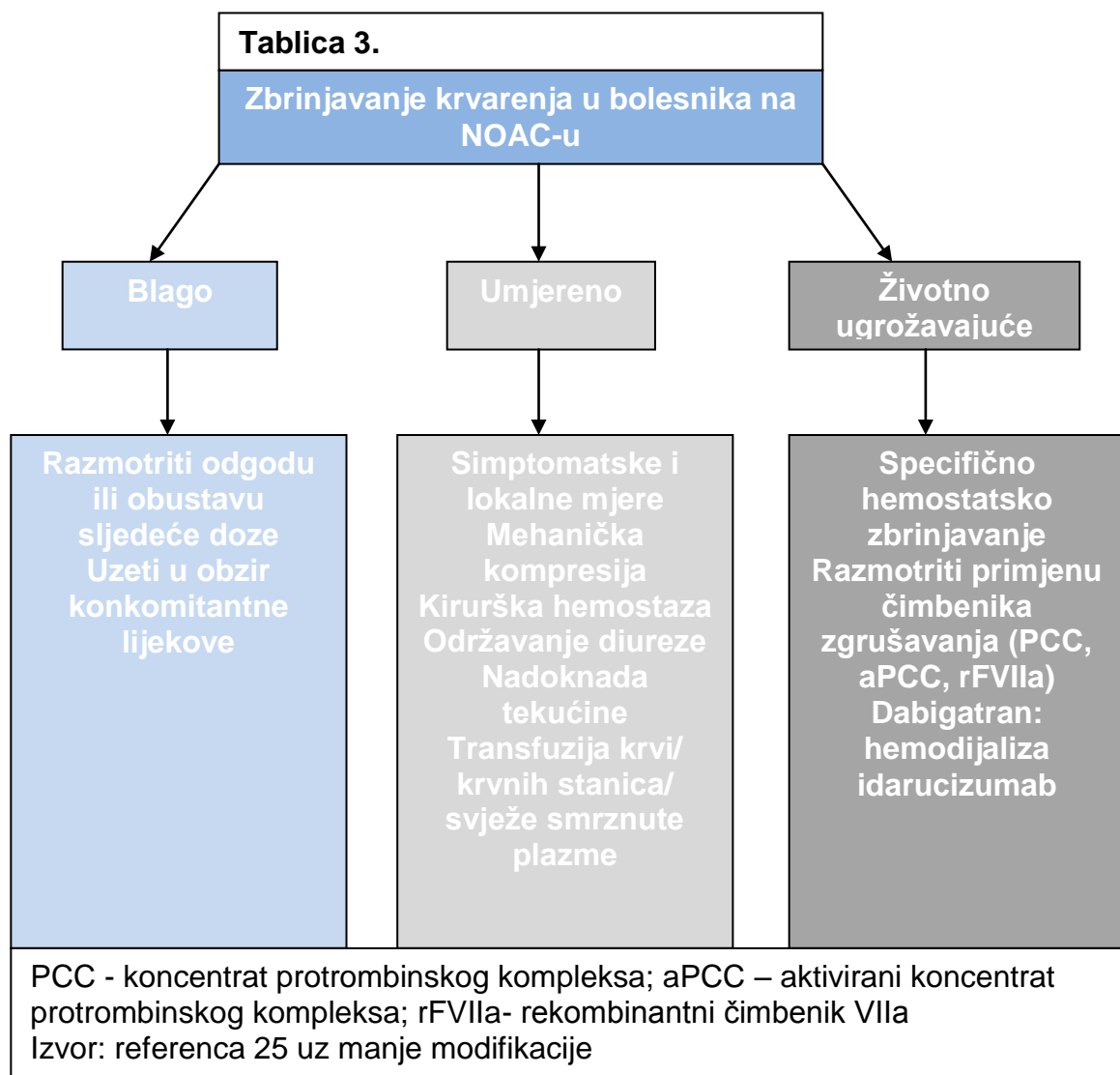
Zajedničko svim novim oralnim antikoagulansima je da ne postoji specifično, brzo tj. rutinsko određivanje njihove antikoagulacijske djelotvornosti. Hemoclot test u kojem se određuje aPTT razrijeđenog trombina može se primijeniti u slučaju hitnih stanja vezanih za korištenje dabigatrana. Testovi koji mjere anti – faktor X aktivnost ne provode se u svakodnevnoj primjeni. Treća faza kliničkih studija NOAC-a pokazala je da su krvarenja prilikom uporabe NOAC-a blaža, pogotovo se to odnosi na intrakranijalna i druga životno ugrožavajuća krvarenja pa se primjena NOAC-a preferira u odnosu na VKA.

Specifični antidot prilikom predoziranja dabigatranom je idarucizumab, humano monoklonalno protutijelo koje specifično veže dabigatran. Studije na zdravim volonterima, pokazale su da je učinak idarucizumaba trenutni, nastupa za nekoliko minuta i kompletno poništava antikoagulantni učinak dabigatrana, a bez povećanja razine prokoagulantnih biomarkera. Također, 24 sata nakon primjene idarucizumaba, dopušta se ponovno uvođenje dabigatrana.

Još se uvijek istražuju i razvijaju slične molekule koje bi poništavale aktivnost inhibitora faktora Xa, kao što je andexanet alfa, rekombinirani humani analog faktora Xa koji se natječe s aktiviranim faktorom X za inhibitore faktora Xa i aripazine, mala sintetička molekula koja ima općenitije antagonističko djelovanje (25).

U slučaju krvarenja, intervencija i zbrinjavanje ovise o opsegu krvarenja, kao što je i prikazano u tablici 3.

Kod blagog krvarenja dovoljno je razmotriti odgodu sljedeće doze, kod umjerenog primjenjuju se simptomatske i lokalne mjere hemostaze, a ako je bolesnikov život doveden u opasnost uslijed masivnijeg krvarenja nužno je specifično zbrinjavanje.



Po završetku poduzete mjere očekuje se obnova hemostaze unutar 12 – 24 sata od zadnje uzete doze NOAC-a, uzimajući u obzir činjenicu da je za većinu NOAC-a poluvijek eliminacije oko 12 sati. U pacijenata koji su na dabigatranu vremenski okvir eliminacije lijeka ovisi o bubrežnoj funkciji, stoga je nužno osigurati adekvatnu diurezu u slučaju krvarenja pri uzimanju dabigatrana.

U vitalno ugrožavajućim situacijama uslijed krvarenja, treba se razmotriti uvođenje PCC-a ili aPCC-a (Feiba).

Važno je znati, ukoliko se odlučimo za intervenciju primjenom svježe smrznute plazme da će doći do povećanja volumena plazme u pacijenata koji su kandidati za transfuziju, a antikoagulacijski učinak se neće poništiti (25).

#### **7.6. Procjena bubrežne funkcije**

Svi se NOAC-i djelomično izlučuju putem bubrega pa se stoga preporučuje prije njihovog uvođenja procijeniti bubrežnu funkciju i tim putem utvrditi klirens ovih lijekova iz tijela. Klirens kreatinina najbolje se utvrđuje Cockcroft – Gaultovom metodom:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{dob [godine]} \times \text{težina [kg]} \times 0,85 \text{ za žene})}{\text{kreatinin u serumu [ } \mu\text{mol/l]}}$$

Češće praćenje bubrežne funkcije zahtjeva se u starijih pacijenata te ostalih kod kojih komorbiditeti mogu utjecati na bubrežnu funkciju. U bolesnika čiji je klirens kreatinina (CrCl) < 15 ml/ min kao i kod onih koji su na hemodijalizi NOAC-i bi se trebali izbjegavati.

Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije jedanput godišnje u pacijenta čiji CrCl ≥ 60 ml/ min, svakih 6 mjeseci kod CrCl 30 – 60 ml/ min te svaka 3 mjeseca ako je CrCl 15 – 30 ml/ min (25).

U pacijenata na hemodijalizi, kao najčešće antikoagulantno sredstvo koristi se nefrakcionirani heparin (UFH). Režim doziranja baziran je na protokolima koji uključuju težinu. Nefrakcionirani heparin siguran je i ekonomičan izbor antikoagulacije u pacijenata na dugoročnoj hemodijalizi (2).

### **7.7. Preoperativno ukidanje i postoperativno ponovno uvođenje NOAC-a**

Kirurške intervencije i invazivne procedure koje sa sobom podrazumijevaju rizik od krvarenja traže privremenu obustavu terapije NOAC-ima.

Intervencije koje ne nose klinički značajan rizik krvarenja (neki dentalni zahvati, operacije katarakte ili glaukoma, ablacijski zahvati, implantacija elektrostimulatora srca) mogu se uraditi pri minimalnim koncentracijama NOAC-a.

Adekvatno vrijeme za izvođenje operativnog zahvata ovisi o procijenjenom riziku krvarenja koji može biti visok ili nizak i bubrežnoj funkciji izraženoj kroz CrCl.

Za većinu niskorizičnih zahvata, kod kojih je moguća lokalna hemostaza, preporuka je da se izvedu 12 ili 24 sata od zadnje primljene doze NOAC-a.

**Tablica 4.** Preoperativno ukidanje NOAC-a  
Izvor: referenca 25 uz manje modifikacije

|                  | <b>Dabigatran</b>  |                | <b>Rivaroksaban</b> |             | <b>Apiksaban</b> |             |
|------------------|--|----------------|---------------------|-------------|------------------|-------------|
|                  | Ako nema značajnog rizika krvarenja i/ili je adekvatna lokalna hemostaza moguća: izvesti zahvat pri minimalnim koncentracijama lijeka (tj. $\geq 12$ h ili 24 h nakon zadnjeg uzimanja lijeka) |                |                     |             |                  |             |
| Rizik            | Nizak rizik  | Visok rizik    | Nizak rizik         | Visok rizik | Nizak rizik      | Visok rizik |
| CrCl             |  |                |                     |             |                  |             |
| $\geq 80$ ml/min | $\geq 24$ h  | $\geq 48$ h    | $\geq 24$ h         | $\geq 48$ h | $\geq 24$ h      | $\geq 48$ h |
| 50 – 80 ml/min   | $\geq 36$ h  | $\geq 72$ h    | $\geq 24$ h         | $\geq 48$ h | $\geq 24$ h      | $\geq 48$ h |
| 30 – 50 ml/min   | $\geq 48$ h  | $\geq 96$ h    | $\geq 24$ h         | $\geq 48$ h | $\geq 24$ h      | $\geq 48$ h |
| 15 – 30 ml/min   | Nije indiciran   | Nije indiciran | $\geq 36$ h         | $\geq 48$ h | $\geq 36$ h      | $\geq 48$ h |
| $< 15$ ml/min    | Nije indiciran za primjenu   |                |                     |             |                  |             |

Kod zahvata gdje je uspostavljena trenutna i potpuna hemostaza s primjenom NOAC-a može se početi 6 – 8 sati nakon intervencije. Za zahvate koji za posljedicu imaju imobilizaciju, smatra se prikladnim započeti vensku tromboprolaksu nisko molekularnim heparinom (LMWH) enoksaparinom 6 – 8 sati nakon operacije, ukoliko je uspostavljena adekvatna hemostaza. Puna terapijska antikoagulacija, ponovnim započinjanjem primjene NOAC-a, odgađa se 48 – 72 sata nakon invazivnog zahvata. Maksimalni antikoagulacijski učinak NOAC-a postiže se unutar 2 sata od peroralne primjene (25).

## **7.8. Prevođenje bolesnika s jednog antikoagulansa na drugi**

U bolesnika koji se prevode s varfarina na NOAC, preporuča se prekinuti terapiju varfarinom te pričekati da vrijednosti INR-a budu u rasponu 2,0 – 2,5 i onda uvesti NOAC.

U slučaju prevođenja bolesnika s parenteralne terapije nefrakcioniranim heparinom na NOAC, NOAC-e treba uvesti 0 – 2 sata prije sljedeće planirane doze parenteralnog lijeka.

Ako bolesniku koji je na NOAC-u želimo ordinirati VKA preporučljivo je postupiti po idućem planu. Zbog sporog početka djelovanja VKA, može proći 5 -10 dana do uspostavljanja terapijskog INR-a, stoga se savjetuje konkomitantna primjena NOAC-a i VKA do postizanja ciljnog INR-a (2 – 3) u tri uzastopna mjerenja.

Kod bolesnika na peroralnoj antikoagulacijskoj terapiji, parenteralni antikoagulans (UFH ili LMWH) može se uvesti prilikom sljedeće planirane doze NOAC-a.

Prevođenje s jednog na drugi NOAC, može započeti po idućoj planiranoj dozi, osim u slučaju kada se očekuju povećane terapijske koncentracije kao kod bubrežnih bolesnika. Tada interval treba produljiti.

U slučaju prevođenja s antiagregacijske terapije (aspirin, klopidogrel) na NOAC, NOAC-i se uvode netom po prekidu terapije antiagregansima.

## 7.8. Što ako bolesnik propusti dozu?

**Tablica 5.** Mjere postupanja s pacijentom koji je propustio dozu NOAC-a  
Izvor: referenca 21, 23, 24 uz manje modifikacije

| <b>Rivaroksaban</b>  | <b>Dabigatran</b>   | <b>Apiksaban</b>   |
|--|---|--|
| <p>Ako bolesnik propusti dozu, mora što prije uzeti rivaroksaban, a potom od idućeg dana nastaviti uzimati lijek jedanput na dan kao što mu je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadilo propušteno.</p> <p>Liječenje DVT/PE: Ako se propusti doza u razdoblju uzimanja lijeka dvaput dnevno u dozi 15 mg od 1. do 21. dana, bolesnik mora uzeti rivaroksaban odmah kako bi osigurao unos od 30 mg rivaroksabana u tom danu. U tom slučaju mogu se odjednom uzeti dvije tablete od 15 mg. Sljedeći dan bolesnik mora uzimati terapiju po preporuci, 15 mg dvaput dnevno.</p> | <p>Zaboravljena doza dabigatrana može se uzeti do 6 sati prije sljedeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Nakon 6 sati prije iduće doze, propuštena doza se preskače. Ne smije se uzeti dvostruka doza da se nadoknadi propuštena pojedinačna doza.</p> <p>Prevenција VTE u ortopediji: Preporučuje se nastaviti s preostalim dnevnim dozama dabigatrana u isto vrijeme sljedećeg dana. Ne smije se uzeti dvostruka doza da se nadoknadi pojedinačna propuštena doza.</p> | <p>Ako bolesnik propusti dozu, mora što prije uzeti apiksaban i nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.</p> |

Ono što je vidljivo je da u slučaju zaboravljene doze u većini slučajeva nije opravdana primjena dvostruke doze kako bi se nadoknadilo propušteno. Cilj je što prije uspostaviti adekvatan režim doziranja.

## 8. Ostali antikoagulansi i fibrinolitici

Idealno antikoagulacijsko sredstvo preveniralo bi nastanak patološke tromboze i pritom ograničilo krvarenje. Međutim, trenutačno ne postoji takav lijek.

Svi antikoagulansi i fibrinolitici povećavaju u određenoj mjeri sklonost krvarenju, što ujedno i predstavlja glavni sigurnosni problem u njihovom korištenju (8).

### 8.1. Heparin

Nefrakcionirani heparin (UFH; unfractionated heparin), niskomolekularni heparin (LMWH; low-molecular-weight heparin) i sintetski pentasaharid fondaparinuks vežu se za antitrombin III (AT III) i time povećavaju njegovu katalitičku aktivnost i do 1000 puta. Fondaparinuks i LMWH vezani na AT III selektivnije razgrađuju faktor  $X_a$ , dok kombinacija UFH i AT III povećava razgradnju i faktora  $X_a$  i trombina. Ovi lijekovi nazivaju se i neizravni inhibitori trombina jer učinak ostvaruju putem molekule AT III. Molekularna masa UFH u rasponu je 5 000 do 30 000. LMWH (enoksaparin, dalteparin i tinzaparin) u odnosu na UFH pokazuju podjednaku djelotvornost, ali bolju bioraspodivnost nakon supkutane injekcije uz manje čestu primjenu (jednom ili dvaput na dan). Komercijalni pripravci heparina dobivaju se ekstrakcijom iz sluznice svinjskog crijeva ili pluća goveda. U pacijenata koji su pod terapijom UFH treba određivati aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT). Koncentracije UFH u krvi mogu se odrediti titracijom protamina (0,2 - 0,4 jedinica/mL) ili mjerenjem aktivnosti inhibicije faktora  $X_a$  (0,3 – 0,7 jedinica/ mL). Koncentracije LMWH ne mjere se rutinski osim u bubrežnih bolesnika, pretilih i u trudnoći. Upravo zbog toga što primjena LMWH ne zahtjeva stalan nadzor koncentracija.

Povoljnije farmakokinetičke osobine, jednaka djelotvornost, jednostavnija primjena, manje nuspojave daje prednost LMWH u odnosu na UFH te se oni danas češće primjenjuju. Prije započinjanja bilo koje antikoagulantne terapije uputno je provjeriti



stanje hemostatskog sustava na temelju povijesti krvarenja ili trombotskih incidenata i mjerenja aPTT. Ako se heparin rabi intermitentno, aPTT treba mjeriti svakih 6 sati od zadnje doze i održavati ga u rasponu 2 – 2,5 puta većim od bazalnih vrijednosti (60 – 80 sekundi). Heparin se nikada ne primjenjuje intramuskularno zbog opasnosti nastanka hematoma na mjestu injekcije. Putem infuzijske pumpe postiže se kontinuirana intravenska primjena. Liječenje tromboembolijske bolesti započinje bolusom od 80 – 100 jedinica/ kg nakon čega slijedi infuzija 15 – 22 jedinice/ kg/ sat. Supkutanom injekcijom 5.000 jedinica svakih 8 – 12 sati postiže se niskodозна profilaksa.

LMWH enoksaparin primjenjuje se kao profilaksa tromboembolijskih događaja u dozama 30 mg supkutano 2 x dan nakon operacije kuka ili koljena, 40 mg supkutano jednom na dan nakon abdominalne operacije. Terapijska doza enoksaparina za tromboemboliju iznosi 1 mg/ kg supkutano svakih 12 sati ili 1,5 mg/ kg tj. 5 000 internacionalnih jedinica (i.j.) jednom na dan (7,8).

Terapija heparinom obično traje 5 – 7 dana, osim ako je u pitanju masivna plućna embolija ili težak oblik ileofemoralne tromboze kad ga treba davati kroz 10 dana (26). U slučaju hitne elektrokardioverzije ( npr. hipotenzija, sinkopa, stenokardija), prethodno se mora dati standardni heparin u dozi od 5 000 i.j. intravenskim bolusom (26).

U profilaksi tromboembolijskih događaja u trudnica s umjetnim zaliscima srca preporuča se u prvom tromjesečju koristiti LMWH, do 35 tjedna davati varfarin, a onda do planiranog poroda ponovno uvesti heparin. Po porodu, okvirno 4 – 8 sati postpartalno ponovno se uvodi varfarin. Neki su skloniji primjeni LMWH tijekom cijele trudnoće (26).

U više kliničkih studija dokazan je povoljan učinak heparina na smanjenje smrtnosti, refraktorne angine, infarkta miokarda u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris za oko 30 % u odnosu na placebo. Djelotvorniji je u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom gdje u bolesnika s nestabilnom anginom smanjuje relativni rizik smrtnog ishoda i infarkta miokarda za oko 33 % u razdoblju od 2 – 12 tjedana. Liječenje počinje bolusom od 5 000 jedinica, a nastavlja se infuzijom od 1 000 jedinica/ sat uz korekciju brzine infundiranja prema nalazu aPTT koje mora biti produženo 1,5 - 2,5 puta. Provjerava se svakih 6 sati do postizanja ciljne vrijednosti, zatim svakih 12 – 24 sata.

U pacijenata sa NSTEMI (infarkt miokarda bez ST elevacije) koriste se LMWH (enoksaparin, dalteparin) koji su pokazali bolju ili podjednaku učinkovitost kao i UFH. Kroz dvije studije, pokazalo se kako primjena enoksaparina u dozi 1 mg/ kg svakih 12 sati, potkožno smanjuje smrtnost, povratnu anginu i infarkt miokarda za 20 % u odnosu na UFH, a povoljan učinak se održava i do godinu dana.

Iako je klinička korist, nakon unutarbolničke primjene LMWH koja obično traje 5 – 7 dana, održana i do godinu dana nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS), nije uočena dobrobit njihove uporabe nakon otpusta iz bolnice, dok je rizik krvarenja bio veći.

U pacijenata kod kojih je perkutana koronarna intervencija (PCI) odgođena, produžena potkožna terapija LMWH pokazala se korisnom jer je u tom razdoblju velika vjerojatnost povratnih koronarnih događaja.

U bolesnika sa STEMI (infarkt miokarda uz ST elevaciju) koji se liječe fibrinolitikima (alteplaza, reteplaza, tenekteplaza, streptokinaza) daje se i standardni heparin 4 000 jedinica u bolusu plus kontinuirana infuzija 12 jed/ kg/ sat, uz održavanje aPTT 1,5 – 2,5 puta dužim od kontrolnog.

U ovoj indikaciji (STEMI) LMWH su učinkovitiji od UFH. Preporuča se dati enoksaparin intravenskim bolusom 30 mg, a onda nastaviti 1 mg/ kg supkutano dvaput na dan tijekom osam dana.

Kod visokorizičnih za tromboembolijske bolesti (prednji prošireni infarkt, aneurizma i tromb lijeve klijetke, fibrilacija atrija, prethodne tromboembolije) uz heparin započinje se i liječenje varfarinom koje traje doživotno, osim ako je u pitanju izolirani tromb lijeve klijetke kada se daje varfarin kroz tri mjeseca.

U smanjivanju kardiovaskularnih događaja u pacijenata s nestabilnom anginom pectoris i STEMI, djelotvoran se pokazao i fondaparinuks u dozi 2,5 mg jednokratno kroz osam dana, uz manji rizik od krvarenja u usporedbi s heparinom.

Pacijente na trajnoj antikoagulacijskoj terapiji treba preoperativno pripremiti, podešavanjem jačine antikoagulacije koja ovisi o riziku bolesnika i vrsti zahvata.

Kod većih operacija kao što su neurokirurške, punkcije arterija, biopsije bez mogućnosti kompresije, varfarin se izostavlja minimalno pet dana da se dosegne vrijednost INR-a 1,5 ili manje, a tri dana pred operaciju treba početi davati LMWH.

Zadnja doza LMWH je 24 sata prije operacije. Odmah po završetku operacije možemo dati varfarin, a heparin uvodimo od prvog do trećeg dana nakon zahvata i dajemo do postizanja terapijskog INR-a, nakon čega ga ukidamo.

U slučaju hitnih operacija, bolesnicima na antikoagulacijskom liječenju treba dati infuziju plazme ili protrombinskog kompleksa, a mogu se ordinirati i male doze vitamina K per os ili intravenski (26).

Kontraindikacije za heparin uključuju: heparinom induciranu trombocitopeniju (HIT), preosjetljivost, hemofiliju, trombocitopeniju, purpuru, tešku hipertenziju, intrakranijalno krvarenje, infektivni endokarditis, gastrointestinalne ulceracije, solidne tumore, uznapredovalu bolest bubrega ili jetre.

Glavi neželjeni učinak heparina je krvarenje, a njemu su posebno podložni stariji, žene i bubrežni bolesnici. Moguće su još alergije i reverzibilne alopecije. Kod dugotrajne primjene opažene su spontane frakture uslijed osteoporoze te manjak mineralokortikoida. U 1 – 4 % bolesnika liječenih UFH uočeno je stanje povećane sklonosti zgrušavanju krvi; heparinom inducirana trombocitopenija (HIT). To je stanje češće u prvih tjedan dana od operacije, u pacijenata koji primaju UFH govedeg podrijetla. Stoga, svaku trombocitopeniju koja se dogodi u vremenskom okviru kada se javljaju imunosne reakcije na heparin kao i svaki novi tromb u pacijenta pod heparinom smatramo HIT.

Smrtnost u sklopu HIT posljedica je trombotskih događaja, najčešće u venama, ali moguće su okluzije i perifernih ili centralnih arterija (8).

Neizravni inaktivatori čimbenika Xa, sintetski pentasaharidi kao što je fondaparinuks ne uzrokuju HIT (mogu se koristiti u njenu liječenju), a imaju i manji utjecaj na razvoj osteoporoze (26).

## **8.2. Kumarinski preparati i varfarin**

Kao tipičan predstavnik ove skupine antikoagulanasa izdvaja se varfarin (27).

Varfarin temelji antikoagulativni učinak kompetitivno blokirajući (vitamin K epoksid reduktaza i vitamin K reduktaza) redukciju vitamina K i njegovog 2,3 epoksida u vitamin KH<sub>2</sub>.

Vitamin KH<sub>2</sub> je potreban kako bi neki koagulacijski proteini ovisni o vitaminu K (protrombinski faktor VII, IX i X) bili karboksilirani gama glutamatnom kiselinom i na taj način postali koagulativno aktivni.

Učinkovita prevencija tromboze je uglavnom postignuta nakon pet dana liječenja, a terapijski učinak opada tijekom 4-5 dana nakon završetka liječenja (27).

Varfarin je racemična smjesa (S)-varfarina i (R)-varfarina. S-varfarin je 2-5 puta potentniji od R oblika s obzirom na antikoagulativni učinak. Lijek se potpuno i brzo apsorbira, a čak 98 – 99 % varfarina vezano je za albumine što za posljedicu ima mali volumen raspodjele.

Poluvrijeme faktora zgrušavanja varira od 4-7 sati za faktor VII do 50 sati za faktor II. To znači da se ravnoteža postiže za nekoliko dana.

(R)-varfarin se metabolizira putem CYP1A2, CYP3A4 i karbonil reduktaze u inaktivne metabolite, a (S)-varfarin je metaboliziran putem polimorfnog enzima CYP2C9.

Taj polimorfizam uzrokuje značajne interindividualne razlike, što znači da iste doze mogu rezultirati u velikim varijacijama postignutih koncentracija S-varfarina. Nakon završetka terapije varfarinom, razina protrombina se normalizira nakon 4 – 5 dana. Farmakokinetika varfarina ne ovisi o dobi i renalnom klirensu pa stoga u starijih i bubrežnih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu (27).

Varfarin je indiciran:

- za liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne embolije;
- za sekundarnu prevenciju infarkta miokarda i prevenciju tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) nakon infarkta miokarda;
- za prevenciju tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) u bolesnika s atrijskim fibrilacijama, s bolešću srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima.

Ciljne vrijednosti INR-a za bolesnika sa srčanim zaliscima iznose 2,5 – 3,5 ako se lijek uzima za prevenciju tromboembolijskih incidenata. Za sve ostale indikacije INR bi trebao biti između 2,0 – 3,0.

Hospitaliziranim bolesnicima normalne tjelesne težine i spontanog INR-a ispod 1,2 daje se 10 mg varfarina tijekom tri uzastopna dana, a daljnje doziranje ovisi o rezultatu mjerenja INR-a četvrtog dana.

Kod njege vanbolničkih bolesnika i kod bolesnika s nasljednim nedostatkom proteina C ili S, preporučena početna doza je 5 mg varfarina tijekom tri uzastopna dana. Za starije bolesnike, bolesnike manjeg rasta, za one koji imaju spontani INR veći od 1,2, za one koji imaju bolest ili lijek koji utječe na djelotvornost lijeka, preporučena doza je 5 mg tijekom dva uzastopna dana. Daljnje doziranje ovisi o INR-U koji se mjeri trećeg dana.

Mjerenja vrijednosti INR-a provode se svaki dan sve dok se ne postigne postojana ciljna razina, a za to je potrebno 5 – 6 dana od početka liječenja. Razmaci između mjerenja INR-a produljuju se svaki tjedan sve do željenog razmaka od 4 tjedna između dva mjerenja.

Razmaci između mjerenja moraju biti kraći od 4 tjedna kod varijabilnih vrijednosti INR-a, u bolesnika s dijagnosticiranom bolesti jetre ili bolesti koja utječe na apsorpciju vitamina K.

Ako je potrebno prilagoditi dozu, sljedeće mjerenje INR-a je potrebno provesti 1 do 2 tjedna nakon prilagodbe doze, a onda se razmaci mogu ponovno produljiti do 4 tjedna (27).

Varfarin je kontraindiciran u prvom tromjesečju trudnoće i zadnja 4 tjedna. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je varfarin teratogen. U bolestima koje povećavaju sklonost krvarenju (hemofilija, trombocitopenija), u bolesnika s cirozom jetre, u slučaju nekontrolirane hipertenzije, nedavnog intrakranijalnog krvarenja, infektivnog endokarditisa, krvarenja u gastrointestinalnom i mokraćnom sustavu, demencije, alkoholizma i drugim stanjima gdje suradnja bolesnika nije zadovoljavajuća, primjena varfarina je kontraindicirana.

Odgovor i potrebne doze varfarina ovise o genetskoj varijaciji CYP2C9 i VKORC1 gena. Prilagodba doze može biti potrebna na temelju genotipa bolesnika.

Bolesnici koji su klasificirani kao slabi CYP2C9 metabolizatori obično trebaju niže početne i doze održavanja. Uočena je rijetka pojava rezistencije pacijenata na varfarin i kod takvih bolesnika potrebne su 5 – 20 puta veće doze za postizanje terapijskog odgovora.

Rijetko zabilježena nuspojava je i kumarinska nekroza.

Kako bi se izbjegla, bolesnike s nasljednim nedostatkom antitrombotičnog proteina C ili S treba prvo liječiti heparinom, a početne doze varfarina ne smiju biti veće od 5 mg.

Dodatan oprez potreban je u liječenju starijih bolesnika jer su metabolizam lijeka u jetri i sinteza koagulacijskih faktora usporeni, što može rezultirati prekomjernim učinkom varfarina.

Hipertireoza, vrućica i nekompensirano zatajenje srca mogu povećati učinak varfarina. Kod bubrežnog zatajenja i nefrotskog sindroma udio slobodnog oblika varfarina u plazmi je povećan što, ovisno o prisustvu drugih poremećaja i bolesti može dovesti do povećanog ili smanjenog učinka lijeka (27).

Često prijavljivane (1-10%) nuspojave liječenja varfarinom su komplikacije krvarenja. Ukupna učestalost za sve vrste krvarenja je oko 8 %, koje uključuju manja krvarenja (6% godišnje), teška krvarenja (1% godišnje) i smrtna krvarenja (0,25% godišnje). Kumarinska nekroza je rijetka (<0,1%) komplikacija koja se javlja u obliku oteklih i tamnih kožnih lezija uglavnom u donjim udovima ili na stražnjici. Lezije se javljaju između 3 i 10 dana liječenja varfarinom uslijed relativnog nedostatka antitrombotičkih proteina C i S. Dođe li do ove komplikacije, liječenje varfarinom treba prekinuti te nastaviti liječenje heparinom dok lezije ne zacijele.

Sindrom ljubičastog stopala još je rjeđa komplikacija koja pogađa uglavnom muškarce koji u pravilu imaju aterosklerozu. Varfarin uzrokuje hemoragije ateromatoznih plakova koje dovode do mikroembolizacije što se očituje simetričnim ljubičastim lezijama stopala, a na mjestu nastanka osjeća se goruća bol. Liječenje se prekida, a lezije se po prekidu terapije spontano povuku (27).



### **8.3. Intervencija u slučaju predoziranja**

Ukoliko do krvarenja dođe uslijed predoziranja standardnim heparinom (UFH), obično je dovoljno smanjiti dozu ili brzinu infundiranja i primijeniti antagonist heparina (protamin sulfat). Protamin je nabijeni, bazični peptid koji s heparinom tvori stabilan kompleks. Za svakih 100 jedinica cirkulirajućeg heparina (1 mg) daje se intravenski 1 mg protamina, brzinom koja ne smije biti veća od 50 mg/ 10 minuta.

Ako je krvarenje posljedica uporabe LMWH, onda 1 mg protamina može samo djelomično inaktivirati 1 mg enoksaparina, neutralizirajući samo 60 % anti Xa aktivnosti pa se može ponoviti doza ili se daje rekombinantni faktor VIIa.

Protamin ne utječe na aktivnost fondaparinuksa.

Krvarenje uzrokovano VKA najčešće je posljedica predoziranja ili interakcije lijekova (NSAID i acetilsalicilna kiselina). Terapijska intervencija ovisi o INR-u i postojanju hemoragijske dijateze.

Ako je INR (5,0 – 9,0), bez znakova krvarenja, dovoljno je prekinuti uzimanje peroralnog antikoagulansa kroz 24 – 72 sata, a kada se INR vrati u terapijske okvire, liječenje se nastavlja nižom dozom.

Ako je INR > 9,0 i pri tome nema krvarenja, uz izostavljanje lijeka treba dati i 2 – 5 mg vitamina K peroralno. Vitamin K primijenjen u takvoj dozi neće izazvati rezistenciju na peroralni antikoagulans koja može potrajati i tjednima, što je važno u osoba na trajnoj antikoagulantnoj terapiji.

Ako postoji krvarenje ili je INR > 10,0, odmah se daje 10 mg vitamina K intravenskom infuzijom uz transfuziju svježe smrznute plazme.

Dođe li do vitalno ugrožavajućeg krvarenja daje se infuzija koncentrata protrombinskog kompleksa koja se može ponavljati. Ako je nužna trajna antikoagulacijska terapija, liječenje počinje kombinacijom heparina i varfarina do

postizanja ciljnog INR-a, a dalje se nastavlja samo peroralnim antikoagulansom uz redovno praćenje INR-a.

U osoba sklonih krvarenju i uz uredan INR, jačina antikoagulacije može se smanjiti tako da INR bude umjesto (2,5 – 3,5) 2,0 – 2,5 u pacijenata s umjetnim zaliscima, a kod pacijenata s fibrilacijom atrijske INR treba biti 1,5 – 2,0 umjesto (2,0 – 3,0) (8, 26).

#### **8.4. Fibrinolitici**

Fibrinolitici brzo razgrađuju kako tromboembolie, tako i zaštitne hemostatske trombe. Djeluju tako da kataliziraju nastanak serinske proteaze plazmina iz prekursora plazminogena.

Streptokinaza je protein sintetiziran od streptokoka, koji vezanjem za plazminogen stvara aktivni kompleks odgovoran za pretvorbu plazminogena u plazmin.

Urokinaza je humani enzim koji nastaje u bubregu i direktno pretvara plazminogen u plazmin, ali terapijska primjena je ograničena jer prirodni antiplazmini blokiraju njegov učinak.

Endogena aktivacija plazminogena moguća je putem tkivnih aktivatora plazminogena (t-PA).

Oni djeluju samo na plazminogen vezan za fibrin, čime im se učinak ograničava na stvoreni tromb, a izbjegava se sistemno litičko stanje.

Predstavnici t-PA (alteplaza, reteplaza, tenekteplaza) dobivaju se u postupcima rekombinantne DNA tehnologije. Reteplaza je jeftinija i manje specifična za plazminogen vezan za fibrin u komparaciji s alteplazom.

Tenekteplaza ima izmijenjenu aminokiselinsku sekvencu što rezultira duljim poluvremenom eliminacije. Ona je specifičnija za plazminogen vezan za fibrin od alteplaze.

Intravenska fibrinoliza indicirana je u plućnoj emboliji s hemodinamskom nestabilnošću (hipotenzija, sinkopa), u teškoj DVT poput sindroma gornje šuplje vene, u uzlaznom tromboflebitisu ileofemoralne vene, akutnom IM, akutnom ishemijskom moždanom udaru unutar prva tri sata od nastupa simptoma.

U plućnoj emboliji primjenjuje streptokinaza početne udarne doze 250 000 j. iv/ 30 min, nakon čega slijedi infuzija 100 000 j./sat tijekom 24 – 72 sata. Isto doziranje preporučuje se u bolesnika s akutnim infarktom miokarda (7, 8).

Kod MU preporučena doza iznosi 0,9 mg/ kg, uz maksimalnu dnevnu dozu 90 mg, od čega se 10 % daje kao bolus, ostatak kao infuzija tijekom jednog sata. Streptokinaza se u akutnom ishemijskom MU ne preporučuje jer povećava rizik krvarenja (8).

Apsolutne kontraindikacije za fibrinolizu su: prijašnji hemoragijski MU, ishemijski MU unutar godine dana, aktivno vanjsko ili unutarnje krvarenje iz bilo kojeg izvora, intrakranijalna ozljeda ili operacija unutar 2 mjeseca, intrakranijalni tumor, krvarenje iz probavnog sustava unutar 6 mjeseci, kardiopulmonalna reanimacija (7).

## 9. Zaključak

Kroz velik broj kliničkih istraživanja novi oralni antikoagulansi pokazali su se djelotvornijim i sigurnijim u odnosu na VKA u prevenciji moždanog udara kod bolesnika s fibrilacijom atriya, a tu superiornost možemo dijelom objasniti i smanjenjem fatalnih krvarenja kao što je primjerice, intrakranijalno.

Prednost varfarina je u dugom kliničkom iskustvu, prihvatljivoj cijeni, postojanju antidota u slučaju krvarenja, a nedostatci su brojne interakcije s drugim lijekovima i hranom što rezultira promjenama vrijednosti INR-a. Također, učinak lijeka se može evaluirati laboratorijskim testovima.

Novo oralne antikoagulanse ne treba laboratorijski nadzirati, ali u odnosu na varfarin, ovi lijekovi su skuplji, upotreba antidota nije dostupna, a i kliničko iskustvo je kratko što u cjelini čini NOAC-e velikim izazovom u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Režim doziranja NOAC-a je stalan i trebaju se uzimati dvaput dnevno, a ukoliko se propusti doza, rizik nastanka protrombotskog stanja je veći jer je poluvijek ovih lijekova kratak.

Zbog još prisutnih dvojbi i nesigurnosti glede primjene NOAC-a, a i nedovoljno istraženih svih aspekata njihove upotrebe, sugerira se provedba daljnjih kliničkih studija.

Ono što je sigurno je da odabir antikoagulantne terapije zahtijeva individualan i personaliziran pristup prema svakom pacijentu na temelju koje će liječnik donijeti odluku i propisati najbolju moguću opciju.

## 10. Zahvale

Zahvaljujem se doc. Iveti Šimić na predloženoj temi, pomoći i sugestijama tijekom izrade ovog rada i odličnoj suradnji na demonstraturi u protekle dvije godine kroz koje sam mnogo toga naučila. Sretna sam da sam imala priliku usvajati znanja od takvog stručnjaka.

Zahvaljujem se i kolegama na podršci i profesorima na Medicinskom fakultetu na svom uloženom trudu u osposobljavanje za budući liječnički poziv. Nastojat ću kroz svoj rad opravdati ukazano mi povjerenje.

Naposljetku, najveće hvala mojoj obitelji na razumijevanju, motivaciji, potpori u svim trenucima moga života, a poglavito tijekom ovog lijepog, ali izazovnog razdoblja studiranja koje će doživotno ostati u mom sjećanju.

## 11. Životopis

Rođena sam 11. srpnja 1991. godine u Sarajevu, BiH. Osnovnu školu pohađala sam u Zagrebu, 2006. godine upisujem Prvu opću gimnaziju u Zagrebu, gdje sam i maturirala 2010. godine. Iste godine započinjem studiranje na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Tijekom studija dobila sam Dekanovu nagradu za akademsku godinu 2011./2012. Nagrada mi je dodijeljena zbog iznimnog uspjeha u polaganju ispita na drugoj godini studija, s prosjekom ocjena 5,0. 2015. godine uručena mi je stipendija grada Zagreba kao jednom od najboljih studenata grada Zagreba

Bila sam član organizacijskog odbora Studentske sekcije za kardiologiju, član organizacijskog odbora *ZIMS 14* (Zagreb International Medical Summit), a imala sam priliku sudjelovati na nekoliko kongresa s međunarodnim sudjelovanjem.

Pod mentorstvom doc. Šimić napisala sam rad na temu Metabolički sindrom i fizička aktivnost te poster Nuspojave terapije statinima s kojim sam se predstavila na prošlogodišnjem Kongresu o aterosklerozi.

Od 2011. do 2013. sam bila demonstrator na Katedri za anatomiju, od 2014. do 2016. demonstrator na Katedri za internu medicinu, a od 2015. demonstrator na Katedri za pedijatriju. U rujnu 2015. posjetila sam kliniku Eppendorf (Hamburg), u sklopu studentske jednomjesečne prakse. Tijekom iste, imala sam priliku steći samo pozitivna iskustva radeći na Odjelu za leukemije, Onkološkog centra klinike Eppendorf. Aktivno govorim engleski i njemački jezik i služim se Microsoft Office paketom.

## 12. Literatura

1. Roša J. Hemostaza i zgrušavanje krvi. U: Kukolja-Taradi S, Andreis I, ur. Medicinska fiziologija – udžbenik. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012, 451-61.
2. Shen JI i Winkelmayr WC: Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis, *Am J Kidney* 2012; 60(3): 473-486.
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons's manual of medicine*. 18th international edition: McGraw – Hill; 2013.
4. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6
5. Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1554–60.
6. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309–12.
7. Porter RS, Kaplan JL et al. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 19th edition Whitehouse Station NJ: Merck Sharp & Dohme Corp.; 2011.
8. Trkulja V. Lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković – Petrišić M, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, 587 – 98.

9. Nikol S, Middendorf K. Risk of thromboembolism and arteriosclerosis in women. *Z Kardiol.* 2002 Jul;91(7):523-35.
10. Güngen AC, Çoban H, Aydemir Y, Düzenli H. Consider Behcet's disease in young patients with deep vein thrombosis. *Respir Med Case Rep.* 2016 Apr 14;18:41-4.
11. Lee JC, Ro YS, Cho J, Park Y, Lee JH, Hwang JH, Choi HJ, Lee S. Characteristics of Venous Thromboembolism in Pancreatic Adenocarcinoma in East Asian Ethnicity: A Large Population - Based Observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(17):e3472.
12. Bandara AR, Wimalarathna H, Kalupahana R, Gunathilake SS. Internal jugular venous thrombosis due to Trousseau's syndrome as the presenting feature of metastatic prostate carcinoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2016 Apr 21;10(1):104.
13. Ames PR, Graf M, Gentile F. Recurrent venous thrombosis in an adequately anticoagulated patient with pemphigus vulgaris. *Thromb J.* 2016 Mar 4;14:6.
14. Zhang X, Huang JJ, Xia Y, Li CF, Wang Y, Liu PP, Bi XW, Sun P, Lin TY, Jiang WQ, Li ZM. High risk of deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in lymphoma. *Oncotarget.* 2016 Apr 7.
15. Cho YH, Chae MK, Cha JM, Lee JI, Joo KR, Shin HP, Baek IH, Jeon JW, Lim JU, Hong IT, Ki HJ, Kang JB. Cerebral venous thrombosis in a patient with Crohn's disease. *Intest Res.* 2016 Jan;14(1):96-101.
16. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 1998 Apr 8;279(14):1094-9.



17. Sharma M, Degoricija V, Legac A, Gradiser M, Vucicević Z. The epidemiology and diagnostic approach to acute pulmonary embolism in the university hospital. *Coll Antropol.* 2009Mar;33(1):57-63.
18. Camm AJ et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-2747.
19. <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2014/07/18/15/13/has-bleed-tool-what-is-the-real-risk-of-bleeding-in-anticoagulation>. Pristup 28. svibanj 2016.
20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100.
21. Sažetak opisa svojstva lijeka Pradaxa, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/) Pristup 29. svibanj 2016.
22. Uputa o lijeku Pradaxa, [www.halmed.hr/](http://www.halmed.hr/) Pristup 29. svibanj 2016.
23. Sažetak opisa svojstva lijeka Eliquis, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/) Pristup 29. svibanj 2016.
24. Sažetak opisa lijeka Xarelto, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/) Pristup 29. svibanj 2016

25. Heidbuchel H et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2015) 17, 1467–1507.
26. Pivac N. Antikoagulacijsko liječenje. U: Polić S, Lukin A, Bagatin J, ur. Odabrana poglavlja iz kardiovaskularnog liječenja. Split: Jedinica za znanstveni rad Kliničke bolnice Split, 2008.
27. Sažetak opisa svojstva lijeka Martefarin, [www.halmed.hr/](http://www.halmed.hr/) Pristup 30. svibnja 2016.