

Antikoagulantna terapija u ordinaciji obiteljske medicine

Anticoagulant Therapy in Family Medicine

TAJANA JANJA LOVNIČKI KONTENT

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Zagreb

SAŽETAK _____Personalizirani pristup svakom bolesniku jedan je od bitnih čimbenika kvalitetne skrbi u ordinaciji obiteljske medicine. Uslijed visoke incidencije tromboembolijskih bolesti svakoga dana pratimo bolesnike koji imaju potrebu za liječenjem ili prevencijom takvih stanja. U ovom članku govorit će se o primjeni antikoagulantnih lijekova u ordinaciji obiteljske medicine, indikacijama i ciljevima primjene tih lijekova te specifičnostima njihove primjene iz aspekta obiteljskog liječnika.

KLJUČNE RIJEČI: antikoagulantna terapija, tromboembolijske bolesti, obiteljska medicina

SUMMARY _____A personalized approach to each patient is one of the essential factors of quality care in family medicine. Due to a high incidence of thromboembolic diseases, we monitor patients who need treatment or prevention of such conditions on an everyday basis. This article will discuss the use of anticoagulant drugs in family medicine, as well as indications and goals of the use of these drugs.

KEY WORDS: anticoagulant therapy, thromboembolic diseases, family medicine



Uvod

U svakodnevnom radu obiteljski liječnici često se skrbe za bolesnike kojima je uz ostalu terapiju potrebno i liječenje antikoagulantnim lijekovima. Stoga je potrebno podsjetiti na brojne aspekte i modalitete u radu s takvim bolesnicima. U ovom članku bit će prikazan sveobuhvatni pristup u liječenju antikoagulantima u ordinaciji obiteljskog liječnika, indikacije za primjenu, odabir lijeka, nuspojave i interakcije te smjernice u komunikaciji s bolesnicima.

Kada je organizam u normalnome fiziološkom stanju, postoji dinamička ravnoteža između procesa koagulacije i fibrinolize. Primjenom antikoagulansa narušavamo fiziološku ravnotežu u korist fibrinolize čime sprječavamo stvaranje ugrušaka ili ako je ugrušak već nastao, potičemo njegovu resorpciju i onemogućavamo širenje. Pravilnim doziranjem antikoagulantnih lijekova treba postići terapijski cilj uz minimalni rizik od krvarenja.

Visoka incidencija venskih tromboembolija (VTE), tj. 1 – 2 oboljela na 1000 stanovnika godišnje, suočava nas s činjenicom da će svakoga dana u našoj praksi biti propisan neki od antikoagulantnih lijekova ili će biti izvršena korekcija doze kako bi se liječenje pravilno provodilo (1). Nakon prve epizode VTE-a bolesnik ima znatno narušenu kvalitetu života uslijed komplikacija bolesti i zahtjevne terapije. Sklonost recidivima, posttrombotski sindrom, plućna embolija te visoka smrtnost samo su dio težine kliničke slike i životne situacije bolesnika s VTE-om.

Uzroke koji utječu na pojavnost i povećani rizik od VTE-a

možemo podijeliti na prolazne i trajne. Operativne zahvate, imobilizaciju, ozljede, dugotrajni prisilni položaj i mirovanje kao kod dugih letova, trudnoću, porod, hormonsku kontracepciju i hormonsko nadomjesno liječenje u menopauzi, akutne internističke bolesti smatramo prolaznim čimbenicima rizika. Trajnim čimbenicima rizika smatramo aktivne zloćudne bolesti, već preboljeli VTE incident, protrombogene bolesti poput upalnih bolesti crijeva, mijeloproliferativnih bolesti, antifosfolipidnog sindroma i nasljedne trombofilije (2). Kod takvih hiperkoagulabilnih stanja od izrazite je važnosti da je antikoagulantna terapija vođena smjernicama o tromboprolifaksi kako bi se prevenirao i liječio VTE i moguće komplikacije (2).

Antikoagulantnu terapiju primjenjujemo u liječenju i prevenciji duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i prevenciji tromboembolijskih komplikacija (moždani udar i sistemske embolije) nakon infarkta miokarda, u prevenciji i liječenju tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemske embolije) u bolesnika s fibrilacijom atrija, bolesti srčanih zalisaka ili kod bolesnika koji imaju umjetne srčane zaliske, te drugo (1).

Bilo da bolesnik dolazi u ordinaciju obiteljskoga liječnika nakon hospitalizacije uslijed akutnoga stanja, bilo da je našom obradom postavljena dijagnoza i indicirana antikoagulantna terapija, novonastala situacija otvara mnoga pitanja i bolesnici su najčešće zbunjeni količinom informacija i novih lijekova te preplašeni za svoj život i budućnost. Bitno je

bolesnika umiriti, pružiti mu informacije u modalitetu koji će on razumjeti i napraviti jasan plan daljnjeg liječenja koji će bolesniku biti prihvatljiv. Stoga je bitno poznavati svakog bolesnika i prilagoditi terapiju svakom posebno („personalizirani pristup“). Od važnosti je i kvalitetna suradnja s ključnim članom obitelji kao i ljekarnicima koji bolesniku mogu pružiti odgovore na mnoga dodatna pitanja (3).

Antikoagulantna terapija u ordinaciji obiteljske medicine

Kada pristupamo bolesniku s rizikom od tromboembolijske bolesti, potrebno je na umu imati specifičnost liječenja antikoagulantnim lijekovima kao i dostupnost određenih skupina lijekova primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Antikoagulantna terapija nam je raspoloživa u parenteralnom i oralnom obliku.

U skupinu parenteralnih lijekova spadaju niskomolekularni heparini (NMH) – enoksaparin, dalteparin i nadroparin.

Parenteralnu terapiju, tj. niskomolekularne heparine (NMH), primjenjujemo kod bolesnika:

1. u akutnim stanjima dok im se ne uvede oralna terapija
2. kod bolesnika koji se spremaju za operativne ili invazivne zahvate kao prevencija ili prevođenje s oralne terapije
3. kod onih koji su imali operativni zahvat zamjene zgloba kuka ili koljena u razdoblju do najviše 35 dana nakon operacije
4. kao tromboprolifaksu ili liječenje VTE-a u trudnoći (tada terapiju dobivaju preko bolničkog sustava)
5. u bolesnika koji imaju malignu bolest.

Parenteralna terapija više je vezana za hospitalnu primjenu jer je bolesnicima primjena kompliciranija, a uz to imamo i ograničenje primjene po smjericama Hrvatskoga zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) (4). Kontraindikacije za primjenu NMH-a su, primjerice, preosjetljivost, heparinom uzrokovana trombocitopenija (HIT) te kod velikog rizika od krvarenja. Svakako je nužan oprez u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom jer se heparini mogu kumulirati u bubrežnih bolesnika. Liječenje je potrebno pratiti kontrolom trombocita prije i tjedan dana nakon uvođenja NMH-a.

U oralne antikoagulantne lijekove spadaju lijekovi iz skupine antagonista vitamina K te direktni oralni antikoagulantni lijekovi (DOAK) (5).

Antagonisti vitamina K

Lijekovi iz skupine antagonista vitamina K su u primjeni već više od 60 godina. Samo otkriće djelovanja bilo je vezano za krvareću bolest stoke koja je bila hranjena sijenom slatke djeteline zaraženom plijesni *Penicillium nigricans*. Znanstvenici su uočili da je uzrok prirodni kumarin iz pljesnivog sijena koji oksidira u dikumarol, a on zatim djelovanjem na vitamin K izaziva krvarenje. Prvotno je to svojstvo dikuma-

rola iskorišteno u borbi protiv štakora i sredstvo se pokazalo kao učinkovit rodenticid izazivajući jako unutarnje krvarenje. Za primjenu u ljudi bila su potrebna daljnja istraživanja kako bi se svojstva lijeka poboljšala. Varfarin se pokazao kao lijek izbora zbog izvrsne topivosti u vodi te visoke oralne biorasploživosti (6). Također, postojanje učinkovitog antidota, tj. vitamina K, utjecalo je na odluku o primjeni u ljudi te je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 1954. izdala dozvolu za njegovu primjenu (6 – 8).

Djelovanje varfarina posljedica je kompetitivne inhibicije enzima za redukciju vitamina K koji je u reduciranom obliku važan za karboksilaciju gama glutamatne kiseline faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (FII, FVII, FIX, FX, protein C i protein S) i čini ih koagulacijski aktivnima. Varfarin, dakle, blokira pretvorbu oksidiranog oblika vitamina K u reducirani što mu smanjuje raspoloživost i tako dobivamo neizravno antikoagulantno djelovanje na kaskadu zgrušavanja (6).

Za uvođenje varfarina u naših bolesnika odlučit ćemo se kod liječenja i prevencije DVT-a i PE-a, zatim kod sekundarne prevencije infarkta miokarda i prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar, sistemska embolija) nakon akutnoga koronarnog zbivanja te prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) u bolesnika s fibrilacijom atrijske, s bolešću srčanih zalisaka ili s umjetnim zaliscima (6).

Prije početka liječenja treba procijeniti bolesnikovo stanje na temelju CHA₂DS₂-VASC scorea (*congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65 to 74 and sex category (female)*) (procjena rizika od moždanog udara) i HAS-BLED scorea (*hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio – INR, elderly – age ≥ 65 years, drugs/alcohol concomitantly*) (procjena rizika od velikoga krvarenja) koja se zabilježi u karton. Tijekom liječenja, a barem jednom godišnje, potrebna je ponovna procjena stanja bolesnika istim upitnicima uz zabilješku u zdravstveni karton (5, 8).

Na početku liječenja varfarinom i u potrebi brzoga antitrombotičkog djelovanja kombinira se terapija varfarinom istodobno s primjenom NMH-a u trajanju 5 – 7 dana uz korekciju doze varfarina koju pratimo vrijednostima INR-a (engl. *International normalized ratio*). INR ukazuje na intenzitet antikoagulantnog učinka varfarina, a predstavlja omjer protrombinskog vremena bolesnika i kontrolne osobe korigiran faktorom osjetljivosti pojedinog tromboplastina. Ciljne vrijednosti trebaju biti 2,0 – 3,0, iznimno kod visokog rizika od tromboembolije i 3,5 – 4,0. Vjerojatnost kardiovaskularnog incidenta povećava se kad INR padne ispod 1,7 ili poraste iznad 4,5 (9).

U uvjetima rada obiteljske medicine sam početak primjene varfarina je kompliciran potrebom za čestim vađenjem krvi bolesniku. Radi određivanja INR-a u ambulanti svakoga

dana vadimo krv ili ga svakodnevno šaljemo u laboratorij na vađenje krvi ili kod nepokretnih te starih bolesnika organiziramo kućnu njegu koja će izvaditi krv i nekoga od članova obitelji da tu krv odnese u laboratorij što znatno komplicira život bolesniku i obitelji. Krv za analizu INR-a počinjemo vaditi nakon što smo terapiju započeli dozom varfarina od 3 mg dnevno (jedna tableta). U nastavku INR vadimo svaka dva dana. Nastavak laboratorijske obrade i prilagodbe terapije ovisi o svakom bolesniku i njegovu pridržavanju uputa, navikama i genotipu. Najčešće puni učinak varfarina postizemo nakon pet dana primjene terapije kao što i očekujemo da djelovanje lijeka pada nakon pet dana od zadnje doze. Kada titriranjem postignemo ciljne vrijednosti da je INR 2,0 – 3,0 tijekom dva dana uzastopno, smatramo da su liječenje i profilaksa primjereni te se produljuju intervali između vađenja krvi na jednom u tri dana, zatim jednom u tjedan dana. Nakon toga vadimo krv svaka dva tjedna, zatim tri tjedna. Za to vrijeme potrebna je svakodnevna komunikacija s bolesnikom kako bismo prilagodili dozu. Cilj nam je postići da bolesnici vade krv svaka četiri tjedna ili dulje, a kada je bolesnik stabilan tijekom šest mjeseci, može se kontrolirati svakih 6 tjedana. Praktična prilagodba dnevne terapije vrši se povišenjem ili smanjivanjem doze za 10 – 20 % te izostavljanjem doze po potrebi ovisno o vrijednosti INR-a. Za kvalitetnu primjenu potrebna je dobra suradljivost bolesnika koju postizemo jednostavnošću protokola uzimanja varfarina. Na laboratorijski nalaz potrebno je bolesniku napisati kako će u narednom razdoblju uzimati varfarin, a u e-karton bolesnika uvesti panel „Titriranje antikoagulantne terapije“ kako bismo mogli pratiti utjecaj doze varfarina na INR. Prikaz može biti i grafički što nam dugoročno olakšava titriranje. Bolesnik mora razumjeti značenje visokih i niskih vrijednosti INR-a te kako postupiti. Također, potrebno je upozoriti bolesnika da prije vađenja krvi ne uzme svoju terapiju, a da se nakon vađenja krvi obvezno javi u ordinaciju radi potrebe korekcije doze (6). Nakon dobre konzultacije s bolesnikom u kojoj je do detalja objašnjen svaki aspekt liječenja kao i interakcija i nuspojave, većina bolesnika lako se navikne na režim vađenja krvi i već sami znaju kako se nositi sa svojom terapijom.

Postoji značajna razlika među bolesnicima u odgovoru na varfarin koja ovisi o genetskom polimorfizmu gena za CYP2C9 i VKDRC1, a bolesnici koji su slabi metabolizatori najčešće trebaju niže doze na početku i pri održavanju terapije. Na otežano postizanje ciljnih vrijednosti također utječu i infekcije, bolesti štitnjače, kronično srčano zatajivanje, bolesti jetre i bubrega (6, 7).

Djelovanje varfarina pojačavaju salicilati, nesteroidni anti-reumatici, kloramfenikol, tetraciklini, izonijazid, alopurinol, etilni alkohol. Njegovo djelovanje smanjuju anksiolitici, peroralni kontraceptivi, antihistaminici, barbiturati, fenitoin, rifampicin (10).

Također, na uspješnost liječenja utječu i prehrabene navike pojedinog bolesnika. Zeleno lisnato povrće bogato je vitaminom K pa je bolesnika potrebno upozoriti i na tu interakciju, tj. da će biti potrebno korigirati dozu ovisno o unosu određene hrane. U namirnice koje su bogate vitaminom K ubrajamo zelenu salatu, zeleno voće i povrće, zeleni čaj, soju i pripravke od soje, iznutrice, a pogotovo jetru, brusnice, dok su fermentirani mliječni proizvodi oni koji ometaju apsorpciju (10). Bilo bi poželjno reducirati unos alkohola. Bolesnike treba informirati i o interakcijama s lijekovima koje koristi. U slučaju potrebe za operativnim ili invazivnim zahvatom važno je bolesniku objasniti protokol. Kod manjih zahvata poput dermatoloških nije potrebno ukidati varfarin, a postupak kod vađenja zuba ovisi o nalazu INR-a koji mora biti manji od 3,0. Varfarin je kontraindiciran u prvom i zadnjem tromjesečju trudnoće te do dva dana nakon poroda, te kod osoba koje su imale hemoragijski moždani udar (10, 11). Kod bolesnika s umjetnim srčanim zaliskom varfarin ostaje jedini lijek izbora (5).

Nuspojave su pitanja koje najčešće postavljaju naši bolesnici i koja ih brinu. Krvarenje je najznačajnija nuspojava bilo da je bolesnik na terapiji DOAK-om ili varfarinom. Bitno je jasno rastumačiti kako postupiti pri pojavi modrica, krvi pri pranju zubi, krvi u stolici ili urinu, tamne stolice ili slabosti, potrebno je bolesnika uputiti da se što hitnije javi pri pojavi sličnih simptoma ili pri povišenju INR-a. Kada imamo krvarenje, pri ciljnim vrijednostima INR-a uzorke moramo detaljno istražiti. Između ostalog, bitno je bolesnika umiriti činjenicom da postoji učinkoviti antidot, tj. vitamin K, te po potrebi svježe smrznuta plazma i koncentrat protrombinskoga kompleksa. Ostale su nuspojave mučnina, povraćanje, proljev, alopecija, osip, povišenje jetrenih enzima (10). Bolesnici su skloni uzimanju biljnih preparata pa je potrebno skrenuti pažnju da uzimanje gospine trave, ginka, ginsenga i brusnice, ulja noćurka, koenzima Q10 može interferirati s učinkovitošću lijeka (10). Peroralne nesteroidne anti-reumatike poželjno je zamijeniti kada je moguće topičkim preparatima ili prilagoditi njihovo uzimanje (10).

Direktni oralni antikoagulansi

Kraticom DOAK (direktni oralni antikoagulansi) označavamo antikoagulanse koji se u uporabi nalaze posljednjih petnaestak godina. Njihovo djelovanje usmjereno je direktno prema jednom od faktora zgrušavanja. To je skupina lijekova s različitim svojstvima, djelovanjem i primjenom. Sukladno tome, svaki od lijekova ima svoju specifičnu farmakokinetiku i dinamiku, doziranje i nuspojave, interakcije i kontraindikacije (5). Premda su DOAK-i jednostavniji za primjenu za bolesnike, njihovu su primjenu ograničile klauzule koje je postavio HZZO kako bi se lijek mogao propisati (4).

Antikoagulantni učinak inhibicijom trombina ostvarujemo dabigatranom, dok faktor Xa inhibiraju rivaroksaban, apiksaban i endoksaban (5).

Prednost pred varfarinom očituje se u brzom nastupu djelovanja, fiksnom doziranju bez potrebe za titiranjem i vađenjem krvi kako bi se odredio antikoagulantni učinak, manjom pojavom interakcija s hranom i drugim lijekovima te imaju manju učestalost intrakranijalnih krvarenja. Farmakokinetika i farmakodinamika ovih lijekova je predvidljiva što ih čini privlačnim za propisivanje. Primjenjuju se u fiksnoj dozi, vrlo brzo pokazuju antikoagulantni učinak i ne zahtijevaju laboratorijsko praćenje učinka. Oprez je potreban kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom kada se po vrijednostima kreatinina i glomerularne filtracije određuje je li primjena indicirana. Oprez je potreban i kod bolesnika koji su izrazito pretili ili pothranjeni. Kod bolesnika na hemodijalizi treba ih izbjegavati (5). Kontraindikacije su aktivno krvarenje i stanja s velikim rizikom od krvarenja, zatajenje bubrega (eGFR < 30), zatajenje jetre, mehanički zalisci, trudnoća i dojenje. U antifosfolipidnom sindromu preporučuju se antagonisti vitamina K. Oprez je potreban kod upotrebe s amiodaronom, verapamilom, klaritromicinom, tikagrelorom, posakonazolom kada je potrebno uzimati nižu dozu DOAK-a. Kod ostalih lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja nije potrebno smanjenje doze, ali je potreban oprez (5).

Dabigatran je direktan inhibitor trombina koji ima poluvrijeme eliminacije 12 – 14 sati, brz početak djelovanja s vršnim učinkom nakon 2 – 3 sata. Metabolizira se 80 % putem bubrega, 20 % putem jetre, tako da je lijek kontraindiciran kod bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom, a kod onih s umjerenim oštećenjem potrebno je primijeniti nižu dozu. Uzima se u dozi 150 mg 2x dnevno, a kod osoba starijih od 80 godina potrebno je smanjiti dozu na 2x 110 mg. Prednost ovog lijeka je mala interakcija s drugim lijekovima te činjenica da postoji specifični antidot – idarucizumab (2). Rivaroksaban je reverzibilni direktan inhibitor aktiviranog faktora X (Xa). Najveća koncentracija u plazmi je nakon 2 – 4 sata s poluvremenom eliminacije 7 – 13 sati. Metabolizira se u bubrezima i jetri tako da je kontraindiciran kod teške bubrežne insuficijencije, kod bolesti jetre s koagulopatijom, a zbog prolaska kroz placentu i mlijeko također i u trudnoći i dojenju (2).

Apiksaban je direktan inhibitor aktiviranog faktora X (Xa), s najvećom koncentracijom nakon 3 – 4 sata uz poluvrijeme eliminacije 8 – 13 sati. Eliminacija se većinom odvija kroz gastrointestinalni sustav (67 %) i bubrege (27 %) (2).

Najčešća nuspojava svih DOAK-a, kao i kod varfarina, jest krvarenje. U slučaju manjih krvarenja potrebno je razmotriti obustavu iduće doze, ispitati koje lijekove bolesnik još uzima i razmotriti njihovo ukidanje. Kod većih krvarenja potrebna je mehanička kompresija ili kirurška/endoskopska hemostaza, nadoknada volumena i primjena krvnih pripravaka te razmotriti ukidanje lijeka.

Izuzetno je bitno kod bolesnika koji upotrebljavaju DOAK

pratiti bubrežnu funkciju, tj. odrediti eGFR barem dva puta godišnje.

Premda je u novijoj praksi moguće u visoko specijaliziranim laboratorijima odrediti koncentraciju DOAK-a u krvi, kod bolesnika koji imaju recidivirajuće incidente ne postoji rutinsko određivanje koncentracije u krvi prije operativnih ili invazivnih zahvata. Također, postavlja se pitanje suradljivosti bolesnika i točnog pridržavanja terapije što nas dovodi do upita o koncentraciji lijeka u krvi te njegova antikoagulantnog učinka. Zbog kratkog poluvremena eliminacije u bolesnika sa slabom suradljivošću već izostavljanje jedne doze može dovesti do izostanka antikoagulantne učinkovitosti i fatalnog ishoda (2).

Ovisno o kirurškom/invazivnom zahvatu, DOAK možemo prekinuti 24 – 48 sati prije kirurškog ili invazivnog zahvata visokog rizika, a ponovno uvođenje ovisi o vrsti zahvata, uspostavljenoj hemostazi nakon zahvata i renalnoj funkciji bolesnika (8, 9).

Zaključak

Svaki je čovjek genotipski i fenotipski posebna jedinka, stoga je i u pristupu liječenju i prevenciji svakom bolesniku s tromboembolijskim rizikom potrebno prilagoditi terapiju kako bismo postigli najbolju suradljivost. Otkad je došlo do promjena u smjernicama HZZO-a vezano za antikoagulantnu terapiju i uvođenje DOAK-a, obiteljski liječnici lakše mogu uvesti terapiju u dogovoru s bolničkim specijalistom i bolesnikom uvažavajući želje, mogućnosti i potrebe bolesnika bez obzira je li bolesnik prethodno bolnički obrađen ili je u našoj ordinaciji uočen novonastali rizik ili bolest poput fibrilacije atrijske. Kod potrebe za uvođenjem nisko molekularnih heparina preporuka i ograničenje i dalje postoje, a u slučaju potrebe za trajnom terapijom potrebno je bolesnika uputiti u bolničku ustanovu preko koje onda dobiva terapiju. Iz aspekta obiteljskog liječnika promjena smjernica i smanjenje klauzula za propisivanje DOAK-a znatno je olakšala svakodnevno funkcioniranje i bolesnicima i liječnicima.

U konačnici sama odluka o vrsti terapije ovisi o potrebama bolesnika, drugim bolestima i lijekovima koje koristi te socioekonomskim prilikama u kojima se bolesnik nalazi.

Iako su danas DOAK-i sve više u uporabi zbog jednostavnosti primjene i podataka o učinkovitosti i sigurnosti, varfarin i dalje ima svoje mjesto u terapiji, i primjena svakog lijeka ima svoje indikacije, prednosti i mane, sličnosti i razlike. U svakodnevnom radu u ordinaciji obiteljske medicine bitno je poznavati svojstva svakog od antikoagulantnih lijekova, no bitnije je dobrom i kvalitetnom komunikacijom s bolesnicima i članovima obitelji postići najbolju moguću suradljivost kako bi terapija i prevencija embolijskih incidenata antikoagulantnom terapijom bila što više pod kontrolom.

LITERATURA

1. Pulanić D, Gverić-Krečak V, Nemet-Lojan Z, Holik H, Coha B, Babok-Flegarić R i sur. Venous thromboembolism in Croatia - Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases (CRO-HEM) study. *Croat Med J*. 2015 Dec;56(6):550-7. doi: 10.3325/cmj.2015.56.550.
2. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):3016-23. doi: 10.1182/blood-2011-10-378950.
3. Dehajla E, Zavidic T. Primjena varfarina i novih oralnih antikoagulanasa u odabranim ordinacijama obiteljske medicine – je li cijena to što nas ograničava? *Med Fam Croat*. 2021;29:15-21. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/391475>. Datum pristupa: 30. 8. 2024.
4. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Indikacije smjernice. Dostupno na: <https://hzzo.hr/indikacije-smjernice>. Datum pristupa: 30. 8. 2024.
5. Starčević A, Vukelić-Damijani N, Balen S, Vlahović-Palčevski V. Nuspojave oralnih antikoagulantnih lijekova, *Medicina fluminensis* 2015;51(2):267-275. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/205717>. Datum pristupa: 30. 8. 2024.
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. *Lijec Vjesn*. 2013 Mar-Apr;135(3-4):86-91.
7. Božina N. Farmakogenomika i farmakovigilancija. *Medicus* 2017;26(1):13-22. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/273147>. Datum pristupa: 30. 8. 2024.
8. Gornik I, Prkačin I, Neseck Adam V, Grabovac V, Giljača V, Šikić A. Postupci za periproceduralno zbrinjavanje i zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantnim lijekovima. *Liječ Vjesn*. 2017;139:67-71. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/271808>. Datum pristupa: 30. 8. 2024.
9. Shields LBE, Fowler P, Siemens DM, Lorenz DJ, Wilson KC, Hester ST i sur. Standardized warfarin monitoring decreases adverse drug reactions. *BMC Fam Pract*. 2019 Nov 7;20(1):151. doi: 10.1186/s12875-019-1041-5.
10. Gong IY, Schwarz UI, Crown N, Dresser GK, Lazo-Langner A, Zou G, Roden DM i sur. Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation. *PLoS One*. 2011;6(11):e27808. doi: 10.1371/journal.pone.0027808.
11. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;45(2):127-32. doi: 10.1177/0091270004271404.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

mr. sc. Tajana Janja Lovnički Kontent, dr. med.
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine
Njegoševa 10, 10 000 Zagreb
e-mail: ordinacija.kontent@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

24. lipnja 2024./June 24, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. kolovoza 2024./August 30, 2024

