Direktni oralni antikoagulantni lijekovi u hitnoći

Kos, Eva

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:092801

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Eva Kos

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi u hitnoći

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice „Merkur“, u Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu, pod vodstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

DOAK	- direktni oralni antikoagulantni lijekovi
NOAK	- novi oralni antikoagulantni lijekovi
FIIa	- trombin
FXa	- aktivirani čimbenik X
NOAC	- o vitaminu K neovisne oralne antikoagulancije (engl. non-vitamin K antagonist)
VKA	- antagonisti vitamina K
FA	- fibrilacija atrija
DVT	- duboka venska tromboza
PE	- plućna embolija
VTE	- venska tromboembolija
P-gp	- P-glikoprotein prijenosnik
CrCl	- klirens kreatinina
NMH	- niskomolekularni heparin
ESC	- European Society of Cardiology
TIA	- tranzitorna ishemična ataka
b.i.d.	- bis in die; dva puta dnevno
o.d.	- omne in die; jednom dnevno
PV	- protrombinsko vrijeme
aPTV	- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
TV	- trombinsko vrijeme
eGFR	- procjena glomerularne filtracije
CKD-EPI	- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
MDRD	- The Modification of Diet in Renal Disease
CT1/2	- poluvrijeme života
dVT	- razrijeđeno trombinsko vrijeme
PCC	- koncentrat protrombinskog kompleksa
aPCC	- aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa
rFVIIa	- rekombinantni čimbenik VIIa

SADRŽAJ

1. SAŽETAK I

2. SUMMARY II

3. UVOD 1

4. IZBOR ANTIKOAGULANTNOG LIJEČENJA U HITNIM STANJIMA 2

4.1. IZBOR ANTIKOAGULANTNOG LIJEČENJA VENSKE TROMBOEMBOLIJE U HITNOĆI 2

4.2. IZBOR ANTIKOAGULANTNOG LIJEČENJA FIBRILACIJE ATRIJA U HITNOĆI 5

5. ZBRINJAVANJE KRVARENJA U BOLESNIKA LIJEČENIH DIREKTNIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA 8

5.1. PROCJENA STUPNJA ANTIKOAGULACIJE I TEŽINE KRVARENJA U BOLESNIKA LIJEČENIH DIREKTNIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA 9

5.2. POSTUPNIK ZBRINJAVANJA KRVARENJA U BOLESNIKA LIJEČENIH DIREKTNIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA 10

6. PRIJEOPERACIJSKA PRIMJENA DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA U HITNIM STANJIMA 14

7. NASTAVAK PRIMJENE DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA NAKON INVAZIVNOG POSTUPKA ILI OPERACIJE 16

8. VAŽNOST INTERAKCIJA DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA S DRUGIM LIJEKOVIMA 17

9. ZAKLJUČAK 20

10. ZAHVALE 21

11. LITERATURA 22

12. ŽIVOTOPIS 29

1. SAŽETAK

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI U HITNOĆI

Eva Kos

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi (DOAK) ili novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK) su lijekovi koji svoj antikoagulantni učinak ostvaruju izravnom inhibicijom trombina (dabigatran) ili izravnom inhibicijom aktiviranog čimbenika X (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban). Primjena DOAK-a znači iskorak u kvaliteti i sigurnosti liječenja, stoga im najnovije smjernice u brojnim indikacijama daju prednost u odnosu na antagoniste vitamina K, koji su dugo bili antikoagulantni lijekovi prvog izbora. Na temelju rezultata velikih randomiziranih ispitivanja koja su uspoređivala učinke pojedinih DOAK-a i varfarina može se zaključiti da su DOAK-i u većini slučajeva superiorni varfarinu u prevenciji moždanog udara i sustavne embolije. Zahvaljujući svojim značajkama, sve se više primjenjuju u kliničkoj praksi te u mnogim slučajevima zamjenjuju druge antikoagulantne lijekove. Jedan od razloga sve veće primjene DOAK-a u liječenju i prevenciji venske tromboembolije te prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija zasigurno je i niži rizik od ozbiljnih krvarenja u usporedi s primjerice heparinom i varfarinom. Ipak, krvarenje koje se može javiti prilikom njihove primjene, zabrinjavajuća je nuspojava, budući da još uvijek nedostaje adekvatna terapija, odnosno specifični antidot za većinu DOAK-a. Bolesnici liječeni antikoagulantnim lijekovima čine značajan postotak pacijenata u ambulantama hitne službe. Njihovo liječenje vrlo je izazovno, s jedne strane zbog povišenog rizika od krvarenja, a s druge strane zbog povišenog rizika od tromboembolije u slučaju prekida antikoagulantne terapije. To je čest slučaj kod različitih kirurških postupaka koji nisu rijetkost u hitnim stanjima. Zbog još uvijek nedovoljno ispitanih specifičnih metoda za reverziju antikoagulantnog učinka DOAK-a, osim za dabigatran, provođenje invazivnih postupaka često zahtijeva multidisciplinarni pristup te primjenu protokola za specifične situacije. Iako su DOAK-i povezani s manje interakcija s drugim lijekovima u usporedbi s varfarinom i heparinom, kombinacija DOAK-a i mnogih lijekova zahtijeva oprez te u nekim slučajevima i klinički nadzor.

Ključne riječi: DOAK-i, krvarenje, hitna stanja, interakcije

2. SUMMARY

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN EMERGENCIES

Eva Kos

Direct oral anticoagulant drugs (DOACs) or new oral anticoagulant drugs (NOACs) are medicines that achieve their anticoagulant effect by the direct inhibition of thrombin (dabigatran) or by the direct inhibition of activated factor X (rivaroxaban, apixaban and edoxaban). The use of DOACs means a step forward in the quality and safety of the treatment, and therefore in many indications the latest guidelines give them preference over the vitamin K antagonists, which have been anticoagulants of the first choice for a long time. Based on the results of large randomized studies which compared the effects of certain DOACs and warfarin, it can be concluded that in most cases DOACs are superior to warfarin in stroke and systemic embolism prevention. Thanks to their features, they are increasingly applied in clinical practice and in many cases they replace other anticoagulant drugs. One of the reasons for the increasing use of DOACs in treatment and prevention of venous thromboembolism as well as stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation is certainly a lower risk of serious bleeding compared to, for example, heparin and warfarin. However, bleeding that may occur during the usage of DOACs is a disconcerting side effect, as there is still a lack of adequate therapy or specific antidote for most of the DOACs. Patients treated with anticoagulant medicines make up a significant percentage of patients in emergency room services. Their treatment is very challenging, on the one hand because of the increased risk of bleeding and, on the other, because of the increased risk of thromboembolism due to the anticoagulant therapy interruption. This is a common case in various surgical procedures that are not unusual in emergency situations. Due to still insufficiently tested specific strategies for the reversal of the anticoagulant effects of DOACs, excluding dabigatran, invasive procedures often require a multidisciplinary approach and the use of protocols for specific situations. Although DOACs are associated with fewer interactions with other drugs compared to warfarin and heparin, the combination of DOACs and many drugs requires caution and, in some cases, clinical monitoring.

Keywords: DOACs, bleeding, emergencies, interactions

3. UVOD

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi novi su antikoagulansi koji se prema mehanizmu djelovanja mogu podijeliti na izravne inhibitore trombina (FIIa) te na izravne inhibitore aktiviranog čimbenika X (FXa). U literaturi se za njih često koriste nazivi novi oralni antikoagulantni lijekovi i o vitaminu K neovisne oralne antikoagulancije (NOAC, engl. non-vitamin K antagonist anticoagulants) (1,2). Za sada je na tržištu dostupno četiri DOAK-a: jedan izravni inhibitor faktora IIa (dabigatran) i tri izravna inhibitora faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) (3-6). Značajke koje ih čine prikladnijima za upotrebu u odnosu na antagoniste vitamina K (VKA) su predvidljiva farmakokinetika i antikoagulantni odgovor, fiksno doziranje, značajno manje poznatih interakcije s drugim lijekovima i hranom te izostanak potrebe za rutinskim nadzorom nad koagulacijskim procesom (2). Zahvaljujući ovim značajkama, direktni oralni antikoagulantni lijekovi se sve češće primjenjuju u kliničkoj praksi.

Dabigatran je selektivni, reverzibilni, direktni inhibitor FIIa. U Republici Hrvatskoj registriran je za prevenciju moždanog udara i sustavne embolije u odraslih s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (FA), liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), prevenciju rekurentnog DVT-a i plućne embolije u odraslih te primarnu prevenciju venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (3).

Rivaroksaban i apiksaban svoje učinke ostvaruju izravnom inhibicijom FXa. Registrirani su za iste indikacije kao i dabigatran, s time da je rivaroksaban, kada se primjenjuje u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom sa ili bez dodatka klopidogrela ili tiklopidina, još indiciran i za prevenciju aterotrombotskih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (4,5).

Edoksaban je najnoviji inhibitor FXa koji još nije registriran u Republici Hrvatskoj (6).

Pregled farmakoloških karakteristika DOAK-a prikazan je u tablici 1.

Tablica 1. Farmakološke karakteristike direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova (3-6); modificirano prema Miličić i sur. (8)

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Mehanizam djelovanja	direktna inhibicija FIIa	direktna inhibicija FXa	direktna inhibicija FXa	direktna inhibicija FXa
Predlijek	Dabigatran eteksilat	-	-	-
Bioraspoloživost	6,5 %	>80%	50%	62%
Vezanje za proteine plazme (%)	>35%	>90%	87%	55%
Poluvijek života	12 - 14 h	5 - 9 h	10-14 h	5-9 h
Metabolizam	P-gp	P-gp CYP3A4/3A5 CYP2J2	P-gp CYP3A4	P-gp CYP3A4
Bubrežni klirens	>80%	35%	25%	50%

P-gp- P-glikoprotein prijenosnik

4. IZBOR ANTIKOAGULANTNOG LIJEČENJA U HITNIM STANJIMA

4.1. IZBOR ANTIKOAGULANTNOG LIJEČENJA VENSKE TROMBOEMBOLIJE U HITNOĆI

Venska tromboembolija česta je multifaktorska bolest te značajan zdravstveni problem, osobito u starijoj životnoj dobi. Poznati su brojni čimbenici rizika za razvoj tromboze, svrstani u skupinu stečenih i nasljednih čimbenika rizika. U najpoznatije stečene čimbenike rizika ubrajaju se kirurški zahvat, trauma, imobilizacija, zloćudna bolest, oralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje, trudnoća, pretilost i drugi (9). Kada govorimo o nasljednoj trombofiliji treba napomenuti da je do danas uporabom novih tehnologija, sekvenciranja i genotipizacije utvrđeno 17 gena povezanih s pojavom VTE-a

(ABO, F2, F5, F9, F11, FGG, GP6, KNG1, PROC, PROCR, PROS1, SERPINC1, SLC44A2, STXBP5, THBD, TSPAN15 i VWF) (10). Od nasljednih čimbenika rizika, najčešće se navode mutacija čimbenika V Leiden, nasljedni manjak antitrombina III, nasljedni manjak proteina C i S, mutacija protrombina G20210A i drugi (11,12). Kompleksnom interakcijom, stečeni i nasljedni čimbenici rizika, mijenjajući optjecaj krvi te aktivirajući endotel i sustav zgrušavanja djeluju na hemostatske mehanizme, na način da pomiču ravnotežu koagulacijskog sustava prema povećanoj sklonosti zgrušavanju.

VTE je hitno stanje u medicini koje može završiti fatalno ako se ne dijagnosticira na vrijeme ili se pak neispravno liječi. Uključuje dva entiteta, duboku vensku trombozu, uglavnom vena nogu i zdjelice te plućnu emboliju koja je komplikacija prethodno navedenog entiteta. U 90 % slučajeva ishodište plućne embolije je proksimalna tromboza dubinskih vena i to sinus valvule dubokih vena, gdje je cirkulacija krvi usporena. Na tim mjestima dolazi do staze i hipoksije koja zajedno sa pridruženom upalom aktivira endotel, što posljedično rezultira stvaranjem tromba (9).

Dugo je standard liječenja VTE-a bio primjena heparina i antagonista vitamina K. Danas je za velik broj bolesnika to tradicionalno liječenje stvar prošlosti zahvaljujući novim antikoagulansima koji zbog svojih značajki bude vrlo veliko zanimanje medicinske zajednice. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi svoj učinak ostvaruju izravnom inhibicijom trombina (poput dabigatrana) ili izravnom inhibicijom aktiviranog faktora X (kao što je to slučaj sa rivaroksabanom, apiksabanom te edoksabanom) (7). Zbog vrlo malo poznatih interakcija s drugim lijekovima, fiksnog doziranja, značajno manje pojave intrakranijalnih krvarenja te izostanka potrebe antikoagulantnog nadzora, najnovije američke smjernice uvrstile su DOAK-e u kategoriju prve terapijske opcije u liječenju venske tromboze, dajući im prednost nad primjenom antagonista vitamina K. To se odnosi na sve bolesnike s izuzetkom trudnica, bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina, CrCl < 30mL/min) te bolesnika s aktivnim tumorom (13-15).

Odluka o vrsti antikoagulantne terapije donosi se na temelju objektivnih zdravstvenih karakteristika pojedinog bolesnika, postojanju komorbiditeta, suradljivosti oboljelog te svakako imajući na umu moguće kontraindikacije ili povećane rizike od komplikacija uz primjenu određenih antikoagulatnih lijekova. Osim toga izbor lijeka ovisi i o socioekonomskim mogućnostima zdravstvenog sustava (7). Liječenje venske tromboze je proces koji se najčešće odvija kroz tri faze; inicijalno, dugotrajno ili nastavno te produženo liječenje. Inicijalno liječenje započinje odmah nakon verificirane dijagnoze venske tromboze, a najčešće traje 5 do 10 dana. Nastavak liječenja, tzv. nastavno liječenje je obavezno. Ono se

najčešće provodi u vremenskom razdoblju od tri mjeseca. Na nastavno liječenje nadovezuje se produženo liječenje koje se temelji na personaliziranoj procjeni dobrobiti od liječenja s obzirom na rizik mogućih komplikacija i nuspojava. Produženo liječenje duže je od 3 mjeseca, a može biti i doživotno. DOAK-i, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban te edoksaban imaju značajnu ulogu kako u inicijalnom, tako i u dugotrajnom liječenju venske tromboze (7).

U slučaju odluke o liječenju dabigatranom ili edoksabanom u početku liječenja, prije njihove primjene potrebno je provesti liječenje niskomolekularnim heparinom (NMH-om) u trajanju od barem 5 dana. Za razliku od njih, rivaroksaban i apiksaban mogu se primijeniti kao monoterapija, odnosno nije potrebna farmakološka terapija premoštenja NMH-om (7,15). Primjena DOAK-a moguća je i u starijih bolesnika i u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, no tada je nužna češća procjena bubrežne funkcije te prilagodba doze lijeka (7).

Prema europskim smjernicama (European Medicines Agency, EMA) dabigatran je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CrCl < 30 mL/min), dok je kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50mL/min) te kod starijih osoba (> 75 godina) prilikom njegove primjene potreban oprez (3).

Rivaroksaban i apiksaban u bolesnika s blago (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega mogu se primjenjivati u punoj dozi, dok se kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (CrCl <30 mL/min) moraju primjenjivati s oprezom u reduciranoj dozi. Kod bolesnika s CrCl <15 mL/min ili u bolesnika na dijalizi, ne preporučuje se primjena rivaroksabana i apiksabana zbog nedostatka kliničkog iskustva (4,5). Dakle, u bolesnika u kojih je klirens kreatinina niži od 15 mL/min varfarin ostaje jedina terapijska mogućnost.

Kada je riječ o prevenciji nastanka venske tromboze važno je napomenuti da je primjena DOAK-a u tromboprofilaksi bolesnika koji se aktualno liječe od nekirurških, internističkih bolesti u širemu smislu neutemeljena i neopravdana. Stoga lijekovi poput dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana u profilaksi venskog tromboembolizma (izuzevši profilaksu u fibrilaciji atrija) nisu indicirani (3-5,7).

Budući da indirektne usporedbe nisu pokazale uvjerljive razlike u ishodima prilikom primjene različitih DOAK-a, a direktne usporedbe djelovanja različitih DOAK-a za sada nedostaju, američke smjernice ne daju prednost niti jednom DOAK-u nad drugim (13).

4.2. IZBOR ANTIKOAGULANTNOG LIJEČENJA FIBRILACIJE ATRIJA U HITNOĆI

Asimptomatska fibrilacija atrija vrlo se često prvotno klinički očituje tek komplikacijama poput ishemijskog moždanog udara i kardiomiopatije s tahiaritmijom. Stoga ne iznenađuje činjenica da je FA najčešći poremećaj srčanog ritma koji se dijagnosticira u hitnim službama (16). Liječenje FA uključuje kontrolu ritma, odnosno frekvencije te prevenciju tromboembolije i smanjenje rizika za moždani udar. Budući da je FA usko povezana s mogućim nastankom moždanog udara, antikoagulantna terapija koja se primjenjuje u bolesnika s FA ima vrlo velik značaj u prevenciji tromboembolijskog događaja. Prema smjernicama ESC-a (engl. European Society of Cardiology) primjena DOAK-a preferira se u odnosu na primjenu VKA u većini bolesnika s nevalvularnom FA (1). Prilikom odabira antikoagulantnog liječenja FA u hitnoći nužna je adekvatna klinička procjena i pažljiv odabir bolesnika. Pritom se možemo poslužiti CHA_2DS_2-VASc bodovnim sustavom za otkrivanje bolesnika s povišenim rizikom od moždanog udara (17) te HAS-BLED bodovnim sustavom za identifikaciju rizika od krvarenja (18). Rizični čimbenici uključeni u CHA_2DS_2-VASc shemu su srčano popuštanje (C), hipertenzija (H), dob >75 (A), diabetes mellitus (D), moždani udar, tranzitorna ishemična ataka (TIA) ili tromboembolija (S), vaskularna bolest (V), dob 65-74 godina (A), ženski spol (Sc). Bodovanje rizičnih čimbenika prema CHA_2DS_2-VASc bodovnom sustavu prikazano je u tablici 2. HAS-BLED bodovni sustav uključuje hipertenziju (H), abnormalnu bubrežnu i/ili jetrenu funkciju (A), moždani udar (S), anamnezu krvarenja ili sklonost krvarenju (B), labilni INR (L), stariju dob (>65 godina) (E) te lijekove koji predisponiraju krvarenje ili alkohol (D). Bodovanje rizičnih čimbenika prema HAS-BLED bodovnim sustavu prikazano je u tablici 3.

Tablica 2. Bodovni sustav CHA_2DS_2-VASc; modificirano prema MDcalc (19)

	RIZIČNI ČIMBENIK	BODOVI
C	Srčano popuštanje	1
H	Hipertenzija	1
A	Dob >75	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Moždani udar / TIA / tromboembolija	2
V	Vaskularna bolest	1
A	Dob 65-74 godina	1
Sc	Ženski spol	1
	Maksimalni broj bodova	9

Tablica 3. Bodovni sustav HAS-BLED; modificirano prema MDcalc (20)

	RIZIČNI ČIMBENIK	BODOVI
H	Hipertenzija	1
A	Abnormalna bubrežna i/ili jetrena funkcija	1 ili 2
S	Moždani udar	1
B	Anamneza krvarenja ili sklonost krvarenju	1
L	Labilni INR	1
E	Starija dob (>65 godina)	1
D	Lijekovi koji predisponiraju krvarenje ili alkohol	1 ili 2
	Maksimalni broj bodova	9

Oralna antikoagulantna terapija preporučuje se svim bolesnicima s nevalvularnom FA koji imaju povišen rizik za nastanak moždanog udara, odnosno ako je CHA_2DS_2-VASc ≥1 za muškarce te CHA_2DS_2-VASc ≥2 za žene (1). U odabiru bolesnika koji zahtijevaju

antikoagulantnu terapiju vrlo je važna procjena bubrežne funkcije. Kronična bubrežna bolest, iako nije uračunata u CHA_2DS_2-VASc bodovni sustav, dokazana je kao nezavisni prediktivni čimbenik za razvoj moždanog udara (21). Stoga svim pacijentima s kroničnom bubrežnom bolesti izračunati rizik za moždani udar prema CHA_2DS_2-VASc shemi treba klasificirati većim (16). U slučaju visokog rizika od krvarenja (HAS-BLED ≥3), prema ESC smjernicama potrebno je primijeniti niže doze dabigatrana (110 mg b.i.d.) i rivaroksabana (15 mg o.d.). Redukcija doze dabigatrana potrebna je i u slučaju umjerenog bubrežnog oštećenja (CrCl 30-50) te kod bolesnika ≥75 godina, kao i kod istovremene primjene određenih lijekova (npr. verapamil) (3,22). HAS-BLED zbroj veći od CHA_2DS_2-VASc zbroja ukazuje na to da je rizik antikoagulantne terapije veći od potencijalne koristi te se stoga, odluka o antikoagulantnom liječenju treba donijeti u suradnji s kardiologom (8).

Učinci pojedinih DOAK-a i varfarina uspoređeni su u brojnim randomiziranim ispitivanjima.

Veliko kliničko ispitivanje ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation) (23) usporedilo je učinkovitost apiksabana u usporedbi s varfarinom u prevenciji moždanog udara u bolesnika s FA. Rezultati istraživanja pokazali su značajno manju stopu moždanog udara i sustavne embolizacije u skupini pacijenata koji su primili antikoagulantnu terapiju apiksabanom u odnosu na bolesnike liječene varfarinom. Osim toga, i stopa klinički značajnog krvarenja prilikom primjene apiksabana u usporedbi s varfarinom bila je manja.

Usporedba dabigatrana i varfarina provedena je u velikom randomiziranom kliničkom ispitivanju; RE-LY istraživanju (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) (24,25). Ova studija pokazala je da je primjena dabigatrana u dozi od 150 mg dva puta dnevno učinkovitija od varfarina u prevenciji moždanog udara i sustavnih embolizacija. Također je dabigatran u odnosu na varfarin pokazao manju incidenciju velikih krvarenja, no u dozi od 150 mg bio je povezan s višom incidencijom gastrointestinalnih krvarenja.

Učinci edoksabana i varfarina uspoređeni su u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) (26). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je primjena edoksabana i u dozi od 60 mg i u dozi od 30 mg dnevno u usporedbi s varfarinom, povezana sa značajnim smanjenjem incidencije moždanog udara i sustavnih embolija kao i sa značajnim smanjenjem učestalosti velikih krvarenja.

U istraživanju ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism

Trial in Atrial Fibrillation) (27) uspoređivan je učinak rivaroksabana i varfarina u prevenciji moždanog udara i sustavnih embolizacija u bolesnika s FA. Prema rezultatima te studije, rivaroksaban se pokazao neinferiornim varfarinu uspoređujući stope incidencije moždanog udara ili sustavne tromboembolije kao i znatnog krvarenja. Primjena rivaroksabana u usporedbi s varfarinom također je bila povezana s manjom stopom hemoragijskog moždanog udara i intrakranijalnog krvarenja.

Na temelju rezultata velikih randomiziranih ispitivanja može se zaključiti da su DOAK-i neinferiorni, a u većini slučajeva i superiorni varfarinu u prevenciji moždanog udara i sustavne embolije. Istraživanja u kojima su izravno uspoređivani učinci različitih vrsta DOAK-a još su uvijek u tijeku. Stoga o razlikama u učinkovitosti i sigurnosti navedenih lijekova zasada možemo zaključivati samo uspoređujući rezultate istraživanja pojedinih lijekova. Pritom je u donošenju zaključaka potreban velik oprez zbog različitog dizajna studija te evaluiranja različite populacije.

5. ZBRINJAVANJE KRVARENJA U BOLESNIKA LIJEČENIH DIREKTNIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA

Primjena bilo kojeg antikoagulantnog lijeka povezana je s povišenim rizikom od krvarenja. Jedan od razloga sve veće primjene DOAK-a u liječenju i prevenciji VTE-a te prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrija zasigurno je i niži rizik od intrakranijalnih te ozbiljnih, životno ugrožavajućih krvarenja u usporedi s primjerice heparinom i varfarinom (23-29). No krvarenje, koje se može javiti prilikom primjene direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova, zabrinjavajuća je nuspojava, budući da još uvijek nedostaje adekvatna terapija, odnosno specifični antidot za većinu DOAK-a osim za dabigatran (30). Također, nemogućnost upotrebe brzih rutinskih koagulacijskih testova čini procjenu njihova antikoagulacijskog učinka još izazovnijom (2).

5.1. PROCJENA STUPNJA ANTIKOAGULACIJE I TEŽINE KRVARENJA U BOLESNIKA LIJEČENIH DIREKTNIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA

Prilikom procjene težine krvarenja i stupnja antikoagulacije bitan je podatak o vrsti i dozi primijenjenog lijeka, vremenu proteklom od zadnje doze lijeka, kao i podatak o mjestu krvarenja te količini izgubljene krvi. Primjena DOAK-a ne zahtijeva rutinsko praćenje stupnja antikoagulacije, no u hitnim stanjima, poput krvarenja, trombotičkog događaja ili potrebe za hitnim invazivnim postupkom, procjena je antikoagulantnog učinka DOAK-a nužna. U pojedinim slučajevima, primjerice u otkrivanju mogućih supostojećih poremećaja hemostaze koji dodatno mogu povisiti rizik od krvarenja, za procjenu antikoagulacijskog statusa određeni koagulacijski testovi mogu biti korisni. Od koagulacijskih testova koriste se protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i trombinsko vrijeme (TV) (31). Budući da testovi nisu standardizirani, rezultati se moraju interpretirati s oprezom. Važno je napomenuti da normalni koagulacijski testovi ne znače nužno „oporavak“ koagulacije, kao što ni ne isključuju potrebu primjene ostalih intervencija u svrhu liječenja krvarenja. Budući da se svi DOAK-i u određenom postotku odstranjuju putem bubrega, jasna je povezanost renalne insuficijencije i povišenog rizika od krvarenja (2). Stoga je prije započinjanja antikoagulantnog liječenja DOAK-ima preporučeno odrediti bubrežnu funkciju procjenom glomerularne filtracije (eGFR) koristeći ili CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ili MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) formulu (32-34). Ipak, brojne smjernice o doziranju DOAK-a temelje se na procjeni bubrežne funkcije Cockroft Gault formulom, budući da je ta metoda procjene klirensa kreatinina korištena u većini istraživanja koja su ispitivala učinkovitost i sigurnost DOAK-a. Ostali laboratorijski testovi uključuju analizu krvne slike te testove jetrene funkcije, budući da poluvrijeme života (T1/2) DOAK-a osim o renalnoj ovisi u manjoj ili većoj mjeri i o jetrenoj funkciji (31). Smatra se da za potpuni prestanak djelovanja antikoagulantnog lijeka od posljednje primijenjene doze treba proći minimalno pet poluvremena života (31). Za dabigatran, čiji T1/2 iznosi 12-17 h, za potpuni „oporavak“ koagulacije treba 2,5 do 3,5 dana; za rivaroksaban čiji je T1/2 5-9 h potrebno je 1 do 2 dana; za apiksaban čiji je T1/2 8-15 h treba proći 1,5 do 3 dana od posljednje doze, te za edoksaban čiji je T1/2 6-11 h 1,3 do 2 dana (35). U slučaju potrebe, koncentraciju dabigatrana u plazmi koja se može usporediti s očekivanim koncentracijama dabigatrana u plazmi, možemo procijeniti kalibriranim

kvantitativnim razrijeđenim TV (dTV) testom. Budući da dabigatran produljuje aPTV preporuča se i njegovo određivanje. Produljen aPTV kod bolesnika koji se liječe dabigatranom ukazuje na njegov značajan antikoagulantni učinak. Za bolesnike liječene rivaroksabanom preporučuje se određivanje neoplastinskog PV-a, koji je produljen u slučaju prisutnog antikoagulantnog učinka (36).

Ukoliko je klinički indicirano, mjerenje razine rivaroksabana, apiksabana i edoksabana može se provesti kalibriranim kvantitativnim anti-Xa testovima kojima se mjeri plazmatska koncentracija anti-Xa antikoagulansa, no ne i intenzitet ostvarenog antikoagulacijskog učinka lijeka. Anti-Xa testovi dostupni su u određenim laboratorijima, ali u Hrvatskoj nisu u rutinskoj upotrebi (36,37). Za vizualizaciju krvarenja često se koriste slikovne pretrage, primjerice CT ili MR kod sumnje na intrakranijalno ili retroperitonealno krvarenje te endoskopski postupci za vizualizaciju krvarenja iz gastrointestinalnog sustava. Procjena težine krvarenja i stupnja antikoagulacije važna je zbog predviđanja tijeka krvarenja te donošenja odluke o terapijskom postupku (31).

5.2. POSTUPNIK ZBRINJAVANJA KRVARENJA U BOLESNIKA LIJEČENIH DIREKTNIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA

Zahvaljujući kratkom poluvijeku eliminacije svih DOAK-a, manje krvarenje, poput epistakse ili menoragije, u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom uglavnom ne zahtijeva nikakvu intervenciju. U slučaju bolesnika u kojih se ne očekuje brza normalizacija koncentracije lijeka u plazmi, kao što je to slučaj kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, potrebno je razmotriti odgodu ili obustavu sljedeće doze. Vrlo mala krvarenja obično ne zahtijevaju prekid antikoagulantnog liječenja, dok je veće krvarenje indikacija za trenutni prekid cjelokupne antikoagulantne i antiagregacijske terapije. Veće krvarenje zahtijeva primjenu simptomatskih i lokalnih mjera koje uključuju primjenu mehaničke kompresije (npr. za tešku epistaksu) te endoskopsku i/ili kiruršku intervenciju u cilju postizanja hemostaze. Osim toga, nužne su mjere zbrinjavanja volumena koje uključuju nadoknadu tekućine, hemodinamičku potporu, održavanje diureze te transfuziju pune krvi, krvnih stanica ili svježe smrznute plazme. U pojedinim slučajevima u obzir dolazi i primjena traneksamične kiseline. Kada se radi o krvarenju povezanom s primjenom dabigatrana, ako se

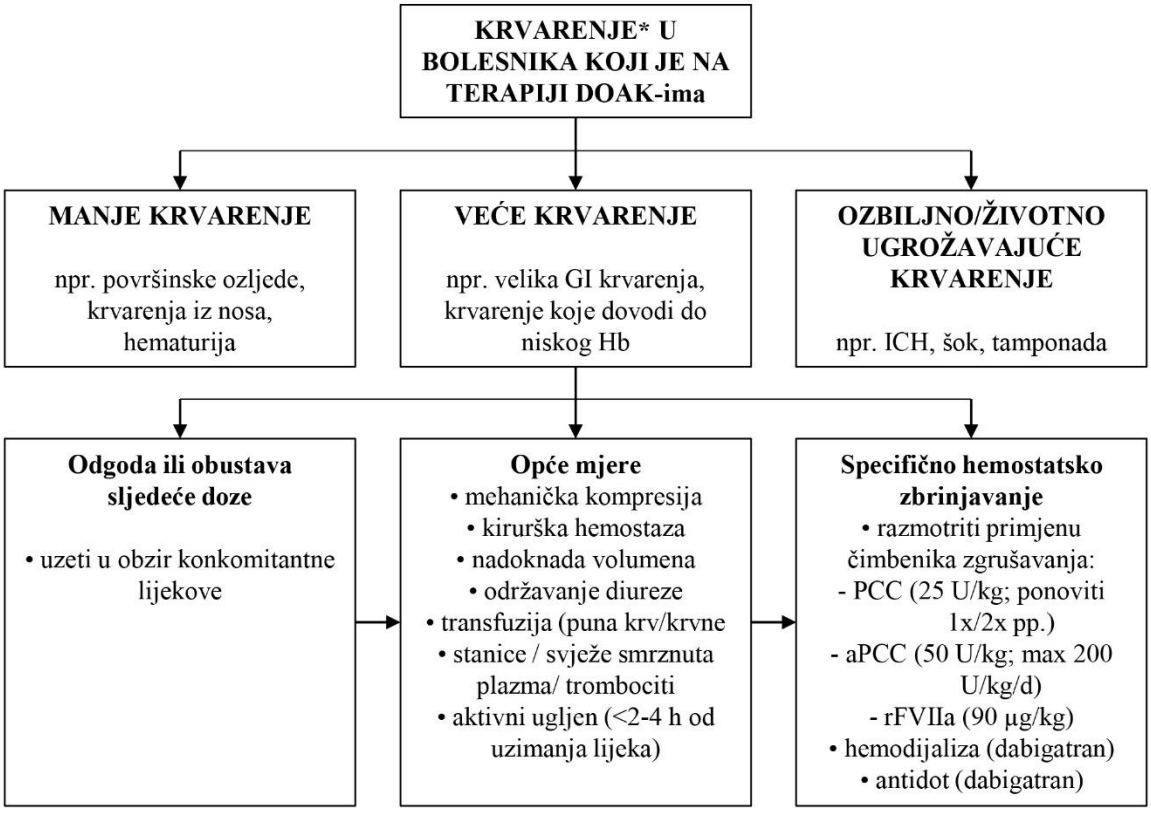
općim mjerama ne uspijeva postići kontrola krvarenja koje je po život opasno ili je potreban hitan kirurški zahvat, treba primijeniti specifičnu reverziju njegova učinka (1,8). Strategije reverzije antikoagulantnog učinka DOAK-a uključuju smanjenje apsorpcije lijeka u crijevima, povećanje eliminacije lijeka te blokiranje mjesta djelovanja (38).

U slučaju krvarenja povezanog uz primjenu dabigatrana, kao metoda eliminacije lijeka može se primijeniti hemodijaliza ukoliko nemamo na raspolaganju specifični antidot, idarucizumab. Hemodijaliza, kao jedna od metoda reverzije antikoagulantnog učinka, uspješna je metoda reverzije učinka dabigatrana, budući da dabigatran ima nizak afinitet vezanja za proteine plazme te se primarno izlučuje bubrezima (39). Za razliku od krvarenja povezanog s primjenom dabigatrana, kod zbrinjavanja krvarenja uzrokovanog rivaroksabanom, apiksabanom ili edoksabanom, zbog visoko stupnja vezanja tih lijekova za proteine plazme ne očekuje se da bi hemodijaliza mogla značajnije sniziti njihovu koncentraciju u plazmi, a specifični agens za reverziju njihovog učinka još nedostaje (30). Kod svih lijekova korisna može biti primjena aktivnog ugljena sa svrhom smanjenja apsorpcije lijeka u crijevima, što se većinom preporuča ako nije prošlo više od dva sata od ingestije lijeka. Primjena aktivnog ugljena posebno je učinkovita metoda reverzije antikoagulantnog učinka ako od posljednje primijenjene doze nije prošlo više od osam sati u slučaju rivaroksabana, šest sati u slučaju apiksabana te dva sata u slučaju edoksabana (40-42).

Ako se radi o ozbiljnom, životno ugrožavajućem krvarenju uz sve prethodno navedene mjere najčešće će biti potrebno provesti i specifično hemostatsko zbrinjavanje. Pritom treba razmotriti primjenu agensa za poticanje koagulacije poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) te rekombinantnog čimbenika VIIa (rFVIIa) (43). Njihovu primjenu treba ograničiti na slučajeve životno ugožavajućeg, nekontroliranog krvarenja, budući da još uvijek nisu provedena adekvatna klinička ispitivanja koja bi potvrdila njihovu učinkovitost i sigurnost (31). Od svih DOAK-a, zasada je samo za dabigatran dostupan specifičan antagonist, antidot (Praxbind, idarucizumab) koji se primjenjuje kada je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana (3). Idarucizumab je fragment humaniziranog monoklonskog protutijela (Fab) koji se specifično veže za dabigatran vrlo viskom afinitetom te kao takav nema poznat učinak na ostale DOAK-e, odnosno direktne inhibitore faktora Xa. Njegovom se primjenom neutralizira aktivnost dabigatrana te neposredno i potpuno poništava njegov antikoagulantni učinak (44). Preporučena doza idarucizumaba je 5 g, odnosno dvije kratke infuzije bočica po 2.5 g/50 ml.iv. kroz 5-10 minuta. Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, oštećenjem jetre ili kod starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze (36). Treba napomenuti da

idarucizumab nema prokoagulantnog učinka pa je u slučaju potrebe moguće primjenjivati druge krvne pripravke bez rizika od interakcija (45,46). Učinkovitost i sigurnost primjene idarucizumaba sa svrhom antagoniziranja učinka dabigatrana ispitana je u RE-VERSE AD studiji (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) (45). U tom je istraživanju idarucizumab bio primijenjen kod bolesnika s ozbiljnim krvarenjem povezanim s primjenom dabigatrana te u onih koji su zahtijevali hitan invazivni postupak. U ovom ispitivanju dokazana je gotovo trenutna i potpuna reverzija antikoagulantnog učinka u 88 do 98% bolesnika koji su primili idarucizumab, čime je dokazana njegova učinkovitost, kao specifičnog antidota za dabigatran. Zasada su antagonisti FXa, poput andeksaneta u fazi ispitivanja. Andeksanet alfa (PRT064445) rekombinantni je proteinski analog faktora Xa za koji je dokazana učinkovitost u antagoniziranju učinka rivaroksabana i apiksabana kod zdravih dobrovoljaca (47). Djelotvornost i sigurnost andeksaneta ispitani su u nekoliko istraživanja. Dva randomizirana istraživanja ANNEXA-A i ANNEXA-R (Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors Apixaban and Rivaroxaban) ispitivala su učinkovitost i sigurnost andeksaneta primijenjenog u zdravih ispitanika s ciljem reverzije antikoagulantnog učinka apiksabana i rivaroksabana. Nakon primjene bolusa andeksaneta (kroz 30 minuta) zabilježeno je 94-postotno smanjenje inhibicijske aktivnosti apiksabana te 92-postotno smanjenje inhibicijske aktivnosti rivaroksabana, dok ozbiljniji štetni trombotički događaji nisu zabilježeni (47). Time je, u navedenim istraživanjima potvrđena sigurnost i učinkovitost andeksaneta, kao agensa za brzu reverziju antikoagulantnog učinka apiksabana i rivaroksabana. ANNEXA-4 istraživanje ispitivalo je upotrebu andeksaneta u bolesnika s akutnim, ozbiljnim, potencijalno životno ugrožavajućim krvarenjem povezanim s inhibitorima FXa. U 79% bolesnika uključenih u ovo istraživanje, primjenom bolusa, a zatim i 2-satne infuzije andeksaneta postignuta je zadovoljavajuća hemostaza, dok ozbiljnije nuspojave nisu zabilježene. Ovim istraživanjem koje je još uvijek u tijeku potvrđena je učinkovitost i sigurnost andeksaneta primijenjenog s ciljem postizanja kontrole krvarenja u bolesnika s akutnim velikim krvarenjem povezanim s inhibitorima FXa (48). Iako je učinkovitost i sigurnost potvrđena u brojnim studijama, nedostaju istraživanja u slučaju hitnih kirurških indikacija te andeksanet još nije dostupan za kliničku upotrebu. Kod životno ugrožavajućeg krvarenja povezanog s primjenom rivaroksabana, apiksabana i edoksabana, budući da za njih antagonisti još nedostaju, treba razmotriti primjenu nespecifičnih metoda poput PCC-a (ranije i/ili aPCC-a) (49). Kontrolu krvarenja može se pokušati postići i primjenom rFVIIa, no niti njegova sigurnost još nije potvrđena, a u najnovijim preporukama iz 2016.godine njegova primjena se više ne preporuča (30). Treba

naglasiti da niti jedan antidot ne zaustavlja krvarenje, već se njihovom primjenom postiže reverzija antikoagulantnog učinka. S ciljem zaustavljanja krvarenja mogu se primijeniti svježe smrznuta plazma te PCC kao izvori čimbenika zgrušavanja ili primjerice antifibrinolitici poput traneksamične kiseline. Algoritam zbrinjavanja krvarenja u bolesnika koji su na terapiji DOAK-ima shematski je prikazan na slici 1.



* procjena težine krvarenja ne temelji se na kriterijima u kliničkim studijama; težinu krvarenja procjenjuje liječnik koji zbrinjava krvarenje na temelju specifične kliničke situacije i raspoloživih informacija

Slika 1. Algoritam zbrinjavanja krvarenja u bolesnika koji su na terapiji DOAK-ima; modificirano prema Kirchhof i sur. (1)

O nastavku antikoagulantne terapije nakon zbrinjavanja krvarenja, treba odlučiti za svakog pacijenta individualno, uzimajući u obzir rizik ponovne pojave krvarenja te rizik nastanka tromboembolije. Za većinu bolesnika korist antikoagulantne terapije u prevenciji

rekurentne tromboembolije nadilazi rizik ponovne pojave krvarenja pa je nastavak antikoagulantne terapije za većinu bolesnika opravdan (31).

6. PRIJEOPERACIJSKA PRIMJENA DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA U HITNIM STANJIMA

Svaki invazivni postupak sa sobom nosi određeni stupanj rizika od krvarenja. U pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju taj je rizik dodatno povišen. Istodobno, prekid antikoagulantne terapije, sa svrhom smanjenja tog rizika prolazno povećava rizik nastanka tromboembolije. Jasno je onda, da je u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji koji se podvrgavaju invazivnom postupku, postizanje ravnoteže između prevencije (ekscesivnog) krvarenja i smanjenja rizika tromboembolije vrlo izazovno.

Kao što je već spomenuto, kod bolesnika na terapiji DOAK-ima nije potrebno provoditi rutinski nadzor stupnja antikoagulacije, no u slučaju potrebnog hitnog kirurškog postupka određeni koagulacijski testovi mogu biti korisni. aPTV daje kvalitativnu procjenu učinka dabigatrana, dok produljeno neoplastinsko PV ukazuje na prisutan antikoagulantni učinak rivaroksabana (36).

Prijeproceduralna primjena DOAK-a ovisi o mogućnosti odgode zahvata, bubrežnoj funkciji te očekivanom riziku krvarenja koji pojedini zahvat nosi. Prilikom procjene rizika perioperativnog/operativnog krvarenja u obzir treba uzeti vrstu invazivnog postupka te potencijalno postojanje komorbiditeta kao što su dob, smanjena bubrežna funkcija itd. Popis nekih postupaka klasificiranih prema riziku krvarenja prikazan je u tablici 4. Intervencije koje ne nose klinički značajan rizik od krvarenja (kao npr. neki dentalni zahvati, zahvati zbog katarakte ili glaukoma, itd.) mogu se izvesti bez prekida terapije DOAK-ima (2).

Odluka o prijeproceduralnoj primjeni antikoagulantnog liječenja donosi se za svakog pacijenta individualno na temelju procijenjenog rizika od tromboembolijskog incidenta i rizika od krvarenja. Kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, zahvaljujući kratkom poluvremenu života DOAK-a, često je moguće odgoditi određeni kirurški postupak dovoljno dugo da se koagulacija spontano „oporavi“ (30). Prema europskim smjernicama kirurški postupak, kada to situacija dopušta, trebalo bi odgoditi minimalno 12 sati, a idealno 24 sata od posljednje primljene doze (2). No u slučaju potrebe za hitnim kirurškim zahvatom tipa emergencije, kada nema dovoljno vremena za spontanu rezoluciju antikoagulantnog učinka

DOAK-a, ako koagulacijski testovi upućuju na postojanje značajne antikoagulantne aktivnosti treba razmotriti primjenu nekih od strategija reverzije učinka DOAK-a. Metode za reverziju antikoagulantnog učinka DOAK-a opisane su u poglavlju o zbrinjavanju krvarenja, a uključuju hemodijalizu (samo za dabigatran ukoliko nema speficičnog antidota), primjenu aktivnog ugljena, specifičnog antidota (za dabigatran) te primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (50). U slučaju potrebe za hitnim kirurškim postupkom, primjenom idaucizumaba za reverziju učinka dabigatrana omogućava se kompletno i promptno (par minuta) odstranjenje lijeka iz krvi i mogućnost zbrinjavanja i liječenja uzroka krvarenja (primjerice politrauma).

Tablica 4. Popis nekih postupaka klasificiranih prema riziku krvarenja; modificirano prema Heidbuchel i sur. (2)

POSTUPCI KOJI NE ZAHTJEVAJU NUŽNO PREKID ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE
Stomatološki zahvati
Ekstrakcija jednog do tri zuba
Incizija apscesa
Paradontalna kirurgija
Postavljanje implantata
Oftalmološki zahvati
Zahvat zbog katarakte
Zahvat zbog glaukoma
Endoskopija bez biopsije / kirurškog postupka
Površinski zahvati (npr. incizija apscesa, mali zahvati na koži)
POSTUPCI S NISKIM RIZIKOM OD KRVARENJA
Endoskopija s biopsijom
Biopsija prostate i mokraćnog mjehura
Angiografija
Implantacija elektrostimulatora srca i ICD-a
POSTUPCI S VISOKIM RIZIKOM OD KRVARENJA
Abdominalna kirurgija

Torakalna kirurgija
Veliki ortopedski zahvati
Biopsija jetre
Biopsija bubrega
ESWL
Spinalna ili epiduralna anestezija
Lumbalna punkcija

ICD- implantabilni kardioverter defibrilator (od engl. implantable cardioverter defibrillator); ESWL- ekstrakorporalna litotripsija (od engl. extracorporeal shockwave lithotripsy)

7. NASTAVAK PRIMJENE DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA NAKON INVAZIVNOG POSTUPKA ILI OPERACIJE

Nakon invazivnog postupka u kojem je postignuta trenutna i kompletna hemostaza, liječenje DOAK-ima se u pravilu može nastaviti s protekom šest do osam sati od intervencije. Ipak, nastavak liječenja DOAK-ima u punoj dozi unutar 48-72 sata od kirurškog postupka, u nekim slučajevima može biti povezano s povišenim rizikom od krvarenja koji nadilazi rizik od tromboembolije. Prilikom donošenja odluke o nastavku antikoagulantnog liječenja nakon invazivnog postupka na umu treba imati da je, u slučaju krvarenja ili potrebe za reoperacijom, jedini specifični antidot registriran u Hrvatskoj idarucizumab (44).

Općenito se smatra da zahvaljujući brzom nastupu djelovanja i kratkom T1/2 DOAK-a farmakološka terapija premoštenja za vrijeme kratkih prekida primjene DOAK-a u većini slučajeva nije potrebna (51). U pojedinim slučajevima terapija premoštenja može biti potrebna. To je primjerice slučaj kod bolesnika s vrlo velikim rizikom od tromboembolije, a koji ne smiju primati oralne antikoagulantne lijekove zbog ileusa kao posljedice operacije na gastrointestinalnom sustavu. Uvođenje terapije premoštenja, odnosno primjenu parenteralnog antikoagulantnog lijeka, tipično niskomolekularnog heparina te odgodu primjene DOAK-a u punoj dozi za 48-72 sata nakon postupka, trebalo bi razmotriti i u slučajevima invazivnih postupaka koji zahtijevaju dužu imobilizaciju (2).

Prema europskim smjernicama nastavak liječenja dabigatranom nakon invazivnog postupka koji je zahtijevao prekid njegove primjene, preporučuje se jedan dan nakon

operacije s niskim rizikom od krvarenja te dva do tri dana nakon operacije s visokim rizikom od krvarenja (2). Ako je zbog potrebe za hitnim kirurškim postupkom, u svrhu brzog poništenja antikoagulacijskog učinka dabigatrana bio primijenjen idarucizumab, liječenje dabigatranom može se ponovno započeti 24 sata nakon primjene antidota ako je bolesnik klinički stabilan te ako je postignuta odgovarajuća hemostaza (3).

Kod bolesnika kod kojih je zbog invazivnog postupka bila prekinuta primjena rivaroksabana ili apiksabama, nastavak antikoagulantnog liječenja nužno je nastaviti što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata, ako to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (4,5). Kao i kod dabigatrana, nastavak liječenja rivaroksabanom, apiksabanom i edoksabanom, trebalo bi odgoditi dva do tri dana ako se radilo o postupku s visokim rizikom od krvarenja te u tom periodu, ako je potrebno, primijeniti profilaktičnu dozu niskomolekularnog heparina (30).

8. VAŽNOST INTERAKCIJA DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA S DRUGIM LIJEKOVIMA

Zahvaljujući svojim značajkama, DOAK-i se sve više primjenjuju u kliničkoj praksi te u mnogim slučajevima zamjenjuju druge antikoagulantne lijekove. Značajke koje im daju prednost u primjeni u odnosu na primjerice antagoniste vitamina K su osim kliničke učinkovitosti, fiksno doziranje, predvidivi učinak, brzi početak djelovanja, izostanak potrebe za nadziranjem antikoagulacijskog učinka te manje interakcija s drugim lijekovima i hranom.

Važan mehanizam interakcije svih DOAK-a čini značajna ponovna sekrecija preko P-glikoprotein prijenosnika nakon apsorpcije u crijevima. P-gp transportni je protein koji se luči u epitelu tankog crijeva, hepatocitima i stanicama tubula te je važan za apsorpciju i bubrežni klirens DOAK-a (52). Stoga lijekovi koji djeluju na P-gp mogu utjecati na razinu DOAK-a u plazmi te time i na njihov antikoagulantni učinak. Primjer takvih lijekova koji djeluju na P-gp prijenosnik su neki antiaritmici. To je vrlo značajno budući da su upravo pacijenti s FA zbog povišenog rizika od tromboebolijskog incidenta česti „korisnici“ DOAK-a. Uz P-gp prijenosnik, važna molekula putem koje se ostvaruju brojne interakcije DOAK-a s drugim lijekovima je i CYP3A4 iz skupine monookigenaza citokroma P450. Ta molekula važna je za metabolizam i eliminaciju rivaroksabana i apiksabana pa se stoga, interakcije koje posreduje ova molekula uglavnom vežu uz ta dva DOAK-a (2,53).

Dabigatran se, za razliku od drugih DOAK-a ne metabolizira putem citokroma P450 pa se stoga, ne očekuju njegove interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju tim enzimskim sustavom (2). Predlijek dabigatraneteksilat, koji se u jetri metabolizira u aktivni dabigatran, supstrat je efluksnog prijenosnika P-gp. Stoga istodobna primjena s inhibitorima (npr. amiodaron, verapamil, klaritromicin, kinidin, dronedaron, tikagrelor i ketokonazol) i induktorima (npr. rifampicin) P-gp prijenosnika može značajno utjecati na antikoagulantni učinak dabigatrana. Istodobna primjena P-gp inhibitora i dabigatrana rezultira povećanim koncentracijama dabigatrana u plazmi te njegovim pojačanim antikoagulantnim učinkom. Snažni P-gp inhibitori poput sistemskog ketokonazola, ciklosporina, itrakonazola i dronedarona kontraindicirani su u bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji dabigatranom. U slučaju primjene blagih do umjerenih P-gp inhibitora poput amiodarona, kinidina, verapamila i tikagrelora potreban je oprez (3). Učinak verapamila na razinu dabigatrana opisan je u RE-LY studiji koja je pokazala porast razine dabigatrana u slučaju istodobne primjene ova dva lijeka. Zbog toga je u slučaju istodobne primjene dabigatrana i verapamila osim kliničkog nadzora, potrebno smanjiti dozu dabigatrana, posebice u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (3,54). Mehanizam interakcije dabigatrana i amiodarona još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Značaj interakcije ova dva lijeka leži u činjenici da s obzirom na dugačak poluvijek amiodarona, potencijal za interakciju lijeka može postojati tjednima nakon prekida primjene amiodarona. Stoga se kao i u slučaju istodobne primjene verapamila i dabigatrana, preporučuje poman klinički nadzor kada se dabigatraneteksilat kombinira s amiodaronom, a to se također posebno odnosi na bolesnike koji imaju blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije. Istodobna primjena P-gp induktora (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) i dabigatrana rezultira smanjenjem koncentracije dabigatrana u plazmi te posljedično smanjenim antikoagulantnim učinkom. Zbog toga je takvu kombinaciju lijekova potrebno izbjegavati. Iako je kliničko iskustvo u kombinaciji ovih lijekova još uvijek vrlo ograničeno poznata je povezanost između povišenog rizika od krvarenja i istovremene primjene dabigatrana i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI-i) ili selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-i) kao i povećana stopa velikih krvarenja u slučaju kada je dabigatran bio kombiniran s drugim antikoagulantnim lijekovima i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). Stoga se prilikom istodobne primjene lijekova iz ovih skupina i dabigatrana preporučuje pažljiv klinički nadzor (3).

Enzimski sustav CYP3A4 najznačajniji je u eliminaciji rivaroksabana i apiksabana (2). Zbog toga ova dva lijeka pokazuju slične interakcije kada se kombiniraju s određenim

lijekovima. Primjena rivaroksabana i apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno sistemski primaju azolne antimikotike (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir). Ti lijekovi, budući da su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, mogu klinički značajno povećati serumsku koncentraciju rivaroksabana i apiksabana što za posljedicu ima povećanu sklonost krvarenju. S druge strane, istodobna primjena rivaroksabana ili apiksabana s jakim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) može dovesti do njihove smanjene koncentracije u plazmi te posljedično do smanjenja njihova antikoagulantnog učinka. Osim toga, prilikom istodobnog liječenja rivaroksbanom i lijekovima koji utječu na hemostazu, kao što su npr. nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu) i drugi inhibitori agregacije trombocita, nužan je oprez, budući da ti lijekovi tipično povećavaju rizik od krvarenja. U slučaju liječenja apiksabanom, zbog povećanog rizika od krvarenja, istodobna je primjena bilo kojeg drugog antikoagulantnog lijeka kontraindicirana (4,5).

Eliminacija edoksabana samo u manjoj mjeri (< 4%) ovisi o CYP3A4 enzimatskom sustavu (2). Stoga je većina interakcija povezanih s primjenom edoksabana, posljedica međudjelovanja s lijekovima koji djeluju na P-gp transporter, a ne na CYP3A4 kao što je to slučaj s rivaroksabanom i apiksabanom. Istovremena primjena edoksabana s inhibitorima P-gp-a rezultira povišenim koncentracijama edoksabana u plazmi. Zbog toga je prilikom kombinacije edoksabana i ciklosporina, dronedarona, eritromicina ili ketokonazola potrebno smanjiti dozu edoksabana, dok u slučaju istodobne primjene edoksabana s kinidinom, verapamilom ili amiodaronom, na temelju kliničkih podataka, nije potrebno sniziti dozu. S druge strane istodobna primjena edoksabana s induktorima P-gp-a (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) može dovesti do smanjene koncentracije edoksabana u plazmi. Stoga se edoksaban u kombinaciji s ovim lijekovima mora primjenjivati s oprezom. Kao i prilikom liječenja apiksabanom, kombinacija edoksabana s drugim antikoagulantnim lijekovima je kontraindicirana (6).

Iz svega navedenoga, može se zaključiti da iako su DOAK-i u usporedbi s varfarinom i heparinom povezani s manje interakcija s drugim lijekovima istodobna primjena DOAK-a s mnogim lijekovima zahtijeva oprez te u nekim slučajevima i klinički nadzor. Osim toga treba napomenuti i da zbog polifarmacije i polipragmazije koje postaju sve učestalija pojava u svakodnevnom životu, primjena DOAK-a može biti vrlo izazovna.

9. ZAKLJUČAK

Primjena direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova znači iskorak u kvaliteti i sigurnosti liječenja. Stoga im najnovije smjernice, zahvaljujući njihovim značajkama, u brojnim indikacijama daju prednost u odnosu na druge antikoagulante lijekove. Velika randomizirana ispitivanja potvrdila su da su DOAK-i u većini slučajeva superiorni varfarinu u prevenciji moždanog udara i sustavne embolije. Uz poman odabir pacijenata, što uključuje poštivanje protokola procjene rizika za razvoj krvarenja (HAS-BLED) te rizika za nastanak moždanog udara (CHA_2DS_2-VASc), kao i procjenu bubrežne funkcije, DOAK-i predstavljaju siguran izbor i u liječenju bolesnika u hitnim stanjima. Prilikom zbrinjavanja antikoaguliranih bolesnika u hitnim situacijama ako se slijede standardni protokoli ono je najčešće uspješno i bez mnogo komplikacija. U skoroj budućnosti očekuje se razvoj specifičnih antagonista FXa, čime će primjena DOAK-a biti još sigurnija. Osim toga, u iščekivanju smo i rezultata ispitivanja koja izravno međusobno uspoređuju učinke i sigurnost pojedinih DOAK-a, što će nam u budućnosti zasigurno olakšati donošenje odluke o tome koji DOAK izabrati kojem bolesniku.

10. ZAHVALE

Zahvalu upućujem mentorici, prof.dr.sc. Ingrid Prkačin, za strpljenje, pristupačnost i konstruktivne savjete koji su omogućili nastanak ovoga rada. Jednako tako, zahvaljujem se članovima komisije doc.dr.sc. Ivanu Gorniku i prof. dr. sc. Jasenki Markeljević na vremenu uloženom u čitanje i ocjenjivanje rada.

Zahvaljujem se i osoblju Kliničke jedinice za hitnu i internu medicinu Kliničke bolnice Merkur.

Na kraju, puno hvala mojoj obitelji na podršci i razumijevanju, te pomoći u ostvarenju mojih želja i ciljeva.

11. LITERATURA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D , Ahlsson A , Atar D, Casadei B, i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7; 37(38):2893-2962.

2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, Hacke W, i sur. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace,*17*(10), 1467–1507. https://doi.org/10.1093/europace/euv309

3. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Pradaxa. [pristupljeno 20.5.2017.]
   Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

4. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Xarelto. [pristupljeno 20.5.2017.]
   Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf

5. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Eliquis. [pristupljeno 20.5.2017.]
   Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

6. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Lixiana. [pristupljeno 20.5.2017.]
   Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_hr.pdf

7. Banfić L. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze Guidelines

on diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis. Cardiol Croat. 2016;11(9):351–374. | DOI: http://dx.doi.org/10.15836/ccar2016.351

8. Miličić D, Manola Š, Balint I, Soldo SB, Počanić D, Zaputović L (2015) Vodič za praktičnu primjenu novih antikoagulansa. Zagreb, Kerschoffset Zagreb d.o.o.

9. Šalek SZ. Antitrombocitno i antikoagulantno liječenje – čimbenici rizika i mehanizam nastanka venske tromboze. Medix 2016;121/122:86–92.

10. Morange PE, Suchon P, Trégouët DA. Genetics of Venous Thrombosis: update in 2015. Thromb Haemost. 2015 Nov;114(5):910-9. DOI: 10.1160/TH15-05-0410

11. Pulanić D, Salek SZ, Labar B. Trombofilija – nasljedna i stečena sklonost nastanku tromboze [pismo uredniku]. Lijec Vjesn. 2009 Jul-Aug;131 (7-8):236-7.

12. Heit JA. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. In: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, (eds). Consultative Hemostasis and Thrombosis, 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007;213-244

13. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, i sur. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-52. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026

14. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, i sur. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S. DOI: http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301

15. Hull RD Li GYH, Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; godina [pristupljeno 20.5.2017.]. Dostupno na: http://www.uptodate.com

16. Prkačin I, Nesek Adam V. Izbor antikoagulacijskog liječenja fibrilacije atrija u hitnoći U: Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi u hitnoj medicini Zagreb, Sveučilište u

Zagrebu Medicinski fakultet, 2015: 27-31, ISBN 978-953-176-755-2.

17. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263-72. DOI: 10.1378/chest.09-1584.

18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093–1100

19. CHA_2DS_2-VASc Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk - MDCalc [Internet]. Mdcalc.com. 2017 [pristupljeno 20.5.2017.]. Dostupno na: https://www.mdcalc.com/cha2ds2-vasc-score-atrial-fibrillation-stroke-risk

20. HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk - MDCalc [Internet]. Mdcalc.com. 2017 [pristupljeno 20.5.2017.]. Dostupno na: https://www.mdcalc.com/has-bled-score-major-bleeding-risk

21. Reinecke H, Engelbertz C, Schäbitz WR. Preventing Stroke in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation Benefit and Risks of Old and New Oral Anticoagulants. Stroke 2013; 44(10):2935-2941.

22. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, i sur. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal 2010; 31, 2369–2429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278

23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, i sur. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981-92

24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, i sur. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139–51

25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010; 363:1875–1876

26. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, i sur. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369(22):2093–104

27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, i sur. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Eng J Med. 2011;365(10):883-91

28. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost [Internet]. 2015 Nov [pristupljeno 20.5.2017];13(11):2012–20. Dostupno na: http://doi.wiley.com/10.1111/jth.13139

29. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. N Engl J Med [Internet]. 2013 [pristupljeno 20.5.2017];368(14):1272–4. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1302834

30. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, i sur. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013;625–51. DOI:10.1093/europace/eut083

31. Garcia DA, Crowther M. Managment of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; godina [pristupljeno 20.5.2017.]. Dostupno na: http://www.uptodate.com

32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med [Internet]. 2009 [pristupljeno 20.5.2017];150(9):604–12. Dostupno na:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2763564

33. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, i sur. 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. Europace 2012;14:1385–413

34. Prkačin I. Koji od direktnih antikoagulacijskih lijekova izabrati kojem bolesniku? Pogled nefrologa U: Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi u hitnoj medicini Zagreb, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2015: 5-8, ISBN 978-953-176-755-2

35. Scaglione, F. Clin Pharmacokinet (2013) 52: 69. DOI: 10.1007/s40262-012-0030-9

36. Gornik I, Prkačin I, Nesek Adam V, Grabovac V, Giljača V, Šikić A. Postupnici za periproceduralno zbrinjavanje i zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantnim lijekovima. Liječ Vjesn 2017, u postupku tiskanja.

37. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. Thromb Haemost [Internet]. 2010 [pristupljeno 20.5.2017.];104(6):1263–71. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1160/TH10-05-0328

38. Manola Š, Radeljić V, Pavlović N, Golubić K, Zeljković I. Fibrilacija atrija i novi antikoagulansi. Medix 2016;121/122:104-108.

39. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, i sur. Dabigatran etexilate - A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010;103(6):1116–27.

40. [Internet]. 2017 [pristupljeno 20.5.2017.]. Dostupno na: http://www.bayerresources.com.au/resources/uploads/PI/file9466.pdf

41. [Internet]. 2017 [pristupljeno 20.5.2017.] Dostupno na:

http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf

42. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban. Drugs [Internet]. 2011 [pristupljeno 20.5.2017];71(12):1503–26. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.2165/11595540-000000000-00000

43. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, i sur. SPECIAL ARTICLE EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation : executive summary. European Heart Journal (2013) 34, 2094–2106 doi:10.1093/eurheartj/eht134

44. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Praxbind. [pristupljeno 20.5.2017.]
Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133203/anx_133203_hr.pdf

45. Pollack C V., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, i sur. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med [Internet]. 2015 [pristupljeno 20.5.2017.];373(6):511–20. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1502000

46. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. Circulation 2016;132:2412-2422. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019628.

47. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, i sur. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med [Internet]. 2015 [pristupljeno 20.5.2017.];373(25):2413–24. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510991

48. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, i sur. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2016 [pristupljeno 20.5.2017];375(12):1131–41. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607887

49. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, Crowther M, Garcia D, Hylek E, i sur. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. Thromb Haemost [Internet]. 2011 [pristupljeno 20.5.2017.];106(3):429–38. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1160/TH11-01-0052

50. Petričević M, Miličić D, Biočina B. Šalek SZ. Antitrombocitno i antikoagulacijsko liječenje kardiokirurških bolesnika. Medix 2016;121/122:123-128.

51. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, i sur. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective Dresden NOAC registry. Eur Heart J. 2014;35(28):1888–96.

52. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. J Am Coll Cardiol. 2013 Jun 25;61(25):2495-502. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.058. Epub 2013 Apr 3.

53. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: Pharmacokinetic effects in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(3):455–66.
DOI: 10.1111/bcp.12075

54. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, i sur. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost. 2011;9(11):2168–75.

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Eva Kos

Datum rođenja: 6.travnja 1993.

Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska

OBRAZOVANJE

2011.-2017. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2007.-2011. Opća gimnazija Tituša Brezovačkog

1999.-2007. Osnovna škola Pantovčak

AKTIVNOSTI

2016./2017. demonstrator na katedri za Pedijatriju

2016. volonter na Europskim sveučilišnim igrama Zagreb-Rijeka 2016.- medicinski tim i antidoping kontrola

2015. ljetna praksa u Moskovskom kliničko-znanstvenom centru, odjel neurologija

od 2013. godine članica studentske sekcije za neuroznanost

CERTIFIKATI I PRIZNANJA

2016. Dekanova nagrada za uspjeh na studiju za ak. g. 2015./2016.

2016. Callan Method Certificate- stage 11 of the Callan Method

2015. ILS certifikat

2014. BLS certifikat

2009./2010. korisnica stipendije Grada Zagreba za nadarene učenike

RADOVI

Prkačin I, Đermanović Dobrota V, Kovačević I, Kovačić M, Vrdoljak P, Zorko H, Kos E. Liječenje hiperuricemije u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom dodatno pridonosi kontroli arterijskog tlaka. Cardiol Croat. 2017; 12(3):62.