

Antikoagulačná terapia v praxi všeobecného lekára pre dospelých

MUDr. Peter Marko, MPH

Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Kežmarok

Antikoagulačnú liečbu warfarínom sodným môže v Slovenskej republike v rámci rozšírených preskripčných kompetencií v spolupráci so špecialistom indikovať, kontrolovať i manažovať všeobecný lekár pre dospelých od 1. októbra 2009. Význam liečby bol preukázaný vo veľkých štúdiách, pričom u mnohých pacientov ide o celoživotnú terapiu. Napriek intenzívnemu vývoju nových antikoagulantov warfarín sodný zatiaľ zostáva vo väčšine indikácií účinnou a spoľahlivou metódou.

Kľúčové slová: antikoagulačná terapia, warfarín sodný, indikácie liečby, liekové a potravinové interakcie, dĺžka podávania, postup pri predávkovaní a krvácajúcich komplikáciách.

Anticoagulation treatment in praxis of general practitioner for adults

Based on the extended competencies in prescription of medicines in the Slovak republic, since October 1st 2009, the general practitioner for adults, in cooperation with the specialist, is entitled to indicate, control and manage the anticoagulation treatment by warfarin sodium. Significance of the treatment was demonstrated by large studies, while for many patients there is a need for a lifetime treatment. Despite the intensive progress in development of new medicines with anticoagulant effect, the use of warfarin sodium yet remains effective and reliable method in the majority of indications.

Key words: anticoagulation treatment, warfarin sodium, treatment indications, interaction of medicines and food, duration of treatment, overdosing and complications from bleeding.

Via pract., 2011, 8 (2): 88–91

Prínos antikoagulačnej liečby

V klinickej praxi sa antikoagulačná liečba používa najčastejšie pri fibrilácii predsiení (ďalej FP), hlbokoj flebotrombóze, pľúcnej embólii, po náhrade srdcovej chlopne umelou protézou (1, 2, 3). Benefitom warfarínu sodného u pacientov s FP je redukcia rizika náhlejšej cievnej mozgovej príhody o 67 % v porovnaní s neliečenými pacientmi (4, 5). Prínosom antikoagulácie pre pacientov po prekonanej pľúcnej embólii je 80% zníženie rizika recidívy pľúcnej embolizácie (6). Až 70 % pacientov s trombózou mechanickej srdcovej chlopne nemá podľa štatistik zabezpečenú adekvátnu antikoagulačnú liečbu. Je potrebné si uvedomiť, že duálna antiagregačná liečba kyselina acetylsalicylová (ASA) + klopidoogrel nie je tak účinná ako antikoagulačná terapia warfarínom. Najčastejšou pretrvávajúcou srdcovou arytmiou je fibrilácia predsiení. V populácii nad 80 rokov je prevalencia FP 8 – 10 %, s ročnou incidenciou viac ako 1 %. V Európskej únii postihuje FP približne 4,5 milióna obyvateľov, pričom do roku 2050 sa výskyt tejto arytmie v populácii zvýši 2 – 5-násobne. Táto arytmia je spojená až s 1,9-násobným zvýšením rizika kardiovaskulárnej mortality. Z týchto dôvodov sa FP stáva závažným medicínskym a socioekonomickým problémom.

Mechanizmus účinku warfarínu sodného

Warfarín sodný je kumarínový derivát, antagonistu vitamínu K, ktorý bol schválený na použitie

v humánnej medicíne v roku 1954. Znižuje hladiny koagulačných faktorov II, VII, IX, X, avšak tiež znižuje syntézu inhibítorov antikoagulácie proteínu C, S, Z. Z tohto dôvodu môže v úvode antikoagulačnej liečby dôjsť paradoxne k nadmernej zrážanlivosti krvi. Zásadnou podmienkou liečby warfarínom je prísne individuálna dávka účinnej látky pre konkrétneho pacienta. Vhodná dávka nesúvisí s hmotnosťou pacienta, ale je podmienená genetickou výbavou chorého, pričom vzťah medzi dávkou warfarínu a antikoagulačným účinkom je ovplyvňovaný mutáciou génu cytochróm P 450, pretože tento enzým je zodpovedný za oxidačný metabolizmus S-izoméru warfarínu. Kľúčovú úlohu v účinnosti warfarínu zohráva enzým K-epoxid reductáza (3, 7, 8). Boli zistené genetické polymorfizmy týchto enzýmov, ktoré sú spojené s vyšším rizikom krvácajúcich komplikácií a potrebou podávať nižšie dávky warfarínu sodného.

Registrované warfaríny v Slovenskej republike k 1. marcu 2011

Pre ambulatnú liečbu warfarínom sodným boli 1. októbra 2009 zrušené preskripčné obmedzenia, takže dostupnosť liečby a preskripcie v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých sa pacientom uľahčila. V súčasnosti sú dostupné v SR tieto balenia warfarínu sodného: 100 x 2 mg (biele tablety), 100 x 5 mg (ružové tablety), 100 x 3 mg (modré tablety). Všetky tieto prípravky môžu byť bez preskripčného obmedzenia predpisovať

všeobecný lekár. Majú plnú úhradu zdravotnými poisťovňami, bez doplatkov pre pacienta. Pred začatím liečby je vhodná spolupráca špecialistu so všeobecným lekárom s cieľom stratifikovať pacienta na voľbu optimálnej terapie.

Farmakokinetika a faktory ovplyvňujúce účinok kumarínových antikoagulantov

Účinnosť antikoagulačnej liečby warfarínom sodným sa kontroluje stanovením INR (*International Normalised Ratio*). Ide o teoreticky vypočítaný protrombínový index, ktorý bol zistený pomocou medzinárodného štandardizovaného tromboplastínu. Cieľové hodnoty INR podľa konkrétnej indikácie sa pohybujú v rozmedzí 2,0 – 3,5.

Warfarín sodný sa dobre resorbuje z tráviaceho traktu. Účinná dávka závisí od nasledujúcich činiteľov:

- genetických faktorov,
- interakcie s cytochrómom P 450,
- veku pacienta,
- pridružených ochorení,
- liekových interakcií,
- stravovacích návykov pacienta.

Metabolity sa vylučujú obličkami, maximálny antikoagulačný účinok sa dosahuje o 72 – 96 hodín, tzn. o 3 – 4 dni. Pretrvávanie účinku warfarínu sodného dosahuje 96 – 120 hodín, tzn. 4 – 5 dní.

Zvýšená citlivosť na warfarín býva pri:

- deficite vitamínu K;
- malabsorpcii, ochoreniach pečene, obštrukčnom iktere;
- antibiotickej liečbe potláčajúcej saprofytickú črevnú mikroflóru;
- zvýšenom metabolizme, tyreotoxikóze, dlhotrvajúcim febrilným stavom;
- v priebehu infekčného ochorenia.

Príčiny vedúce k zvýšeniu hodnôt INR

Liekové interakcie: digoxín, statíny, fibráty, amiodarón, propafenón, nesteroidné antireumatiká, makrolidové ATB, cefalosporíny 3. generácie, ofloxacín, kotrimoxazol, metronidazol, flukonazol, heparín, alopurinol, tyroxín, omeprazol, tamoxifén.

Vnútorné príčiny: hepatálna insuficiencia, pravostranná kardiálna dekompenzácia, febrility, hypermetabolické stavy, malabsorbčné stavy. Pacienti by sa mali vyhýbať predovšetkým liekom, ktoré majú antikoagulačný efekt a bývajú používané v liečbe bolesti a horúčkovitých stavov. Nemali by užívať kyselinu acetylsalicylovú, ibuprofén, fenylbutazón. Pri febrilných stavoch je bezpečnejšie užívať paracetamol, pri bolesti metamizol, alebo tramadol.

Znížená citlivosť na warfarín býva pri:

- vrodenej, alebo získanej rezistencii na warfarín;
- pri získanej hypervitaminóze K z podávania vitamínu K, alebo príjmom stravy bohatej na vitamín K.

Príčiny vedúce k zníženiu hodnôt INR

Liekové interakcie – vitamín K, spironolaktón, valproát sodný, karbamazepín, barbituráty, cyklosporín, koenzým Q10.

Vnútorné príčiny – strava bohatá na vitamín K, hypometabolické stavy, urémia, vrodená rezistencia.

Vplyv potravy na účinnosť warfarínu – pacienti indikovaní na chronickú antikoagulačnú liečbu bývajú zväčša polymorbidní, napríklad diabetici s dyslipidémiou musia dodržiavať diétu s obmedzením sacharidov a živočíšnych tukov, pričom v prípade antikoagulácie je potrebné vyhnúť sa zelenine a ovociu. Najvýznamnejším zdrojom vitamínu K je listová zelenina. Jednorazová ani príležitostná konzumácia týchto potravín neovplyvní úroveň antikoagulácie. Najvyšší obsah vitamínu K je v keli, špenáte, zelenom šaláte, brokolici, ružičkovom keli, kapuste, ďalej v sójovom oleji a šalátových dressingoch. Významný vplyv na koncentráciu warfarínu môžu mať prírodné lieky. Žeň-šeň a koenzým Q10 znižujú účinnosť warfarínu, zatiaľ čo cesnak, extrakt Ginkgo biloba,

papája, šalvia, vitamín E zvyšujú účinnosť antikoagulačnej liečby (10).

K ďalším dôležitým faktorom, ktoré ovplyvňujú účinnosť antikoagulačnej liečby, patria:

- nedostatočná erudícia lekára,
- nepoučený a nedisciplinovaný pacient,
- zmena stravovacích návykov pacienta,
- dlhé intervaly laboratórnych kontrol.

Indikácie, kontraindikácie a dávkovanie warfarínu sodného

Indikácie a kontraindikácie liečby warfarínom sú zhrnuté v tabuľke 1.

Pred začatím antikoagulačnej liečby je vždy indikované **vyšetrenie INR**, ktorého hodnoty u zdravého jedinca sa pohybujú v rozmedzí 0,8 – 1,2. Je vhodné zväžiť vyšetrenie koagulácie, pričom súčasťou je tiež genetické vyšetrenie trombofilných stavov v spolupráci s hematológom. Vyššie hodnoty INR bývajú pri ochoreniach pečene, deficite fibrinogénu, koagulopatiách. Znížené hodnoty bývajú pri hyperkoagulačných stavoch, ako sú trombóza, pľúcna embólia, akútne infarkt myokardu, taktiež v gravidite.

Dávka je vysoko individuálna, nezávislá od hmotnosti pacienta, pre dlhý polčas sa dávkovanie orientuje podľa týždňovej dávky, tzn. súčtu dávok za 7 dní. Priemerná týždňová dávka u 90 % pacientov predstavuje 35 mg warfarínu sodného, tzn. priemernú dávku 5 mg jedenkrát denne, užívanú najlepšie popoludní z dôvodu

Tabuľka 1. Indikácie a kontraindikácie liečby warfarínom sodným.

Indikácie
• prevencia tromboembolických komplikácií pri fibrilácii predsiení
• prevencia a terapia hlbokkej flebotrombózy a pľúcnej embolizácie
• ochorenia, alebo náhrady srdcových chlopní
• sekundárna prevencia infarktu myokardu
• liečba a prevencia tranzitórneho ischemického ataku a ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP)
Kontraindikácie
• gravidita v 1. a 3. trimestri
• vrodené alebo získané krvácavé stavy (hemofília, trombocytopenia, trombocytopenie)
• ochorenia pečene (cirhóza, hepatálna insuficiencia)
• čerstvé operačné zákroky, stavy bezprostredne po operácii
• prítomnosť krvácania, anamnéza intrakraniálnej hemorágie
• nespokojnosť chorého, demencia, chronický alkoholizmus
• malignity, infekčná endokarditída

možnosti úpravy dávky warfarínu podľa laboratórnych výsledkov INR. **Obvyklá denná udržiavacia dávka** kolíše v rozpätí **1,5 mg – 10,0 mg**.

Pri prechode pacienta z heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou (ďalej HNMH) začíname liečbu dávkou 5 mg, INR kontrolujeme na 2. až 3. deň a ďalej každý druhý deň až do dosiahnutia INR 2,0 – 3,0 v dvoch po sebe nasledujúcich vyšetreniach. Neskôr je možné u klinicky stabilizovaných pacientov realizovať kontroly po 6 až 8 týždňoch. Vzhľadom na hyperkoagulačný stav v úvode liečby sa odporúča podávať HNMH najmä pri venóznom tromboembolizme najmenej po dobu 4 – 5 dní. Pri hodnotách INR 1,5 je antikoagulačný účinok warfarínu prakticky nulový. Zásadným pravidlom antikoagulačnej terapie po venózne tromboembolickej príhode je, že má pokračovať tak dlho, pokiaľ benefit z tejto liečby prevažuje nad hroziacimi rizikami. Čím je antikoagulačná terapia dlhšia, tým je viac krvácajúcich komplikácií a menej recidív tromboembolizmu. Pacientom po 60. roku života je nutné redukovať dávky warfarínu z dôvodu zníženej *clearance* obličkami, pre zvýšenú citlivosť na warfarín z dôvodu hyporalbuminémie a zníženého príjmu vitamínu K v strave. Udržiavacia dávka warfarínu býva nižšia u žien v porovnaní s mužmi tej istej vekovej skupiny. U jedincov senzitivných na warfarín je možné predpokladať skorú nadmernú antikoagulačnú odpoveď, zvyčajne po užití druhej dávky.

Terapia warfarínom – komplikácie a zvláštnosti

Cieľom antikoagulačnej terapie je dosiahnuť, aby bol **pacient čo najdlhšie v terapeutickom rozpätí INR**. Požadované rozpätie INR u väčšiny diagnóz je 2,0 – 3,0 INR pri náhradách srdcových chlopní mechanickou protézou: 2,5 – 3,5 (11). Dlhodobú liečbu warfarínom ukončujeme postupne pre možný výskyt rebound fenoménu.

Pri predávkovaní antagonistami vitamínu K postupujeme podľa nasledovných zásad. Ak pacient krváca pri terapeutických dávkach, môže ísť o nediagnostikovanú vredovú, alebo nádorovú léziu. Pacienta je potrebné upozorniť na príznaky predávkovania warfarínom, ako sú krvácanie z ďasien, hemoptýza, makroskopická hematúria. Ak pacient s hodnotami INR menej ako 5,0 nekrváca, dávku warfarínu znižujeme. Pri hodnotách INR 5,0 – 9,0 prerušíme podávanie warfarínu na 1 – 2 dni a pokračujeme zredukovanou dávkou kontrolujúci INR (9). Výskyt závažných krvácajúcich komplikácií je indikáciou na hospitalizáciu s nutnosťou intravenózne aplikácie vitamínu K, čerstvej plazmy alebo koncentráty

protrombínového komplexu. Krvácavé komplikácie sa vyskytujú po začatí terapie warfarínom v 5 – 10 % prípadov, pri pokračovaní liečby sa znižuje riziko na 2 % pacientov (12). Pacient musí pri akomkoľvek krvácaní antikoagulačnú liečbu prerušiť do vyšetrenia INR.

Rizikové kombinácie antitrombotickej a antikoagulačnej terapie

V prípade akútneho koronárneho syndrómu (AKS) alebo perkutánnej koronárnej intervencie (PCI), zvyčajne zahŕňajúcej stenting, vzniká nutnosť podania ASA v kombinácii s klopido-grelom. Na minimalizáciu trvania liečby trojkombináciou warfarín/ASA/klopido-grel sa odporúča podávať po elektívnej PCI túto terapiu 2 – 4 týždne a potom prejsť len na warfarín sodný. Po primárnej PCI s použitím metalického stentu sa odporúča pokračovať 4 týždne v trojkombinácii, následne 11 mesiacov podávať dvojkombináciu warfarín/klopido-grel a nakoniec prejsť len na warfarín. Vo všetkých prípadoch kombinovanej liečby je vhodné udržiavať cieľové hodnoty INR v rozpätí 2,0 – 2,5.

Dočasné prerušenie liečby

Trvanie antikoagulačnej terapie warfarínom sodným uvádza prehľadne tabuľka 2.

Pre pacientov s malígnymi nádormi, ktorí dostávajú chemoterapiu alebo hormonálnu terapiu, sa pri primárnej prevencii venózneho tromboembolizmu (VTE) rutinná tromboprofylaxia neodporúča. Obzvlášť vysoké je riziko VTE pri malígnych mozgových nádoroch, adenokarcinómoch ovária, pankreasu, žalúdka, hrubého čreva, pľúc, prostaty a obličiek (13).

Pacienti bez mechanickej srdcovej chlopne môžu v prípade potreby **prerušiť orálnu antikoagulačnú liečbu** najviac na 7 dní. V prípade dlhšieho prerušenia liečby prekrývame toto obdobie HNMH. Dočasné prerušenie antikoagulačnej liečby je nutné konzultovať s pracoviskom, ktoré bude príslušný zákrok vykonávať. Premosťujúca liečba sa v SR riadi odporúčaniami Spoločnosti pre trombozu a hemostázu. Konkrétne pracovisko sa musí vyjadriť k vykonaniu výkonu v terapeutickom rozmedzí INR 2,0 – 2,5.

Vysadenie antikoagulačnej liečby

Pred vysadením antikoagulačnej liečby zhodnotíme klinický stav chorého, prítomnosť všeobecných rizikových faktorov tromboembolickej choroby, prítomnosť ochorení spojených s vyšším rizikom tromboembolickej choroby, nález na artériovom a venóznom systéme, labo-

Tabuľka 2. Trvanie antikoagulačnej terapie warfarínom sodným.

Krátkodobé podávanie warfarínu počas 3 mesiacov
<ul style="list-style-type: none"> po veľkých a ortopedických operáciách pacientov s vysokým rizikom trombozy osobám s vyšším rizikom trombozy počas imobilizácie (pre tieto osoby je výhodné i samostatné podávanie HNMH)
Dlhodobé podávanie warfarínu počas 6 – 12 mesiacov
<ul style="list-style-type: none"> idiopatický venózny tromboembolizmus (aj bez rekurencie) osoby s aktívnym nádorovým ochorením obojsmerná rekurencia recidivujúcej tromboembolickej choroby
Celoživotné podávanie warfarínu sodného
<ul style="list-style-type: none"> pacientom s implantovanými chlopňovými náhradami signifikantná vrodenná alebo získaná trombofília (po 1. idiopatickej život ohrozujúcej tromboze) pacientom s antifosfolipidovým syndrómom (po 1. idiopatickej život ohrozujúcej tromboze) fibrilácia predsiení u osôb nad 65 rokov a pacienti s emboligénnymi NCMP

ratórne hodnoty (D-diméry, fibrinogén, trombocyty). Vysadzovanie nemusí byť postupné. Krátkodobú liečbu je možné ukončiť ihneď, bez postupného znižovania dávky. Rozhodovanie o vysadení antikoagulačnej liečby je závažný moment, vyžadujúci medziodborovú spoluprácu všeobecného lekára so špecialistami. Recidíva tromboembolickej choroby znamená pre pacienta antikoagulačnú terapiu často doživotne.

Záver

Antikoagulačná terapia warfarínom sodným je opodstatnene indikovaná u mnohých klinických stavov. Dávkovanie je potrebné prispôbovať individuálne podľa veku pacienta, komorbidity, aktuálne užívaných liekov. Usilujeme sa o terapeutické rozpätie INR 2,0 – 3,5 podľa základnej indikácie. Žiada sa vyvážená racionálna strava, pričom chorého poučíme o potravinových a liekových interakciách. Napriek známym úskaliam antikoagulačná liečba predstavuje účinnú a spoľahlivú metódu prevencie tromboembolických príhod u rizikových pacientov.

Všeobecný lekár pri manažmente antikoagulačnej liečby (tabuľka 3) **úzko spolupracuje so špecialistami:** internistom, kardiológom, hematológom, angiológom, onkológom, gynekológom, urológom a pod., najmä na začiatku liečby pri posúdení vhodnosti indikácie terapie a taktiež pri posúdení ukončenia antikoagula-

Tabuľka 3. Všeobecný lekár – manažment antikoagulačnej liečby.

<ul style="list-style-type: none"> odber anamnézy na zhodnotenie rizika krvácania
<ul style="list-style-type: none"> vykonanie klinických vyšetrení, zhodnotenie rizika tromboembólie
<ul style="list-style-type: none"> zaznamenanie dôvodu a predpokladanej doby antikoagulačnej liečby
<ul style="list-style-type: none"> edukácia pacienta o princípe antikoagulačnej terapie
<ul style="list-style-type: none"> poskytnutie informácií o vhodnom spôsobe stravovania
<ul style="list-style-type: none"> edukácia pacienta o možných liekových a potravinových interakciách
<ul style="list-style-type: none"> zdôrazňovanie významu pravidelných kontrolných vyšetrení INR
<ul style="list-style-type: none"> vytvorenie záznamníka s prehľadom hodnôt INR a záznamu ordinovanej liečby

nej liečby. Spolupráca je nevyhnutná takisto pri prípadných komplikáciách terapie.

Literatúra

- Čepelák V. Ambulantní antikoagulační léčba. Doporučené postupy. Praha, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2002.
- Malý J, Matýšková M., Penka M. Antikoagulační léčba. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro praktické lékaře. Praha, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2005.
- Kessler P. Antikoagulační léčba warfarinem v roce 2006. Kardiolog 2006; 4: 43–51.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomised controlled trials. Arch Intern Med 1994, 154: 1449–1457.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Europace 2006, 8: 651–745.
- Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998; 279: 458–462.
- Hirsh J, Futer V et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1633–1652.
- Lefflerová K. Současná strategie antikoagulační léčby. Postgraduální medicína 2007; 9: 986–992.
- Lefflerová K. Doporučení pro pacienty užívající warfarin. Medicína po promoci 2010; 2: 6–11.
- Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. N Engl J Med 2003; 349: 675–683.
- Hylek EM et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation, N Engl J Med 2003; 349: 1019–1029.
- Hart RG, Benavente O et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation, a meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492–501.
- Štvrtinová V et al. Venózný tromboembolizmus: prevencia, diagnostika, liečba. Herba Bratislava 2009, 85–87.

MUDr. Peter Marko, MPH

Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých
Dr. Fischera 7, Kežmarok
mudr.marko@gmail.com

