

# Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa

za doktore porodične medicine

Prof.dr Siniša Miljković  
Dr sc. Draško Kuprešak dr.med  
Mr sci dr Dragan Unčanin



Udruženje  
kardiologa  
Republike Srpske



**Udruženje Neurologa  
Republike Srpske**  
**Republic of Srpska  
Association of Neurologists**



Urednik: Dr sc. Draško Kuprešak dr.med  
Tehnički urednik: Irtijana Zukić  
Tiraž: 1000 kom  
Štamparija: CPU Printing company d.o.o.  
Septembar 2017

# SADRŽAJ

1. Odabir pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijske za antikoagulantnu terapiju Šta kažu smjernice ESC-a 2016 ? .....	8
2. Novi oralni antikoagulansi (NOAK) - indikacije i doziranje .....	9
3. Pregled farmakoloških karakteristika NOAK-a .....	12
4. Procjena bubrežne funkcije .....	12
5. Kada prekinuti NOAK prije planirane hirurške intervencije?.....	14
6. Kada ponovo započeti sa primjenom NOAK-a nakon zahvata? .....	15
7. Sigurnost NOAK-a.....	15
8. Zbrinjavanje krvarenja.....	15
9. Laboratorijski testovi.....	15
10. Interakcije.....	16
11. Prevođenje pacijenata sa jednog antikoagulansa na drugi .....	16
12. Šta ako pacijent propusti dozu?.....	17
13. NOAK su indikovani/kontraindikovani kod valvularne AF.....	18
14. Prvo uvođenje ili ponovno uvođenje antikoagulantne terapije nakon TIA/moždanog udara ili intracerebralne hemoragije.....	19
Literatura.....	20



**Zahvalnost:**

Neizmjernu zahvalnost dugujemo kolegama iz "KOHOM-a", iz Republike Hrvatske, koji su dali saglasnost-prava na korištenje njihovog dokumenta koji je bio osnova za nastanak nacionalnog vodiča za Republiku Srpsku.

Zahvalnost iskrena recezentima na kritičkoj procijeni vodiča što je dalo dodatnu težinu dokumentu.

Veliku zahvalnost dugujemo kompaniji Bayer d.o.o bez čije pomoći ovaj vodič ne bi ugledao svjetlo dana.

Recenzenti:

Prof. dr Maja Račić;

Prim.doc.dr sc.med.Kosana Stanetić;

Doc. dr Suzana Savić;

Doc. dr Verice Petrović;

Mr sci. med. Nevena Todorović

## PREDGOVOR

Moždani udar je veliko opterećenje za društvo i za zdravstveni sistem kako u socijalnom tako i u ekonomskom smislu. Značajno je povezan sa velikom smrtnom stopom, 15 miliona ljudi godišnje u svijetu pati od moždanog udara, a čak 5 miliona od ovih ljudi umire. Svaka od 18 smrti tokom jedne godine uzrokovana je moždanim udarom.

Moždani udar je vodeći uzrok ozbiljnih dugogodišnjih nesposobnosti. Kada je u pitanju **invalidnost** na prvom je mjestu, a na drugom je mjestu uzrok **demencije** odmah poslije **Alzhajmera**. Smatra se da će se u sljedećih dvadeset godina broj starijih udvostručiti, a samim tim i broj oboljelih od moždanog udara.

**Atrijalnom fibrilacijom** se povećava 4-5 puta rizik od ishemijskog moždanog udara i ona je odgovorna za ~15% svih moždanih udara i ~30% kod osoba starosti  $\geq 80$  godina.

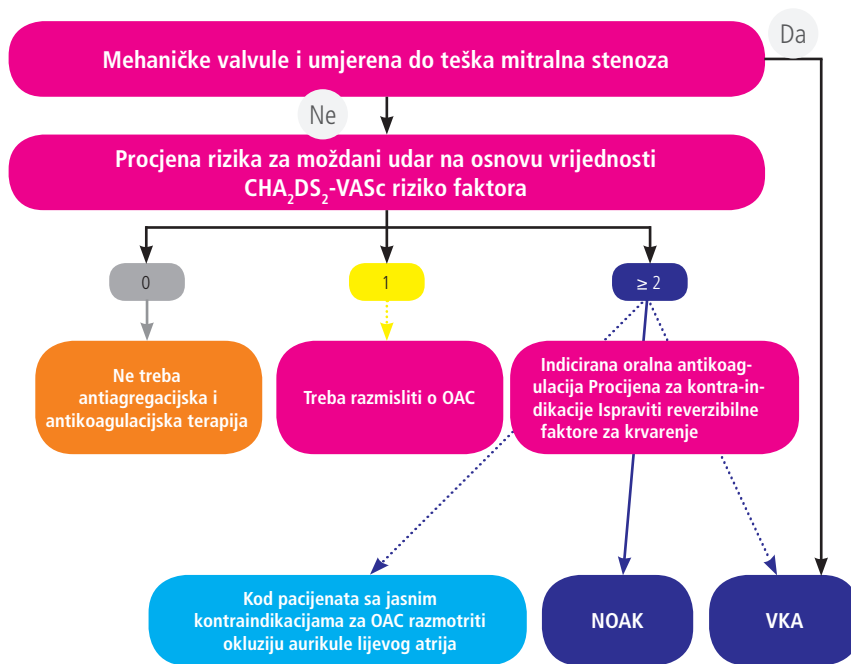
Cilj farmakoloških smjernica za primjenu NOAK je da se na pragmatičan i empirijski način podigne nivo spoznaje specijalista porodične medicine i poveća sigurnost za njihovu primjenu u svakodnevnoj praksi u zdravstvenom sektoru Republike Srpske.

Smjernice su nastale putem saradnje Udruženja doktora porodične medicine RS sa Udruženjima Kardiologa i Neurologa RS te im se ovom prilikom zahvaljujemo na konstruktivnom pristupu.

U Banja Luci, 01.08.2017

Predsjednik Udruženja  
Dr sc. Draško Kuprešak dr.med  
specijalista porodične med

# 1. Odabir pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya za antikoagulantnu terapiju<sup>1</sup>



Puna crta-preferirano; isprekidana crta alternativno

## Šta kažu smjernice ESC-a 2016?<sup>1</sup>

Novi oralni antikoagulansi (u daljnjem tekstu NOAK) ili direktni oralni antikoagulansi (DOAK) **se preferiraju ispred antagonistu vitamina K** (u daljnjem tekstu VKA) kod većine pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atriya (u daljnjem tekstu NVAf), uz strogo pridržavanje odobrenih indikacija.

- Svi NOAK imaju sličnu preporuku. Nema direktnih poređenja između NOAK i stoga nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se jedan NOAK preferirao u odnosu na drugi.
- Antiagregaciona monoterapija se ne preporučuje za prevenciju moždanog udara kod pacijenata sa fibrilacijom atriya, bez obzira na rizik od moždanog udara.
- Preporuka je da se individualizira pristup pri odluci o uključivanju antikoagulantne terapije i da se pacijent stavi na centralno mjesto.
- Ograničiti upotrebu acetilsalicilne kiseline samo na pacijente koji odbijaju antikoagulantnu terapiju.
- Koristiti bodovni skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (umjesto bodovnog skora CHADS<sub>2</sub>) kao pomoć za otkrivanje pacijenata s povišenim rizikom od moždanog udara.
- Kod muških pacijenata koji imaju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor 2 ili više preporučena je OAC terapija
- Kod ženskih pacijenata koji imaju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor 3 ili više preporučena OAC terapija
- Međutim kod muških pacijenata koji imaju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skor 1 ili više treba je razmotriti OAC terapiju na osnovu individualnih karakteristika.



- Isto tako kod ženskih pacijenata koji imaju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC skor 2 ili više treba razmotriti OAC terapiju na osnovu individualnih karakteristika.
- Kod pacijenata i muških i ženskih koji nemaju riziko faktore, a izolovana je fibrilacija atrija (a takvi su veoma rijetki) nije preporučena antikoagulantna terapija.
- Koristiti bodovni skor HAS-BLED za identifikaciju rizika od krvarenja.
- Kod pacijenata sa HAS-BLED ≥ 3 potreban je oprez i redovna provjera stanja, a potrebno je i pokušati ispraviti potencijalno reverzibilne faktore rizika od krvarenja (npr. nekontrolisana hipertenzija, istovremena upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova, promjenjive vrijednosti INR, konzumiranje alkohola itd.)
- Ako su HAS-BLED bodovi > CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC bodova i postoji dilema kod uvođenja antikoagulantne terapije, treba se savjetovati sa kardiologom.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC		Bodovi	HAS-BLED **		Bodovi
C	Kongestivno srčano zatajenje/disfunkcija LK	1	H	Hipertenzija	1
H	Hipertenzija	1	A	Oštećena jetrena i bubrežna funkcija (svako po 1 bod)	1 ili 2
A	Dob ≥ 75 godina	2	S	Moždani udar	1
D	Diabetes mellitus	1	B	Krvarenje	1
S	Moždani udar/TIA/ tromboembolija	2	L	Labilne vrijednosti INR-a	1
V	Vaskularna bolest*	1	E	Starija dob (stariji > 65 godina)	1
A	Dob 65 - 74 godine	1	D	Lijekovi ili alkohol (svako po 1 bod) (aspirin, NSAID) ili alkohol	1 ili 2
Sc	Ženski pol	1			
Maksimalan broj bodova		9	Maksimalan broj bodova		9

\*Prethodni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, plak u aorti

#### \*\*Definicije kliničkih faktora rizika

Hipertenzija je definisana kao sistolni krvni pritisak > 160 mmHg. Oštećena bubrežna funkcija je definisana kao liječenje hroničnom dijalizom ili presađivanjem bubrega, odnosno vrijednostima serumskog kreatinina ≥ 200μmol/l. Oštećena jetrena funkcija je definisana kao hronična jetrena bolest (npr. ciroza jetre) ili kao biohemijski pokazatelji značajnog smanjenja njene funkcije (npr. bilirubin > 2x iznad gornje granice normale, zajedno s aspartat aminotransferazom/alanin aminotransferazom/alkalnom fosfatazom > 3x iznad gornje granice normale). "Krvarenje" se odnosi na krvarenje u anamnezi i/ili predispoziciju za krvarenje, na primjer, hemoragijska dijateza, anemija itd.

Labilne vrijednosti INR-a odnose se na nestabilne/visoke vrijednosti INR-a ili nedovoljno vrijeme u terapijskim granicama (npr. < 60% ). Primjena lijekova/alkohola odnosi se na istovremenu primjenu lijekova kao što su antitrombotični lijekovi, nesteroidni protuupalni lijekovi ili neumjereno uživanje alkohola.

INR-internacionalni normalizirani omjer; LK-lijeva komora; TIA-tranzitorni ishemijski napad.

## 2. NOAK - indikacije i doziranje<sup>2,3,4</sup>

Novi oralni antikoagulansi se dijele prema mehanizmu djelovanja u dvije grupe: tzv. „ksabani“ direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban i apiksaban) te direktni inhibitori trombina (dabigatran). Odobreni su od regulatornih agencija na osnovu velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja u različitim indikacijama i doznim režimima (tablica u nastavku prikazuje odobrene indikacije od strane agencije za lijekove Bosne i Hercegovine s dostupnim jačinama).

Lijek	Indikacija	Doziranje	Trajanje
Rivaroksaban tablete (Xarelto)	Prevenjacija inzultu i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrija, sa jednim ili više faktora rizika, kao što su kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, starost $\geq 75$ godina, diabetes mellitus, raniji inzult ili prolazni ishemijski atak.	20 mg jedanput na dan uz jelo. 15 mg jedanput na dan uz jelo ako je CrCl 15 – 49 ml/min	Dugotrajno ako je korist prevencije MU-a i SE-a veća od rizika od krvarenja.
	Tretman duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), te prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba.	Prve 3 sedmice 2 x 15 mg, nakon toga nastavak 1 x 20 mg. Smanjenje doze sa 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan treba uzeti u obzir ako za bolesnika procijenjen rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajućeg DVT-a/PE-a. Preporuka za uzimanje 15 mg bazirati se na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim uslovima	Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se bazirati na prolaznim faktorima rizika (npr. nedavna operacija, trauma, imobilizacija), a dužina trajanja terapije se mora bazirati na trajnim faktorima rizika ili idiopatskom DVT-u/PE-u.
	Prevenjacija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji su izloženi elektivnom hirurškom zahvatu zamjene kuka ili koljena	10 mg rivaroksabana jedanput na dan. Početnu dozu treba uzeti 6-10 sati nakon hirurškog zahvata, pod uslovom da je postignuta hemostaza.	Preporučeno trajanje liječenja kod pacijenta podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na kuku je 5 sedmica, na koljenu 2 sedmice.
Apiksaban tablete (Eliquis)	Prevenjacija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih bolesnika s ne-valvularnom fibrilacijom atrija (NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi $\geq 75$ godina, hipertenzije, diabetes mellitus, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija $\geq$ II).	5 mg dvaput na dan. 2,5 mg dvaput na dan kod pacijenata s NVAF-om koji imaju barem dva od sljedećih faktora: dob $\geq 80$ godina, tjelesnu težinu $\leq 60$ kg ili vrijednost kreatinina u serumu $\geq 133$ mikromola/l.	Dugotrajno
	Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajućih DVT i PE kod odraslih.	10 mg dvaput na dan tokom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg dvaput na dan. Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a, treba započeti dozom od 2,5 mg dvaput na dan nakon završetka 6 – mjesječnog liječenja lijekom Eliquis u dozi 5 mg dvaput na dan ili drugim antikoagulantom.	Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) treba se bazirati na prolaznim faktorima rizika (npr. nedavna operacija, trauma, imobilizacija). Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog pacijenta nakon detaljne procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja.
	Prevenjacija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.	2,5 mg dvaput na dan. Početnu dozu treba uzeti 12 – 24 sata nakon hirurškog zahvata. Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka unutar zadanog vremenskog raspona, doktori mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulantne terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon hirurškog zahvata.	Kod pacijenata podvrgnutih hirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka preporučeno trajanje liječenja je 32 – 38 dana, a kod koljena preporučeno trajanje liječenja je 10 – 14 dana

Lijek	Indikacija	Doziranje	Trajanje
Dabigatran kapsule (Pradaxa)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih osoba s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF), s jednim ili više faktora rizika kao što su prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemična ataka (TIA); dob $\geq$ 75 godina; zatajenje srca (NYHA - stupanj $\geq$ II); diabetes mellitus; hipertenzija	Preporučena dnevna doza lijeka Pradaxa je 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno. Za sljedeće skupine preporučena doza lijeka Pradaxa je 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacijenti stariji od 80 godina</li> <li>• Pacijenti koji istovremeno primaju verapamil</li> </ul> U sljedećim grupama odabire se dnevna doza lijeka Pradaxa od 300 mg ili 220 mg na osnovu individualne procjene rizika od tromboembolije i krvarenja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacijenti između 75 i 80 godina</li> <li>• Pacijenti sa umjerenim oštećenjem bubrega</li> <li>• Pacijenti sa gastritisom ili ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom</li> <li>• Drugi pacijenti pod povećanim rizikom od krvarenja</li> </ul>	Dugotrajno
	Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba.	Preporučena dnevna doza lijeka Pradaxa je 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom od najmanje 5 dana.  Kod pacijenata sa DVT-om/PE-om, preporučena doza lijeka Pradaxa od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno zasniva se na farmakokinetičkim i farmakodinamičkim analizama te nije ispitivana u kliničkom okruženju.	Trajanje liječenja se mora prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizike od krvarenja. Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se bazirati na prolaznim faktorima rizika (npr. nedavni hirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a duže trajanje se mora bazirati na trajnim faktorima rizika ili idiopatskom DVT-u ili PE-u
	Primarna prevencija VTE-a kod odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena	220 mg jedanput dnevno, uzeta u obliku 2 kapsule od 110 mg. Liječenje je potrebno započeti peroralnim putem unutar 1 – 4 sata nakon završetka zahvata jednom kapsulom od 110 mg, te se nakon toga nastavlja sa 2 kapsule jedanput dnevno.	Koljeno: 10 dana Kuk: 28 – 35 dana

### 3. Pregled farmakoloških karakteristika NOAK-a<sup>2,3,4</sup>

NOAK imaju predvidljivu farmakokinetiku i farmakodinamiku, čime nadvladavaju ograničenja terapije varfarinom i ne zahtijevaju rutinsko praćenje. Za razliku od varfarina, NOAK brzo počinju djelovati i imaju relativno kratak poluživot, što su poželjne karakteristike antikoagulanasa.

Parametar	Rivaroksaban	Dabigatran	Apiksaban
Ciljno mjesto djelovanje	Faktor Xa	Trombin (Faktor IIa)	Faktor Xa
Oralna bioraspoloživost	80 – 100%*	6,5%	~ 50%
Vežanje za proteine plazme	92 – 95%	34 – 35%	87%
Prolijek	Ne	Da	Ne
Poluživot (h)	5 - 13	12 - 14	~ 12
Tmax (h)	2 - 4	2 - 6	3 - 4
Bubrežni klirens	33%	85%	27%

\*15 i 20 mg se trebaju uzimati sa hranom

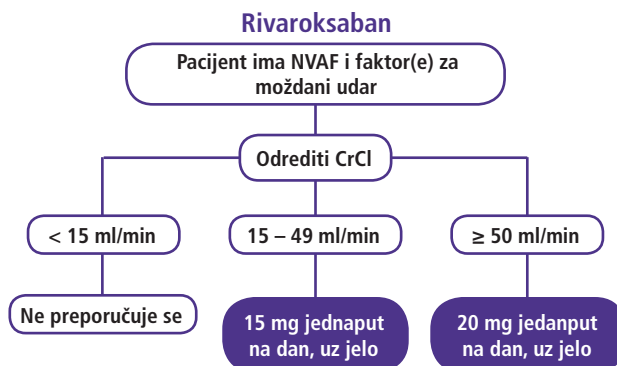
Tmax – vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi

### 4. Procjena bubrežne funkcije

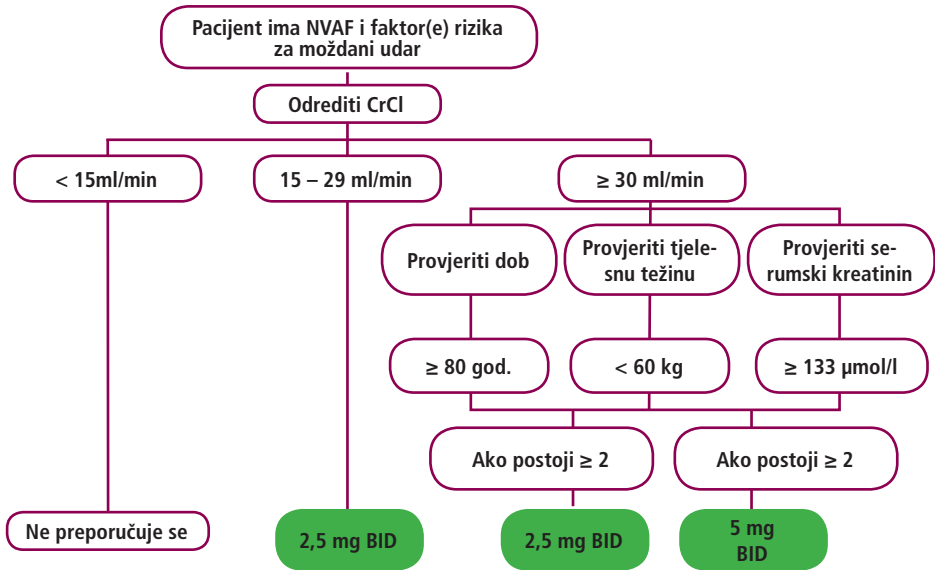
Potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju prije uvođenja NOAK-a. Češće praćenje bubrežne funkcije je potrebno kod potencijalno kompromitovanih pacijenata kao što su stariji, slabi te ostali kod kojih komorbiditeti mogu uticati na bubrežnu funkciju, budući da svi NOAK zahtijevaju nižu dozu u zavisnosti o disfunkciji bubrega.<sup>5</sup>

Varfarin je jedina opcija kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) < 15 ml/min.<sup>6</sup>

Kod pacijenata na hemodijalizi NOAK bi se trebali izbjegavati. Prikladnija alternativa kod pacijenata s AF-om na hemodijalizi za sada su VKA (varfarin).<sup>5</sup>

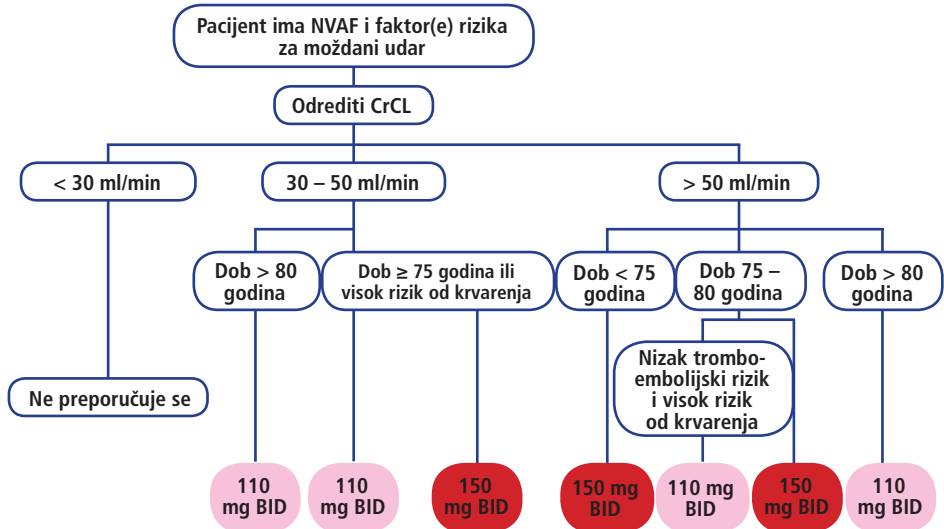


## Apiksaban



BID - dvaput na dan

## Dabigatran



## Preporuke za praćenje bubrežne funkcije pacijenata na NOAK-u<sup>5</sup>

Učestalost praćenja	Stadij hronične bubrežne bolesti
Jednom godišnje	I – II (CrCl ≥ 60 ml/min)
Svakih 6 mjeseci	III ( CrCl 30 – 60 ml/min)
Svaka 3 mjeseca	IV (CrCl 15 – 30 ml/min)

## Cockcroft-Gaultova metoda za računanje CrCl-a

Za kreatinin u  $\mu\text{mol/l}$  :

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

Za kreatinin u mg/dl :

$$\frac{(140 - \text{dob} [\text{godine}]) \times \text{težina} [\text{kg}] \times 0,85 \text{ za žene}}{72 \times \text{kreatinin u serumu} [\text{mg/dl}]}$$

## 5. Kada prekinuti NOAK prije planirane hirurške intervencije<sup>5</sup>

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

Nizak rizik: zahvat sa niskim rizikom od krvarenja. Visok rizik: zahvat sa visokim rizikom od krvarenja

Intervencije koje ne nose klinički značajan rizik od krvarenja (kao npr. neki stomatološki zahvati; intervencije za kataraktu ili glaukom; ablacijski zahvati; implantacija elektrosimulatora srca itd.) mogu se uraditi pri minimalnim koncentracijama NOAK-a bez prekida terapije.

## 6. Kada ponovo započeti sa primjenom NOAK-a nakon zahvata?<sup>5</sup>

Uopšteno, sa NOAK-om se može ponovo započeti u istoj dozi kao i prije zahvata čim to omogući kliničko stanje i ako je postignuta adekvatna hemostaza.

## 7. Sigurnost NOAK-a

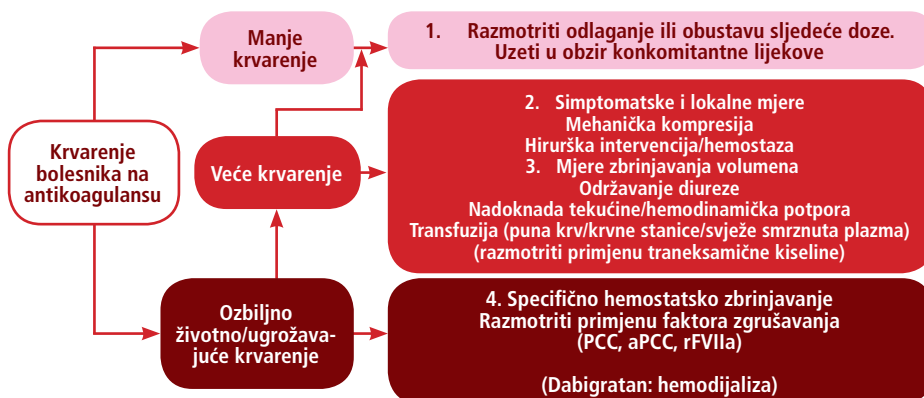
**NOAK su se u velikim randomiziranim kliničkim istraživanjima pokazali sigurnijima od VKA u prevenciji moždanog udara kod pacijenata sa fibrilacijom atriya, posebno zbog znatnog smanjenja intrakranijalnih i uopšteno fatalnih krvarenja.**<sup>7,8,9</sup>

NOAK imaju kratak poluživot u plazmi, što je povoljna karakteristika u slučaju krvarenja. Pretpostavka da intravenski vitamin K (koji nije klasični antidot) uspješno i brzo dovodi vrijednost INR-a u normalan raspon kod pacijenata liječenog varfarinom kao antikoagulantom, nije sasvim tačna. Vitamin K u praksi može normalizirati INR tokom 3-6 sati kod manje od 50% bolesnika.<sup>10</sup>

Specifični antidoti za NOAK su andeksanet-alfa za rivaroksaban te idarucizumab za dabigatran.

U trenutku pisanja ovog dokumenta andeksanet alfa, rekombinantni faktor Xa, nalazi se u fazi III kliničkog ispitivanja, a odobrenja regulatornih agencija očekuje se u 2018. Idarucizumab, defragmentirano monoklonsko antitijelo s visokim afinitetom za dabigatran, odobreno je od FDA i Evropske agencije za lijekove. Ovdje treba spomenuti i malu sintetsku molekulu aripazine (PER977) koja se nalazi u fazi II kliničkog ispitivanja, a poništava učinak svih NOAK-a kao i heparina.

## 8. Zbrinjavanje krvarenja<sup>5</sup>



rFVIIa-rekombinantni faktor VIIa; PCC koncentrat protrombinskog kompleksa  
aPCC-aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa

## 9. Laboratorijski testovi<sup>5</sup>

Lijekovi iz grupe NOAK ne zahtijevaju rutinsko praćenje koagulacije.

INR je razvijen za varfarin i ne može se koristiti za NOAK.

Bez obzira na promjene laboratorijskih koagulacionih parametara, niti doza niti intervali doziranja ne smiju se mijenjati.

## 10. Interakcije<sup>2,3,4</sup>

### **Inhibitori faktori Xa (rivaroksaban i apiksaban):**

Ne preporučuje se u isto vrijeme primjena rivaroksabana ili apiksabana uz lijekove koji su jaki inhibitori CYP 3A4 i P-gp-a (ketokonazol, intrakonazol, vorikonazol, ritonavir).

### **Inhibitori faktora IIa (dabigatran):**

Kontraindikovani su sljedeći snažni P-gp inhibitori: sistemski ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol i dronedaron.

Istovremena primjena sa takrolimusom se ne preporučuje.

Potreban je oprez s blagim do umjerenim P-gp inhibitorima (npr. amiodaron, posakonazol, kinidin, verapamil i tikagrelor).

Istovremeno liječenje sistemskim ketokonazolom je kontraindikovano.

Istovremeno primjena sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI-i) ili selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI-i) povećala je rizik od krvarenja u kliničkom ispitivanju RE-LY (dabigatran).

Smatra se da istovremeno primjena P-gp induktora (kao rifampicina, gospine trave, karbamazepina ili fenitoina) rezultira smanjenjem koncentracije dabigatrana te ju je potrebno izbjegavati.

Potreban je poseban klinički nadzor kada se dabigatran kombinuje s klaritromicinom, posebno u slučaju krvarenja, naročito kod pacijenata koji imaju blago do umjereno oštećenje bubrega.

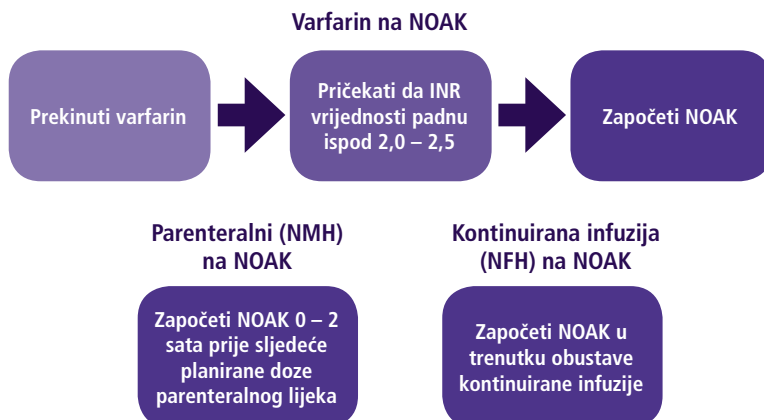
Za dodatne obavijesti o interakcijama pročitati Sažetak karakteristika lijeka za pojedini NAOK.

### **Posebna upozorenja i mjere opreza**

Ne preporučuje se primjena NOAK-a kod pacijenata sa vještačkim srčanim zaliscima. NOAK se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamički nestabilni ili bi mogli biti podvrgnuti trombolizi ili plućnoj embolektomiji.

Za dodatne informacije o posebnim upozorenjima i mjerama opreza pročitati Sažetak karakteristika lijeka za pojedini NOAK.

## 11. Prevođenje pacijenta s jednog antikoagulansa na drugi<sup>5</sup>



NMH-niskomolekularni heparin; NFH-nefrakcionirani heparin; INR-internacionalni normalizirani omjer



## 12. Šta ako pacijent propusti dozu?<sup>2,3,4</sup>

### Rivaroksaban

Ako propusti uzeti dozu, pacijent odmah mora uzeti rivaroksaban, a potom od idućeg dana nastaviti uzimati lijek jedanput na dan kao što mu je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Liječenje DVT-a/PE-a: Ako propusti dozu u razdoblju uzimanja lijeka u dozi od 15 mg dvaput dnevno (od 1. do 21. dana), pacijent mora uzeti rivaroksaban odmah kako bi osigurao unos od 30 mg rivaroksabana u tom danu. U tom slučaju mogu se odjednom uzeti dvije tablete od 15 mg. Sljedeći dan pacijent mora nastaviti redovito uzimati 15 mg dvaput dnevno, kao što je preporučeno.

### Dabigatran

Prevenција MU-a i SE-a kod AF-a, DVT/PE:  
Zaboravljena doza dabigatraneteksilata može se još uvijek uzeti do 6 sati prije sljedeće planirane doze prema rasporedu doziranja. Nakon 6 sati prije planirane sljedeće doze, propuštena doza se preskače. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena pojedinačna doza.  
Primarna prevencija VTE-a u ortopedskoj hirurgiji:  
Preporučuje se nastaviti s preostalim dnevnim dozama dabigatraneteksilata u isto vrijeme sljedećeg dana. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena pojedinačna doza.

### Apiksaban

Ako propusti uzeti dozu, pacijent što prije mora uzeti apiksaban i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

DVT- duboka venska tromboza; PE-plućna embolija; MU-moždani udar; SE-sistemska embolija; VTE -venske tromboembolije (DVT+PE)

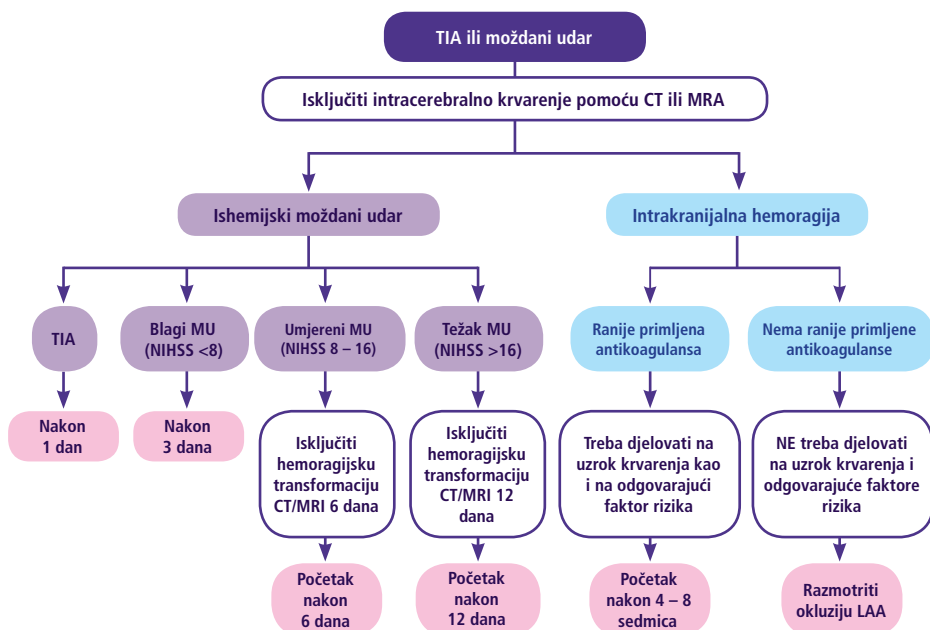
**Edukacija bolesnika i članova njihovih porodica o važnosti strogog pridržavanja uzimanja antikoagulantne terapije od ključnog je značaja.**

### 13. NOAK su indikovani/kontraindikovani kod valvularne AF<sup>11</sup>

NOAC	Indikovani	Kontraindikovani
Mehaničke prostetičke valvule		✓
Umjerena do teška mitralna stenozna		✓
Umjereni do teški oblici ostalih oboljenja valvule	✓	
Teška aortna stenozna	✓ Ograničeni podaci; većina pacijenata se podvrgava intervenciji	
Bioprostetičke valvule*	✓ (osim za prva 3 mjeseca postoperativno)	
Popravlak mitralne valvule*	✓ (osim za prvih 3 – 6 mjeseci postoperativno)	
TAV i TAVI TAVI (transkateterska implatacija aortne valvule) PERKUTANA IMPLATACIJA AORTNE VALVULE	(ali nema prospektivnih podataka; može biti potrebna kombinacija antiagregacione terapije; razmotriti rizik od krvarenja)	
Hipertonična kardiomiopatija	✓ (ali nema prospektivnih podataka)	

\*Američke smjernice ne preporučuju NOAK kod pacijenata sa biološkim srčanim valvulama ili nakon popravka valvule (January CT et al, Circulation 2014; 130:e199-276)

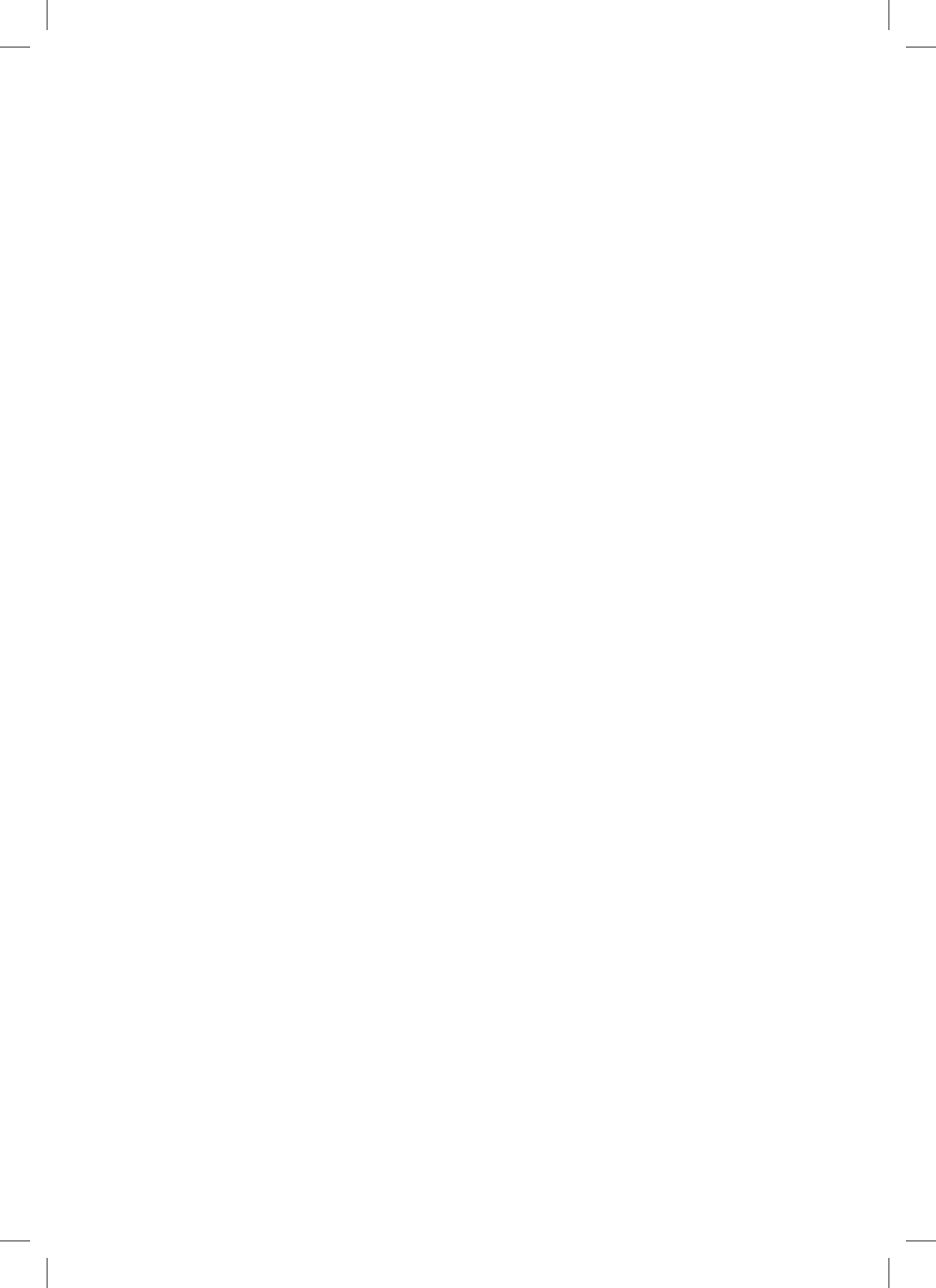
## 14. Prvo uvođenje ili ponovno uvođenje antikoagulantne terapije nakon TIA/moždanog udara ili intracerebralne hemoaragije<sup>1</sup>



Preporuke se zasnivaju na konsenzusu mišljenja (poznatom kao pravilo '1-3-6-12 dana'; takode se zasnivaju na tekućim kliničkim ispitivanjima RE-SPECT ESUS) jer klinički podaci vezani za vrijeme ponovnog uvođenja antikoagulanasa nakon TIA ili MU nedostaju.

## Literatura:

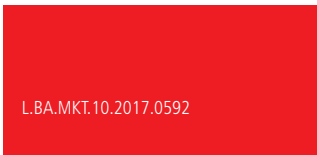
1. Kirchhof P et al, ESC Committee for Practice Guidelines. 2016 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 and 2012 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association *Eur Heart J* 2016;**37**, 2893–2962 doi:10.1093/eurheartj/ehw210, *Eur Heart J*. 2012;**33**(21):2719-2747.
2. Sažetak opisa svojstava lijeka Xarelto, Xarelto® (rivaroxaban). SmPC odobren od ALMBiH
3. Sažetak opisa svojstava lijeka Pradaxa, "<http://www.ema.europa.eu/>" [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)
4. Sažetak opisa svojstava lijeka Eliquis, "<http://www.ema.europa.eu/>" [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)
5. H et.al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*.2015 Aug31. pii:euv309.
6. HYPERLINK "<http://westberks.formulary.co.uk/docs/NOAC%20guidance%20for%25SPAF%20final%20version.pdf>.Accessed" <http://westberks.formulary.co.uk/docs/NOAC%20guidance%20for%25SPAF%20final%20version.pdf>.Accessed April 2,2015.
7. Patel M.R.,Mahaffey K.W.,Garg J.et.al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.*N Engl J Med*.2011;**365**(10):883-891
8. Granger C.B.,Alexander J.H.,McMurray J.J.et al.Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*.2011;**365**(11):981-992
9. Connolly S.J.,Ezekowitz M.D.,Yusuf S. Et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*.2009;**361**(12):1139-1151.
10. Prof. Robert Bernat-Medix, broj 107/108, listopad/studen 2013.
11. EHRA 2015 Heidbuchel et al. *Europace* 2015, doi:10.1093/europace/euv3091





Štampano uz pomoć kompanije Bayer d.o.o.  
Kompanija Bayer d.o.o nije imala uticaj na sadržaj ovog vodiča.

**Science For A Better Life**



L.BA.MKT.10.2017.0592