Primjena antikoagulansa u trudnoći

Žalac, Klara

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:105:158484

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Klara Žalac

Primjena antikoagulansa u trudnoći

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za farmakologiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Alenke Boban Blagaić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Diplomski rad izrađen je na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Alenka Boban Blagaić

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....1

2. Koagulacijski sustav.....2

3. Trudnoća kao hiperkoagulabilno stanje s povećanim rizikom od nastanka tromboembolizma.....5

4. Antikoagulansi.....9

4.1. Varfarin i kumarinski derivati.....11

4.2. Neizravni inhibitori trombina.....15

4.3. Novi oralni antikoagulansi.....18

5. Primjena antikoagulansa u trudnoći 21

5.1. Indikacije.....21

5.2. Odabir ispravnog antikoagulansa.....22

5.3. Doze.....24

5.4. Što u slučaju kada su heparini kontraindicirani?.....26

6. Zaključak.....27

7. Literatura.....28

8. Životopis.....31

Sažetak

Primjena antikoagulansa u trudnoći

Klara Žalac

Tromboembolički poremećaji su ozbiljan problem u trudnoći, a u njihovoj prevenciji i terapiji jednu od glavnih uloga imaju antikoagulansi. Antikoagulantna terapija je indicirana kod liječenja akutne venske tromboembolije, bolesti srčanih valvula, ali i za prevenciju komplikacija vezanih uz trudnoću kod žena s deficijencijom antitrombina, onih sa sindromom antifosfolipidnih protutijela (ALPA sindrom) i ostalih trombofilija ako su pacijentice prethodno preboljele vensku tromboemboliju. Upotreba antikoagulansa tijekom trudnoće je medicinski izazov zbog potencijalnih teratogenih utjecaja, složenosti doziranja i činjenice da je trudnoća hiperkoagulabilno stanje. Antikoagulansi su dostupni u oralnom i parenteralnom obliku. Djeluju prekidanjem koagulacijske kaskade kako bi time spriječili stvaranje tromba.
Zbog teratogenih učinaka oralnih pripravka antikoagulansa, u trudnoći se koriste parenteralni oblici heparina poput heparina male molekularne mase jer ne prolaze placentarnu barijeru.
Niti jedna metoda antikoagulantne terapije, primijenjena tijekom trudnoće, nije potpuno bez rizika i sve se metode prevencije i liječenja tromboemboličkih poremećaja moraju temeljiti na procjeni omjera rizika i koristi.

Ključne riječi: trudnoća, antikoagulansi, teratogenost, heparini

Summary

Use of anticoagulants in pregnancy

Klara Žalac

Thromboembolic disorders are still a serious problem in pregnancy and anticoagulants have an important part to play in both treatment and prevention. Use of anticoagulants during pregnancy is challenging due to the potential teratogenic effects and dosing complexities of the various agents and the fact that pregnancy is associated with a hypercoagulable state.

Anticoagulant therapy is indicated in pregnancy for the treatment of acute VTE (Venous Thromboembolism) and valvular heart disease, as well as for the prevention of pregnancy-related complications in women with antithrombin deficiency, antiphospholipid antibody (APLA) syndrome, or other thrombophilias, who have had a prior VTE.

Anticoagulants, which are available in oral and parenteral forms, interrupt the coagulation cascade to prevent thrombus formation.

Oral anticoagulants are fetopathic, but heparins, especially LMWHs (low molecular weight) , are the main anticoagulants used in pregnancy. Heparin does not cross the placenta. Dosing depends on the clinical indications and on the agent selected.

No method of anticoagulation during pregnancy is entirely free of risk and all management policies must be based on an estimate of risk-benefit ratio in individual patients.

Key words: pregnancy, anticoagulants, teratogenicity, heparins

1. Uvod

Trudnoća je stanje u ženinom životu koje je uvijek pod posebnom skrbi okoline pa tako i medicinske struke. Uzrok tome nije samo prisutnosti ploda u ženinom tijelu koje je tijekom trudnoće u najosjetljivijem stadiju života, nego i zbog svih fizioloških promjena koje se događaju u tijelu trudnice. Promjene u hematološkom sustavu su dio tih promjena (P.S.Gibson & R.Powrie, 2009.). Radi specifične osjetljivosti trudnoće, korištenje lijekova tijekom trajanja ovog perioda se smanjuje ili potpuno prekida, no to nije slučaj s antikoagulantnim lijekovima. Indikacije za primjenu antikoagulansa u trudnoći su ozbiljne i po život opasna medicinska stanja koje mogu ugroziti i majku i plod (S.M.Bates et al. 2012.). Venska tromboembolija se pokazala kao jedan od vodećih uzroka maternalne smrtnosti te time izostavljanje antikoagulansa, odnosno lijekova koji se daju u svrhu njezine profilakse i/ili terapije, potpuno je neprihvatljivo. Iz toga proizlazi da je pri određenim indikacijama primjena antikoagulansa za vrijeme trudnoće neophodna. Međutim, njihova primjena je medicinski zahtjevna s obzirom na njihove neželjene učinke poput potencijalnih teratogenih učinaka na plod, potencijalnih maternalnih komplikacija tijekom njihove primjene i posebnosti u odabiru ispravne skupine te samom doziranju (D.Blickstein & I.Blickstein, 2002. ; Katzung et al., 2011.). Potpuni uspjeh antikoagulantne terapije je sigurnost za plod i majku i ostvareni profilaktički i terapijski učinak na patološke procese zbog kojih je i indicirana terapija.

2. Koagulacijski sustav

Hemostaza označava zaustavljanje krvarenja i ona se postiže pomoću nekoliko mehanizama: spazmom krvne žile, stvaranjem trombocitnog čepa, stvaranjem ugruška koji nastaje koagulacijom, odnosno zgrušavanjem krvi i urastanjem vezivnog tkiva u ugrušak (A.C.Guyton & J.E.Hall, 2006.).

U stvaranju trombocitnog čepa glavnu ulogu imaju sami trombociti koji nakon oštećenja krvne žile postaju ljepljivi i prianjaju za tkivni kolagen i bjelančevinu von Willebrandov faktor. Sljedeći mehanizam u zaustavljanju krvarenja je mehanizam koagulacije krvi koji počinje aktiviranjem kaskade kemijskih reakcija krvnih koagulacijskih faktora. Kaskada naposljetku dovodi do aktivatora protrombina koji dovodi do aktivacije trombina, a trombin djeluje kao enzim i pretvara fibrinogen u fibrinske niti koje zapravo stvaraju ugrušak. Bitno je napomenuti da se protrombin sintetizira u jetri i da je za njegovu sintezu (i još nekoliko koagulacijskih faktora poput faktora VII,IX,X) potreban vitamin K.

Stvaranje aktivatora protrombina može nastati na dva osnovna načina: vanjskim i unutarnjim putem zgrušavanja krvi. Oba puta se unutar ljudskog organizma međusobno isprepleću i predstavljaju kaskadu kemijskih reakcija krvnih koagulacijskih faktora.

Vanjski put počinje ozljedom krvne žile i oslobađanjem tkivnog tromboplastina. Tkivni tromboplastin s faktorom VII djeluje na faktor X i aktivira ga. Aktivirani faktor X se spaja s faktorom V i time nastaje kompleks aktivatora protrombina.

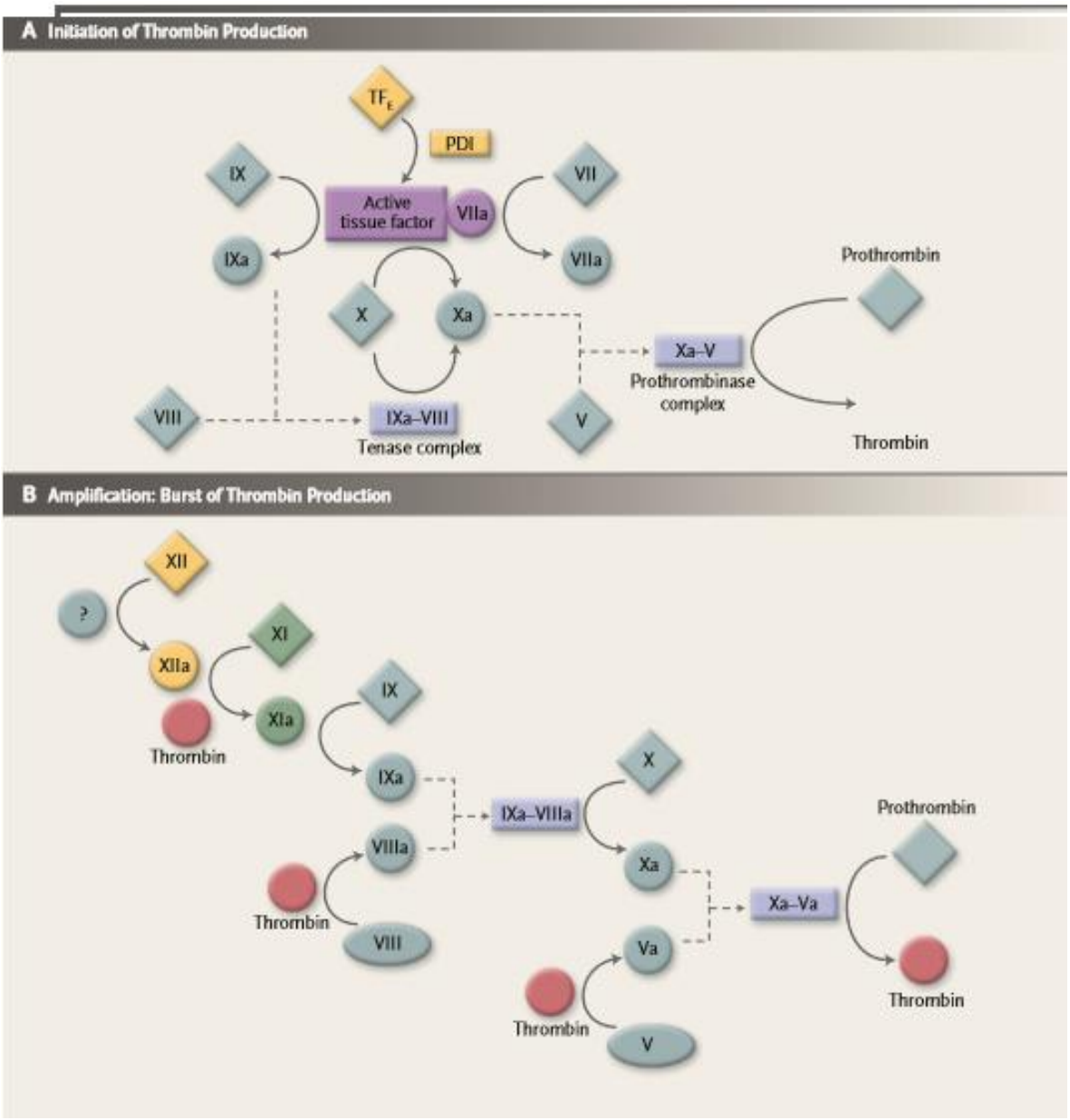
S druge strane, unutarnji put zgrušavanja krvi započinje aktivacijom faktora XII. Aktivirani faktor XII djeluje na faktor XI te on time postaje aktivan. Zatim aktivirani faktor XI aktivira faktor IX koji zajedno sa aktiviranim faktorom VIII aktivira faktor X.

Daljnja kaskada je jednaka i za unutarnji i za vanjski put zgrušavanja krvi. Aktivirani faktor X se spaja sa faktorom V i time nastaje kompleks aktivatora protrombina i mehanizam zgrušavanja krvi se nastavlja kako je ranije opisano.

Stvaranje ugruška i mehanizam zgrušavanja općenito je stvar ravnoteže između prokoagulancija i antikoagulancija u krvi. Među najbitnije antikoagulancije spadaju faktori površine endotela, fibrinske niti, antitrombin III i heparin. Posebno je bitan kompleks heparina i antitrombina koji ne samo da uklanja trombin nego uklanja i neke od aktiviranih koagulacijskih faktora (XII, XI, X, IX) iz krvi (A.C.Guyton & J.E.Hall, 2006.).

Vitamin K ovisni protein C je jedna od ključnih komponenti prirodnog antikoagulantnog sustava. Aktivirani protein C udružen s kofaktorom proteinom S inhibira koagulaciju degradirajući faktor VIII i faktor V (B.Dahlbäck & B.O.Villoutreix, 2005.).

U krvi postoji i sustav odgovoran za otapanje ugruška - plazminogen-plazmin. Plazmin djeluje kao proteolitički enzim koji razgrađuje fibrinske niti, fibrinogen, faktor V, faktor VIII, protrombin i faktor XII (A.C.Guyton & J.E.Hall, 2006.) (Slika 1).



Slika 1. Putevi produkcije trombina. Prema: B.Furie & B.C.Furie, 2008.

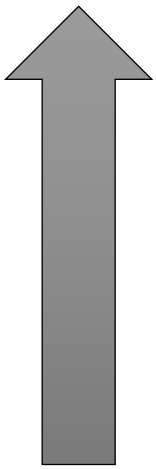
3. Trudnoća kao hiperkoagulabilno stanje s povećanim rizikom od nastanka tromboembolizma

Trudnice, u odnosu na žene koje nisu trudne, imaju tri do pet puta veći rizik za razvoj komplikacija uzrokovanih trombozom (P.S.Gibson & R.Powrie 2009). Tromb je abnormalni ugrušak koji nastane u krvnoj žili. Za razliku od tromba, embolus je abnormalni ugrušak koji nastane u krvnoj žili, no slobodno putuje krvožilnim sustavom (A.C.Guyton & J.E.Hall 2006.). Cijeli period trudnoće je period pojačanog rizika za nastanak tromboembolizma. On je relativno nizak za vrijeme prvog trimestra, zatim se povisi i ostaje konstantan tijekom ostatka trudnoće, ali u postpartalnom periodu značajno raste (D.Husar & J.Đelmiš 2008.). Međutim, kod žena s mehaničkim umjetnim valvulama tromboza se često javlja i za vrijeme prvog trimestra trudnoće (L.Alshawabkeh et al 2016.). U zapadnom svijetu trenutno je jedan od vodećih uzroka maternalne smrtnosti plućna embolija i duboka venska tromboza, odnosno venska tromoboemblija koja se javlja u 1 do 2 na 1000 trudnoća. Rizik za nastanak ovih komplikacija povećava se s dobi (iznad 40 godina) i prisutnošću ostalih komorbiditeta (S.Middeldorp, 2011.).

Fiziološki za vrijeme trudnoće dolazi do promjena u ženinom tijelu koja dovode do pojave odnosno povišenja sva tri elementa Virchowljeva trijasa nastanka tromboze: hiperkoagulabilnosti, oštećenja endotela i venska staza. Normalna, nepatološka trudnoća dovodi do promjena u hemostatskom, koagulacijskom i fibrinolitičkom sustavu. Povisuju se prokoagulantni faktori kao što su von Willebrand, faktor VII, faktor VIII, fibrinogen, a javlja se i stečena rezistencija na endogene antikoagulanse tj. na aktivirani protein C i sniženje njegovog kofaktora proteina S (I.A.Greer 1999.) (Tabla 1).

Tabla 1. Promjene u funkcioniranju koagulacijskog sustava za vrijeme trudnoće

Prema: K.A.Bremme, 2003.

Koagulacijski faktor	Promjena u trudnoći
PROKOAGULANSI	
Fibrinogen	
Faktor VII	
Faktor VIII	
Faktor X	
Von Willebrandov faktor	
Inhibitor aktivatora plazminogena-1	
Inhibitor aktivatora plazminogena-2	
ANTIKOAGULANSI	
Protein C	
Protein S	
Antitrombin III	

Nadalje, za vrijeme trudnoće dolazi do povećane venske staze jer gravidni uterus pritišće na donju šuplju venu i pelvične vene te uslijed toga dolazi do smanjenog venskog odljeva krvi. Treći element Virchowljeva trijasa je oštećenje endotela pelvičnih krvnih žila koje može nastati za vrijeme samog porođaja (I.A.Greer, 1999.). Znači, „drugo stanje“ kao takvo, fiziološko i bez patologije, povisuje rizik za razvoj

tromboembolizma, a uz eventualnu prisutnost dodatih rizičnih čimbenika ta mogućnost postaje još veća.

Ostali rizični čimbenici koji povisuju rizik od tromboze uključuju pretilost, upalne bolesti crijeva, infekcije, pušenje, atrijsku fibrilaciju, umjetne srčane zaliske, različite traume, ali i situacije poput smanjene pokretljivosti trudnica, njihovog dugotrajnog mirovanja nužnog radi samih komplikacija u trudnoći, operativnih zahvata, hiperstimulacije jajnika radi in vitro fertilizacije te nasljedna i stečena hiperkoagulabilna stanja (P.S.Gibson & R.Powrie, 2009.).

Nasljedna ili stečena hiperkoagulabilna stanja, odnosno stanja neuravnoteženosti koagulacijskog sustava koja dovode do povećanog rizika za trombozu nazivaju se trombofilije. U kongenitalne trombofilije koja povisuju rizik od tromboze spadaju - Leidenska mutacija faktora V, rezistencija aktiviranog proteina C, mutacija gena za protrombin, poremećaj enzima metilen tetrahidrofolat reduktaze (MTHFR), deficijenciju prirodnih antikoagulanata – proteina C, proteina S i antitrombina (D.Husar & J.Đelmiš, 2008.).

S obzirom na rizik nastanka tromboembolizma kongenitalne trombofilije možemo podijeliti na one s visokim i one s niskim rizikom. Niskorizične su: mutacija faktora V Leidena, mutacija gena za protrombin, deficijencija proteina S, deficijencija proteina C. Visokorizične trombofilije su: deficijencija antitrombina, dvostruka heterozigotnost za mutaciju protrombina i faktora V Leidena ili homozigotnosti mutacije protrombina i mutacije faktora V Leidena (A.James, 2011.).

Stečene trombofilije uključuju sindrom antifosfolipidnih antitijela te hiperhomocisteinemiju (D.Husar & J.Đelmiš, 2008.).

Na pojavu tromboembolizma u trudnoći, osim promjena koje sama trudnoća čini ženinom tijelu, utječu različita nasljedna i stečena stanja, dob, obiteljska anamneza i

način života. Klinička tromboza se smatra multiuzročnom bolešću koja nastaje interakcijom i nasljednih i stečenih uzroka, no prisutnost tromboze u osobnoj anamnezi i dijagnosticirana trombofilija pojavljuju se kao dva najvažnija osobna rizična čimbenika za nastanak venske tromboembolije u trudnoći (A.James, 2011.).

4. Antikoagulansi

Antikoagulantna skupina lijekova djeluje na sustav zgrušavanja krvi s ulogom spriječavanja smanjivanja nastanka ugrušaka. Antikoagulansi djeluju na mehanizam zgrušavanja krvi, ali različite skupine antikoagulansa djeluju na različite, zasebne dijelove procesa zgrušavanja.

Antikoagulansi se dijele na neizravne inhibitore trombina, izravne inhibitore trombina, inhibitore faktora Xa te na kumarinske antikoagulanse (Katzung et al., 2011.).

Većina autora spominje i nove oralne antikoagulanse kao zasebnu skupinu. Novi oralni antikoagulansi (NOACs; engl.*new oral anticoagulants*) uključuju inhibitore faktora Xa i oralne inhibitore trombina (K.A.Bauer, 2013.).

Iako su u osnovi sve skupine antikoagulansa vrlo slične, one se razlikuju po mehanizmu, farmakodinamici, farmakokinetici, načinu primjene, doziranju, indikacijama i kontraindikacijama.

Kardiovaskularne bolesti su najčešće bolesti u populaciji. One povećavaju rizik za nastanak tromboze što je glavna indikacija za primjenu antikoagulantne terapije. Stoga antikoagulantni lijekovi pripadaju skupini najčešće korištenih lijekova koji se primjenjuju i za veliki broj drugih bolesti (Katzung et al., 2011.).

Specifične indikacije uključuju terapiju moždanog i srčanog udara, tranzitorne ishemiske atake, duboke venske tromboze, plućne embollije (H.P.Rang et M.M.Dale, 2016.). Osim toga, indicirani su i u prevenciji navedenih stanja kad su prisutni rizični čimbenici poput pozitivne anamneze na trombozu, zamjena srčanih zalistaka, atrijske fibrilacije, trombofilije, antifosfolipidnog sindroma (H.P.Rang et M.M.Dale, 2016.).

Glavna nuspojava njihove primjene je hemoragija tj. svi oblici prekomjernog krvarenja. Idealni antikoagulans bi imao svojstvo ograničavanja patološke tromboze, ali pritom ne bi ograničavao normalan odgovor na vaskularnu ozljedu, tj. ne bi

povećavao sklonost krvarenju (Katzung et al., 2011.).

Nuspojave vezane uz primjenu antikoagulantne terapije su posebno ozbiljne ukoliko pacijent ide na operativni zahvat zbog veće mogućnosti krvarenja, ukoliko je pacijent liječen s drugim skupinama lijekova zbog mogućih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija (antibiotici, antidepresivi,nesteroidni antireumatici), a pogotovo za vrijeme trudnoće i dojenja (Katzung et al., 2011.).

U trudnoći je primjena nekih antikoagulanasa kontraindicirana (primjerice varfarin) dok se neki koriste uz poseban oprez (primjerice heparin).

4.1. Varfrarin i kumarinski derivati

Vitamin K je neophodan u sintezi nekih od faktora u koagulacijskoj kaskadi kao što su protrombin, faktor VII, faktor IX, faktor X. Mehanizam djelovanja kumarinskih antikoagulansa ostvaruje se blokiranjem γ-karboksilacije glutamatnih ostataka na protrombinu, faktorima VII, IX, X, proteinu C i proteinu S. Najupotrebljivaniji antagonist vitamina K je varfarin, no upotrebljavaju se i drugi kumarinski derivati. Može se primjenjivati oralno, a trajanje njegova učinka je od 2 do 5 dana. Raspon terapijskih doza definiran je vrijednostima internacionalnog normaliziranog omjera (INR). Antidot za varfarin je vitamin K.

Varfarin prolazi placentarnu barijeru i može uzrokovati krvarenje u fetusu. Također, može uzrokovati oštećenja kostiju djelovanjem na fetalne proteine u krvi i kosti koji sadržavaju γ-karboksiglutamatne ostatke (Katzung et al., 2011.).

Varfarinska primjena je kontraindicirana za primjenu u trudnoći još od 70-ih godina prošlog stoljeća. Tih godina su Hall i autori analizirali 418 trudnoća u kojima su pacijentice bile pod varfarinskim derivatima. Rezlutati su pokazali da jedna šestina tih trudnoća je završila abnormalno, jedna šestina ih je rezultirala abortusom ili mrtvorođenjem fetusa. I druga, kasnija, istraživanja utjecaja kumarinskih derivata na trudnoću samo su potvrdila ili dokazala dodatne abnormalnosti na fetusu (D.Blickstein & I.Blickstein, 2002.). Varfarin može prouzročiti spontani pobačaj, preuranjen porod i kongenitalne anomalije u obliku fetalnog varfarinskog sindroma. Fetalni varfarinski sindrom (kumarinska embriopatija / embriofetopatija antagonista vitamina K / Di Sala sindrom) se primarno javlja pri terapiji tijekom prvog tromjesečja trudnoće, odnosno od 6. do 12. tjedna trudnoće. Sindrom je primarno karakteriziran hipoplazijom nosa i različitim koštanim abnormalnostima (promjene na epifizama, brahidaktilija) (J.G.Hall et al.,1980.).

Primjena varfarina u trudnoći uzrokuje i abnormalnosti u razvoju centralnog živčanog sustava fetusa (hidrocefalus, mentalna retardacija, hipotonija, obostrane atrofije optičkog živca).

Varfarin nije opasan samo u prvom tromjesječju trudnoće nego i pri njegovoj kasnijoj izloženosti. Istraživanja su pokazala da njegova primjena u drugom i trećem trimestru trudnoće mogu uzrokovati kognitivne deficite i kvocijent inteligencije ispod 80 kod školske djece (J.Wesseling et al.,2001.). Prema tome, varfarin pokazuje neželjeni, teratogeni učinak na fetus koja se pojavljuje pri izloženosti i u embrionalnom i fetalnom periodu.

Varfarin je prema FDA (Američka uprava za hranu i lijekove) klasifikaciji lijekova u trudnoći uvršten u skupinu X koja uključuje one lijekove za koje postoji dokaz o abnormalnostima fetusa u ljudi te opasnosti pretežu nad povoljnim učincima (Tabla 2).

Tabla 2. Klasifikacija Američke uprave za hranu i lijekove (FDA) (podaci prema: Francetić i Vitezić, 2014.)

KATEGORIJA RIZIKA LIJEKOVA	OPIS
A	Kontroliranim studijama nije pokazan rizik za plod.
B	Reprodukcijske studije nisu pokazale fetalni rizik, ali nedostaju kontrolirane studije u trudnica ili je reprodukcijskim studijama pokazan rizik koji nije potvrđen kontroliranim studijama.
C	Studije na životinjama pokazale su fetalne nuspojave, ali nema kontroliranih studija u trudnica ili nedostaju obje skupine studija. Lijek treba primijeniti samo ako potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik za plod.
D	Postoje podaci o fetalnom riziku, ali korist primjene u trudnica može biti prihvatljiva unatoč riziku.
X	Studije na životinjama ili ljudima pokazale su fetalne abnormalnosti ili postoje podaci o fetalnom riziku. Rizik primjene u trudnica nadilazi moguću korist. Lijek je kontraindiciran u žena koje su trudne ili namjeravaju zatrudniti.

Zbog svega navedenog varfarin tj. kumarinski derivati su kontraindicirani u trudnoći te je fetalni varfarinski sindrom danas rijetka komplikacija trudnoće. Ipak, pojedinačni slučajevi se još uvijek pojavljuju poput prikaza slučaja L.D.Starlinga et al. iz relativno nedavne 2012.godine. Slučaj opisuje dijete rođenog sa embriopatijom čija je majka i prije začeća bila pod terapijom varfarina zbog postupka zamjene aortnih i mitralnih valvula, a istu je nastavila korisitit i tijekom cijelog prvog tromjesečja trudnoće. Pacijentica je krivo interpretirala liječnikove riječi da „ne može zatrudnjeti dok je na varfarinu“ shvaćajući varfarin nekim oblikom kontraceptiva, a ne kao teratogeni lijek. Ovakvi slučajevi upućuju na važnost stalnog liječničkog nadzora nad ženama kojima su propisani oralni antikoagulansi i nadasve jasne i nedvojbene komunikacije s pacijentima.

4.2. Neizravni inhibitori trombina

U neizravne inhibitore trombina spadaju:

- Nefrakcionirani heparin (UFH; engl. unfractionated heparin) / visokomolekularni heparin (HMWH; engl. *high molecular weight*)
- Heparin male molekularne mase (LMWH; engl. *low molecular weight*)

Učinak ove skupine antikoagulansa ostvaruje se interakcijom s antitrombinom. Aktivirani antitrombin razgrađuje trombin, faktor X i nekoliko drugih faktora zgrušavanja. Vezanjem neizravnih inhibitora trombina povećava se katalitička aktivnost antitrombina do čak 1000 puta. Vezanjem heparina male molekularne mase s antitrombinom selektivno se razgrađuje aktivirani faktor X, no vezanjem nefrakcioniranog, odnosno heparina visoke molekularne mase s antitrombinom razgrađuje se i aktivirani faktor X i trombin (Katzung et al., 2011.).
Zaključno, na trombin veći učinak ostvaruje HMWH nego LMWH.

Heparin se zbog svoje velike molekulske mase ne apsorbira u probavnom sustavu pa je njegova primjena ograničena na intravenozan ili supkutan način primjene. Zbog mogućnosti nastanka hematoma heparin se nikad ne primjenjuje intramuskularno. Nakon intravenske primjene heparina, pojavljuje se faza brze eliminacije praćena postupnim nestajanjem zahvaljujući saturabilnim (vezanje na endotelne stanice) i sporijim nesaturabilnim procesima (renalno izlučivanje). Kao rezultat toga, jednom kada doza prekorači koncentraciju saturacije, veća količina se izlučuje sporijim nesaturabilnim procesima, a poluživot lijeka se povećava povećanjem doze. Ovakva saturacijska kinetika ima nekoliko bitnih posljedica. Jedna je da je trajanje djelovanja lijeka ovisnije o dozi nego što je slučaj s drugim vrstama lijekova, a druga bitna posljedica je činjenica da je odnos između doze lijeka i ravnotežne koncentracije u

plazmi nepredvidljiv. U kliničkoj praksi, lijekovi koji pokazuju ovakav ili sličan oblik saturacijske kinetike su nepredvidljivi pa su često potrebni različiti oblici nadzora nad pacijentom poput određivanja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT) kako bi se postigao optimalni terapijski učinak (H.P.Rang et M.M.Dale, 2016.).

Heparin nakon intravenske primjene djeluje trenutno, a nakon supkutane primjene njegov početak je odgođen sve do 60 minuta. Poluvrijeme eliminacije je prosječno 40-90 minuta. Stoga je uobičajeno u hitnim situacijama započeti terapiju bolusnom intravenskom dozom i nastaviti kontinuiranom intravenskom infuzijom (H.P.Rang et M.M.Dale, 2016.).

U bolesnika koji primaju heparine potrebna je kontinuirana kontrola APTT-a i prema tome se titrira doza heparina tako da APTT bude unutar ciljnog raspona vrijednosti. Kod onih bolesnika kod kojih je APTT nepouzdan pokazatelj (npr.manjak faktora koagulacije) za alternativnu procjenu učinka heparina može se rabiti anti-Xa aktivnost (Katzung et al., 2011.).

Heparini male molekularne mase (LMWH) daju se supkutano i maju duže poluvrijeme eliminacije koje ne ovisi o dozi kao kod nefrakcioniranih heparina. Zbog toga su učinci LMWH-a predvidljiviji i potrebna je manje učestala primjena tj. doziranje je dovoljno jednom do dvaput dnevno. Za razliku of HMWH-a, učinci standardnih doza niskomolekularnih heparina su dovoljno predvidljivi tako da generalno nije potreban rutinski nadzor i posljedična prilagodba doze. LMWH pokazuju podjednaku djelotvornost i bolju bioraspoloživost nakon subkutane primjene uz manje čestu primjenu od HMWH, a njihova prednost leži i u tome da su posebno prikladni za uporabu s obzirom na to da si ih educirani pacijenti mogu samostalno davati.

Ipak, u slučaju renalne insuficijencije nefrakcionirani heparini se preferiraju nad

niskomolekularnim zbog toga što se niskomolekularni heparini najvećim dijelom izlučuju bubrezima (H.P.Rang et M.M.Dale, 2016.).

Glavne kontraindikacije za upotrebu heparina uključuju sva stanja povećane sklonosti krvarenju od hemofilija, trombocitopenija do svih ostalih oblika klinički krvarećih bolesnika; uznapredovale bolesti jetre i bubrega, endokarditisa, teške hipertenzije, malignih tumora i prijetećih pobačaja (Katzung et al., 2011.).

Od neželjenih štetnih učinaka najvažnije je spomenuti povećanu sklonost krvarenju. U slučaju nastanka krvarenja prekida se terapija heparinom te se primjenjuje protamin sulfat kao specifični antagonist heparina i/ili svježe smrznuta plazma. Nadalje, heparin može uzrokovati sistemno stanje povećane sklonosti zgrušavanju krvi kod heparinom inducirane trombocitopenije (HIT) pri liječenju UFH-om (rjeđe LMHW-om) koja se javlja kod 1-4% bolesnika, ali samo iznimno kod djece i trudnica (Katzung et al., 2011.). HIT je uzrokovan reakcijom IgM i IgG antitijela i kompleksa heparina. U slučaju pojave ove nuspojave terapija heparinom se zamjenjuje danaparoidom (niskomolekularni heparinoid) ili lepirudinom (direktni inhibitor trombina).

Kod duže (>6 mjeseci) primjene heparina može se pojaviti i osteoporoza sa spontanim frakturama. Ova nuspojava se karakteristično pojavljuje u trudnoći kada zbog kontraindiciranog varfarina je potrebna duga primjena heparina kao antikoagulantno sredstvo (Katzung et al., 2011.).

Od ostalih neželjenih reakcija heparina potrebno je spomenuti alergijske reakcije, alopeciju i hipoaldosteronizam koji se također pojavljuje kod prolongirane terapije (H.P.Rang et M.M.Dale, 2016.).

4.3. Novi oralni antikoagulansi

Novi oralni antikoagulansi (NOACs; engl.*new oral anticoagulants*) uključuju inhibitore faktora Xa i inhibitore trombina.

Inhibitori aktiviranog faktora X

U bitnije inhibitore faktora Xa spadaju:

Indirektni:

- Fondaparinuks

Direktni:

- Rivaroksaban
- Apiksaban
- Endoksaban

(Katzung et al., 2011.).

Djelovanje ove skupine antikoagulansa usmjereno je prema faktoru X. Faktor X ima središnje mjesto u procesu koagulacije kao zajednički faktor unutarnjeg i vanjskog puta zgrušavanja krvi.

Izravni inhibitori trombina

U bitnije izravne inhibitore trombina spadaju:

Parenteralni:

- Hirudin (lepirudin)
- Bivalirudin
- Argatroban

Oralni:

- Dabigatran

(Katzung et al., 2011.).

Antikoagulantni učinak izravnih inhibitora trombina ostvaruje se direktnim vezanjem

za aktivno mjesto trombina. Trombin ima djelovanje na koagulacijski sustav pretvorbom fibrinogena u fibrinske niti. Također, s obzirom na to da aktivnost ove skupine antikoagulansa ne ovisi o antitrombinu, oni mogu djelovati i na trombin u ugrušku.

Novi oralni antikoagulansi imaju predvidljivu farmakokinetiku, ne zahtijevaju rutinski nadzor i imaju jednostavan način primjene. Ipak, ženama s venskim tromboembolizmom u trudnoći ne bi se smjeli propisivati novi oralni antikoagulansi (K.A.Bauer, 2013.), u koje uključujemo one koje djeluju na trombin i one koje djeluju na aktivirani faktor X. Trenutno ovi alternativni antikoagulansi nisu licencirani za upotrebu u trudnoći osim u iznimnim situacijama poput intolerancije na heparin (S.M.Bates et al. 2012.)

Za neke od novih oralnih antikoagulansa se pouzdano zna da prolaze placentu i time mogu utjecati na koagulacijski sustav u fetusa. Jedan od takvih lijekova je dabigatran (direktni inhibitor trombina) čija je transplancetarni prijenos dokazan u istraživanju iz 2014.godine (P.Bapat et al., 2014.). Zaključak istraživanja je bio da se dabigatran ne bi smio primjenjivati za vrijeme trudnoće.

U jednom preglednom radu iz 2016. (A.W.Tang & I.Greer, 2013.) o uporabi novijih antikoagulansa za vrijeme trudnoće, autori su pretraživanjem baza podataka (Medline, Cochrane) analizirali podatke o inhibitorima aktivnog faktora X i direktnim inhibitorima trombina za vrijeme trudnoće i puerperija. U tom pregledu izdvojeni su fondaparinuks koji je inhibitor Xa i danaparoid koji istovremeno ima inhibitorne učinke na Xa i antitrombin, kao antikoagulansi koji zasad ne pokazuju štetan učinak na ishod trudnoće.

Danaparoid je heparinod, izveden iz heparina, prvenstveno inhibira faktor Xa, a praćenje učinkovitosti njegove primjene je moguće putem aktivnosti antifaktora-Xa.

Fondaparinuks je Xa inhibitor, veže se ireverzibilno na antitrombin. Nepredvidljivo utječe na APTT. Poluvrijeme mu je oko 17h i nije poznata niti jedna tvar koja bi imala učinak antidota (P.S.Gibson & R. Powrie, 2009).

Za ostale nove antikoagulanse, s obzirom na manjak podataka o njihovoj sigurnosti u trudnoći, mogućnosti njihovog prolaska kroz placentu, moguće teratogenosti i ostalih problema s fetusom, načelno se preporučuje njihovo nepropisivanje. U većini radova se naglašava da ukoliko pacijentica treba započeti terapiju s novim oralnim antikoagulansima ne smije biti trudna i za cijelo vrijeme terapije treba koristiti oralne kontraceptive (A.W.Tang & I.Greer, 2013.).

5. Primjena antikoagulansa u trudnoći

5.1. Indikacije

Indikacije tj. medicinski razlozi za primjenu antikoagulanasa uključuju prevenciju i liječenje tromboze i tromboembolije.

Većina žena čija su medicinska stanja zahtjevala antikoagulantnu terapiju prije trudnoće, moraju nastaviti s terapijom i tijekom trudnoće.

Smjernice American College of Chest Physicians (ACCP) (S.M.Bates et al. 2012.) ističu glavne indikacije za primjenu antikoagulantne terapije za vrijeme trudnoće:

- prevencija i liječenje venske tromboembolije
- prevencija i liječenje sistemnog embolizma u pacjentica s mehaničkim srčanim valvulama
- prevencija rekurentnih pobačaja kod pacijentica s antifosfolipidnim protutijelima
- prevencija komplikacija za vrijeme trudnoće kod pacijentica sa hereditarnim trombofilijama

(ACCP, S.M.Bates et al., 2012.)

Iako su neki autori vjerovali da će se s vremenom povećavati opseg službenih indikacija za primjenu antikoagulansa na sprječavanje kasnih komplikacija trudnoće kao što su preeklampsija, eklampsija, HELLP sindrom, intrauterina fetalna smrt i placentarna abrupcija, kontrolirane kliničke studije nisu uspjele dokazati uspješnost tih teorija (I.Martinelli et al., 2012.).

5.2. Odabir ispravnog antikoagulansa

Pri odabiru ispravnog antikoagulansa tijekom trudnoće trudnoće bitno je procijeniti mogućnost nastanka maternalih i fetalnih komplikacija.

Varfarin je često propisivan antikoagulans, naročito kod žena s mehaničkim srčanim valvulama, ali on se ne primjenjuje za vrijeme trudnoće prvenstveno zbog njegovog utjecaja na fetus, odnosno varfarinske teratogenosti i već ranije u ovom radu navedenih nuspojava (L.Alshawabkeh et al., 2016.)

Varfarin i kumarinski derivati su kontraindicirani za vrijeme cijelog trajanja trudnoće. Stoga su preporuke varfarin zamijeniti nefrakcioniranim ili niskomolekularnim heparinima (D.Blickstein & I.Blickstein,2002.).

Novim oralnim antikoagulansima također nema mjesta u primjeni tijekom trudnoće zbog nedovoljnih podataka o njihovoj sigurnosti (A.W.Tang & I.Greer, 2013.).

Općenito preferirani antikoagulansi za upotrebu tijekom trudnoće su heparini koji su se kroz brojna istraživanja pokazali najmanje riskantnima. Ipak, potreban je poseban oprez i razmatranja o primjeni heparinske terapije za vrijeme trudnoće radi povećanja maternalnog volumena krvi za 40-50%, povećane glomerularne filtracije koja onda rezultira porastom renalnog izlučivanja heparinskih spojeva. Također, za vrijeme trudnoće, i nefrakcionirani i niskomolekularni heparini imaju kraći poluživot i niže plazmatske koncentracije te su stoga potrebnije više i učestale doze kako bi se održala njihova učinkovita, djelotvorna koncentracija (A.James, 2011.).

Ako uspoređujemo nefrakcionirani heparin i heparin male molekularne mase, LMWH se pokazao kao bolji izbor od HMWH.

Potencijalne prednosti LMWH-a nad HMWH-om su rijeđe hemoragične epizode, predvidljiviji terapijski odgovor, manji rizik od heparinom inducirane trombocitopenije,

duži poluživot i manje promjena na denzitometriji kosti, odnosno manjoj pojavi osteoporoze (I.A.Greer & C.Nelson-Piercy,2005.).

Jedna od glavnih prednosti niskomolekularog heparina je reducirani rizik od krvarenja. U nekim istraživanjima je dokazano da i one masivne hemoragične epizode koje se dogode tokom i nakon trudnoće nisu uzrokovane niti potaknute primjenom niskomolekularnog heparina nego su primarno uzrokovane opstetritičkim uzrocima (M. Waterstone et al., 2001.). Ova prednost niskomolekularnog heparina je izuzetno bitna s obzirom na to da je postpartalno krvarenje najčešći uzrok maternalnog morbititeta (M. Waterstone et al., 2001.).

Incidencija heparinom inducirane trombocitopenije kod primjene LMWH-a za vrijeme trudoće je veoma niska (0.1%). Rizik od njezinog nastanka veći je kod primjene nefrakcioniranog u odnosu na niskomlekularni heparin (S.Middeldorp, 2011.).

Dugoročna primjena nefrakcioniranog heparina dokazano uzrokuje simptomatsku osteoporozu u do 2 % pacijenata, za razliku od niskomolekularnog heparina za kojeg nakon profilaktičke primjene kod trudnica nije dokazano značajno smanjenje gustoće kostiju u čak usporedbi s onim pacijenticama koje u trudnoći nisu uopće primale antikoagulantnu terapiju (V.Pettila et al, 2002.).

S obzirom na sve navedene prednosti niskomolekularnog heparina nad nefrakcioniranim, LMWH bi trebao gotovo uvijek biti lijek izbora.

Izuzetak je dijagnoza renalne insuficijencije (kronična renalna insuficijencija s klirensom kreatinina ispod 30 ml/min) kod kojeg je lijek izbora ipak nefrakcionirani heparin (S.Middeldorp, 2011.).

5.3. Doze

Heparini se mogu ordinirati u svrhu profilakse ili kao terapijske doze.

Terapijske doze se preporučuju kod akutnih tromboembolizama u trudnica i kod onih s visokim rizikom za nastanak tromboze, kao što su trudnice s mehaničkim srčanim valvulama.

Profilaktičke doze (uz redovit nadzor) se preporučuju u trudnica s idiopatskom trombozom u povijesti bolesti, u trudnica s prolaznim faktorima rizika i kod onih trudnica sa trombofilijama niskog rizika ili visokog rizika bez pojave više od dva tromboembolizma u povijesti bolesti.

Kod žena s dijagnosticiranim antifosfolipidnim sindromom preporuke su upotreba profilaktičkih doza nefrakcioniranog ili niskomolekularnog heparina. (ACCP, S.M.Bates et al. 2012. ; R.K.Leaf & J.M.Connors, 2015.) (Tabla 2)

Tabla 3. Terapijske doze i način primjene antikoagulantne terapije u trudoći

Prema: A.James, 2011.

OBLIK TERAPIJE	DOZA
LMWH profilaktički	Enoksaparin, 40 mg supkutano jednom dnevno Dalteparin, 5000 i.j. supkutano jednom dnevno Tinzaparin, 4500 i.j. supkutano jednom dnevno
LMWH terapijski	Enoksaparin, 1mg/kg svakih 12h Dalteparin, 100 i.j. /kg svakih 12h Dalteparin, 200 i.j. /kg jednom dnevno Tinzaparin, 175 i.j. /kg jednom dnevno
UFH profilaktički	UFH, 5000-10000 i.j. supkutano svakih 12h UFH, 5000-7500 i.j. supkutano svakih 12h u prvom trimestru trudnoće UFH, 7500-10000 i.j. supkutano svakih 12h u drugom trimestru trudnoće UFH, 10000 i.j. supkutano svakih 12h u trećem trimestru trudnoće
UFH terapijski	UFH, 10000 i.j. ili više supkutano svakih 12h uz prilagodbu doze s obzirom na vrijednost aPTT (ciljna vrijednost je 1.5-2.5 6h nakon primjene)

(UFH (engl. *unfractionated heparin*) nefrakcionirani heparin / HMWH (engl. *high molecular weight*) visokomolekularni heparin; LMWH (engl. *low molecular weight*) heparin male molekularne mase; i.j.(engl.*international unit*) internacionalne jedinice)

5.4. Što u slučaju kada su heparini kontraindicirani?

Heparini mogu biti kontraindicirani u trudnoći ako se javi heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) ili neka vrsta alergijske reakcije.

Heparinoid danaparoid se pokazao kao sigurnim i djelotvornim u slučaju pojave heparinom inducirane trombocitopenije jer ne prolazi placentarnu barijeru.

Američki kongres opstetricije i ginekologije (American Congress of Obstetrics and Gynecology) preporučuje fondaparinuks u slučaju HIT-a ili heparinske alergije (ACCP, S.M.Bates et al., 2012.).

Istraživanja o fondaparinuksu navode nekoliko dokaza koje upućuju na njegovu dovoljnu sigurnost jer ne prolazi placentarnu barijeru (P.S.Gibson & R.Powrie, 2009).

Po FDA klasifikaciji fondaparinuks je svrstan u kategoriju B tj. u one lijekove koji u ispitivanjima na životinjama nisu pokazali rizik za plod niti je u trudnica koje su ga uzimale bilo oštećenja ploda, međutim, nisu rađeni kontrolirani klinički pokusi kod ljudi (A.W.Tang & I.Greer, 2013.) (Tabla 3).

Za sve alternativne antikoagulanse ne postoje kontrolirane kliničke studije vrijeme trudnoće, već su zaključci izvedeni retrogradno iz izdvojenih prikaza slučajeva trudnica koje su imale neke od kontraindikacija za terapiju heparinima (E. Lindhoff-last et al., 2005.).

6. Zaključak

U trudnoći je povećan rizik za nastanak tromboembolizma za čije se liječenje i/ili prevenciju koriste antikoagulansi. S obzirom na ozbiljnost mogućih komplikacija, u stanjima kad su indicirani, njihovo izostavljanje u terapijske svrhe predstavlja *vitium artis.*

Ipak, od brojnih antikoagulansa samo su neki prihvatljivi za primjenu tijekom trudnoće zbog potencijalnih teratogenih učinaka i ostalih nuspojava. Stoga je u trudnoći kontraindicirana primjena varfarina i kumarinskih derivata te neki od novih oralnih antikoagulansa.

Iako nisu idealni zbog svojih nuspojava i načina primjene, heparini su lijekovi izbora antikoagulantne terapije za vrijeme trudnoće. Niskomolekularni heparin se pokazao kao boljim izborom od nefrakcioniranog zbog rjeđih hemoragičnih epizoda, predvidljivijeg terapijskog odgovora te manjeg rizika od heparinom inducirane trombocitopenije i osteoporoze.

Zbog zaštite zdravlja trudnice i ploda, u kliničkoj praksi potrebno je trudnicu koja uzima antikoagulantnu terapiju informirati o potencijalnim kongenitalnim malformacijama ploda, opstetričkim rizicima i perinatalnim komplikacijama.

Osim toga, potreban je klinički i biokemijski nadzor nad tim pacijenticama zbog kontrole učinaka antikoagulansa i njihove koncentracije u krvi te je po potrebi nužno prilagoditi dozu lijeka.

Većina autora naglašava da su potrebna nova saznanja te veće kontrolirane kliničke studije o sigurnosti novih, alternativnih antikoagulansa u trudnoći koji bi u određenim indikacijama mogli zamijeniti heparinske preparate.

7. Literatura

Alshawabkeh L., Economy K.E., Valente A.M. Anticoagulation During Pregnancy: Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. J Am Coll Cardiol, 2016;68(16):1804-13.

Bapat P., Kedar R., Lubetsky A., Matlow J.N., Aleksa K., Berger H., Koren G. Transfer of Dabigatran and Dabigatran Etexilate Mesylate Across the Dually Perfused Human Placenta. Obstet Gynecol. 2014;123:1256-61.

Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S.,Veenstra D.L., Prabulos A.M., Vandvik P.O. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.Chest.2012;141(2):e691S-736.

Bauer K.A. Pros and cons of new oral anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program2013;.2013:464-470.

Blickstein D., Blickstein I. The risk of fetal loss associated with Warfarin anticoagulation. International Journal of Gynecology and Obstetrics.2002;78:221-225.

Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy.Best Practice & Research Clinical Haematology.2003;16:153-68.

DahlbÃ¤ck B, Villoutreix B.O. Regulation of Blood Coagulation by the Protein C Anticoagulant Pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1311-1320.

Furie B, Furie B.C. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med.2008;359:938-49.

Francetić, I. i Vitezić, D. (2014). Klinička farmakologija. Drugo promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb. Medicinska naklada.

Gibson P.S., Powrie R. Anticoagulants and Pregnancy : When are they safe? Cleve Clin J Med. 2009;76(2):113-127.

Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy.Blood.2005;106:401-407.

Greer I.A. Thrombosis in pregnancy:maternal and fetal issues.Lancet,1999;353:1258-65.

Guyton A.C., Hall J.E. Medicinska fiziologija : Hemostaza i zgruÅ¡avanje krvi, 11.izdanje, Medicinska naklada-Zagreb; 2006.

Hall J.G., Pauli R.M., Wilson K.M. Maternal and Fetal Sequelae of Anticoagulation During Pregnancy. Am J Med.1980;68(1):122-140.

Husar D, Đelmiš J. Tromboembolijska bolest u trudnoći. Gynaecol Perinatol 2008;17(2):77-82.

James A. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.American College of Obstetricians and Gynecologists.Practice bulletin no.123:Thromboembolism in Pregnancy.Obstetr Gynecol.2011;118(3):718-29.

Katzung, B.G., Mastrers S. B., Trevor A. J. Temeljna i klinička farmakologija: Lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije, 11. izdanje. Zagreb. Medicinska naklada. xxx

Leaf R.K., Connors J.M. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. Clin Appl Thromb Hemost. 2017 Mar;23(2):116-123.

Lindhoff-last e, Kreutzenbeck HJ, Magnani Hn. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. Thromb Haemost 2005; 93:63-69.

Martinelli I., Ruggenenti P., Cetin I., Pardi G., Perna A., Vergani P. Et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications:a prospective,randomized,multicenter,controlled clinical trial. Blood.2012;119(14):3269-3275.

Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. Blood,2011;118(20):5394-5400.

Pettila V, Leinonen P, MarkkolaA, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. Thromb Haemost. 2002;87(2):182-186.

Rang H.P., Dale M.M. Rang & Dale's Pharmacology: Haemostasis and thrombosis,8th edition,Elsevier Ltd,2016.

Starling L.D., Sinha A., Boyd D., Furck A. Fetal warfarin syndrome. BMJ Case Reports.2012.

Tang A.W., Greer I. A systematic review on the use of new anticoagulants in pregnancy. Obstetric Medicine.2013;6:64-71.

Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: casecontrol study. BMJ. 2001;322:1089-1093.

Wesseling J., Driel D.V., Smrkovsky M., Van der Veer E., Geven-Boere L.M., Sauer P.J.J., Touwen B.C.L. Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. Early Human Development. 2001;63:83-95.

8. Životopis

Rođena sam 6.lipnja 1991. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu Savski Gaj, a nakon toga i II.gimnaziju. Tijekom cijelog srednjoškolskog obrazovanja aktivno sam se bavila debatom u Karl Popper formatu i ostvarivala uspjehe na raznim nacionalnim i međunarodnim natjecanjima. Imam ostvarena dva prva mjesta na državnom natjecanju Lidrano u skupini individualnih literalnih radova.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2010.godine. Tijekom studija aktivni sam član Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatske (CroMSIC) u čijoj sam nadležnosti 2013.godine bila na pozicija koordinatora edukacije mladih o zdravstvenom i spolnom odgoju. Akademske 2015./2016. godine postajem demonstrator na katedri Medicinske biologije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. 2017. godine u sklopu profesionalnog programa razmjene studenata medicine (IFMSA-International Federation of Medical Students Associations) odlazim na razmjenu u bolnicu Rangueil, Toulouse, Francuska.

Od 2013.godine sam stalni volonter udruge za podršku oboljelima od multiplog mijeloma (MijelomCRO).

Uz studij medicine sam godinama paralelno radila i studentski posao (Touring Croatia d.o.o.)

Tečno govorim engleski (razina C1) i francuski (diploma DELF-a B1) jezik.

U sretnoj sam vezi i majka blizanaca Lea i Luke.