

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE

Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3

Reg. č. o/089/242

Ambulantní antikoagulační léčba

Autor: Prof. MUDr. Václav Čepelák, DrSc.

Gesce: odborná společnost angiologická

Oponenti: Prof. MUDr. Václav Karlíček, DrSc.
MUDr. Dobroslava Vokrojová

Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. Copyright © 2002, ČLS JEP.

Jiné užití než pro vlastní potřebu návštěvníků [www stránek ČLS JEP](http://www.cls.cz) (<http://www.cls.cz/dp>) není dovoleno.

Ambulantní antikoagulační léčba

Předmětem doporučení je postup při podávání antagonistů vitamínu K – kumarinových antikoagulancií v ambulantní praxi. O jiných možnostech antikoagulační léčby – zejména s použitím heparinů – je pojednáno jen okrajově.

Antagonisté vitamínu K a jejich účinek na krevní srážení

V ČR je hlavním prostředkem orální antikoagulační léčby warfarin (warfarin Orion tbl. á 3 a 5 mg, Lawarin Pliva tbl. 2 a 5 mg). Ethylbiskumacetát (Pelentan tbl. 300mg, Pelentanetae tbl. obd 75 mg, Léčiva) postupně mizí z preskripce. Oba tyto kumarinové deriváty zasahují do přirozeného cyklu vitamínu K a brání karboxylaxi specifických proteinů závislých na vitamínu K. Patří k nim protrombin (faktor II) a koagulační faktory VII, IX a X, ale i přirozené koagulační inhibitory protein C a protein S. Výsledný antikoagulační účinek závisí na farmakokinetických vlastnostech kumarinového derivátu, na začátku léčby je však ovlivněn plazmatickou hladinou proteinů závislých na vitamínu K syntetizovaných před zahájením léčby. Ty mizí z plazmy různou rychlostí, proto může na začátku léčby v důsledku rychlého poklesu proteinu C převládnout porucha přirozených antikoagulačních mechanismů nad žádaným antikoagulačním účinkem. Tímto způsobem se vysvětluje i mechanismus vzácné kumarinové nekrózy.

Warfarin a Pelentan se liší farmakokinetickými vlastnostmi. Rychle odbourávaný Pelentan je k vyvolání antikoagulačního účinku třeba výše a častěji dávkovat, což se projeví i rychlým nástupem působení. Ten je z hlediska výše popsaného mechanismu nežádoucí, kolísání výše plazmatické hladiny Pelentanu je nepříznivé i z hlediska udržení ustáleného antikoagulačního účinku. Mechanismus metabolické transformace kumarinových derivátů je podmíněn geneticky, což je hlavní příčinou interindividuální variability dávkování těchto léků. U téhož jedince je účinek kumarinových derivátů ovlivňován průvodním onemocněním, současně podávanými léky i potravou. Z uvedených důvodů je nezbytné řídit dávkování kumarinových derivátů laboratorním monitorováním. K němu se již tradičně užívá Quickův protrombinový test, jehož výsledky při

monitorování antikoagulační léčby jsou vyjádřeny v hodnotách INR. Spolehlivost vyšetřování INR je v akreditovaných laboratořích pravidelně kontrolována, může však být ovlivněna i chybným odběrem krve. Současně s kontrolou laboratorní je nutné sledovat i klinické projevy onemocnění a případných komplikací léčby.

Indikace antikoagulační léčby, rozmezí a cílové hodnoty INR

Antitrombotická léčba kumarinovými deriváty má vždy preventivní charakter. Při léčbě trombózy již vzniklé nemůže nahradit léčbu heparinem nebo trombolitiky. V primární prevenci se uplatňuje především u operací s vysokým rizikem v ortopedické chirurgii, kde je v expertních doporučeních uváděna jako alternativa prevence nízkomolekulárními hepariny. V ČR se používá spíše jako následná prevence u operací s vysokým rizikem po úvodní preventivní léčbě nízkomolekulárními hepariny. Hlavní indikaci orální antikoagulační léčby je sekundární prevence žilní trombózy a plicní embolie a prevence trombózy nitrosrdeční a jejích velkooběhových embolických komplikací. Z expertních doporučení vyplývá, že ve všech indikacích je třeba rozmezí INR udržovat v hodnotách 2,0 až 3,0 s cílovou hodnotou 2,5. Jedinou obecnou výjimkou je prevence trombózy u nemocných s mechanickou srdeční chlopní, kde se cílová hodnota INR zvyšuje na 3,0 s rozmezím 2,5 až 3,5. Vyšší cílové hodnoty jsou užívány i při prevenci žilní trombózy u nemocných s antifosfolipidovým syndromem, nižší cílová hodnota se osvědčila jako dostatečná v primární prevenci srdečního infarktu. U nemocných s fibrilací síní je při dávkování pod hodnotou INR 2,0 účinnost významně snížena, při INR nižším než 1,5 je prakticky nulová.

Kontraindikace

Kontraindikací antikoagulační léčby je přítomnost místního zdroje krvácení, ať už jde o vředovou lézi, zejména v gastrointestinálním traktu, porušenou cévu (mozkové či disekující aortální aneurysma), úraz či chirurgický výkon, zejména v oblasti CNS a oka, jaterní a ledvinové selhání, krvácivý stav, akutní infekční endokarditidu, nekontrolovanou hypertenzi. Zde se uvádí hraniční arbitrární

hodnota aktuálního tlaku 180/110, i tyto nemocné je však možno léčit po farmakologické úpravě krevního tlaku. Je nutno zdůraznit význam izolované systolické hypertenze, zejména u starých osob. Věk sám o sobě není kontraindikací antikoagulační léčby, pokud je nemocný schopen kvalitní spolupráce při dávkování a laboratorní kontrole. Zde je velmi důležité pečlivé poučení pacienta i jeho okolí.

Specifickou kontraindikací léčby kumarinovými antikoagulancii představuje těhotenství a šestinedělí. Warfarin i Pelentan jsou dle současných doporučení kontraindikovány v celém těhotenství, i když v druhém trimestru je jejich podání teoreticky možné. Pelentan přechází do mléka a nepodává se u kojících matek, warfarin do mléka nepřechází a jeho podávání v šestinedělí kojence neohrožuje. Při sekundární prevenci žilní trombózy vzniklé v těhotenství je podáván podkožně heparin v dávce upravené podle APTT, vhodnější je nízkomolekulární heparin pro možnost podávání v jedné denní dávce, bez laboratorního monitorování a rizika osteoporózy. U žen s trombofilním stavem či trombózou v předchozích těhotenstvích rozhoduje o způsobu prevence specialista. Normální menstruace, hormonální antikoncepce ani hormonální substituční léčba nejsou kontraindikací antikoagulační léčby. Vznikla-li trombóza v souvislosti s hormonální antikoncepcí či substituční léčbou, není při dobře kontrolované antikoagulační léčbě nutné hormonální léčbu vynechávat.

Dávkování warfarinu

Je zpravidla zahajováno při současné léčbě nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem. Překrytí obou léků má být alespoň 4 až 5 denní, heparin je vynecháván, když INR dva dny po sobě převýší hodnotu 2,0. Při překrytí heparinem je sníženo riziko hyperkoagulačního stavu z rychlého poklesu proteinu C, úvodní dávka by přesto neměla převýšit 10 mg. INR je třeba vyšetřit před podáním warfarinu a od druhého, nejpozději třetího dne léčby denně. Warfarin je podáván vždy v jedné denní dávce, nejlépe v poledne, aby se mohla dávka upravit v den odběru krve. Zahajuje-li se léčba Warfarinem bez překrytí heparinem, je třeba volit nižší úvodní dávky (do 5 mg), požadavek každodenní kontroly INR a úpravy dávky v den odběru krve trvá. Po ustálení

hladiny INR v doporučeném rozmezí lze laboratorní kontroly postupně prodlužovat, zpravidla až na jednoměsíční interval. U velmi dobře kontrolovaných pacientů lze tento interval prodloužit na 6 až 8 týdnů. I při ambulantních kontrolách je nutno trvat na úpravě dávky v den vyšetření INR, jen výjimečně o den později. Není-li ani to možné organizačně zajistit, je lépe, aby dávkování warfarinu neupravoval ošetřující lékař, ale lékař zařízení, které vyšetřuje INR.

Interakce s léky , potravou, vliv průvodních onemocnění a věku

Počet léků, které mohou dávkování kumarinových antikoagulancií ovlivnit, je značný. Výčet interagujících léků je uveden v příbalovém letáku, tabulka upozorňuje na nejčastější z nich. Z preskripce prakticky vymizely pyrazolidinové deriváty, které vedly k nejsilnější potenciaci účinku, i barbituráty, které antikoagulační účinek nejčastěji snižovaly. Na riziko interakce je třeba myslet u léků ze skupiny antiarytmik, antituberkulotik, celkově působících antimykotik i některých antibiotik. Zvláštní pozornost je nutno věnovat interakci s aspirinem a nesteroidními protizánětlivými léky. U nich se může kombinovat ovlivnění farmakokinetiky, protidestičkový účinek i poškození žaludeční sliznice. Vzhledem k četnosti možných interakcí platí zásada, že při každém zahájení nebo ukončení doprovodné léčby kontrolujeme INR a přizpůsobujeme mu dávkování warfarinu. Z doprovodných onemocnění nejvíce ovlivňují dávkování warfarinu onemocnění jater, alkoholismus, podvýživa a hypermetabolické stavy, ustálený antikoagulační účinek však může vychýlit každé náhlé onemocnění. U osob vyššího věku zpravidla stačí k dosažení terapeutického rozmezí nižší dávky warfarinu, k čemuž přispívá menší podíl látky vázané na plazmatické bílkoviny. Ustálenou hladinu INR může vychýlit i strava s větším množstvím zeleniny, a to i v upravené formě, jakož i pití rostlinných čajů. I zde je třeba se vystříhat výkyvů v přísunu této tzv. zelené potravy, event. častěji kontrolovat INR. Není to důvodem k opuštění zásad racionálního stravování a vynechání těchto rostlinných látek z diety.

Ukončení warfarinizace a přechodné vynechání léku

O ukončení léčby warfarinem by měl rozhodnout lékař – zpravidla specialista, který léčbu warfarinem indikoval. Při prevenci nitrosrdeční trombózy je léčba dlouhodobá, často celoživotní. Je ukončována, převládne-li, např. ve vyšším věku nebo při špatné spolupráci pacienta, riziko krvácivých komplikací nad rizikem trombózy. U nemocných s fibrilací síní je i při obnovení sinusového rytmu třeba posoudit stav levé síně, včetně echokardiografického vyšetření. Warfarin je podáván ještě 4 týdny po úspěšné kardioverzi.

Trvání warfarinové prevence po hluboké žilní trombóze respektuje rozsah trombózy (proximální, distální), přítomnost symptomatické embolie, spontánní či vyvolaný výskyt trombózy, opakování trombózy či rodinný výskyt, výsledek laboratorního vyšetření (trombofilie), v neposlední řadě i riziko možných krvácivých komplikací. Obvyklá doba u proximální trombózy (zasahující do podkolenní žíly nebo výše) činí 6 měsíců, z expertních doporučení vyplývá možnost tuto dobu zkrátit na 3 měsíce, ale i potřeba tuto dobu prodloužit, je-li trombóza opakovaná, provází-li malignitu nebo trombofilní stav. V individuálních případech je toto prodloužení několikaleté až celoživotní. Při ukončení antikoagulační léčby je doporučováno lék vynechávat pozvolna během 2-3 týdnů a po vynechání nemocného klinicky vyšetřit. O indikaci kontrolního vyšetření s použitím objektivních metod, především duplexní sonografie, je pak rozhodováno individuálně.

Při krátkodobém vynechání před chirurgickým výkonem včetně extrakce zubů není nutno lék vynechávat pozvolna. Pokud je INR v terapeutickém rozmezí, zpravidla stačí vynechat warfarin v den výkonu a dva až tři dny předtím. Výjimkou jsou nemocní, u nichž je cílová hodnota INR udržována nízkými dávkami léku (u warfarinu pod 3 mg denně). Tam je třeba vynechávat lék déle, popřípadě se přesvědčit, zda INR v den výkonu kleslo na hodnotu 1,5 nebo nižší. O případném doporučení náhradní heparinové prevence zpravidla rozhoduje lékař, který antikoagulační léčbu indikoval, ve spolupráci s lékařem, který bude výkon provádět. Řídí se přitom výší rizika trombotické komplikace, které je zvláště vysoké u nemocných s mechanickou srdeční chlopní a u nemocných s žilní trombózou provázející trombofilní stav nebo malignitu, závisí

však i na druhu a rozsahu chirurgického výkonu. Podle výše rizika je užit podkožní heparin v upravené dávce (dvojnásobné prodloužení APTT v polovině 12hodinového dávkovacího intervalu) nebo v nízké dávce (miniheparin), optimální je použití nízkomolekulárního heparinu v léčebné nebo preventivní dávce. Při nízkém riziku (např. zubní extrakce po nekomplikované žilní tromboze) není krátkodobé zajištění heparinem nutné. V dávkování warfarinu je pokračováno co nejdříve po zastavení krvácení spojeného s výkonem, zpravidla v obvyklé udržovací dávce. K rychlejšímu dosažení terapeutického rozmezí lze dávku prvního dne zdvojnásobit, vždy je však nutné ověřit správnost dávkování laboratorním vyšetřením.

Postup při předávkování kumarinových antikoagulancií

Řídí se přítomností krvácivých příznaků a aktuální hodnotou INR. Za závažné se považuje především krvácení mozkové a retroperitoneální, na předávkování může upozornit i krvácení z dásní, makroskopická i mikroskopická hematurie. Nepřekročí-li INR terapeutické rozmezí, je při krvácení nutno myslet na nepoznanou vředovou či nádorovou lézi. Pokud nemocný nekrváčí a INR je nižší než 5,0, stačí zpravidla snížení dávky. Při hodnotách INR 5,0-9,0 je třeba warfarin na 1-2 dny vynechat a pokračovat za kontroly INR sníženou dávkou. Při zvýšeném riziku krvácení lze podat vitamin K per os 1-2 mg, podáváme jej však zpravidla až při zvýšení INR nad 9,0, kdy je možno dávku zvýšit na 2-4 mg. Přítomnost závažných krvácivých příznaků i zvýšení INR nad 20,0 je indikací k hospitalizaci, kde je podáván vitamin K v pomalé i.v. infuzi, podle potřeby i čerstvá plazma a koncentráty protrombinového komplexu.

Literatura

Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. Fourth edition. BC Decker Inc. Hamilton - London 2001.

Chlumský J. Hlavní indikace k antikoagulační léčbě warfarinem. Lékařské listy, duben 2001/14,16-19.

Kessler P. Léčba orálními antikoagulancií. Orion, Praha 2000.

Malý J.,Dulíček P.,Blažek M. Problematika antikoagulační léčby v ambulantní praxi. IX. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno 15.5.2001

Indikace orální antikoagulační léčby a doporučené rozmezí INR:

Profylaxe žilní trombózy (operace s vysokým rizikem)

Léčba a sekundární prevence žilní trombózy

Léčba a sekundární prevence plicní embolie

Prevence systémové embolizace

2,0 – 3,0

- bioprotézy srdečních chlopní
- chlopňové vady
- fibrilace síní
- opakované systémové embolie
- kardiomyopatie

Mechanické protézy srdečních chlopní

2,5 – 3,5

Primární prevence srdečního infarktu

1,3 – 1,8

Hlavní lékové interakce kumarinových antikoagulancií

farmakokinetické + : amiodaron, chinidin, propafenon

erytromycin, co-trimoxazol

metronidazol, ketokonazol aj.

farmakokinetické - : barbituráty, karbamazepin, fenytoin

rifampicin, griseofulvin,

cholestyramin

farmakodynamické

(smíšené)

: aspirin,

nesteroidní antiflogistika (COX-1)

Dávkování warfarinu

- v jedné denní dávce (v poledne v den vyšetření INR)
- úvodní dávka při současné heparinizaci do 10 mg
- nižší úvodní dávky s ohledem na věk a komorbiditu
- překrytí s heparinem alespoň 4 dny, INR >2,0 2 dny po sobě
- bez současné heparinizace úvodní dávky do 5 mg
- INR před léčbou a od 2.-3. dne denně
- postupné prodloužení intervalů dle průběhu léčby
- při dlouhodobé léčbě 1x za měsíc

Žilní TEN – trvání antikoagulační léčby dle expertních doporučení

(Hirsh 2001)

- nejméně 3 měsíce , INR 2,0-3,0
- při kontraindikaci orálních AK nízkomolekulární heparin nebo nefrakcionovaný heparin v upravené terapeutické dávce
- první epizoda idiopatické trombózy : alespoň 6 měsíců
- protein C, S, f.V. Leiden, homocystinémie: nejméně 6 měsíců
- opakovaná idiopatická trombóza, malignita, def. AT III, antikardiolipinový syndrom: nejméně 12 měsíců
- izolovaná bércová trombóza: alespoň 6-12 týdnů