

Novi lijekovi u antikoagulantnoj terapiji – što doktor dentalne medicine treba znati

Katarina Komar¹, Ines Kovačić¹
Prof. dr. sc. Irina Filipović-Zore²

[1] Studentice 5. godine

[2] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Uvod

Tromboembolijska bolest kao posljedica suvremenog načina života predstavlja jedan od vodećih uzroka mortaliteta kako u razvijenim zemljama svijeta, tako i u Hrvatskoj, te stoga i velik javnozdravstveni problem. Oralni antikoagulansi se dugi niz godina koriste u liječenju i prevenciji tromboembolijskih epizoda, u prvom redu moždanog udara, srčanog infarkta i plućne embolije. Upravo iz razloga povećane učestalosti tromboembolijskih incidenata u populaciji, doktor dentalne medicine ima velike šanse u svakodnevnom radu susresti se s pacijentom koji je na terapiji oralnim antikoagulantima, te bi stoga trebao biti upoznat sa značajkama lijekova te skupine.

Lijek izbora u prevenciji tromboembolijske bolesti posljednjih je 50-ak godina kumarinski derivat varfarin, antagonist vitamina K. Posljednje dvije godine na svjetskom tržištu, a od proljeća 2013. i na listi HZZO-a nalaze se dvije nove skupine lijekova: dabigatran kao direktni inhibitor trombina te rivaroxaban i apixaban kao direktni inhibitor faktora Xa (Tablica 1). Za razliku od antagonista vitamina K, nova klasa antikoagulantnih lijekova selektivna je za jedan specifični faktor zgrušavanja, a karakterizira ih poboljšana farmakokinetika i farmakodinamika (1).

Direktni inhibitori trombina

Trombin je završni čimbenik koagulacije pa tako i idealan ciljni faktor antikoagulantnih lijekova. Trombin pretvara fibrinogen u fibrin, a povratnom spregom aktivacijom faktora V, VIII i IX pojačava vlastito stvaranje te aktivira trombocite. Za

razliku od dosadašnjih lijekova (varfarin) koji imaju ograničen kapacitet inhibiranja trombina vezanog s fibrinom, direktni inhibitori trombina inhibiraju jednako slobodni trombin i trombin vezan s fibrinom (2).

Dabigatran (Pradaxa®)

Najznačajniji predstavnik direktnih inhibitora trombina je dabigatran etexilat, tj. njegov aktivan oblik dabigatran. Dabigatran etexilat se vrlo brzo nakon oralne primjene u jetri hidrolizira u dabigatran. Zbog male bioraspoloživosti za efikasnu apsorpciju zahtijeva kiseli medij (1). Zbog svog izlučivanja putem bubrega, lijek je kontraindiciran kod pacijenata s teškom bubrežnom insuficijencijom (3), te kod pacijenata s teškom insuficijencijom jetre (1), dok je kod pacijenata s umjerenom bubrežnom insuficijencijom potrebno primijeniti nižu dozu (4).

Velika prednost dabigatrana je mali broj interakcija s drugim lijekovima, no preporuča se oprez pri istovremenoj primjeni s inhibitorima P-glikoproteina zbog kompetitivnog učinka (1) (Tablica 2). Za razliku od varfarina, dabigatran nema specifičnog antidota, ali zbog njegovog kratkog poluvremena života dovoljno je pri manjim krvarenjima ukinuti terapiju dabigatranom, a kod predoziranja provesti dijalizu (1, 6).

Dabigatran je prisutan na tržištu kao Pradaxa® tablete Boehringer Ingelheim kao tableta od 110, 150 ili 75 mg, te se primjenjuje dvaput dnevno. Primarno se koristi za prevenciju tromboembolije kod odraslih bolesnika nakon ugradnje totalne endo-

proteze kuka ili koljena. Također se koristi se za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom udruženom s jednim ili više čimbenika rizika (7, 8, 9).

Inhibitori faktora Xa

Inhibitori faktora Xa su sintetski građeni pentasaharidi koji inhibiraju faktor Xa bez utjecaja na trombin. Dijelimo ih na izravne (rivaroxaban i apixaban) koji blokiraju i slobodni faktor Xa i onaj vezan za protrombinazu, i neizravne (heparin i heparin male molekulske mase) kojima je neophodna interakcija s antitrombinom te imaju ograničenu sposobnost blokiranja faktora Xa vezanog za protrombinazu (2).

Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban je direktni inhibitor FXa koji se nakon oralne primjene brzo apsorbira bez prisustva kofaktora. Preporučuje se uzimanje uz obrok zbog veće bioraspoloživosti. Bitno je napomenuti da mu se poluvrijeme života uvelike povećava kod starijih od 75 godina (6).

Kontraindiciran je kod pacijenata s teškom bubrežnom insuficijencijom, dok kod umjerene bubrežne insuficijencije zbog nedostatka podataka preporuča ga se primjenjivati s povećanim oprezom (4). Također je kontraindiciran kod bolesti jetre s koagulopatijom, kod pacijenata koji uzimaju azolne antimikotike ili HIV proteaze inhibitore, te kod mlađih od 18 godina (zbog nedostatka podataka), u trudnoći (prelazi placentu) i tijekom dojenja (prelazi u mlijeko) (5) (Tablica 2).

Kao i za dabigatran, za rivaroxaban

ne postoji specifičan antidot. Kod manjih krvarenja dovoljno je prekinuti terapiju, a kod većih krvarenja preporuča se transfuzija krvi ili primjena rFVIIa ili koncentrata protrombinskog kompleksa (6), a kod predoziranja aktivni ugljen za smanjenje apsorpcije (5).

Na tržištu je prisutan kao Xarelto® tvrtke Bayer. Primjenjuje se jednom dnevno u dozi 10 mg za prevenciju venske tromboembolije u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena. U dozi 15 ili 20 mg koristi se za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya koji imaju jedan ili više čimbenika rizika, te za liječenje i prevenciju duboke venske tromboze i plućne embolije (10, 11, 12).

Apixaban (Eliquis®)

Apixaban je reverzibilni, direktni inhibitor faktora Xa. Nalazimo ga kao Eliquis® tvrtke Pfizer kao tabletu od 2,5 ili 5 mg (primjenjuje se dva puta dnevno) za prevenciju venske tromboembolije u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena te za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (13).

Monitoring novih antikoagulanasa

Primjenom varfarina ili heparina uvijek je postojala mogućnost prekomjerne koagulacije i posljedične tromboze s jedne strane, ili preslabe koagulacije i opasnosti od krvarenja s druge strane. Zbog toga je bio neophodan redoviti monitoring jednostavnim laboratorijskim testovima kao što su protrombinsko vrijeme/internacionalni normalizirajući omjer (PV/INR) ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV). U oralnokirurškim zahvatima s posljedičnim krvarenjem postoji mogućnost produljenog krvarenja. Iz tog razloga nužno je na sam dan zahvata, ili dan ranije, provjeriti koliki je INR. Manji

oralnokirurški zahvati se mogu provesti bez prilagođavanja doze varfarina ako je INR manji od 3,5 (uz korištenje topikalnih i lokalnih mjera hemostaze). Ukoliko je INR viši od 3,5, zahvat se odgađa dok se INR kontrolirano ne smanji (14).

Novi antikoagulantni lijekovi za razliku od varfarina imaju predvidivu i stabilnu farmakokinetiku, zbog čega nije potreban monitoring. No unatoč tome, neophodno je znati do kojeg je stupnja odgođena koagulacija u smislu korištenja rutinskih koagulacijskih testova.

Iako još nisu provedena sva istraživanja za monitoring novih antikoagulantnih lijekova, postoje preporuke za procjenu antikoagulantnog učinka dabigatrana i rivaroxabana. Za relativnu procjenu antikoagulantnog učinka dabigatrana može se koristiti APTV (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme), za procjenu učinka ECT-test (ekarinsko vrijeme zgrušavanja) ili modificirani test TV (trombinsko vrijeme), HemoClot. Za relativnu procjenu antikoagulantnog učinka rivaroxabana može se koristiti PV i INR (ali samo ako je validiran za lijek koji se testira!), a za procjenu koncentracije visokotlačna tekućinska kromatografija ili masena spektrometrija (1).

Mjere opreza pri oralnokirurškim zahvatima

Postavlja se pitanje kako novi antikoagulantni lijekovi utječu na izvođenje oralnokirurških zahvata i što bi oralni kirurg, tj. doktor dentalne medicine trebao znati o njima. Kao novim lijekovima, tek nedavno uvedenima u praksu, nedostaju još mnoga istraživanja i podaci na temelju kliničkog iskustva. S obzirom da je istraživanjima dokazano da dabigatran ima manji rizik od krvarenja od varfarina (3), pri manjim oralnokirurškim zahvatima preporučuju se iste mjere opreza kao i pri korištenju varfarina (6) (Tablica 3).

Smjernice British Dental Journala govore kako prije zahvata nije potrebno provoditi nikakva testiranja, te da za sve nekomplikirane ekstrakcije te struganje i poliranje korijenova nije potrebno preki-

dati terapiju. Multiple ekstrakcije također su sigurne. Pri multiplim ekstrakcijama se treba ograničiti na 3-4 zuba u jednoj posjeti, s preporukom da se prije procijeni moguća obilnost krvarenja nakon ekstrakcije prvog zuba (15).

Za postoperativno zbrinjavanje krvarenja se, kao i za varfarin, preporučuje:

- kontrolirana, minimalno traumatska kirurška tehnika
- lokalna kompresija gazom koja je natopljena vodom, fiziološkom otopinom ili 5%-tnom traneksamičnom kiselinom (Cyclokapron®)
- šavovi
- apsorbirajuća sredstva (Gelatamp®)
- traneksamična kiselina za ispiranje usta
- fibrinsko ljepilo (6, 14)


Kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima se preporučuje konzultiranje s pacijentovim hematologom prije zahvata, dok se kod pacijenata na kratkotrajnoj antikoagulantnoj terapiji (npr. nakon operacije kuka) preporučuje odgađanje oralnokirurških zahvata, osim u hitnim slučajevima, gdje se također preporučuje konzultiranje s pacijentovim ortopedom i/ili hematologom (15).

Kod većih oralnokirurških, tj. maksilofacijalnih zahvata gdje postoji mogućnost komplikacija kao što je prekomjerno krvarenje, postoji potreba za prekidanjem antikoagulantne terapije. Kako se i dabigatran i rivaroxaban izlučuju putem bubrega, pri insuficijenciji bubrega dolazi do povišenja koncentracije lijeka u plazmi i poluvremena života, a samim time i do povećanog rizika za krvarenje. Također je pronađeno da kod pacijenata na dabigatranu starijih od 75 godina postoji povećani rizik od krvarenja. Zato kod takvih pacijenata postoji potreba za ukidanjem terapije, ovisno o klirensu kreatinina, barem 24 sata prije zahvata (Tablica 4). Ponovna primjena dabigatrana i rivaroxabana se zbog njihovog brzog djelovanja odgađa sve dok se ne formira fibrinski ugrušak (obično 24-48 sati nakon operacije) (6).

Zaključak

Dolazak novih antikoagulantnih lijekova na tržište predstavlja velik korak u liječenju tromboembolijskih bolesti. Zahvaljujući poboljšanim farmakokinetičkim i farmakodinamskim značajkama, te efikasnosti u najmanju ruku jednakoj varfarinu, novi lijekovi uspješno konkuriraju konvencionalnima. Razvijani su tako da ne zahtijevaju redoviti monitoring, zbog čega još uvijek nema standardiziranih laboratorijskih testova kojima bi se kontrolirali. Iako je šansa za razvoj toksičnosti zahvaljujući kratkom poluživotu relativno mala, treba imati na umu da ne postoji antidot ni za jedan od navedenih lijekova. S druge strane, zbog kratkog vremena poluživota novih oralnih antikoagulanasa, prestankom njihovog uzimanja pacijenti mogu biti pod većim rizikom sistemskog

embolizma u razdoblju relativno kraćem u odnosu na prestanak uzimanja varfarina. Bitan ograničavajući čimbenik za nove lijekova mogla bi biti cijena, koja (u ovom trenutku) bitno premašuje cijenu konvencionalnih lijekova. S obzirom da su tek kratko vrijeme na tržištu, još uvijek nema dovoljno podataka o njihovoj široj upotrebi, svim nuspojavama i potencijalnim interakcijama s drugim lijekovima. Između ostalog, više informacija potrebno je o tranziciji između dva lijeka, prekidu postupka liječenja i/ili indiciranog zahvata te njihovog doziranja kod bubrežnih bolesnika. Ipak, širenjem uporabe u populaciji te završetkom 4. faze kliničkih studija bit će dostupne konačne informacije koje će omogućiti kliničaru da razmotri sve prednosti i nedostatke novih lijekova. Za doktore dentalne medicine bitno je znati kako

u slučaju oralnokirurških zahvata i za nove lijekove vrijede iste smjernice kao i za varfarin: u slučaju nekomplikiranih ekstrakcija, kao i za jednostavne stomatološke zahvate koji rezultiraju krvarenjem, nema potrebe za prekidanjem terapije. Naime, rizik od tromboembolijskih epizoda u slučaju prekida terapije višestruko je veći od rizika za produljenim ili naknadnim postoperativnim krvarenjem. Pritom treba poduzeti adekvatne mjere lokalne hemostaze, kako bi se postoperativno krvarenje svelo na minimum. U slučaju kompliciranijih zahvata kod kojih se očekuje obilnije krvarenje, preporuča se konzultirati s pacijentovim liječnikom o mogućem prekidu terapije. Hoće li novi lijekovi u uporabi dostići konvencionalne, dosadašnje lijekove, preostaje tek vidjeti. 

Tablica 1. Novi oralni antikoagulantni lijekovi, Preuzeto iz (5)

	Dabigatran	Edoxaban	Apixatani
Karakteristike lijeka			
Mehanizam djelovanja	direktni inhibitor trombina	direktni inhibitor faktora Xa	direktni inhibitor faktora Xa
Put uzimanja	per os	per os	per os
Biološka raspoloživost (%)	6	60-80	50
Vrijeme do vršne koncentracije (sati)	3	3	3
T_{1/2} (sati)	12-17	5-13	9-14
Ekskrecija	80% bubrezi	2/3 jetra, 1/3 bubrezi	25% bubrezi, 75% stolica
Doziranje	150 mg 2xdn	20 mg dn	5 mg 2xdn
Doziranje kod bubrežnog oštećenja	110 mg 2xdn	15 mg dn (ako je klirens kreatinina 30-49ml/min)	2,5 mg 2xdn
Posebna upozorenja	<ul style="list-style-type: none"> apsorpcija je ovisna o pH i smanjena je pri uzimanju IPP povećan je rizik od krvarenja pri uzimanju verapamila/ amiodarona/kinidina/ ketokonazola 	<ul style="list-style-type: none"> više koncentracije uz zatajenje bubrega ili jetre aktivnost niža ako se uzima natašte te ga je potrebno uzimati nakon obroka 	

Tablica 2. Moguće interakcije oralnih antikoagulanasa i lijekova korištenih u stomatologiji, Preuzeto iz (6)

Istovremena primjena nije preporučena	nema	inhibitori P-glikoproteina, uključujući karbamazepine, deksametazone	potentni CYP3A4 inhibitori, uključujući itraconazole, ketokonazole, posakonazole, vorikonazole
Izbjegavati istovremenu upotrebu ako je moguće	<ul style="list-style-type: none"> • azolni antimikotici (flukonazol, ketokonazol) • metronidazol • sulfametoksazol • nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i salicilati (uključujući aspirin, diflunisal, flurbiprofen, ibuprofen, naproksen, ketoprofen) 	inhibitori P-glikoproteina, uključujući ketokonazole, eritromicin, klaritromicin, itraconazole	nema
Koristiti s oprezom	<ul style="list-style-type: none"> • acetaminofen • makrolidni antibiotici (osobito eritromicin i klaritromicin) • tetraciklini • levofloksacin • cefalosporini 	nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i salicilati	<ul style="list-style-type: none"> • nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i salicilati • makrolidni antibiotici (osobito eritromicin i klaritromicin) • flukonazol • opioidni analgetici

Tablica 3. Smjernice za postupanje s dentalnim pacijentima na oralnokirurškoj terapiji, Preuzeto iz (6)

Najbolji laboratorijski testovi za procjenu utjecaja na hemostazu	PV/INR	ECT, TV, APTV	anti faktor Xa test PV/INR i/ili APTV*
Smjernice za postupanje kod dentalnih zahvata koji uključuju krvarenje (uključujući najkomplikiranije ekstrakcije)	ukoliko INR ne prelazi 3.5 - 4 nema potrebe za mijenjanjem ili ukidanjem terapije ukoliko se koriste lokalne mjere hemostaze	nema potrebe ukidati terapiju u pacijenata s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih rizika smanjenja hemostaze, po potrebi koristiti lokalne mjere hemostaze	nema potrebe ukidati terapiju u pacijenata s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih rizika smanjenja hemostaze, po potrebi koristiti lokalne mjere hemostaze
Smjernice za postupanje kod oralnokirurškog/maksilofacijalnog zahvata s mogućim komplikacijama prekomjerenog krvarenja	prekinuti terapiju 2-3 dana prije operacije	prekinuti terapiju ≥ 24 h prije operacije ili ranije ovisno o stanju bubrega i rizika krvarenja (tablica 4)	prekinuti terapiju ≥ 24 h prije operacije ili ranije ovisno o stanju bubrega i rizika krvarenja
Antidot	vitamin K	nema	nema

PV – protrombinsko vrijeme, INR - internacionalni normalizirajući omjer, TV – trombinsko vrijeme, APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

*iako rivaroxaban malo produžuje PV/INR i APTV ne čini se da bi ti testovi bili klinički korisni u procjeni antikoagulantnog efekta lijeka

Tablica 4. Smjernice za ukidanje terapije dabigatranom prije oralnokirurških zahvata kod pacijenata s umjerenim ili visokim rizikom od krvarenja. Preuzeto iz (6)

Klirens kreatinina (ml/min)	Vrijeme ukidanja dabigatrana prije operacije		
	Poluvrijeme života dabigatrana (sati)	Umjereni rizik od krvarenja	Visoki rizik od krvarenja
> 80	13 (11-22)	24 h	2-4 dana
> 50 do ≤ 80	15 (12-34)	24 h	2-4 dana
> 30 do ≤ 50	18 (13-23)	≥ 48 h	4 dana
≤ 30*	27 (22-35)	2-5 dana	> 5 dana

* Dabigatran je kontraindiciran kod ovih pacijenata

LITERATURA

1. Bronić A, Leniček Krleža J. Nove perspektive i strategije u liječenju tromboembolijskih bolesti. *Cardiol Croat.* 2013;8(1-2):11-23.
2. Župančić Šalek S, Noban A, Pulanić D. Novi antikoagulantni lijekovi. *Medicina fluminensis.* 2011;47(4):366-9.
3. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1116-27.
4. Potpara TS, Ličina MM, Polovina MM, Ostojčić MM, Ostojčić MČ. Prevencija tromboembolijskih komplikacija atrijalne fibrilacije: savremeni aspekti i perspektive. *Srce i krvni sudovi.* 2012;31(2):68-76.
5. Bralić Lang V. Novi oralni antikoagulantni lijekovi [Internet]. Zagreb: Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine; 2013 [cited 2013 Nov 16]. [about 5 screens]. Available from: <http://www.dnoom.org/index.php/novosti/182-noak>
6. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(4):431-41.
7. HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. UP-I-530-09-08-01-176.pdf; c2007-13 [Updated: 2012 Dec; Cited: 2013 Nov 16]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-01-176.pdf>
8. HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. UP-I-530-09-11-01-122.pdf; c2007-13 [Updated: 2012 Dec; Cited: 2013 Nov 16]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-122.pdf>
9. HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. UP-I-530-09-08-01-183.pdf; c2007-13 [Updated: 2012 Dec; Cited: 2013 Nov 16]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-01-183.pdf>
10. HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. UP-I-530-09-08-01-450.pdf; c2007-13 [Updated: 2012 Oct; Cited: 2013 Nov 16]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-01-450.pdf>
11. HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. UP-I-530-09-11-01-425.pdf; c2007-13 [Updated: 2013 Apr; Cited: 2013 Nov 16]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-425.pdf>
12. HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. UP-I-530-09-11-01-426.pdf; c2007-13 [Updated: 2013 Apr; Cited: 2013 Nov 16]. Available from: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-426.pdf>
13. European medicines agency [Internet]. European medicines agency - Find medicine - Eliquis; c1995-2013 [Updated: 2013 Sep; Cited: 2013 Nov 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
14. Klarić E, Filipović Zore I. Ekstrakcija zuba kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. *Sonda.* 2009;10(19):28-32.
15. Sime G. Dental management of patients taking oral anticoagulant drugs. [Internet] Glasgow: Association of British Academic Oral and Maxillofacial Surgeons; 2013 [cited 2013 Nov 16]. Available from: www.abaoms.org.uk/docs/Dental_management_anticoagulants.doc