

# Oralna antikoagulantna terapija – klinički aspekti

Tanja Živković-Mikulčić, dr. med,  
Specijalist transfuzijske medicine  
Odjel za transfuzijsku medicinu OB Pula

24.5.2018.

## Tromboprofilaksa

---

Indikacije

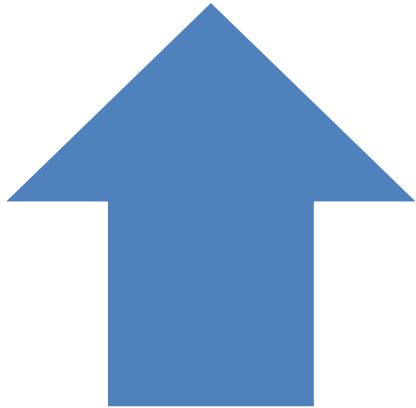
Liječenje i prevencija  
DVT/ PE

---

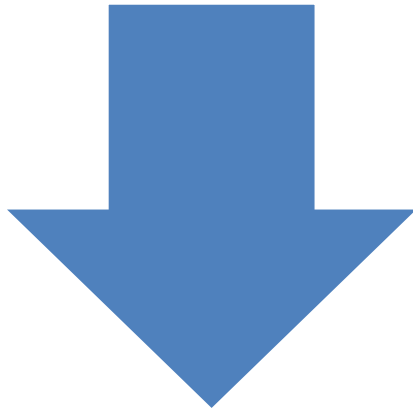
Prevencija  
tromboembolije (FA,  
srčani zalisci)

---

## Učinak antikoagulansa



krvarenje



embolija

# Antikoagulansi

## VKA

- **varfarin** (Martefarin 3mg, Coumadin 5mg, Waran 3mg)
- **acenokumarol** (Sintrom 4mg, 1mg, Sinkum 4mg)
- **fenprokumon** (Marcumar 3mg, Falithrom 3mg)
- fluindion

## anti- Xa

- rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana)
- LMWH (Fragmin, Clexan, Fraxiparine), fondaparinux (Arixtra)

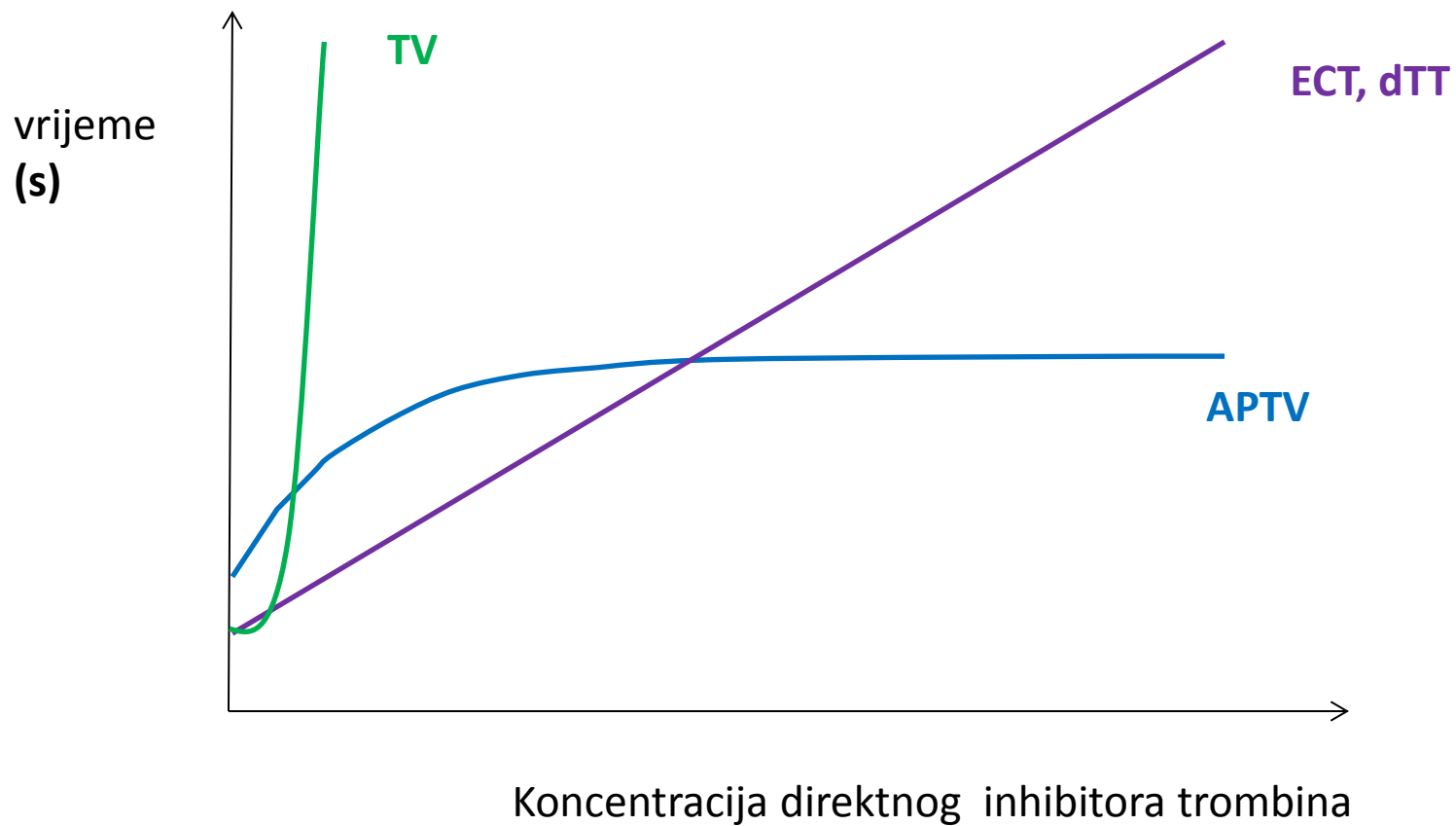
## inhibitori trombina

- dabigatran (Pradaxa)
- UFH

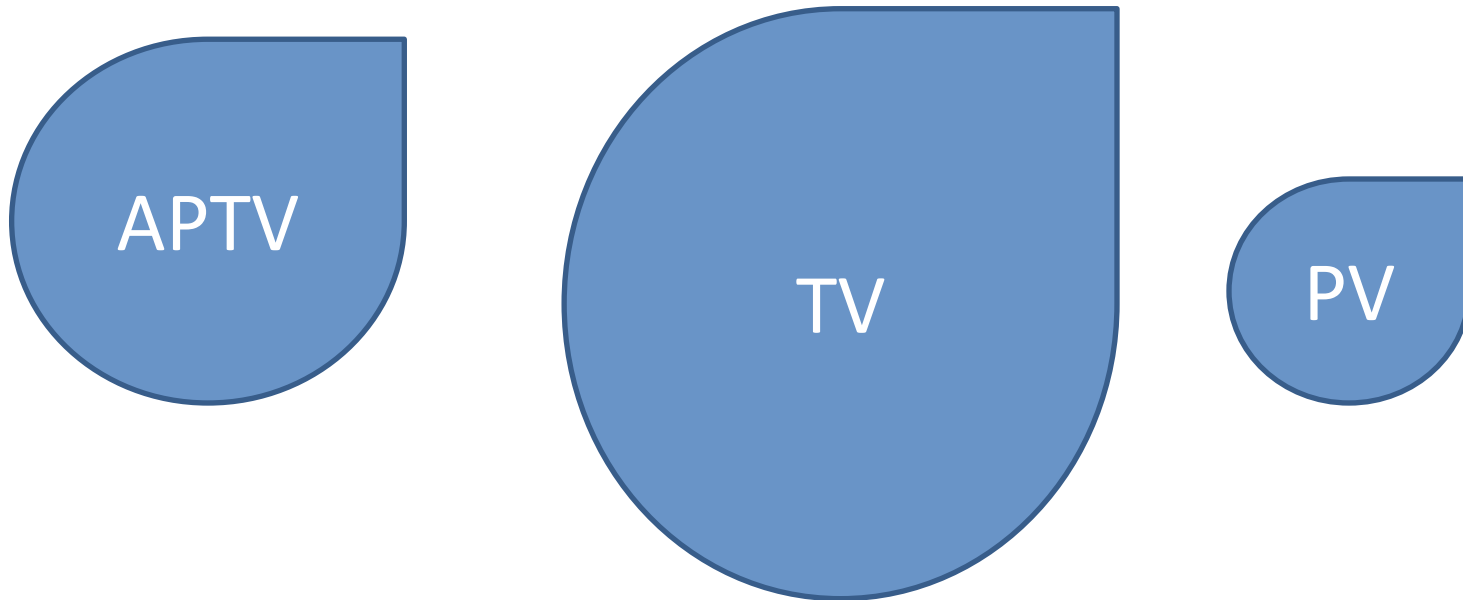
# Prednosti i nedostaci oralnih antikoagulansa

	Antagonisti K vitamina	NOAK
Doziranje	1 x dnevno	Neki: 2 x dnevno
Ishrana	Paziti na podjednak unos K vitamina	Nema. Uzimati s hranom.
Monitoriranje	Često (PV, pp.APTV)	Ne treba (??)
Interakcije s drugim lijekovima	Mnoge	Svi: s inhibitorima Pgp Dabigatran i s Pgp induktorima Rivaroxaban i s CyP3A4
Terapijske v.	Većinom utvrđene kliničkim pokusima	Nema
Antidot	Nekoliko (K-vit, SSP, PCC, rFVIIa)	Idarucizumab (Praxbind) Andeksanet (AndexXa)- FDA
Praćenje ukidanja	PV	TV za dabigatran Anti-Xa (??)
Učinak komorbiditeta	Utječe na nalaz PV	Renalna funkcija utječe na farmakokinetiku; Pretilost?

## Učinak dabigatrana



# Dabigatran: direktni inhibitor trombina



APTV i TV: produženi . Terapijske v: ?

- **(APTV R<2** kad je ostatna konc. <200 ng/mL – manji rizik od krvarenja) (ECTx3),
- **TV** produženo sve dok ima aktivnosti antikoagulansa

## Prikaz slučaja Ž.A.

Ž, preoperativno

Pradaxu uzela prije 5 sati.

Nalaz:

Produženo PV (INR=1,86)

Produženo APTV (R=2,3)

Nemjerljivo produženo TV  
(>360 s, R>30)

Poteškoće u mjerenju

Fibrinogena po Claussu

Zahvat je odgođen.

Kontrola sutra.

Sample ID:	2202900110	Job list	LabManager
Remarks:	---	Last rack:	031905
Assay	Raw value	Result	Flag
aPTT.AFS	62.48 sec	62.5 sec	◆
aPTT.AFSR	2.30	2.3	◆
PT.%In.MC	17.83 sec	36.8 % d.N.	—
PT.I...In.MC	17.83 sec	1.86	◆
Fib	74.59 sec	1.1 g/L	—
Fib.low	---	---	⊖
Fib.high	36.81 sec	3.6 g/L	◆
TT TCI 1	---	---	⊖
TT TCI 2	---	---	⊖
ATIII.ch	464.13 mA/min	133.1 % d.N.	◆
TTCI 2.ext	---	---	⊖

*Handwritten notes:*  
Pradaxa 150 mg  
zahvat je odgođen  
5h prije vst  
Ž.A.  
>120  
>360s



## Prikaz slučaja Ž.A.

24 h nakon zadnje doze Pradaxe:

PV u granicama normale

APTV granično produženo (R=1,23)

Trombinsko vrijeme produženo

(R=15,4)

Zahvat se odgađa za ponedjeljak.

Job list  
LabManager

Ž.A. Pradaxa 150 mg  
page 24 Jlv

Sample ID: 2302900041  
Remarks: ---  
Last rack: 032209  
Requested by: ---

Assay	Raw value	Result	Flag
aPTT.AFS	33.53 sec	33.5 sec	◆
aPTT.AFSR	1.23	1.2	◆
PT.%In.MC	9.29 sec	92.4 % d.N.	
PT.I...In.MC	9.29 sec	1.05	
Fib	18.64 sec	3.8 g/L	◆
Fib.high	31.23 sec	3.9 g/L	◆
TT TCI 1	---	---	⊖
TT TCI 2	---	---	⊖
ATIII.ch	901.76 mA/min	103.0 % d.N.	
TTCI 2.ext	176.51 sec	176.5 sec	◆

U ponedjeljak 27.2.2018:

(ukupno 4 dana bez Pradaxe)

Nalazi su normalni.

Job list  
LabManager

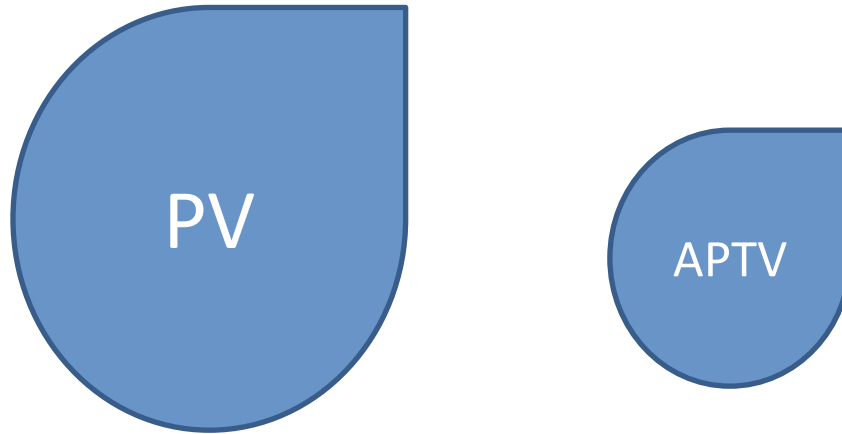
Ž.A.

1082st  
1089.0  
1089.01

Sample ID: 2702900043  
Remarks: ---  
Last rack: 032001  
Requested by: ---

Assay	Raw value	Result	Flag
aPTT.AFS	21.81 sec	21.8 sec	—
aPTT.AFSR	0.80	0.8	
PT.%In.MC	8.15 sec	115.1 % d.N.	
PT.I...In.MC	8.15 sec	0.93	
Fib	17.54 sec	4.0 g/L	◆
TT TCI 1	18.55 sec	18.5 sec	
ATIII.ch	905.32 mA/min	102.8 % d.N.	

# Rivaroxaban, apixaban: direktni inhibitori Xa



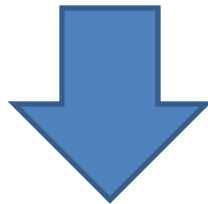
PV produženo (T.S) ako je koncentracija lijeka  $> 50$  ng/mL  
INR nije koristan (nema korelacije s koncentracijom)

Prije kirurškog zahvata: konc  $< 30$  ng/mL (30-50: PV normalno!)

Krvarenje: PV, APTV može, ali ne mora biti produženo.

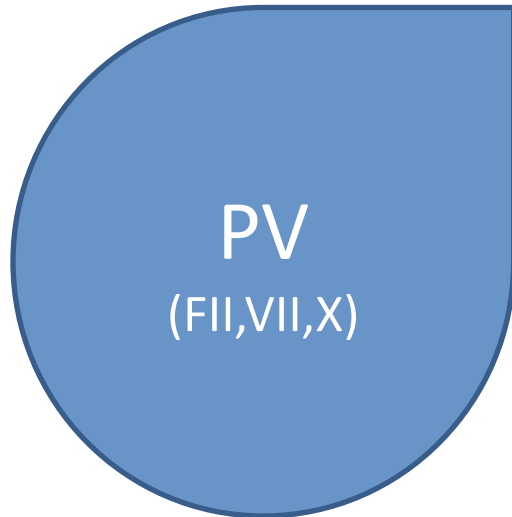
### Pacijenti koji ne uzimaju NOAK :

- Jer im je kontraindiciran (renalna insuf, implantiran zalistak)
- Jer nemaju novaca za doplata
- Jer su imali nuspojave na NOAK

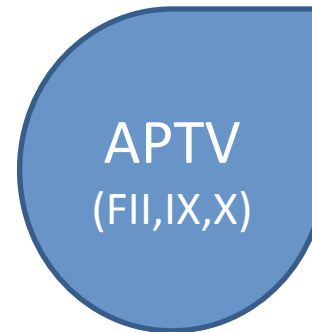


Uzimaju antagoniste vitamina K

# Antagonisti K vitamina

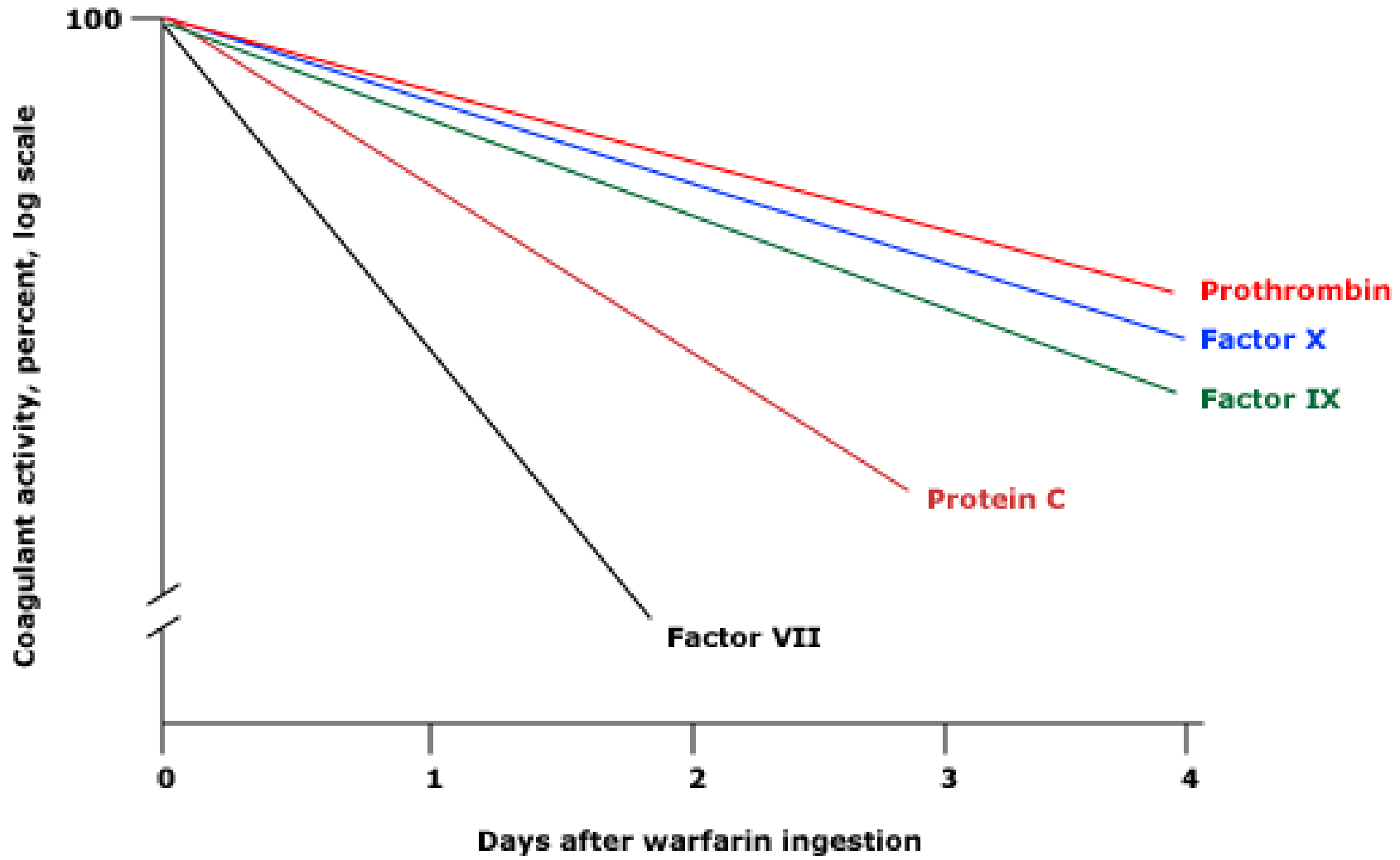


INR 2-3



R<1,5

# Effect of warfarin on blood clotting proteins



[https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F50940&topicKey=HEME%2F1334&source=outline\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F50940&topicKey=HEME%2F1334&source=outline_link) Pristupljeno 18.5.2018.

## **Predožiranje varfarinom**

Ž, rođ. 1942.

Dg Fibrilacija atrija

Th : Coumadin (warfarin od 5mg tbl)

Utorkom i subotom po ½ tbl (=2,5mg)

Ostalih 5 dana u tjednu po 3/4tbl  
(=3,75mg)

Na redovitim kontrolama PV je bilo u terapijskim granicama.

Početkom 3.2018. zbog kandidijaze dobila je terapiju oralnim gelom s mikonazolom (koji ima interakciju s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP2C9)

- 26.3.2018. PV: INR= 14,8; APTV R= 2,8

Javljeno pacijentici da ne uzme varfarin i dođe po antidot. Negira krvarenje.

- Dolazi po nalaz sutradan (27.3.2018.), nalaz PV isti, navodi hematuriju.
- Dobila Konakion amp (10mg) p.o, naručena na kontrolu sutra.
- Dolazi na kontrolu 29.3.2018. PV: INR=1,80.
- Terapija varfarinom se nastavlja u smanjenoj dozi za vrijeme trajanja th mikonazolom i dva tjedna poslije.

## **Predoziranje varfarinom**

M, rođ. 1940. (77 godina)

Dg. Fibrilacija atrijska, kronična renalna insuficijencija

Martefarin uzima od 2011. godine.

Na redovitim PV kontrolama, doza 4,5-6mg naizmjenično.

23.12.2017. dobio antibiotik zbog upale grla. Nakon 5 dana pojava krvi u mokraći. (29.12.2017.)

Nakon 3 dana hematurije javlja se na OHBP.

- 01.01.2018. uvečer:  
PV: INR=20,7, APTV: R=3,4.  
(Makrohemiturija 3 dana)
- Primio amp Konakiona iv, 550 mL plazme (SSP); zadržan na bolničkom liječenju i obradi. (Th ciprofloksacinom zbog susp uroinf. )
- 02.01.2018. ujutro PV: INR=4,46
- 03.01.2018. PV: INR=1,46;  
APTV:R=1,1
- 6.1.2018. Martefarin ponovno uveden (sada je doza 4,5mg dnevno)

Reagens	Thromborel S	Innovin
Aktivni sastojak	Tromboplastin iz humane placente, CaCl <sub>2</sub>	Rekombinantni humani tkivni faktor, Ca <sup>2+</sup> , sintetički fosfolipid
Osjetljivost na manjak F VII	++	+++
Osjetljivost na inhibitor /LAC	+	+++
Osjetljivost na niski Fbg	+	+++
Konc. UFH koja ne produži PV	< 0,6 IJ/mL	< 2 IJ/mL
Normalni raspon (s)	9,8 – 12,1	9,9 – 11,8
Priprema reagensa	Otopiti s H <sub>2</sub> O dest, promiješati izvrtanjem 8-10 puta. Otopljen zagrijati na 37°C, inkubirati još 30 min. Prije uporabe pažljivo promiješati.	Otopiti s H <sub>2</sub> O dest, dobro promiješati. Inkubirati na sobnoj temperaturi 20 minuta. Prije uporabe dobro promiješati.
Stabilnost 15-25°C (BCS XP)	2 dana	2-5 dana
Stabilnost 2-8°C	5 dana	10 dana



## Utjecaj „lupus like” inhibitora

Ž, rođ. 1961. god.

U anamnezi PE, DVT 1996. god.

2002.G (41 god) recidiv DVT, od tada  
na terapiji antagonistima vit. K.

2006. Recidiv DVT (uzimala th.)

2008. dg. SLE, MTHFR heterozigot

19.6.2015. Recidiv DVT (PV u  
terapijskim granicama, mjereno  
Innovinom)

- Bolničko liječenje

Inn- Innovin

TS – Thromborel S

AFS – Actin FS

AFSL – Actin FSL (osjetljiv na lupus)

- 19.6.2015. PV: INR=2,26 (Inn)

- 23.6.2015. PV: INR=3,6 (Inn);

APTV:R=1,4(AFS); **APTV:R=1,8(AFSL)**

(sumnja na postojanje inhibirajućeg antitijela)

- 24.6.2015.

PV:INR=3,43 (Inn);

INR=2,68 (TS)

} različita osjetljivost

} na inhibitor

APTV: R=1,34 (AFS); **R=1,80 (AFSL)**

Pacijentima koji imaju inhibirajuća antitijela,  
točniji je nalaz PV mjeran Thromborelom S.



Od 2016. godine za monitoriranje terapije antagonistima K vitamina koristimo Thromborel S

# Literatura

- Mani H, Wagner C, Lindhoff-Last E. Influence of New Anticoagulants on Coagulation Tests. Siemens White paper 2011.
- <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pradaxa/9873/>. Pristupljeno 18.5.2018.
- <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Martefarin-3-mg-tablete/14513/> Pristupljeno 18.5.2018.
- [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F50940&topicKey=HEME%2F1334&source=outline\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F50940&topicKey=HEME%2F1334&source=outline_link) Pristupljeno 18.5.2018.
- Originalne upute proizvođača (Siemens): Thromborel S
- Originalne upute proizvođača (Siemens): Dade Innovin
- Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulansa. Zagreb 2015.