Antikoagulacijska i antiagregacijska terapija u obiteljskoj medicini

Baraba, Ante

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:392144

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ante Baraba

ANTIKOAGULACIJSKA I ANTIAGREGACIJSKA TERAPIJA U OBITELJSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ante Baraba

ANTIKOAGULACIJSKA I ANTIAGREGACIJSKA TERAPIJA U OBITELJSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada : doc.dr.sc. Branislava Popović, dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana 13.6.2019. na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu :

1.doc.dr.sc. Aleksandar Ljubotina, dr.med.

2.doc.dr.sc. Leonardo Bukmir, dr.med.

3. prof.dr.sc. Ines Dimnić-Lisica,dr.med.

Rad sadrži ___28___ stranica, __1___sliku, ____2__tablice, ___45____literaturnih navod.

ZAHVALA

Za kraj studija, izradu diplomskog rada i svoje liječničko zvanje iznad svih zahvaljujem dragom Bogu koji mi je dao snage da izdržim sve napore i dođem do cilja. Zahvaljujem se mojoj obitelji i dragoj zaručnici na nesebičnoj žrtvi i činjenici da su proživjeli svaki trenutak sa mnom i bili uz mene. Također zahvaljujem svojim prijateljima na podršci i zlata vrijednim savjetima. Posebno zahvaljujem svojoj mentorici na izrazitom strpljenju i podršci koju mi je pružila tijekom izrade ovog rada.

Psalam 30,5 "Pjevajte Jahvi, vjernici njegovi, zahvaljujte svetom imenu njegovu!"

Sadržaj

POPIS SKRAĆENICA

1.UVOD.....1

2.SVRHA RADA.....2

3.FIZIOLOGIJA HEMOSTAZE.....3

3.1. Stanja koja uvjetuju nastanak tromba.....6

3.1.1. Fibrilacija atrija.....6

3.1.2. Duboka venska tromboza.....8

4. ANTIGREGACIJSKA TERAPIJA.....8

4.1. Acetilsalicilna kiselina.....9

4.2. Klopidogrel.....10

5.ANTIKOAGULCIJSKA TERAPIJA.....11

5.1. Varfarin.....11

5.2. Novi oralni antikoagulansi (NOAK).....13

5.2.1. Dabigatran.....13

5.2.2. Rivaroksaban.....14

5.2.3. Apiksaban.....15

6.RASPRAVA.....17

6.ZAKLJUČCI.....19

8.SAŽETAK.....20

9.SUMMARY.....21

10.LITERATURA.....22

11.ŽIVOTOPIS.....28

Popis skraćenica

ADP – adenozin difosfat

ASK – acetilsalicilna kiselina

COX – 1 – enzim ciklooksigenaza

CYP3A4 – citokrom P450 3A4

faktor IIa – aktivirani faktor II

faktor VIIa – aktivirani faktor VII

faktor VIIIa – aktivirani faktor VIII

faktor IXa – akivirani faktor IX

faktor Xa – aktivirani faktor X

faktor XIa – aktivirani faktor XI

faktor XIIa – aktivirani faktor XII

INR – internacionalni normalizirani omjer

KV -kardiovaskularne bolesti

NOAK – novi oralni antikoagulantni lijekovi

PT – protrombinsko vrijeme

t-Pa – tkivni aktivatori plazminogena

TT – trombinsko vrijeme

FDA – engl. Food and drug agency

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti uzrokuju značajan morbiditet i mortalitet u općoj populaciji, a tromboembolijski incidenti su u velikom postotku pridruženi KV bolestima. Govoreći o antikoagulantnoj i antiagregacijskoj terapiji, valja naglasiti kako se radi o terapiji koju liječnici obiteljske medicine često propisuju. Ugrušak na svom putu kroz cirkulacijski sustav može izazvati opstrukciju na bilo kojem mjestu, te posljedično izazvati ishemično oštećenje tkiva – infarkt, najčešće u srčanom mišiću, mozgu i plućima. U kliničkim stanjima u kojima postoji veliki rizik za ishemijom, nužno je koristiti antikoagulantnu i antiagregacijsku terapiju s ciljem spriječavanja težih oštećenja i produljenja života bolesnika. Antikoagulacijsku terapiju čine varfarin i novi oralni antikoagulansi NOAK: dabigatran, rivaroksaban i apiksaban. Varfarin sprječava sintezu faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K. Dabigatran inhibira trombin, dok rivaroksaban i apiksaban inhibiraju faktor Xa. Od antiagregacijskih lijekova najčešće se koriste acetilsalicilna kiselina i klopidogrel. Acetilsalicilna kiselina inhibira sintezu tromboksana A2, a klopidogrel inhibira agregaciju trombocita preko adenozin difosfata. Zadaća liječnika obiteljske medicine je da temeljem kliničkih pokazatelja procjeni stanje bolesnika i propiše ovu vrstu terapije, te je uskladi sa svim lijekovima koje bolesnik uzima. Bolesnike koji uzimaju antikoagulantnu i antiagregacijsku terapiju treba redovito pratiti, kako bi se na vrijeme uočile moguće neželjene nuspojave.

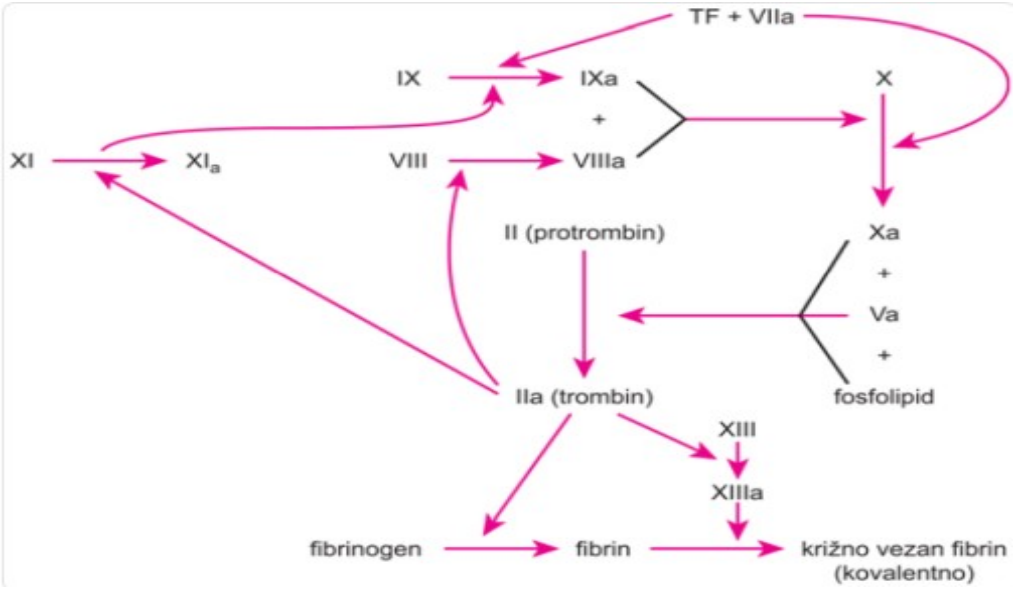
2.SVRHA RADA

Svrha ovog rada je prikazati podjelu i mehanizam djelovanja antikoagulacijskih i antiagregacijskih lijekova koje propisuju obiteljski liječnici. Skrenuta je pažnja na potencijalne interakcije koje mogu nastaju u kombinaciji s drugim lijekovima. Cilj rada je da prikaže što liječnik obiteljske medicine mora uzeti u obzir pri procjeni rizika, da bi na najbolji mogući način pomogao bolesniku o kojem skrbi.

3. FIZIOLOGIJA HEMOSTAZE

Kako bi bilo moguće razumijeti mehanizam djelovanja antikoagulantne i antiagregacijske terapije, potrebno je objasniti fiziološki proces zgrušavanja krvi. Radi se o složenom procesu u kojem sudjeluje mnogo čimbenika. Hemostaza je proces zaustavljanja krvarenja iz oštećenog dijela krvožilnog sustava. Da bi se nesmetano odvijala potrebno je zajedničko i usklađeno djelovanje plazmatskih, žilnih i trombocitnih faktora. Ravnotežu između povećane sklonosti krvarenju i zgrušavanju održavaju nadzorni mehanizmi. Oštećenje stijenke inicira aktivaciju trombocita i njihovo spajanje, te potiče proizvodnju fibrina. Lokalna vasokonstrikcija smanjuje istjecanje krvi u okolinu. Vazokontrikcija je uzrokovana živčanim podražajem, mišićnim spazmom i lokalnim spazmom. Što je trauma krvne žile veća, javlja se jači spazam. Krv koja je podrla u okolna tkiva, stvara pritisak na vanjsku stijenku krvne žile i pomaže u zaustavljanju krvarenje. Fibrin i trombociti sudjeluju u stvaranju ugruška. Prostaciklin i dušikov oksid (NO) dilatacijom krvnih žila i sprječavanjem sljepljivanja trombocita, olakšavaju protjecanje krvi. Endotelne stanice izluče von Willebrandov faktor na koji prianjaju trombociti. Glikoprotein 1b/IX je receptor na membrani trombocita preko kojeg se odvija proces međusobnog vezivanja. Dolazi do aktivacije trombocita ukotvljenih u intimu krvne žile. Taj proces iziskuje oslobađanje posrednika, primjerice adenozin difosfata (ADP), koji je pohranjen u granulama trombocita. Inhibiranje adenilciklaze, mobilizacija kalcija iz stanice te hidroliza membranskih fosfolipida su dodatne biokemijske reakcije koje se odvijaju u tom procesu (1,2). Tromboksan A2 nastaje iz arahidonske kiseline u procesu u kojem je medijator ciklooksigenaza. Adenozin difosfat i tromboksan A2 potiču adherenciju trombocita na područje oštećene intime krvne žile. Fibrinogen kroz vezivanje glikoproteinskih IIb-IIIa kompleksa na okolnim trombocitima vrši njihovu međusobnu adherenciju. Trombociti su podloga na kojoj dolazi do slaganja i aktivacije koagulacijskih kompleksa te produkcije trombina. Da bi došlo do stvaranja fibrina potrebni su plazmatski faktori zgrušavanja. Oni

imaju ulogu u stvaranju trombina, čija je zadaća pretvaranje fibrinogena u fibrin, koji daje čvrstoću ugrušku. Proces unutarnjeg puta zgrušavanja FIX u FIXa odvija se uz pomoć visokomolekularnog kininogena, FXII, prekalikreina i aktiviranog FXI (FXIa). Aktivacija FX je uzrokovana djelovanjem kompleksa kojeg stvara FIXa vezanjem sa FVIIIa i prokoagulantnim fosfolipidom. Proces vanjskog puta zgrušavanja FX je direktno aktiviran od strane FVIIa i tkivnog faktora. Vanjski put se aktivira kada zbog traume žile tkivni faktor i krv dođu u dodir. Posljedica toga je nastanak kompleksa koji aktiviraju FX i FIX. FXa nastaje međudjelovanjem FIXa i FVIIIa. Na slici 1 prikazani su putevi zgrušavanja krvi (preuzeto iz *Ivančević Ž. : MSD priručnik dijagnostike i terapije)*



Slika 1. Putevi zgrušavanja krvi

Aktivacija FX je uzrokovana djelovanjem kompleksa kojeg stvara FIXa vezanjem sa FVIIIa i prokoagulantnim fosfolipidom. Proces vanjskog puta zgrušavanja FX je direktno aktiviran od strane FVIIa i tkivnog faktora. Vanjski put se aktivira kada zbog traume žile tkivni faktor i krv dođu u dodir. Posljedica toga je nastanak kompleksa koji aktiviraju FX i FIX. FXa nastaje međudjelovanjem FIXa i FVIIIa. Cilj aktivacije unutarnjeg ili vanjskog puta je stvaranje

fibrinskog ugruška. U prvoj fazi dolazi do produkcije aktivatora protrombina na membrani aktiviranih trombocita i tkivnih stanica. Aktivator se sastoji od enzima, FXa i kofaktora prokoagulantnog fosfolipida i FVa. Razlaganje protrombina na trombin i ostatni fragmet odvija se djelovanjem protrombinskog aktivatora. FXIII je katalizator u procesu nastanka veza između molekula FXI, fibrina i FVIII. FXIII se aktivira pomoću trombina iz fibrinogena. Ioni kalcija nužni su za procese stvaranja trombina. Vitamin K je neophodan za sintezu FII, FVII, FIX i FX.

Nekoliko je mehanizama koji spriječavaju nekontroliranu aktivaciju sustava za koagulaciju. Ovi mehanizmi (inaktivacija faktora koagulacije, fibrinoliza i uklanjanje aktiviranih faktora zgrušavanja) svojim djelovanjem preveniraju trombozu i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK). Heparinski kofaktor II, inhibitor TF puta, antitrombin i alfa2-makroglobulin kao inhibitori plazmatskih proteaza djeluju neutralizacijski na koagulacijske enzime. Heparin stimulira rad antitrombina koji koči djelovanje FXA, FXIa, FIXa i trombina. Kako bi remodeliranje i očuvanje hemostatskog čepa proteklo besprijekorno, otapanje i taloženje fibrina moraju biti u ravnoteži. Plazmin je proteolitički enzim koji djeluje tako da razlaže fibrin. Produkti razlaganja fibrina otpuštaju se u krvotok (1,2,3,4).

3.1. Stanja koja uvjetuju nastanak tromba

Djelovanje antikoagulacijske i antiagregacijske terapije usmjereno je ka sprječavanju nastanka tromboembolijskog događaja, a najčešća stanja u kojima se to može dogoditi su fibrilacija atrija (FA) i duboka venska tromboza (DVT).

3.1.1. Fibrilacija atrija

Vjerojatnost tromboembolijskog incidenta povećana je u osoba sa fibrilacijom atrija. Fibrilaciju atrija uzrokuje povećanje volumena atrija koje nastaje kao posljedica uvećanog volumena krvi. Oštećenja zalistaka i ventrikularna insuficijencija uzrokuju porast volumena. U takvim okolnostima, protok krvi postaje turbulentan i povećava se mogućnost nastanka ugruška. Ugrušak iz atrija cirkulacijom može dospjeti u bilo koji dio tijela te izazvati opstrukciju krvne žile i uvjetovati nastanak infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, plućne tromboembolije, itd (5). Izbor antikoagulantnog lijeka za bolesnika koji ima nevalvularnu FA ovisi o procijenjenom tromboembolijskom riziku i riziku od mogućeg krvarenja. Pri procjeni rizika koriste se CHA2DS2-VASc i HAS-BLED bodovne skale, prikazane u tablici 1 i 2 (6) .

Prema CHA2DS2-VASc skali temeljem razine rizika za ishemijski moždani udar, bolesnici s FA-om dijele se u tri skupine:

1. skupina bolesnika niskog rizika (0 bodova),
2. skupina bolesnika umjerenog rizika (1 bod),
3. skupina bolesnika visokog rizika (≥2 boda).

Ovom ocjenskom skalom može se predvidjeti rizik moždanog udara u bolesnika s ishemijskom bolešću srca koji nemaju FA. Brza procjena rizika od mogućeg krvarenja ocjenjuje se HAS-BLED bodovnom skalom.

	Čimbenik rizika / Risk factor	Bodovi/Points	
		$CDADS_2$	CHA_2DS_2-VASc
C	kongestivno popuštanje srca/ disfunkcija lijeve klijetke / congestive heart failure/ LV dysfunction	1	1
H	hipertenzija / hypertension	1	1
A	dob > 75 / age >75	1	2
D	šećerna bolest / diabetes mellitus	1	1
S	moždani infarkt/tromboembolizam / stroke/thromboembolism	2	2
V	žilne bolesti / vascular diseases	–	1
A	dob 65–74 / age 65–74	–	1
Sc	spol (primjerice, ženski spol) / sex category (i.e. female sex)	–	1
	Najveći mogući zbroj / Maximal score	6	9

Tablica 1. CHA2DS2-VASc bodovna skala

	Kliničke značajke* Clinical characteristics	Bodovi Points
H	hipertenzija / hypertension	1
A	poremećena funkcija jetara ili bubrega (1 bod svaki) / impaired liver and renal function (1 point each)	1 ili 2
S	moždani infarkt / stroke	1
B	krvarenje / bleeding	1
L	nestalan INR / labile INRs	1
E	starija dob (>65 godina) / elderly (age >65 years)	1
D	lijekovi ili alkohol (1 bod svaki) / drugs or alcohol (1 point each)	1 ili 2
	Najveći mogući zbroj / Maximal score	9

Tablica 2. HAS-BLED bodovna skala

Pojašnjenje tablice: hipertenzija (sistolički tlak >160 mmHg); oštećena jetrena funkcija (AST, ALT >3x povećanje); oštećena bubrežna funkcija (transplantirani bubreg, dijaliza, kreatinin >200 μmol/l); krvarenje – ranije krvarenje u središnji živčani, probavni, spolno-mokrćani sustav; nestalan INR (ranije trovanje varfarinom); lijekovi (NSAR, antiagregansi; unos alkohola >14 g/dan) (7).

Ukoliko zbroj bodova na HAS-BLED bodovnoj skali iznosi ≥3, bolesnika treba kontinuirano nadzirati, jer postoji veći rizik od krvarenja. Ako je kod određenog bolesnika zbroj bodova na HAS-BLED bodovnoj skali veći od zbroja CHA2DS2-VASc skali, preporuka je praćenje bolesnika od strane kardiologa (5,6,7,8,9,10,).

3.1.2. Duboka venska tromboza

Liječnik obiteljske medicine često se susreće sa bolesnicima u kojih je prisutna duboka venska tromboza. Patofiziološki, radi se o stanju u kojem dolazi do koagulacije krvi u dubokim venama donjih ekstremiteta ili zdjelice. Uz plućnu tromboemboliju, DVT je najvažnija manifestacija venskog tromboembolizma..Glavni znaci kliničke slike DVT su bol i otok ekstremiteta. Disfunkcija endotela te imobilizacija ekstremiteta nakon traume ili kirurškog zahvata predstavljaju stanja u kojima prijeti opasnost nastanka DVT. Ta stanja iziskuju provođenje profilakse tromboembolijskog incidenta antikoagulantom i antiagregacijskom terapijom (11,12,13).

4. ANTIAGREGACIJSKA TERAPIJA

Bolesnici starije životne dobi više boluju od KV bolesti i bolesti krvnih žila uzrokovanih aterosklerozom, pa se u njih češće nego u mlađih propisuje antitrombocitna ili antiagregacijska terapija. Oštećenje stijenke krvnih žila, pojačana aktivnost trombocita i poremećaj u procesu zgrušavanja najčešći su razlog nastanka tromboze. Glavne indikacije za primjenu antiagregacijskih lijekova su vezane za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti.. Indikacije za kardiovaskularne bolesti su: sekundarna prevencija infarkta miokarda, umjetni zalistci srca, aorto–koronarna premosnica, periferna arteriopatija i venski

tromboembolizam. Od cerebrovaskularnih bolesti indikacije su apoplektički insult (posebno u žena) i tranzitorna ishemijska ataka (14). Uz acetilsalicilnu kiselinu i klopidogrel bitno je spomenuti inhibitore glikoproteina Iib/IIIa: eptifibatid, abciksimab i tirofiban. Primjenjuju se parenteralnim putem u bolničkim uvjetim, najčešće u pacijenata koji će biti podvrgnuti PCI-u zbog akutnog infarkta miokarda (15).

4.1..ACETILSALICILNA KISELINA

Acetilsalicilna kiselina (ASK) je lijek koji se najviše koristi u antiagregacijskoj terapiji, zbog povoljne cijene i učinkovitosti. Mehanizam djelovanja temelji se na inhibiciji sinteze enzima ciklooksigenaze1 (COX1), čime se zaustavlja sinteza tromboksana A2. Primjenjuje se u bolesnika koji boluju od cerebrovaskularnih, koronarnih ili bolesti perifernih žila s ciljem prevencije kardiovaskularnih incidenata. Dokazano je da primjena ASK smanjuje vjerojatnost pojave moždanog ili srčanog udara za 25%. U primarnoj prevenciji ASK uzimaju bolesnici kod kojih je mogućnost moždanog udara procijenjena na više od 1%. Najčešće je riječ o bolesnicima >40 godina i koji imaju dva ili više rizičnih čimbenika, te bolesnicima > 50 godina koji imaju jedan ili više rizičnih čimbenika. Preporučene doze iznose od 75-100 mg. Za stanja u kojima se želi postići žurna inhibicija trombocita primjenjuje se početna doza od minimalno 160 mg (16,17). Nuspojave koje se javljaju kao posljedica uzimanja acetilsalicilne kiseline se pretežito događaju u gastrointestinalnom sustavu, postoji mogućnost nastanka intracerebralnog krvarenja (18,19). Incidencija krvarenje u bolesnika koji uzimaju ASK javlja se u 1-3% slučajeva. Posebno treba obratiti pozornost kada bolesnik uzima kombinaciju antikoagulantog lijeka i ASK. Tada doza ASK ne bi trebala biti veća od 100 mg. Prije propisivanja ASK treba isključiti alergiju koja je prisutna u ~ 0.3 % populacije. Kontraindikacije za uzimanje ASK su astma, poremećaji zgrušavanja krvi, ulkus želudca ili dvanaesnika, prisutnost teškog zatajenja srca, bubrega i jetre. ASK je kontraindicirana u

trudnoći, u osoba mlađih od 16 god., te osoba koje uzimaju ≥ 15mg metotreksata tjedno (16,17). U bolesnika s FA koji odbijaju antikoagulantu terapiju, treba propisati ASK (7).

4.2. .KLOPIDOGREL

Klopidogrel spada u skupinu tienopiridina. Farmakodinamski, radi se o predlijeku koji se metabolizira u sustavu citokroma CYP450 kako bi postao djelotvoran. Svoj učinak ostvaruje kočeći agregaciju trombocita koja se odvija preko ADP-a na način da inhibira P2Y12 receptor ireverzibilno. Klopidogrel se u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom koristi u prevenciji tromboembolijskih i aterotrombotičkih incidenata u bolesnika koji imaju fibrilaciju atrija. Indikacije za njegovu primjenu su ishemijski cerebrovaskularni inzult, bolesti perifernih arterija te preboljeli infarkt miokarda. Indiciran je i u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ili bez ST-elevacije te bolesnika u kojih je predviđena ugradnja stenta. Za postizanje bržeg djelovanja u hitnim situacijama poput akutnog koronarnog sindroma, u prehospitalnim uvjetima, terapija započinje dozom od 300 mg te se nastavlja sa 75 mg, jednom dnevno narednih 12 mjeseci.

Klopidogrel je kontraindiciran u bolesnika s aktivnim želučanim vrijedom, akutnoj hemoragiji, oslabljenoj funkciji jetre, reakcija preosjetljivosti na pomoćnu ili djelatnu tvar lijeka, u trudnica. Klopidogrel se ne smije primjenjivati zajedno sa oralnim antikoagulansima. Interakcije sa lipofilnim statinima, amlodipinom i omeprazolom mogu ugroziti bolesnika (20). Najčešća nuspojava je krvarenje (hematomi, epistaksa, petehije, gastrointestinalna krvarenja). Nešto rjeđe se javljaju trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija, osipi i flatulencija. Izrazito rijetko može izazvati glomerulonefritis, halucinacije, serumsku bolest te poremećaj okusa. Specifični antidot u slučaju predoziranja klopidogrelom ne postoji, u hitnim stanjima preporuča se aplikacija trombocita (21,22,23,24).

5. ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA

Učinak antikoagulantne terapija temelji se na činjenici da poremećaj funkcije K vitamina ima utjecaja na povećanu sklonost krvarenju. Antikoagulantni lijekovi sprječavaju stvaranje ugruška ometajući djelovanje određenih čimbenika koji sudjeluju u procesu zgrušavanja. U nastavku će biti spomenuti lijekovi dostupni na hrvatskom tržištu.

5.1. VARFARIN

Varfarin je lijek koji antagonistički djeluje na vitamin K. Posljedično tome djeluje na sintezu faktora II,VII, IX i X, te C i S proteina. Inhibiranjem enzima epoksid reduktaze vitamina K, dovodi do sinteze parcijalno karboksiliranih proteina ovisnih o vitaminu K. Apsorpcija lijeka iz probavnog trakta je brza i potpuna, 97% je vezano za albumine, ostatak čini aktivan oblik lijeka. Učinak varfarina ovisi o prehrani, genetičkim čimbenicima, te drugim lijekovima. Indikacije za primjenu varfarina su DVT, plućna embolija, stanje nakon ugradnje umjetnih srčanih zalistaka, sprječavanje sistemske embolije u bolesnika oboljelih od fibrilacije atrija i u bolesnika sa bolesti srčanih zalistaka, te povremene atake moždane ishemije. Uspješnost liječenja varfarinom evaluira se praćenjem protrombinskog vremena, koje se iskazuje kroz INR *International Normalized Ratio*, međunarodno normalizirani omjer. Za osobe koje imaju ugrađen mehanički srčani zalistak pogodan INR je u rasponu od 2.5 do 3.5. U bolesnika s DVT, INR u rasponu od 2 do 3 jamči manju mogućnost recidiva. Kad vrijednost INR-a padne ispod 1.7 ili poraste iznad 4.5, povećava se mogućnost kardiovaskularnog incidenta. Općenito gledano, vrijednost INR-a od 2 do 3 uzima se kao zadovoljavajuća u većini indikacija u kojima se varfarin primjenjuje. U slučaju povećanja vrijednosti INR-a primjenjuje se vitamina K. Istraživanje Bernata i sur. pokazalo je kako vitamin K stabilizira INR tijekom 3-6 h u polovice bolesnika zaprimljenih na hitni prijem zbog krvarenja uvjetovanog povišenim INR-om (25). Standardna doza održavanja je u rasponu od 3 do 9

miligrama. Doza kojom se postiže ciljni INR se ne mijenja, mjerenje vrijednosti INR-a liječnik obiteljske medicine redovito prati u određenim vremenskim razdobljima od 1-5 tjedana. Varfarin se ne smije primjenjivati u prvom i zadnjem trimestru trudnoće te periodu od dva dana nakon poroda. Bolesnici koji imaju ili su imali značajna klinička krvarenja kao što je primjerice hemoragijski moždani udar, ne smiju uzimati varfarin. Bolesnik koji uzima varfarin ne smije istovremeno uzimati streptokinazu ili alteplasu. Uz veliki oprez i strogi laboratorijski nadzor, paralelno s varfarinom mogu se uzimati paracetamol sam ili u kombinaciji s tramadolom, inhibitori ponovne pohrane serotonina, prostaciklin, sulfpirazon (26,27). Studija Karwa i sur. pokazala je da su bolesnici koji su istovremeno uzimali rifampicin i varfarin morali su uzeti veću dozu varfarina da bi se postigao terapeutski učinak (27). Alopurinol i antibiotici širokog spektra pojačavaju učinak varfarina..

Postoje određene situacije u kojima je potrebno obustaviti terapiju varfarinom. Ako bolesnik ide na zahvat vađenja zuba ili operativni zahvat prilikom kojeg postoji mogućnost obilnijeg krvarenja, terapija varfarinom se obustavlja tri dana ranije od planiranog zahvata (28). Ukoliko prekid varfarinske terapije nije moguć, bolesniku se daju niske doze vitamina K. Posebnu pažnju treba posvetiti prehrani bolesnika s varfarinom. Bolesnik treba reducirati unos namirnica koje obiluju vitaminom K, npr. zelena salata, zeleno voće i povrće, zeleni čaj, fermentirane mliječne proizvode i mlijeko jer ometaju apsorpciju), soju i pripravke od soje, iznutrice (prvenstveno jetricu), brusnice. Treba reducirati unos alkohola, te dodatke prehrani npr.omega3, koenzim Q10, ulje noćurka, češnjak, glukozamin, ginko (26). Kod proljeva izazvanog lijekom može pomoći juha od mrkve, banana, sok od naranče.

Glavna i najčešća nuspojava varfarina je krvarenje, bilo da se radi o sitnim petehijalnim ili ozbiljnim krvarenjima. U nekih bolesnika opisane su melena i alopecija, crna stolica, bolovi u mišićima (27,29,30). U bolesnika s KBB uz CrCl < 15 ml/min, jedina opcija u izboru lijeka je varfarin (7).

5.2.NOVI ORALNI ANTIKOAGULANSI (NOAK)

Novi oralni antikoagulansi, dostupni i na hrvatskom tržištu, imaju prednost u odnosu na antagoniste K vitamina u velikog broja oboljelih od nevalvularne FA. Dijelimo ih u dvije skupine. Prvu čine izravni inhibitori trombina čiji je predstavnik dabigatran, drugu čine ksabani, lijekovi koji izravno inhibiraju faktor Xa, apiksaban i rivaroksaban. Prije propisivanja potrebno je provjeriti bubrežnu funkciju (7).

5.2.1.DABIGATRAN

Dabigatran svoju učinkovitost temelji na izravnoj inhibiciji trombina. Nalazi se u formi dabigatraneteksilata te se djelovanjem esteraze hidrolizira u aktivni metabolit dabigatran. Primjenjuje se u bolesnika nakon operativnog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u cilju primarne prevencije DVT, koristi se za sprječavanje moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba s nevalvularnom FA, za liječenje DVT i plućne embolije, kao i za sprječavanje recidiva ovih stanja u odraslih. Čimbenici rizika za razvoj tromboembolije čine: dob ≥ 75 godina, koronarna arterijska bolest, povišen arterijski tlak, šećerna bolesti, zatajenje srca (≥NYHA II) ejekcijska frakcija lijeve klijetke < od 40%. Nakon operacije na zglobu kuka nužno je terapiju uzimati do 35 dana, kod zahvata na koljenom zglobu terapija se uzima 10 dana. Liječenje započinje na dan kirurškog zahvata, s 220 mg (dvije kapsule po 110 mg) jednom na dan. Slabija doza se primjenjuje u bolesnika s umjereno smanjenom funkcijom bubrega, u starijih od 75 godina te bolesnika koji uzimaju amiodaron, kvinidin ili verapamil. U prevenciji moždanog udara ili sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, te za liječenje i sprječavanje DVT-a i PE-a, uzima se standardna doza 2x 150 mg. Bolesnici stariji od 80 god, osobe koje uzimaju verapamil moraju koristiti nižu dozu 2x 110 mg dabigatrana. Kod liječenja dabigatranom važno je praćenje funkcije bubrega.

Kontraindikaciju za primjenu lijeka predstavlja klirens kreatinina manji od 30 ml/min. Klirens kreatinina se računa po Cockgroft – Gaultovoj metodi (CrCL) po slijedećoj formuli :

1,23 x (140 - dob [godine]) x težina [kg] (x 0,85 za žene) / kreatinin u serumu [μmol/l]

Preskočena doza se uzima do 6 sati prije termina za slijedeću predviđenu dozu. Ako osoba nije uzela lijek unutar 6h slijedeća dozu lijeka neće uzeti. Dabigatran je kontraindiciran kod oštećenja jetre, reakcije preosjetljivosti, ako postoji izraženo krvarenje ili povećan rizik za nastanak krvarenja. Ne preporuča se propisati dabigatran bolesnicima koji uzimaju ciklosporin, tacrolimus, ketokonazol, inhibitore ponovne pohrane serotonina, heparin. Najčešća nuspojava dabigatrana je krvarenje, može se javiti dispepsija, povraćanje, dijareja, anemija, poremećaji funkcije jetre (7,31). U slučaju predoziranja dabigatranom primjenjuje se idarucizumab (32).

5.2.2. RIVAROKSABAN

Rivaroksaban ima visoku bioraspoloživost (80-100%). Svoj učinak postiže izravno inhibirajući faktor Xa. Indikacija za primjenu rivaroksabana je liječenje kardiovaskularnih incidenata u bolesnika koji se podvrgavaju operativnom zahvatu ugradnje koljena ili kuka. Indiciran je u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom FA s jednim ili više čimbenika rizika. Bolesnici kojima je izveden operacijski zahvat na koljenu uzimati će terapiju kroz dva tjedna, a oni sa zahvatom na kuku 5 tjedana u dozi od 10 mg dnevno; prvu dozu treba uzeti u intervalu od 6 do 10 sati nakon zahvata. U osoba s nevalvularnom FA s ciljem prevencije moždanog udara ordinira se terapija od 15 mg dnevno uz obrok ukoliko je klirens kreatinina u rasponu od 15 – 49 ml/min. Ako je klirens uredan, doza se povećava na 20 mg dnevno. Kod liječenja PE i DVT propisuje se u dozi od 2x po 15 mg dnevno kroz tri tjedna, potom se doza poveća na 20 mg dnevno. Rivaroksaban je kontraindiciran u osoba čiji klirens kreatinina iznosi ≤15 ml/min, u trudnica i dojilja te

bolesnika u kojih postoji opasnost od razvoja reakcije preosjetljivosti. Lijek se ne smije propisati ako postoji sumnja na aktivno krvarenje, oštećenje jetre, uz antimikotike, nesteroidne protuupalne lijekove i druge antikoagulanse. Najčešće nuspojave rivaroksabana su krvarenje, omaglice i anemije. Rjeđe se javljaju urtikarije i tahikardija (7,33,34).

5.2.3.APIKSABAN

Apiksaban je lijek visoke bioraspoloživosti sa brzim početkom djelovanja koje se temelji na reverzibilnoj i izravnoj inhibiciji aktiviranog faktora X. Indikacija za njegovu primjenu je liječenje PE i DVT u bolesnika koji će biti podvrgnuti operativnom zahvatu ugradnje umjetnog koljena ili kuka. Primjenu nalazi u prevencije sistemske embolije i moždanog udara u bolesnika oboljelih od nevalvularne FA s jednim ili više čimbenika rizika. Ordinira se 2x dnevno po 2.5 mg u bolesnika koji su stariji od 80 godina, imaju klirens kreatinina u serumu ≥15ml/min ili imaju TT< od 65 kilograma. Bolesnici podvrgnuti ugradnji proteze koljena uzimaju terapiju 10 do 14 dana, a oni kojima je ugrađen umjetni kuk 32 do 38 dana u dozi od 2.5 mg na dan. Prva doza se uzima u intervalu od 12 do 24 h nakon zahvata. Bolesnici koje se liječi zbog plućne embolije ili duboke venske tromboze uzimaju u prvom tjednu 2x 10 mg na dan, zatim se doza poveća na 2x 5 mg. Ako se provodi prevencija recidiva DVT ili PE, propisuje se 2x 2.5 mg dnevno, a nakon 6 mj 2x5 mg dnevno. Lijek je kontraindiciran u slučaju preosjetljivosti, trudnoće, dojenja, aktivnog krvarenja, bolesti jetre. Ne smije se primjenjivati paralelno s drugim antikoagulansima. Najčešće nuspojave su krvarenja i mučnine. Svi NOAK-i se ne smiju koristiti u bolesnika s umjetnim srčanim zaliskom (7,35,36).

Bolesnicima koji uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju, a moraju na operativni zahvat, privremeno se obustavlja uzimanje lijeka od 12 do 24h prije planiranog operativnog zahvata.

Kod poremećaja bubrežne funkcije taj period izostavljanja lijeka je nešto duži od 24 do 48h prije zahvata. Intervencije koje nemaju klinički značajan rizik od krvarenja npr.dentalni zahvati, operacija katarakte ili glaukoma, implantacija elektrostimulatora srca, itd. mogu se izvršiti bez prekidanja uziamanja lijeka (7). Bolesnicima s oscilirajućim INR-om preporuka je zamjeniti varfarin NOAK-om. Zamjena lijeka vrši se kada je vrijednost INR-a u rasponu od 2 do 2.5. Studije su pokazale kako terapija novim oralnim antikoagulansima smanjuje rizik od intrakranijalnog krvarenja za 52% (37,38).

6. RASPRAVA

Propisivanje antikoagulantne i antiagregacijske terapije iziskuje temeljit i cjelovit pristup liječnika obiteljske medicine. Pri propisivanju lijekova liječnik mora obratiti pažnju na postojeći komorbiditet i multimorbiditet, novouvedeni lijekovi ne smiju ugroziti proces liječenja ili pogoršati stanje uzrokovano drugim bolestima. Definicija zdravlja Svjetske zdravstvene organizacije uključuje socijalno i ekonomsko blagostanje, postavlja se pitanje kako promišljati u takvoj situaciji, obzirom da za neke lijekove kao što su NOAK-i treba izdvojiti veću sumu novaca. Istraživanja pokazuju da primjena NOAK-a ima bolji učinak od varfarina jer učinkovitije preveniraju tromboembolijske incidente i smanjuju rizik od nastanka fatalnog krvarenja. Istraživanje o prednosti primjene dabigatrana nad varfarinom ukazalo je na niži rizik razvoja tromboembolijskog incidenta (39). Istaknuta je prednost uzimanja rivaroksabana nad varfarinom jer značajno smanjuje mogućnost pojave intrakranijalnog krvarenja (40). U bolesnika koji nisu mogli uzimati varfarin, primjena apiksabana je pokazala značajno smanjenje rizika za nastanak srčanog udara i sistemske embolije, a bez povišenja rizika za nastanak krvarenja (41).

Liječnik obiteljske medicine mora prepoznati nuspojave u bolesnika kojima je propisan antikoagulantni lijek u skladu sa smjernicama i u odgovarajućoj dozi. U kojem pravcu tada razmišljati? Jedan od uzroka nuspojava može biti genski polimorfizam koji za posljedicu mijenja djelovanje enzima. Zbog genskog polimorfizma doza potrebna za postizanje željenog efekta ponekad može biti višestruko niža od one koju nalažu smjernice. U naputku Uprave za hranu i lijekove (engl.*Food and Drug Administration FDA*) iz 2007. godine navodi se da će u uputama za doziranje varfarina u budućnosti biti naznačena uloga farmakogenetike (42). Postavlja se pitanje nadmašuje li korist primjene ASK u prevenciji tromboembolijskih incidenata rizik od krvarenja? Istraživanja ukazuju da je veća korist u sprječavanju KV incidenata osobito u starijih bolesnika (43). Slijedeće pitanje koje se nameće je kakav je

učinak klopidogrela na prevenciju tromboembolijskog incidenta u bolesnika kojima je ugrađena premosnica koronarne arterije i kod osoba koje nemaju premosnicu. Istraživanja pokazuju da u bolesnika s ugrađenom premosnicom primjena klopidogrela značajnije smanjuje smrtnost u prvoj godini nakon zahvata (44). Istraživanje Squizzatoa i sur. pokazalo je kako istovremeno uzimanje ASK i klopidogrela značajno smanjuje rizik od infarkta miokarda i moždanog udara, no povećava rizik od nastanka krvarenja (45).

Izbor antikoagulantnog ili antiagregacijskog lijeka predstavlja izazov za liječnika obiteljske medicine. Pitanja koja se javljaju zahtijevaju u svakodnevnom radu pridržavanje smjernica, praćenje najnovijih saznanja o lijekovima. Njegujući biopsihosocijalni pristup liječnik obiteljsek medicine u suradnji s svojim bolesnikom može značajno utjecati na poboljšanje kvalitete života osoba o kojima skrbi.

7. ZAKLJUČCI

- Hemostaza je proces zgrušavanja krvi koji se odvija kaskadnom reakcijom uz interakciju faktora zgrušavanja
- Pojačana koagulabilnost vodi do stvaranja ugruška
- Fibrilacija atrija i duboka venska tromboza su stanja s najvećim rizikom nastanka ugruška
- Procjena rizika za nastanak tromboembolijskog incidenta u bolesnika s nevalvularnom FA vrši se uz pomoć CHA2DS2-VASc bodovne skale i HAS-BLED bodovne skale
- Antiagregacijsku terapiju čine acetilsalicilna kiselina i klopidogrel
- Antikoagulacijsku terapiju uz varfarin čine novi oralni antikoagulansi
- Varfarin je antagonist K vitamina, potrebno je pripaziti na prehranu
- Učinkovitost terapije varfarinom kontrolira se mjerenjem INR-a
- Novi oralni antikoagulansi su dabigatran, rivaroksaban i apiksaban
- Dabigatran je lijek čije se djelovanje temelji na izravnoj inhibiciji trombina, rivaroksaban i apiksaban inhibiraju faktor Xa
- NOAK-i su učinkovitiji od varfarina
- Pri propisivanju antikoagulantne terapije pripaziti na funkciju bubrega
- Antikoagulantnu terapiju nužno je obustaviti prije operativnog zahvata, varfarin 3 dana, NOAK 24 do 12h ranije

8. SAŽETAK

Za razumijevanje načina djelovanja antikoagulantne i antiangregacijske terapije bitno je poznavanje procesa hemostaze. Ovu vrsta lijekova liječnici obiteljske medicine često propisuju te je važno poznavati njihova svojstva. Fibrilacija atrija i duboka venska tromboza su stanja koja u najvećoj mjeri uzrokuju stvaranje ugruška. Procjena rizika za nastanak ugruška temelji se na CHA2-DS2-VASc i HAS-BLED bodovnim skalama kod bolesnika sa fibrilacijom atrija. U obiteljskoj medicini antiagregacijski lijekovi koji se ordiniraju su acetilsalicilna kiselina i klopidogrel. Svojim djelovanjem ti lijekovi sprječavaju agregaciju trombocita te na taj način preveniraju nastanak tromboembolijskih incidenata. Antikoagulantnu terapiju čine varfarin i oralni antikoagulansi (dabigatran, rivaroksaban i apiksaban). Varfarin djeluje na sintezu vitamina K, dok oralni antikoagulansi djeluju na trombin i faktor Xa. Kontrola učinkovitosti terapije varfarinom vrši se mjerenjem INRa. Važno je redovito praćenje bolesnika u vidu informiranja i poticanja na redovito uzimanje ordinirane terapije, te procjenu kliničkih pokazatelja poput funkcije jetre i bubrega te mogućih interakcija s drugim lijekovima.

Ključne riječi : hemostaza, fibrilacija atrija, duboka venska tromboza, ugrušak, tromboembolijski incident, antiagregacijska terapija, antikoagulacijska terapija, procjena rizika, praćenje bolesnika, procjena kliničkih parametara.

9. SUMMARY

The basis for the action of anticoagulant and antiplatelet therapy is knowledge of the hemostasis process. This type of therapy is ordained by a family physician in many patients, so it is very important to know its properties. Atrial fibrillation and deep vein thrombosis are conditions that mostly cause clot formation. The risk assessment for clot formation is based on CHA2-DS2-VASc and HAS-BLED score scales in patients with atrial fibrillation. In family medicine, anti-platelet drugs that are ordered are acetylsalicylic acid and clopidogrel. By their action, these drugs prevent platelet aggregation and thus prevent the occurrence of thromboembolic incidents. Anticoagulant therapy in family medicine consists of warfarin and oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apiksaban). Varfarin acts on the synthesis of vitamin K, while oral anticoagulants act on thrombin and factor Xa. Control of effectiveness of therapy is measured through INR. It is important to regularly monitor the patients in the form of information and stimulation of regular treatment and the evaluation of clinical parameters such as liver and kidney function and possible interactions with other drugs. Key words: hemostasis, atrial fibrillation, deep vein thrombosis, clotting, thromboembolic incident, antiaggregation therapy, anticoagulation therapy, risk assessment, patient monitoring, clinical parameter estimation.

10. LITERATURA

1. Rumboldt Z. Hematologija i onkologija. U: Ivančević Ž. ur.: MSD priručnik dijagnostike i terapije Drugo hrvatsko izdanje, Placebo d.o.o. Split,2010. str.1072-78.
2. Hall JE, Guyton AC. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;c2006. str.457-66. dostupno na: https://www.academia.edu/38494163/Textbook_of_Medical_Physiology_by_Guyton_and_Hall_11th_Edition Pristupljeno: 5.5.2019.
3. Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue Factor in Coagulation: Which? Where? When? Journal List Published online 2009 10. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.177402
4. Hemostasis. Dostupno na: https:// courses.lumenlearning.com/boundless-ap/chapter/hemostasis/ Pristupljeno: 30.5.2019.
5. Bergovec M. Kardiologija. U: Ivančević Ž.ur.: MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrvatsko izd. Split: Placebo d.o.o;c2010. str. 696-97.
6. Božić I, Cvitković I, Carević V, Čaljkušić K, Trgo G, Fabijanić D. Procjena tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja u bolesnika s nereumatskom atrijskom fibrilacijom primjenom bodovnih sustava CHA2DS2-VASC i HASBLED. Liječnički vijesnik (Internet).2013. Dostupno na https://hrcak.srce.hr/172469) Pristupljeno: 30.5.2019
7. Miličić D, Manola Š, Balint I, Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa. Zagreb: Kerschoffset Zagreb d.o.o.2015.
8. Komel H, Yaghi S. Stratifying Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond Clinical Risk Scores Stroke.2017;48(10):2665-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017084. Epub 2017 Sep 15.

9. He W, Hong K, Guo L, Wang X, Zhu W. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Cardiol. 2015;38(9):555-61. doi: 10.1002/clc.22435.

10. Oladiran O, Nwosu I. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2019;9(2):113-20. doi: 10.1080/20009666.2019.1593781. eCollection 2019 Apr.

11. Bergovec M. Kardiologija. U: Ivančević Ž. ur.: MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrvatsko izd. Split: Placebo d.o.o;c2010. str.754-56.

12. Cooney R, Olaf M. Deep Venous Thrombosis. Emerg Med Clin North Am. 2017;35(4):743-770. doi: 10.1016/j.emc.2017.06.003. Epub 2017 Aug 23.

13. Shian B, Wilbur J. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy. Am Fam Physician. 2017;95(5):295-302.

14. Duraković Z.: Primjena antiagregacijskih lijekova u starijoj dobi. MEDIX 2011:12:9200-04 http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2012/04/200-204.pdf Medixova medicinska biblioteka, Pristupljeno: 16.5.2018.

15. Harmon C, King S, Short M. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: The resurgence of tirofiban. Vascul Pharmacol. 2016;78:10-6. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.008. Epub 2015 Jul 15.

16. Weitz Jeffrey I. Antiplatelet, Anticoagulat and Fibrinolityc drugs. U: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harisson's Hematology and Oncology, 17th edition, New York; McGraw – Hill Education ISBN: 978-0-07-166335-9, MHID: 0-07-166335-5. c2010: str. 265-66.

17. HALMED.sažetak opisa svojstava lijeka http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-09-02-463.pdf Pristupljeno: 6.5.2019.

18. Behrouz R, Miller CM. Aspirin and intracerebral hemorrhage: Where are we now? Neurol Clin Pract. 2015 ;5(1):11-16. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000089.

19. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, Johansson S, Lin KJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. Circulation. 2011;15;123(10):1108-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973008. Epub 2011 Feb 28 ,

20. Aitullina A, Pukite K, Urtane I. Clopidogrel and the possibility of drug–drug interaction in primary health care. J Young Pharm 2013; 5(1): 18–21. Published online 2013 Mar 7. doi: 10.1016/j.jyp.2013.01.002

21. Weitz Jeffrey I. Antiplatelet, Anticoagulat and Fibrinolityc drugs. U: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harisson's Hematology and Oncology, 17th edition, New York; McGraw – Hill Education ISBN: 978-0-07-166335-9, MHID: 0-07-166335-5. c2010: str. 267.

22. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka:http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-16.pdf Pristupljeno: 17.5.2019.

23. Bessereau J, Bonello L, Camoin-Jau L, Paganelli F, Uhry S. Latest evidence in personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Hosp Pract 2012;40(2):104-17. doi: 10.3810/hp.2012.04.976.

24. Ahn DG, Kim BJ, Kim JG, Kim JW. Clinical impact of dual antiplatelet therapy on peptic ulcer disease. Korean J Gastroenterol. 2014;64(2):81-6. Abstract.

25. Bernat R. Magdalena-Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog Fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Krapinske Toplice: Sigurnost novih oralnih antikoagulansa u kliničkoj praksi. Dostupno na. http://www.kardio.hr/wp-

content/uploads/2014/02/Medix_107-108_96-100.pdf Sponzorirani članak: Pristupljeno: 31.5.2019.

26. HALMED. sažetak opisa svojstava lijeka: http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-263.pdf. Pristupljeno: 16.5.2019

27. Karwa R, Kirui N, Kirwa C, Maina MW, Pastakia SD, Manji I. Describing the profile of patients on concurrent rifampin and warfarin therapy in western Kenya: a case series. Drugs R D. 2013 (3):191-7. doi: 10.1007/s40268-013-0023-7.

28. Lučin Z. Bolesti uha, grla, nosa i zubi. U: Ivančević Ž.ur.: MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrvatsko izd. Split: Placebo d.o.o;c2010. str.849.

29. Weitz Jeffrey I. Antiplatelet, Anticoagulat and Fibrinolityc drugs. U: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harisson's Hematology and Oncology, 17th edition, New York; McGraw – Hill Education ISBN: 978-0-07-166335-9, MHID: 0-07-166335-5. c2010: 276-79.

30. Alchi R, Bloomfield D, Lai J, Ramai D. Anticoagulation therapy for thromboembolism prevention: a case of warfarin – induced skin necrosis in the setting of protein C deficiency. BMJ Case Rep 2017; bcr-2016-218015. doi: 10.1136/bcr-2016-218015.

31. HALMED. sažetak opisa svojstava lijeka. http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-08-01-182.pdf. Pristupljeno :18.5.2019.

32. Sie P. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran. Drug Des Devel Ther 2016;10:1683-9. doi: 10.2147/DDDT.S94167. eCollection 2016.

33. Mueck W, Stampfuss J. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of rivaroxaban. Clin Pharmacokinet. 2014;53(1):1-16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7.

34. HALMED.sažetak opisa svojstava lijeka http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-01-451.pdf. _Pristupljeno: 18.5.2019.

35. Dobrotova M, Kubisz P, Mokan M, Samos M, Stanciakova L, Stasko J. Apixaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab. 2017;18(7):609-621. doi: 10.2174/1389200218666170424151551

36. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_hr.pdf._Pristupljeno: 18.5.2019.

37. Douketis J, Tafur A. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. Heart. 2018;104(17):1461-67. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310581. Epub 2017 Dec 7.

38. Agneli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G, Vardecchia P. Why switch from warfarin to NOACs? Intern Emerg Med. 2016;11(3):289-93. doi: 10.1007/s11739-016-1411-0. Epub 2016 Mar 14.

39. Dr. Anthony A. Bavry. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy - RE-LY: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2013/07/19/12/25/rely. American College of Cardiology. Pristupljeno: 31.5.2019.

40. Garg J, Hacke W, Mahaffey K, Pan G, Patel M, Singer D, et al. for the ROCKET AF Investigators* : Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1009638. The New England Journal Of Medicine. Pristupljeno: 31.5.2019.

41. Connolly S, Diener H, Eikelboom J, Golitsyn S, Hart R, Joyner C, et al. for the AVERROES Steering Committee and Investigators*. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. http://www.iqanda-cme.com/assets/pdf/AVERROES.pdf . The New England Journal of Medicine. Pristupljeno: 31.5.2019.

42. Božina N. Clinical Institute of Laboratory Diagnosis, Zagreb University Hospital Center, Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb Croatia. Farmakogenetika varfarina u kliničkoj praksi. https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=73803 Biochemia Medica,: Pristupljeno: 31.5.2019.

43. Kes P, Bašić Kes V. Do the benefits of aspirin exceed the risk of major bleeds in patients treated for primary prevention of cerebrovascular and cardiovascular disease? Acta Med Croatica. 73(2019) 81-86.
Dostupno na https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=319650 Pristupljeno: 3.6.2019

44. Prates P, Williams J, Mehta R, Stevens S, Thomas L, Smith P, et al. Clopidogrel use After Myocardial Revascularization: Prevalence, Predictors, and One-Year Survival Rate. Braz J Cardiovasc Surg. 2016;31(2): 106–114.doi: 10.5935/1678-9741.20160019.

45. Bellesini M, Donadini MP, Middeldorp S, Squizzato A, Takeda A. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. 2017. Issue 12. Art. No.:CD005158.DOI:10.1002/14651858.CD005158.pub4.,https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005158.pub4/epdf/abstract, Cochrane Database of Systematic Reviews. Pristupljeno: 5.6.2019.

11. ŽIVOTOPIS

Ante Baraba, rođen 30. 9. 1991. godine u Zadru. U Novigradu 1998. godine upisuje osnovnu školu. Potom u Zadru upisuje 2006. godine Klasičnu gimnaziju Ivana Pavla II s pravom javnosti.. Po završenom obrazovanju u srednjoj školi 2011. godine. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine u Rijeci.