

AMBULANTNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA KUMARINY

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

II. interní klinika FN Hradec Králové

REGISTROVANÉ KUMARINOVÉ PREPARÁTY K AMBULANTNÍ LÉČBĚ (AVK)

Warfarin, Lawarin (3-(alfa-fenyl-beta-acetyletyl)-4-hydroxykumarin)

Pelentan (3,3'-carbetoxymetylen-bis-(4-hydroxykumarin).

MECHANIZMUS ÚČINKU

inhibice vitamínu K epoxid reduktázy

snížení hladiny hydrochinonu (vitamínu KH_2)

limitování karboxylace inaktivních koagulačních faktorů II, VII, IX a X

zábrana regenerace vitamínu KH_2 z epoxidu

zastavení karboxylace koagulačních faktorů závislých na vitamínu K

vznik inaktivních proteinů PIVKA (Proteins Induced by Vitamin K Absence)

DALŠÍ ÚČINKY

ovlivnění karboxylace a aktivity inhibitorů koagulace – proteinu C a proteinu S, což se může projevit hyperkoagulací v počáteční fázi antikoagulační léčby

hyperkoagulace hrozí při použití vyšších dávek antikoagulancií a při současném vrozeném nebo získaném snížení hladiny faktoru C nebo S

FARMAKOKINETIKA

příznivé farmakokinetické vlastnosti warfarinu	dobrá resorpce z trávicího traktu, předvídatelný začátek a konec účinku a poměrně dlouhý poločas
poločas v plazmě	36–42 hodin
dávkování	1 × denně
závislost účinné dávky warfarinu	genetická výbava, interakce mezi S izomerem warfarinu a cytochromem P450; věk, komorbidita, lékové interakce a dietní návyky
vylučování metabolitů	ledviny
dosažení maximálního účinku	pelentan 12–24 hod
	warfarin 72–96 hod
trvání účinku	warfarin 96–120 hod
	pelentan 36–48 hod

biologické poločas (t 0,5) u jednotlivých ovlivňovaných faktorů

faktor VII = 4–6 hod, faktor IX = 20–24 hod,
faktor X = 48–70 hod, faktor II = 72–96 hod

ORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA (KUMARINY), ANTIVITAMINY K (AVK)

chemická struktura	generický název	název preparátu	poločas
3,3'-metylen-bis-(4-hydroxycumarin)	bishydroxycumarin	Dicumarol	3-4 dny
3,3'-(carbetoxy-metylen-bis-(4-hydroxycumarin)	etyl biscoumacetát	Pelentan	1 hodina
3-(alfa-fenyl-beta-acetyletyl) (4-hydroxycumarin)	warfarin sodium	Warfarin, Cumadin, Lawarin	2–3 dny
3-(1-fenylpropyl) (4-hydroxycumarin)	fenoprocoumon	Marcumar	5 dní
3-(alfa-(4-nitrofenyl)-beta-acetyletyl) (4-hydroxycumarin)	acenocoumarin	Sintron	2–3 dny

OVLIVNĚNÍ ÚČINKU KUMARINŮ

strava bohatá na vitamin K

omezení K vitaminu v potravě

porucha resorpce K vitaminu ze střeva (malabsorpce, obstrukční ikterus)

kvalita laboratorních testů

INDIKACE PODÁNÍ KUMARINŮ

arteriální a žilní tromboembolizmy, prevence a léčba

KONTRAINDIKACE PERORÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

těhotenství! (hlavně 1. a 3. trimestr)

přítomnost nebo hrozba čerstvého krvácení

choroby jater a slinivky

chybí-li spolupráce pacienta při léčbě a kontrole

vrozené či získané krvácivé stavy

léčba bez možnosti laboratorních kontrol

čerstvé operační zákroky nebo stavy těsně po operaci

abúzus alkoholu

Laboratorní kontrola antikoagulační léčby warfarinem

tromboplastinový test

zpočátku 2–3 × týdně až do stabilizace léčebné úrovně

vyjadřuje se pomocí INR (International normalized ratio)

výpočet INR: $INR = R^c$, R (ratio) je tromboplastinový čas nemocného/ tromboplastinovým časem normální plazmy a ^c je ISI (mezinárodní index senzitivity), který vyjadřuje kalibraci „domácího“ tromboplastinu s referenčním tromboplastinem; hodnota ISI by se měla blížit 1

tolerované rozmezí pro ISI je 1,0–1,4

při stabilních hodnotách INR laboratorní kontrola jednou za 4–6 týdnů

terapeutické rozmezí INR = meze předpokládané terapeutické účinnosti a bezpečnosti léčby

Dávkování Warfarinu

1 denní dávka

Chyby ovlivňující sledování efektivity léčby warfarinem

a) preanalytické chyby

chybný odběr žilní krve (nedostatečné množství krve k danému množství citrátu – poměr citrátu k plazmě je zvýšen a rekalcifikace není adekvátní) dochází k neadekvátnímu prodloužení INR. U nemocných s hematokritem nad 0,55 dojde vzhledem ke sníženému podílu plazmy (méně než 0,45) k prodloužení INR

prodloužení INR při odběru ze žíly, do níž je distálněji zavedena infuze

b) analytické chyby

při použití nestandardních tromboplastinů; tromboplastiny se liší v citlivosti na antikoagulační efekt warfarinu; optimální tromboplastin by měl mít ISI mezi 1 až 1,2

tromboplastiny s ISI > 2 mají kratší tromboplastinové časy

u nemocných s lupus antikoagulans nebo antikardiolipidovými protilátkami s žilním tromboembolizmem = INR 3,0–3,5; lupus antikoagulans ovlivňuje INR při použití rekombinovaných tromboplastinů nebo tromboplastinů vysoce citlivých

c) ovlivnění klinickou situací, léky a potravinami

průměrná terapeutická udržovací dávka = 35 mg týdně

u starších nemocných je citlivost na warfarin vyšší

Zvýšená odpověď na warfarin

u nemocných, s nedostatkem vitamínu K

při malabsorpci, obstrukční žloutence, jaterních chorobách

iatrogně při terapii antibiotiky potlačujícími saprofytickou střevní flóru

při zvýšeném metabolismu, u tyreotoxikózy nebo při déle trvajícím horečnatém stavu

Snížená odpověď na warfarin

u nemocných s vrozenou nebo získanou rezistencí na warfarin s dědičně podmíněnou sníženou afinitou warfarinových receptorů na warfarin

u získaných příčin u hypervitaminózy K způsobené podáváním vitamínu K nebo příjmem potravy bohaté na vitamin K

Nejčastější příčinou kolísání INR je nekontrolované užívání warfarinu nemocným.

Další příčiny vedoucí k nekontrolovanému zvýšení INR

a) lékové interakce	b) vnitřní příčiny
• chlorpromazin • dipyridamol • chinidin • laxancia • nesteroidní antiflogistika • kortikosteroidy • tolbutamid • erytromycin • metronidazol • 2. a 3. generace cefalosporinů • cimetidin • amiodaron • heparin	• vyšší věk • jaterní nedostatečnost • hypermetabolické stavy • pravostranné srdeční selhání • horečka • malabsorpční stavy

Stavy vedoucí ke snížení INR při léčbě warfarinem

a) lékové interakce	b) vnitřní příčiny
• barbituráty • haloperidol • aldakton • cholestyramin • rifampicin • vitamin K • antihistaminika • perorální kontraceptiva • griseofulvin	• hypometabolické stavy • urémie • vrozená rezistence • strava bohatá na vitamin K (zelenina, tzv. přírodní rostlinné léky – kopřivy, heřmánek, špenát)

CHIRURGICKÉ VÝKONY U NEMOCNÝCH NA ANTIKOAGULAČNÍ TERAPII WARFARINEM

nekomplikovaná extrakce zubů – snížit dávku Warfarinu na INR do 2,0 + lokální léčba defektu (fibrinová lepidla)

větší elektivní chirurgické výkony – převést na heparin a zvážit zavedení kavárního filtru při fatálním riziku embolie plicní

po výkonu zpět na perorální antikoagulační léčbu

OBECNÉ KOMPLIKACE ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

Krvácení

nejčastější komplikace	závislost: přidružená léčba (kyselina acetylsalicylová), věk nemocného a ledvinné funkce	podáváním antikoagulancií se může manifestovat skrytá cévní léze (aneuryzma), nebo skrytá slizniční léze (vředová choroba gastroduodena); aspirin, většina nesteroidních protizánětlivých léků, sulfinpyrazon, dipyridamol, ticlopidin a další léky s antiagregačním účinkem mohou zvyšovat riziko krvácení pro svůj protideštičkový účinek, aspirin i iritaci žaludeční sliznice
velikost krvácení	závažné (major) intrakraniální krvácení, retroperitoneální krvácení a krvácení, které si vynutilo krevní převod dvou a více konzerv (jednotek); mikroskopická nebo makroskopická hematurie, podkožní sufuze, retroperitoneální krvácení a krvácení do CNS	mírné (minor) ostatní krvácení

nadměrně prodloužený INR a krvácivé komplikace	a) zvážit indikace zda v terapii pokračovat; při prodloužení INR < 6 vyčkat, až je INR při horní hranici terapeutického rozmezí a pak znovu zahájit terapii	
	b) při INR mezi 6-10 podat vitamin K ₁ v dávce 0,5–1 mg (ne větší); zopakovat INR po 24 hod a je-li INR stále vysoké dávku vitaminu K 0,5 mg i. v. zopakovat	
	c) při INR 10–20 a projevech krvácení aplikovat 3 mg vitaminu K ₁ i. v. a kontrolovat INR každých 6–12 hod. a podání vit.K ₁ je-li nutno zopakujeme	
	d) při předávkování warfarinu s život ohrožujícím krvácením, zvláště do mozku, podáme vitaminu K ₁ v dávce 10 mg v pomalé injekci a současně podáme čerstvě mraženou plazmu v množství 25–30 % celkového plazmatického volumu; místo čerstvě zmrazené plazmy je možno podat koncentrát faktorů II, VII, IX a X 25-50 j/kg	
příprava K vitaminu	vitamin K ₁ (phytonadione) zředíme ve fyziologickém roztoku nebo v glukóze a injikujeme méně než 0,5 mg za minutu pro nebezpečí anafylaktické reakce; vitamin K se podává p. o., s.c. nebo i. v.	Cave: vysoké dávky vitaminu K (více než 3 mg) vytvářejí dlouhodobou rezistenci, která brání další antikoagulační léčbě kumariny; tam kde nelze léčbu přerušit (recidivující plicní embolie, chlopňové protézy), se podává malá dávka vitaminu K + heparin; efekt K vitaminu za 2–3 dny

DALŠÍ KOMPLIKACE LÉČBY WARFARINEM

warfarinová nekróza kůže	3.–6. den terapie, po vyšší nasycovací dávce warfarinu. Bolestivé zarudnutí kůže a petechie s hemoragickými bulami. Nekrózy se vytvářejí v místě s nadbytkem podkožního tuku (mamy, hýždě, stehna). Histopatologicky – trombózy drobných cév. Predispozice: nemocní s heterozygotním nedostatkem faktoru C, který má krátký poločas ve srovnání s prokoagulačními faktory II, IX a X, takže vznikne hyperkoagulační stav. Léčba: přerušit terapii warfarinem, podat vitamin K ₁ i. v., případně čerstvou mraženou plazmu, heparin, infuze proteinu C.
syndrom purpurových prstů	u jedinců s aterosklerotickými cévními změnami po 3 až 8 týdnech od zahájení antikoagulační terapie; je způsoben embolizací cholesterolu; Warfarin je nutné vysadit
osteoporóza po warfarinu	popisovala se snížená denzita kosti a zvýšený výskyt fraktur; výsledky jsou rozporné; nebylo prokázáno, že warfarin přímo vede k většímu riziku osteoporózy

DÉLKA ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY AVK

při první atace tromboembolické nemoci	3–6 měsíců
--	------------

u nemocných s recidivujícími žilními trombózami, u nemocných s nádorovými chorobami a nemocných s definovanými změnami hemostázy	déle než 6 měsíců
prevence trombotizace umělých srdečních chlopní	dlouhodobě (prakticky doživotně)
prevence tromboembolie při fibrilaci síní	dlouhodobě u osob starších 65 let, u mladších při přítomnosti dalšího rizikového faktoru (diabetes, hypertenze, mitrální stenóza, tranzitní ischemická ataka, tyreotoxikóza)
prevence tromboembolie při fibrilaci síní aneuryzmatu levé komory, dilatační kardiomyopatii a snížené ejekční frakci levé komory (< 35 %)	dlouhodobě
Pozor: nepřímá závislost mezi krvácením po AVK a recidivami tromboembolie	čím delší terapie, tím více krvácivých komplikací a méně recidiv tromboembolie

Literatura

ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 113: 499–504.

Agnelli G, Sonaglia F. Prevention of venous thromboembolism. *Thrombosis Res* 2000; 97: V49–V62.

American Thoracic Society – an official statement. The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Care Med* 1999; 160: 1043–1066.

Andrew M, Brooker LA, Ginsberg JS, Kelton JG. Clinical problems in anticoagulation therapy. Hematology, Education program. *Am Soc Hematol* 1997; 8–28.

Ansell J, Hirsh J, Dalen J. et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2000; 119: 22S–38S.

Bates SM, Hirsh J. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb. Haemostas* 1999; 82: 870–877.

Goldhaber SZ. Optimizing anticoagulant therapy in the management of pulmonary embolism. *Sem Thromb Hemostas* 1999; 25 (suppl. 3): 129–133.

Hirsh J, Dalen JE, Andersson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2000; 119: 8S–21S.

Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176S–193S.

Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–907.

Matýšková M, Zavřelová J, Hrachovinová I. Hematologie, Krevní srážení IDVZ, Brno 1999: 204s.

Research Committee of the British Thoracic Society. Optimal duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873–876.

Riedel M. Choroby plicního oběhu. Galén Praha 2000: 295s.

Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M. et al. The duration of anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393–398.

Task Force Report. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–1336.

Widimský J, Malý J. Doporučení diagnostiky a léčby plicní embolie. *Cor Vasa* 1998; 40: K 139–154.

Widimský J, Malý J. Akutní plicní embolie a žilní trombóza, Nakl Triton 2002: 304s.,