

Léčba orálními antikoagulancii

MUDr. Petr Kessler

Hematologicko - transfúzní odd.
Okresní nemocnice Pelhřimov

ISBN: 80-238-6017-8

Předmluva

Trombóza představuje základní patogenetický mechanismus řady závažných onemocnění, u mnoha dalších chorobných stavů je obávanou komplikací. Její účinná profylaxe a léčba dokáže zkvalitnit i zachránit mnoho lidských životů. V posledních letech došlo v této oblasti medicíny k obrovskému nárůstu našich možností, do klinické praxe byly zavedeny nové léky, v rozsáhlých multicentrických studiích byla nalezena řada odpovědí na otázky týkající se indikací, dávkování, trvání léčby apod. Mnoho nových otázek však vyvstalo a tak jsou lékaři různých medicínských specializací v situaci, kdy by kromě přívalu informací z vlastního oboru, měli zvládat i novinky v oblasti antitrombotické léčby. Řešení této situace by mohla napomoci síť specializovaných ambulancí zabývajících se trombofilními stavy a léčbou trombózy, a poskytujících

konzultační pomoc ostatním lékařům v regionu. Zároveň je nutno hledat cestu, jak široké lékařské veřejnosti zprostředkovat základní informace o trombóze a její léčbě. Tato publikace by měla být skromným pokusem o shrnutí základních znalostí a praktických doporučení týkajících se antikoagulační léčby kumarinovými preparáty.

Vzhledem k praktickému zaměření jsou teoretické základy značně zjednodušeny a omezeny na minimum nezbytné k pochopení dalšího textu. Prakticky zaměřené kapitoly neobsahují zpravidla jediný správný návod, jelikož existuje více možností, uvedeny jsou především postupy vhodné pro lékaře, kteří nemají s antikoagulační léčbou velké zkušenosti. Lékaři v této oblasti zkušenosti budou své postupy u jednotlivých pacientů pravděpodobně více individualizovat.

Obsah

| | |
|---|----|
| Předmluva | 1 |
| Obsah..... | 2 |
| 1. Úvod | 3 |
| 2. Fyziologie kaskády hemokoagulačních faktorů a jejich inhibitorů ... | 4 |
| 3. Patogeneze trombózy | 7 |
| 4. Antikoagulační léčba | 10 |
| 5. Farmakologický účinek kumarinových antikoagulancií | 12 |
| 6. Klinické důsledky farmakologického účinku kumarinových antikoagulancií | 14 |
| 7. Farmakokinetika kumarinových antikoagulancií | 18 |
| 8. Kontrola antikoagulační léčby kumarinovými preparáty | 21 |
| 9. Indikace antikoagulační léčby | 23 |
| 9.1. Krátkodobé indikace | 23 |
| 9.2. Dlouhodobé jisté indikace | 26 |
| 9.3. Dlouhodobé individuální indikace | 31 |
| 10. Doporučené cílové rozmezí INR | 33 |
| 11. Zahájení antikoagulační léčby | 35 |
| 12. Další sledování pacienta | 38 |
| 13. Krvácivé komplikace | 39 |
| 14. Předávkování antikoagulancia | 41 |
| 15. Lékové interakce kumarinových antikoagulancií | 44 |
| 16. Příprava pacienta k operaci | 49 |
| 17. Těhotenství a kojení | 52 |
| 18. Antikoagulační léčba u dětí | 56 |
| 19. Antikoagulační léčba u starých pacientů | 58 |
| Literatura | 59 |

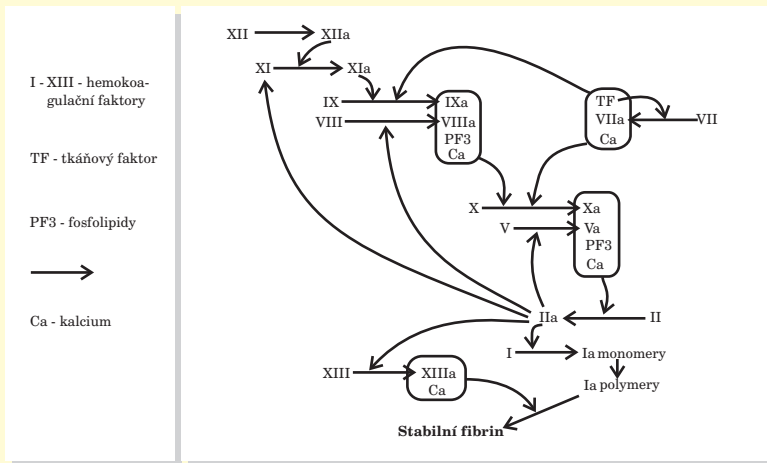
Funkční integrita srdeční a cévní soustavy je zabezpečena dokonalou souhrou tří základních složek: cévní stěny, krevních destiček a systému plazmatických bílkovin. Dalším nezbytným předpokladem zachování krevní fluidity je její trvalý pohyb v srdci a cévním řečišti. Systém plazmatických bílkovin zahrnuje koagulační faktory jejichž aktivace vede nakonec ke vzniku fibrinu, inhibitory koagulace, fibrinolytický systém degradující vzniklý fibrin a bránící tak uzávěru cévy při vystupňovaném krevním srážení, a konečně inhibitory fibrinolytického systému [1]. Vychýlení této křehké fluído-hemokoagulační rovnováhy jedním směrem vede ke zvýšenému riziku krvácení, její posun na druhou stranu k nebezpečí trombózy. Příčinou těchto změn může být řada vrozených i získaných poruch a naše preventivní a léčebné úsilí je zaměřeno buď na jejich přímou korekci (např. substituce VIII. faktoru při hemofilii či podávání

antitrombinu při jeho zvýšené konzumpci) nebo na ovlivnění systému na jiném místě s cílem dosáhnout nové rovnováhy.

Antitrombotická léčba může být zaměřena na obnovu porušené endoteliální funkce (sulodexid), na snížení funkce krevních destiček (kyselina acetylsalicylová, indobufen, ticlopidin), na aktivaci přirozeného inhibitoru koagulace (heparin, jiné glykosaminoglykany), na přímou inhibici trombinu (hirudín), na aktivaci fibrinolytického systému a to nepřímou (streptokináza) nebo přímou (urokináza, tPA) cestou a konečně na narušení konečných fází syntézy některých koagulačních faktorů (kumarinové preparáty). V různých situacích pak volíme jednotlivé preparáty na základě známých výsledků klinických studií, přičemž přihlížíme k závažnosti onemocnění a přítomnosti dalších rizik (jak trombózy, tak krvácení) u konkrétního pacienta.

2. Fyziologie kaskády hemokoagulačních faktorů a jejich inhibitorů

Obr. č. 1 Hemokoagulační kaskáda



Na obrázku č. 1 je znázorněno zjednodušené schéma hemokoagulační kaskády. Podle tohoto schématu se dvě aktivační cesty - "vnitřní" a "zevní" spojují při aktivaci X. faktoru a dále pokračují společnou cestou, vedoucí nakonec k formaci fibrinové sítě. Vnitřní cesta začíná kontaktní fází, při níž jsou aktivovány faktory XII a XI, f. XIa pak vede k aktivaci faktoru IX. Zevní cesta začíná uvolněním tkáňového faktoru (TF) z poškozené cévní stěny nebo z monocytů při jejich aktivaci. Tkáňový faktor pak aktivuje VII. faktor, s nímž za spoluúčasti kalcia vytváří komplex, aktivující IX. a X. faktor. Na rozdíl od dřívějších představ o oddělené aktivaci obou ramen až k X. faktoru

bylo zjištěno, že IX. faktor je aktivován nejen f. XIa, ale i "zevně cestou". Aktivovaný IX. faktor vytváří spolu s aktivovaným VIII. faktorem, kalcíem a destičkovými fosfolipidy komplex s proteolytickou aktivitou, štěpící a tak aktivující X. faktor. Aktivovaný X. faktor pak spolu s aktivovaným V. faktorem, fosfolipidy a kalcíem vytváří komplex s protrombinázovou aktivitou, štěpící protrombin za vzniku trombinu (f. IIa). Trombin zaujímá v systému hemostázy centrální postavení. Štěpí fibrinogen za vzniku monomerů fibrinu a aktivuje též XIII. faktor, nutný ke stabilizaci fibrinové sítě. Zároveň pozitivní zpětnou vazbou aktivuje f. VIII a f. V, čímž urychluje sám svůj vlastní vznik.

2. Fyziologie kaskády hemokoagulačních faktorů a jejich inhibitorů

Trombin patří také k nejvýznamnějším aktivátorům trombocytů, které "na oplátku" poskytují své fosfolipidy pro vznik komplexů hemokoagulační kaskády [1]. Trombin však má po vazbě na trombomodulin i svou funkci regulační, a to při aktivaci systému proteinů C a S. Fibrinové monomery rychle polymerizují a fibrinová síť je pak stabilizována, jak bylo zmíněno, působením f. XIIIa.

Hemokoagulační kaskáda má obrovskou potenci a pokud by nebyla regulována, její spuštění by vedlo v několika desítkách sekund ke sražení veškeré krve v organismu. Proto musí být regulována systémem inhibitorů [2]. Nejdůležitější z nich jsou antitrombin, nazývaný dříve antitrombin III, systém trombomodulinu a proteinů C a S a konečně v r. 1987 objevený inhibitor cesty tkáňového faktoru (Tissue Factor Pathway Inhibitor - TFPI).

Antitrombin je inhibitorem proteáz a inaktivuje nejen trombin a f. Xa, ale i další faktory. Jeho účinek je mnohonásobně zvýšen v přítomnosti heparinu, přičemž nefrakcionovaný heparin umocňuje jeho efekt vůči všem faktorům a preferenčně vůči trombinu, zatímco v přítomnosti

nízkomolekulárního heparinu je upřednostněna inhibice f. Xa [3]. Vrozený nebo získaný deficit antitrombinu vede ke zvýšenému riziku trombózy [4,5] a k nedostatečné účinnosti heparinu. Podávání koncentráту antitrombinu při pokročilém syndromu diseminované intravaskulární koagulace dokáže v mnoha případech zvrátit dosud nepříznivý průběh onemocnění a patří jistě k významným pokrokům v intenzivní medicíně posledních let [6].

Jak již bylo zmíněno, trombin má svou regulační úlohu, která se realizuje cestou aktivace systému proteinů C a S. Po navázání na svůj endoteliální receptor - trombomodulin - ztrácí trombin svou schopnost štěpit fibrinogen a naopak nabývá potenci aktivovat protein C [7]. Po navázání proteinu S vzniklý komplex proteinů C a S štěpí faktor Va v místě Arg 506 a tím urychluje jeho štěpení v dalších místech a jeho inaktivaci. Tento proces může plnohodnotně probíhat jen v přítomnosti intaktních endoteliálních buněk exprimujících na svém povrchu trombomodulinové receptory a v přítomnosti fosfolipidových povrchů nutných pro navázání proteinů C, S, a f. Va. Komplex proteinů C a S štěpí nejen

2. Fyziologie kaskády hemokoagulačních faktorů a jejich inhibitorů

aktivovaný faktor Va, ale i nativní faktor V. Faktor V rozštěpený v místě Arg 506 se pak stává dalším kofaktorem proteinu C, přičemž vzniklý komplex proteinů C,S a naštěpeného faktoru V štěpí aktivovaný faktor VIIIa.

S nedostatečnou funkcí tohoto regulačního systému souvisí několik známých trombofilií. Nejčastější z nich je teprve počátkem 90. let objevená Leidenská mutace f.V (APC-rezistence), kdy se modifikovaná molekula f.Va stává rezistentní vůči proteolýze komplexem proteinů C a S v místě Arg 506 [8]. Tak v cirkulaci přetrvává delší dobu aktivovaný V. faktor.

Zároveň chybí naštěpený V. faktor coby další kofaktor proteinu C, takže je narušeno i štěpení faktoru VIIIa. Méně častými, i když déle známými trombofiliemi jsou deficiencie proteinů C a S [2]. Nedávno byla popsána familiární trombofilie způsobená mutací genu pro trombomodulin [9].

TFPI jednak inhibuje f. Xa, jednak inhibuje tkáňový faktor jeho vazbou do komplexu TF-TFPI-f.VIIa-f.Xa. Tento komplex nadále reverzibilně inhibuje f. Xa. Hladina TFPI se zvyšuje podáním heparinu, který stimuluje jeho uvolnění z vazby na endotel.

Trombóza je definována jako intravitální srážení krve uvnitř cévního systému a srdečních dutin. Může být lokalizovaná v tepenné či žilní části cévního řečiště, případně v srdečních dutinách, může však být i diseminovaná a pak je ohrožena především mikrocirkulace. Na jejím vzniku se podílí pět "přírozených" skupin příčin - změny cévní stěny, krevních destiček, systému plazmatických koagulačních bílkovin a jejich inhibitorů, fibrinolytického systému a jeho inhibitorů a změna krevního toku - a jedné "umělé" skupiny - přítomnost cizího povrchu. Vzhledem k těsnému fyziologickému propojení všech zmíněných složek se tyto příčiny často kombinují, i když v jednotlivých případech zůstávají zpravidla některé dominantní a jiné méně významné.

Změny cévní stěny se v patogenezi trombózy dominantně uplatňují především v těchto případech:

1) V tepenném řečišti dochází působením souhry rizikových faktorů ke vzniku aterosklerotických změn, posléze k formaci nestabilního plátu a při jeho ruptuře k obnažení subendoteliálních struktur. To vede k masivní aktivaci trombocytů a následně i hemokoagulační kaskádě [10]. Pokud vznikající

trombus uzavře tepnu, která nemá dostatek kolaterál, dochází k ischemii a případně nekróze tkáně, tepnou zásobené. Z výše uvedeného vyplývá, že v profylaxi arteriální trombózy má kromě ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy své nezastupitelné místo protidestičková léčba. Při vzniku akutního trombotického uzávěru ve věnitím řečišti, kdy rychlé zprůchodnění uzavřené tepny je rozhodující pro omezení rozsahu infarktu, je indikována léčba fibrinolytická, která jako jediná dokáže aktivně rozpouštět fibrinovou síť a přispět tak ke skutečně rychlé rekanalizaci postižené cévy [11].

2) Masivním působením některých podnětů (endotoxin, ozáření, hypoxie, některé toxiny, atd.) dochází k aktivaci leukocytů a některých dalších buněk s rozvojem tzv. "cytokinové bouře", jejímž důsledkem je také změněná funkce endotelu, endotel ztrácí své ochranné antitrombotické vlastnosti a naopak se podílí na aktivaci intravaskulární koagulace, která má za těchto okolností zpravidla diseminovaný charakter. V profylaxi a léčbě počátečních stádií diseminované intravaskulární koagulace (DIC) je kromě odstranění příčiny

významným lékem nefrakcionovaný, případně nízkomolekulární heparin, v léčbě rozvinuté formy DIC potom substitute chybějících faktorů a jejich inhibitorů, především antitrombinu [6,12].

3) K endoteliální dysfunkci dochází při různých formách lokalizované nebo generalizované vaskulitidy. V místě zánětlivé poškození cévní stěny dochází k aktivaci trombocytů a následně i plazmatických koagulačních faktorů, přičemž může dojít až ke vzniku trombotického uzávěru.

4) Při některých operačních výkonech - především při totální endoprotéze kyčelního kloubu a při velkých operacích kolenního kloubu - může dojít k poškození stěny velkých žil dolních končetin s následnou flebotrombózou. Proto jsou totální náhrady kyčelního a kolenního kloubu z hlediska trombózy rizikovější než jiné výkony v celkové anestezii.

Aktivace krevních destiček se uplatňuje vzhledem k jejich úzkému funkčnímu vztahu k cévní stěně především u tepenné trombózy. Změna krevních destiček vedoucí k trombóze pak může být

kvantitativní nebo kvalitativní. Vysoký počet destiček nacházíme nejčastěji při myeloproliferativních chorobách (esenciální trombocytémie, polycytemia vera, počáteční fáze myelofibrózy s myeloidní metaplázií, chronická myeloidní leukémie s trombocytémií), při některých zánětlivých procesech a po splenektomii. Kvalitativní porucha je reprezentována např. vrozenou trombofilií destičkového původu - polymorfismus glykoproteinu IIb/IIIa [13] vedoucí k častějšímu výskytu infarktu myokardu v nižším věku - nebo zvýšenou aktivací při paroxysmální noční hemoglobinurii [14]. Základním terapeutickým přístupem u této skupiny nemocných je kromě léčby základního onemocnění také protideštičková léčba, u vybraných pacientů připadá v úvahu léčba antikoagulační.

Změny plazmatických koagulačních bílkovin (zejména fibrinogenu, VII. a VIII. faktoru), ve smyslu zvýšení jejich aktivity, jsou spojeny se statisticky vyšším rizikem trombotických komplikací v tepenném řečišti například infarktu myokardu [15]. Jiná rizika představují poruchy inhibitorů projevující se zejména trombózou v žilním řečišti a plicní embolií.

Jde především o klasické vrozené trombofílie (kvantitativní nebo kvalitativní deficienci antitrombinu, proteinu C a proteinu S) a před nedávnem objevenou a co do výskytu nejčastější dosud známou vrozenou trombofílii tj. rezistenci vůči aktivovanému proteinu C (APC-rezistenci), podmíněnou Leidenskou mutací V. faktoru [2,4,5,16,17,18].

Specifickou skupinu změn v systému plazmatických koagulačních bílkovin představují paraneoplastické trombofílie, při nichž se mimo jiné uplatňují maligními buňkami vyplavované prokoagulační substance jako tkáňový faktor nebo látka s účinkem aktivovaného X. faktoru [19].

Základním lékem akutní žilní trombózy a plicní embolie je heparin (nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární - LMWH) [20], poté je pacient převeden na kumarinový preparát. Výjimkou je masivní plicní embolie bezprostředně ohrožující život, kde - podobně jako u akutního infarktu myokardu - volíme léčbu fibrinolytickou [21]. Změny fibrinolytického systému vedoucí ke zvýšenému riziku trombózy jsou zpravidla sekundární - většinou jde o zvýšenou aktivitu PAI-1, kterou

nacházíme například u diabetiků, u osob s hyperinzulinismem, u pacientů s renální insuficiencí, tedy vesměs u stavů známých svou dispozicí k trombóze v žilním i tepenném řečišti [22, 23, 24, 25].

Ke zpomalení toku krve dochází jednak v žilách při venostáze, při dlouhém stání a sezení, při těžké srdeční nedostatečnosti a během celkové anestezie, jednak v srdečních síních při fibrilaci síní. Obě tyto situace disponují ke vzniku trombózy a následné embolie a jsou indikací k profylaktické léčbě (heparin, kumarinové preparáty).

Ke styku krve s umělým povrchem dochází jednak při implantaci umělých materiálů, především umělých chlopní, ale také umělých cévních protéz, stentů a centrálních žilních katetrů, jednak při průtoku krve extrakorporálním oběhem - operace v mimotělním oběhu, hemodialýza, hemoperfuse. Umělé chlopně představují jedinou prakticky "absolutní" indikací kumarinových antikoagulancií. Pro zajištění průtoku krve mimotělním oběhem byly vypracovány specifické postupy pro jednotlivé typy přístrojů. Jejich základem je podávání heparinu, v některých případech v kombinaci s aprotininem.

Antikoagulační léčba je umělé navození poruchy krevního srážení s cílem zabránit vzniku trombózy nebo zastavit progresi trombu již vzniklého. Existují dva základní přístupy, u většiny pacientů jsou

používány oba v různých fázích onemocnění, neboť se navzájem doplňují. Jde o heparin a jeho frakcionované formy a o kumarinové preparáty. V tabulce č. 1 jsou shrnuty základní rozdíly obou přístupů.

Tab. č. 1 Základní vlastnosti antikoagulancií

| | Heparin | Nízkomolekulární hepariny | Kumarinová antikoagulancia |
|-----------------------------|----------------|---------------------------|---|
| Cesta podání při profylaxi | s.c. | s.c. | p.o. |
| Cesta podání při léčbě | i.v. | s.c. | p.o. |
| Nástup účinku | ihned (i.v.) | několik minut | hodiny |
| Plný účinek | ihned | desítky minut | dny |
| Aktivace fibrinolýzy | nepatrná | malá | žádná |
| Antidotum | protaminsulfát | protaminsulfát | vitamin K, koncentráty faktorů |
| Odeznění účinku po vysazení | hodiny | hodiny | dny |
| Indukce osteoporózy | + | (+) | ? |
| Podání v těhotenství | možné | možné | nepodávat mezi 6. - 12. týdnem a od 36. týdne |
| Přechod do mléka | stopy | stopy | warfarin - stopy pelentan - ano |

Heparin je určen především k akutnímu podání [20], kdy se uplatní rychlý nástup jeho plného účinku (za předpokladu normální hladiny antitrombinu). Dlouhodobě jej podáváme (preferenčně v nízkomolekulární formě) jen výjimečně např. během těhotenství

[26], při paraneoplastické trombóze recidivující při adekvátní léčbě kumarinovými antikoagulancií nebo při nutnosti dlouhodobé antikoagulační léčby a zároveň přítomnosti specifické kontraindikace kumarinových preparátů.

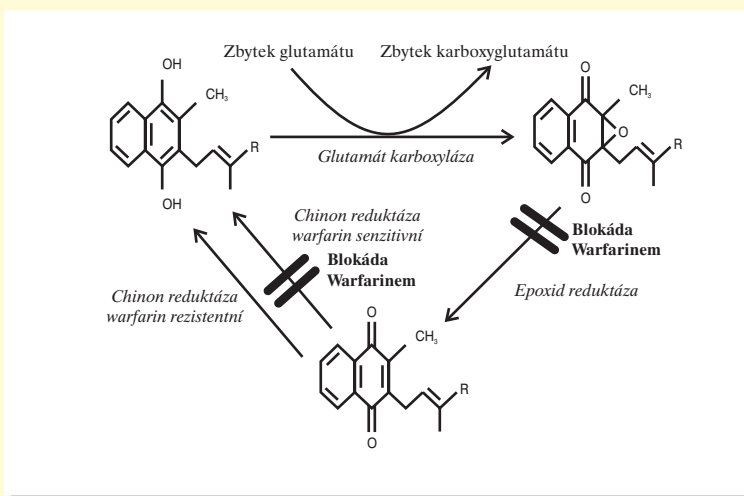
Kumarinová antikoagulancia podáváme především při nutnosti protrahované, týdny až roky trvající léčby, přičemž jejich výhodou je perorální cesta podání. Jedinou jejich velmi krátkodobou indikací je profylaxe v ortopedii, i když i v tomto případě je výhodnější aspoň zpočátku podání nízkomolekulárního heparinu. U většiny pacientů oba typy

preparátů kombinujeme, přičemž zpočátku podáváme heparin, současně nebo s latencí několika dní zahájíme podávání warfarinu a po dosažení cílového rozmezí INR heparin vysazujeme. Nutnost tohoto přístupu u akutní trombózy vyplývá z předchozího, vhodnost při podávání z chronické indikace bude diskutována později.

Koagulační faktory II, VII, IX, X, protein C a protein S obsahují ve své bílkovinné molekule zbytky kyseliny glutamové, které jsou posttranslačně karboxylovány na zbytky kyseliny gama-karboxyglutamové. Takto vzniklé gama-karboxylové skupiny mají zásadní význam pro navázání faktorů prostřednictvím iontů Ca na fosfolipidové povrchy. Vazba na fosfolipidy pak vytváří podmínky pro vznik komplexů s proteolytickou aktivitou, v nichž jsou faktory koagulační kaskády aktivovány [27].

Pro karboxylaci zbytků kyseliny glutamové je jako kofaktor nezbytná redukovaná (hydrochinonová) forma vitamínu K, která vzniká z přirozeně se vyskytující formy chinonové působením vitamín K - chinonreduktázy. Při karboxylační reakci se hydrochinonová forma mění na formu epoxidovou a ta je působením vitamín K - epoxidreduktázy redukována zpět na formu chinonovou. Celý cyklus vitamínu K je na obrázku č. 2.

Obr. č. 2 Mechanismus působení Warfarinu



Při nedostatku vitamínu K vázne karboxylace zbytků kyseliny glutamové a faktory II, VII, IX, X, protein C a protein S jsou uvolňovány do oběhu ve formě se zhoršenou nebo žádnou funkcí, přičemž stupeň funkčního postižení odpovídá počtu nekarboxylovaných zbytků glutamátu. Tyto faktory označujeme akronymem PIVKA (protein induced by vitamin K absence) [28].

Kumarinová antikoagulancia inhibují ireverzibilně vitamín K - epoxidreduktázu a chinonreduktázu. Tím zabraňují recirkulaci hydrochinonové formy vitamínu K a navozují situaci, podobnou jeho nedostatku v organismu. Přívod většího množství

vitamínu K do organismu naopak antagonisuje účinek kumarinových antikoagulancií tím, že

- a) při vyšší koncentraci vitamínu K se uplatňuje alternativní chinonreduktáza, která je rezistentní vůči kumarinům
- b) pro tento enzym je dodáván substrát.

Na závěr můžeme konstatovat, že kumarinová antikoagulancia zabraňují recyklaci aktivní formy vitamínu K a po jejím vyčerpání dojde k omezení tvorby účinných faktorů II, VII, IX, X, proteinu C a S. Současně dochází k hromadění neúčinných PIVKA. Tuto poruchu je možno antagonisovat zvýšeným přívodem vitamínu K do organismu.

Jak vyplývá z předchozí kapitoly, cesta od podání kumarinových preparátů k jejich antikoagulačnímu účinku není přímá. V tabulce č. 2 jsou shrnuty nejvýznamnější klinické důsledky, které z těchto skutečností vyplývají.

Tab. č. 2 *Klinické důsledky farmakodynamiky kumarinových antikoagulancií*

1. Nepřímá úměra účinku kumarinových antikoagulancií k obsahu vitamínu K v organismu.
2. Opožděný nástup účinku.
3. Možný přechodný hyperkoagulační stav na počátku léčby.
4. Obnova plné srážlivosti za několik dní po vysazení.
5. Obnova plné srážlivosti za několik hodin po aplikaci vitamínu K.
6. Zvýšená pohotovost k trombóze po náhlém ukončení léčby.

ad 1.

Účinek kumarinových antikoagulancií.

Vzhledem k možnosti alternativní redukce chinonové formy vitamínu K při jeho vyšší koncentraci může být účinek kumarinových preparátů do značné míry limitován přívodem vitamínu K potravou. Na aktivitě kumarin - rezistentní chinonreduktázy, která má velkou interindividuální variabilitu, pak

závisí jak bude konkrétní osoba na přívod vitamínu K reagovat. Někteří pacienti tolerují běžné změny přívodu vitamínu K potravou, aniž by docházelo k významnému kolísání účinnosti antikoagulační léčby, jiní reagují na poměrně malé zvýšení přívodu vitamínu K podstatným snížením účinnosti terapie. Na podání většího množství vitamínu K pak reagují poklesem případně vymizením účinku léčby prakticky všichni nemocní. Hlavním zdrojem vitamínu K v organismu je rostlinná potrava. Jeho syntéza střevní bakteriální flórou má podružný význam, i když její potlačení širokospektrými antibiotiky může pravděpodobně za jistých okolností hrát roli.

Vitamín K je obsažen především v zelených částech rostlin [29,30,31], neboť jeho funkcí v rostlinném organismu je spoluúčast na fotosyntéze. Nejvýznamnějším zdrojem tohoto vitamínu v potravě je tedy listová zelenina, požití 100 g špenátu nebo zelí již dokáže výrazně snížit účinek kumarinových antikoagulancií. Dalším významným zdrojem exogenního vitamínu K mohou být bylinné čaje, zejména jsou-li připravované ze zelených částí rostlin [32]. Zvláště nebezpečné jsou z tohoto pohledu dnes módní odvary

z kopřiv, přesličky, máty nebo zelený (nefermentovaný) čaj. Černý (fermentovaný) čaj naproti tomu obsahuje jen malé množství vitamínu K. Avokádo obsahuje sice vitamínu K o řád méně než listová zelenina, vysoký obsah tuku však zřejmě zlepšuje jeho vstřebávání, takže byly popsány případy významného snížení účinku kumarinových antikoagulancií tímto ovocem [33]. Bohužel, vzhledem k výraznému kolísání obsahu vitamínu K v různých částech rostlin, není možno vytvořit jídelníček se standardizovaným obsahem vitamínu K a přitom obsahující listovou zeleninu. Jedinou cestou, jak zabezpečit dobrou stabilitu antikoagulační léčby je úplné vyloučení příjmu potravy s vysokým obsahem vitamínu K. Po celou dobu léčby doporučujeme pacientům zcela vynechat listovou zeleninu, ostatní zelené části rostlin (zelenou papriku, brokolici, nezralá rajčata, kiwi, nař z petržele, pažitku, pórek, apod.), avokádo, červenou řepu, bylinkové odvary a zelený čaj. Při zahájení léčby doporučujeme výrazně omezit i potraviny se "středním" obsahem vitamínu K jako jsou zralá rajčata, červená paprika a luštěniny. Zpočátku tedy povolujeme jen kořenovou zeleninu (mrkev, petržel, celer, ředkvičky),

nemáme námitek proti ovoci. Pokud je pacient dobře klinicky a laboratorně stabilizován, povolujeme malé množství luštěnin (ne jako hlavní jídlo), malé množství červených, odleželých rajčat, okurek, případně malé množství květáku. U těchto potravin si většinou pacienti sami časem zjistí, jaké množství ještě tolerují bez podstatnějšího snížení účinku antikoagulační léčby. Dietní omezení jsou některými pacienty vnímána velmi nepříjemně a často jsou v rozporu s radami jiných odborníků, například diabetologů nebo kardiologů, kteří doporučují potravu s velkým množstvím zeleniny. Proto je nutno trvale věnovat velkou pozornost edukaci pacientů a při každém neočekávaném snížení účinnosti léčby znovu probrat jídelníček - dle našich zkušeností většinou příčinu najdeme.

ad 2-3.

Nástup účinku a hypekoagulační stav.

Latence nástupu účinku kumarinových antikoagulancií má dvě složky - jednak dochází postupně k nastavení účinné hladiny léku v organismu, jednak musí dojít k zmetabolizování účinných

Tab. č. 3 *Poločas vitamín K dependentních hemokoagulačních faktorů*

| Faktor | Poločas |
|-----------|------------|
| II | 60-90 hod. |
| VII | 4-6 hod. |
| IX | 14-20 hod. |
| X | 45-70 hod. |
| protein C | 6-12 hod. |
| protein S | 42 hod. |

hemokoagulačních faktorů.

Jak vyplývá z tabulky č. 3, nejkratší poločas má faktor VII a protein C. Při rychlém nastavení účinné hladiny kumarinových preparátů, jak tomu bývá při podávání pelentanu nebo při vysokých úvodních dávkách warfarinu, dochází k nerovnoměrnému úbytku koagulačních faktorů, přičemž rychle klesá aktivita VII. faktoru s následným rychlým prodloužením Quickova času. S tím však nekoresponduje adekvátní pokles aktivity faktorů IX, X, a zejména II. Vzhledem k tomu, že k dosažení dostatečného antitrombotického efektu je nutné snížení všech vitamín K dependentních faktorů a zejména protrombinu (f.II), dochází při rychlém nasycení kumarinovým

preparátem k diskrepanci mezi rozvinutým laboratorním efektem, projevujícím se již dosaženým terapeutickým rozmezím INR a nedostatečným efektem klinickým. Je-li v tomto období při léčbě akutní trombózy na základě dosažení cílového INR vysazen heparin, může dojít k nové progresi trombotického procesu. Další problém vzniká v případech, že je již předem narušena funkce systému proteinu C především v důsledku jeho vrozeného nebo získaného deficitu. Při rychlém nasazení kumarinového preparátu dojde k dalšímu poklesu aktivity proteinu C, současně však opět dostatečně neklesá aktivita faktorů II, IX a X. Můžeme se tak dostat do situace, kdy v prvních dnech po nasazení léku dojde paradoxně k vychýlení fluído-koagulační rovnováhy směrem k hyperkoagulačnímu stavu, který se může klinicky manifestovat jako zhoršení projevů trombózy, vznik trombózy v nové lokalizaci, DIC nebo vzácně jako kumarinová kožní nekróza, i když na jejím vzniku se pravděpodobně spolupodílí i endoteliální dysfunkce [34, 35, 36, 37].

Nebezpečí výše uvedených komplikací lze do značné míry předcházet pomalým zahájením

léčby menšími úvodními dávkami warfarinu za současného podávání heparinu po dobu nejméně 5 dní a ukončení heparinizace nejdříve 2. den po dosažení cílového rozmezí INR. Úvodní podávání heparinu je samozřejmostí při léčbě akutní trombózy, není však běžně prováděno při zahájení antikoagulační léčby z profylaktické indikace. V tomto případě je vhodné začínat malou úvodní dávkou warfarinu (1,5-2,5 mg denně) a tuto pozvolna zvyšovat.

Pacienti s defektem proteinu C, kteří prodělali kumarinovou kožní nekrózu, mají vysoké riziko recidivy této komplikace při novém zahájení léčby. Pokud mají významnou indikaci dlouhodobé antikoagulační léčby, je nutno začínat velmi nízkou dávkou warfarinu za současné plné heparinizace. Podle některých literárních údajů je u těchto pacientů po dobu zahajování antikoagulační léčby užitečná substituce proteinu C.

ad 4-6. Vysazení léčby a obnova srážlivosti krve.

Při vysazení kumarinového preparátu dochází k pozvolnému odeznění účinku s několikadenní latencí, která má opět 2 složky. První z nich je závislá na metabolickém

odbourání léku, druhá souvisí s karboxylací glutamátových zbytků PIVKA. Při podání většího množství vitamínu K se uplatní jen druhá složka, takže k obnově plné krevní srážlivosti dojde za několik hodin. Z toho vyplývá nutnost podání koncentrátu chybějících faktorů při prudkém, život ohrožujícím krvácení, vitamín K v tomto případě účinkuje příliš pomalu. Při náhlém ukončení léčby kumarinovými preparáty dochází ke vzniku většího množství koagulačně účinných faktorů než je přítomno obvykle, protože v organismu nahromaděné PIVKA faktory jsou karboxylací glutamátových zbytků rychle převedeny na aktivní faktory. Tak může dojít k "rebound fenoménu" s následným zvýšeným rizikem trombózy [38, 39]. Tento jev je méně vyjádřený u warfarinu, výraznější je u pelentanu a nejvýraznější při podání léčebných dávek vitamínu K. Z toho vyplývá naše snaha omezit podávání vitamínu K jen na skutečně nezbytné případy, jak bude podrobněji rozvedeno v kapitole o předávkování. Pokud ukončíme léčbu kumarinovými preparáty plánovaně, vysazujeme lék postupně během 3-4 týdnů, přičemž dávku snižujeme cca o 1/4-1/3 po 7-10 dnech.

Z velké řady existujících kumarinových preparátů jsou v různých zemích používány nejčastěji warfarin, acenocoumarol

a phenprocoumon, u nás je z historických důvodů kromě warfarinu ještě stále používaným antikoaganciem pelentan (Tab.č.4).

Tab. č. 4 Biologický poločas nejčastěji používaných kumarinových antikoagancií

| Preparát | Poločas |
|-------------------------------|-----------|
| pelentan | 2,5-4 hod |
| acenocoumarol | 14 hod |
| warfarin S - isomer | 33 hod |
| warfarin R - isomer | 45 hod |
| phenprocoumon | 170 hod |
| (superwarfariny - krysí jedy) | měsíce |

Z farmakokinetických rozdílů jednotlivých antikoagancií (Tab. č. 5) vyplývá řada klinických důsledků:

1. Pelentan je nutno vzhledem ke krátkému poločasu podávat nejméně ve dvou, lépe ve 3 nebo 4 denních dávkách v pravidelných intervalech. Warfarin podáváme v 1 denní dávce, což vede k lepší compliance pacienta. Doporučujeme podávání warfarinu v poledne, zejména během nasycování a později v den kontroly, aby bylo možno pohotově zareagovat na zjištěnou hodnotu INR.

2. Nástup účinku pelentanu je rychlejší, než je tomu u warfarinu,

což není výhodou, spíše naopak, jak bylo uvedeno v kapitole o klinických důsledcích farmakologického účinku antikoagancií. Během nasycování pelentanem dochází k výraznějšímu kolísání hladiny jednotlivých faktorů i INR a k větší diskrepanci mezi poklesem aktivity jednotlivých faktorů. Progresi trombózy jsme zaznamenali častěji během přechodu z heparinu na pelentan než při přechodu na warfarin.

3. Stabilita INR je větší při podávání warfarinu než při podávání pelentanu či acenocoumarolu [40]. To vede k omezení rizika předávkování při léčbě

Tab. č. 5 Farmakokinetické vlastnosti pelentanu a warfarinu

| | pelentan | warfarin |
|-----------------------|---|---|
| Vstřebávání z GIT | závislé na jídle (podávat s jídlem nebo po jídle) | nezávislé na jídle |
| Vazba na albumin | 90% | 97-99% |
| Poločas | 2,5-4 hod. | S-izomer 33 hod. R-izomer 45 hod. |
| Biotransformace | hydroxylace na 7. uhlíku, pak zmýdelnění | S-izomer: oxidace na 7-hydroxy-S-warfarin R-izomer: redukce acetonylu na alkohol |
| Vylučování | do moči | R-izomer do moči S-izomer do žluči |
| Přechod přes placentu | ano | ano |
| Přechod do mléka | ano | ne |

warfarinem oproti pelentanu. Z hlediska stability INR by byl teoreticky nejvýhodnější phenprocoumon, který má dlouhý poločas. Nicméně v jedné studii bylo zjištěno, že při léčbě phenprocoumonem byl výskyt krvácivých komplikací větší než při léčbě warfarinem [41], ovšem v jiné studii týchž autorů nebyl tento vliv prokázán [42]. Rozdíl mezi oběma studiemi byl v intenzitě antikoagulační léčby, skupina hodnocená v první studii měla vyšší cílové INR pro většinu indikací. Stabilitu INR při léčbě preparáty s kratším poločasem (pelentan, acenocoumarol) ovlivňuje zřejmě

především pravidelnost dávkování léku a variabilita jeho vstřebávání z GIT, na stabilitu INR při léčbě preparáty s delším poločasem (warfarin, phenprocoumon) mají pravděpodobně větší vliv jiné faktory (lékové interakce, přívod vitamínu K potravou, atd.). Při podání phenprocoumonu pak mohou mít tyto výkyvy delší trvání.

4. Výsledky klinických studií provedených určitým antikoagulanciem není možno bez výhrad interpretovat pro léčbu jinými preparáty, zejména tehdy, liší-li se tyto významně svou farmakokinetikou. Výsledky studií

s warfarinem bude např. možno do jisté míry použít pro léčbu acenocoumarolem nebo phenprocoumonem, jejich použití pro léčbu pelentanem však bude mít v některých případech svá omezení.

5. Vzhledem k odlišnému metabolismu a kvantitativně různé vazbě na albumin existují rozdíly mezi jednotlivými preparáty v lékových interakcích. Tím je možno vysvětlit například diskrepanci mezi

klinicky zjevným snížením účinku pelentanu při současném podávání benzodiazepinových hypnotik, zatímco literatura udává malou pravděpodobnost interakce těchto hypnotik s warfarinem [43, 44].

6. Při závažnější otravě superwarfariny je nutno pacienta sledovat a léčit vitamínem K dlouhodobě, eliminace jedu trvá mnoho měsíců, někdy i let [45].

V historii antikoagulační léčby bylo počáteční nadšení záhy vystřídáno zklamáním, podmíněným vysokým výskytem krvácivých komplikací. Bylo zjištěno, že terapeutická šíře antikoagulancií je dosti úzká. Při poddávkování je léčebný efekt nedostatečný, ale může být významný v profylaxi. Při předávkování hrozí krvácivé komplikace. Nadto se optimální denní dávka kumarinových preparátů liší mezi různými osobami až několikanásobně. Naštěstí byly nalezeny laboratorní metody, umožňující monitorování antikoagulační léčby tzn. APTT při léčbě heparinem a Quickův test při léčbě kumarinovými preparáty. Použití těchto metod spolu se standardizovanými léčebnými protokoly podstatně zlepšilo kvalitu antikoagulační léčby [46].

Quickův (protrombinový) test je hemokoagulační laboratorní metoda, zjišťující aktivitu faktorů protrombinového komplexu. Jejím principem je měření času od přidání směsi tkáňového trombotoplastinu s kalciumem k citrátové plazmě. Čím nižší je aktivita faktorů VII, X, V, II a hladina fibrinogenu, tím delší je naměřený čas. Čas normální plazmy se pohybuje kolem 13 sekund.

Výsledek Quickova testu byl vyjadřován jako:

a) Protrombinový (Quickův) čas: doba od aktivace reakce do vytvoření fibrinu.

b) Protrombinový index: poměr času reakce pacientovy plazmy ku času reakce kontrolní plazmy.

c) Poměrné (příp. percentické) vyjádření aktivity pacientovy plazmy vzhledem k aktivitě plazmy normální.

Dlouho byla základním problémem Quickova testu standardizace vyšetření. Jednotlivé laboratoře používaly různé trombotoplastiny, často připravované přímo na místě s použitím různých výrobních postupů. Výsledky vyšetření provedených s různými trombotoplastiny jsou přitom zcela nesrovnatelné, zejména u pacientů léčených kumarinovými preparáty. Proto byla počátkem 80. let vyvinuta a zavedena povinná kalibrace trombotoplastinů, umožňující srovnání výsledků různých laboratoří s použitím různých reagentů. Tak bylo umožněno nejen bezproblémové předávání pacientů z jednoho pracoviště na druhé, ale také provádění rozsáhlých multicentrických studií, jejichž výsledky jsou všeobecně použitelné.

Novým vyjádřením výsledku Quickova testu je INR (International Normalised Ratio), což je teoretický (vypočítaný) protrombinový index, který by byl zjištěn při vyšetření dané plazmy s použitím mezinárodního standardizovaného tromboplastinu.

Hodnotu INR vypočítáme podle vzorce:

$$\text{INR} = \text{PI}^{\text{ISI}}$$

ISI (International Sensitivity Index) je charakteristika každé šarže tromboplastinu, povinně uváděná výrobcem na každém balení. Doporučení použití INR k vyjádření intenzity antikoagulační léčby bylo publikováno i u nás již v r. 1987 [47]. Pochopení významu vyjádření výsledku Quickova testu formou INR je základním předpokladem k tomu, aby lékař mohl úspěšně léčit pacienty kumarinovými antikoagulanty. Řízení léčby na základě jinak vyjádřených výsledků je dnes již

nutno považovat za postup non lege artis.

Je nutno podotknout, že i přes použití systému INR může dojít k rozdílu při vyšetření stejné plazmy různými tromboplastiny a různými koagulometry, zejména v období prvních dní po zahájení antikoagulační léčby [48]. Tyto rozdíly jsou však podstatně menší, než při jiném vyjádření výsledku Quickova testu [49]. K minimalizaci těchto nepřesností je proto vhodné používat v jedné laboratoři stále stejný tromboplastin od téhož výrobce. Při výběru by měl být preferován renomovaný výrobce, který je držitelem mezinárodního certifikátu a tromboplastin s nízkým ISI, blízcím se hodnotě 1,0. Pokud neudává výrobce tromboplastinu ISI ve vztahu k použitému typu koagulometru, je vhodné stanovit si s použitím kalibračního setu lokální ISI pro danou šarži tromboplastinu a používaný koagulometr.

V posledních letech byly indikace antikoagulační léčby v mnoha směrech upřesněny, což bylo umožněno analýzou výsledků řady provedených studií. Lze předpokládat, že v této oblasti bude docházet i nadále k častým změnám týkajícím se nových indikací,

doporučené délky léčby a cílového rozmezí INR. Z didaktických důvodů je užitečné dělit indikace na krátkodobé a dlouhodobé, dlouhodobé pak na jisté a individuální [47]. Krátkodobá léčba trvá týdny až měsíce, dlouhodobá pak roky a často celý život.

9.1. Krátkodobé indikace

1. První akutní žilní trombóza
2. Rekurentní žilní trombóza se známou, již nepřítomnou vyvolávající příčinou
3. První plicní embolie
4. Akutní tepenný uzávěr
5. Kardioverze u fibrilace síní trvající déle než 2 dny
6. Rekonstrukční výkony na hlubokých žilách
7. Profylaxe žilní trombózy po ortopedických operacích
8. Chlopenní bioprotéza
9. Akutní infarkt myokardu s dalšími rizikovými faktory
10. Chemoterapie metastatického karcinomu prsu
11. Centrální žilní katetr u onkologických pacientů

ad 1. První akutní žilní trombóza je v našich zemích nejčastější krátkodobou indikací antikoagulační

léčby. O tom, jak dlouho by tato léčba měla trvat, byly často vedeny spory a její zbytečně protrahované podávání patří u nás k nejčastějším chybám v léčbě kumariny. V zásadě musíme rozlišit:

- a) zda byla trombóza vyvolána známou příčinou (těhotenství, porod, trauma, operace, fixace dolní končetiny, hormonální antikoncepce atd.) a zda tato příčina dosud přetrvává,
- b) je-li přítomna vrozená či získaná trombofilie (deficiencie antitrombinu, proteinu C a S, APC-rezistence, protrombin 20210A, antifosfolipidový syndrom, paroxysmální noční hemoglobinurie, maligní nádor attend.),
- c) jde-li o trombózu distální či proximální,
- d) přetrvává-li výraznější potrombotický syndrom.

U pacientů s přechodnou, již nepřítomnou vyvolávající příčinou trombózy stačí 6 týdnů až 3 měsíce trvající antikoagulační léčba [50, 51] a to za předpokladu, že není přítomna známá trombofilie a nepřetrvává potrombotický syndrom. Tříměsíční léčbu preferujeme u proximální trombózy.

U pacientů s idiopatickou trombózou je nutná léčba po dobu 3 až 6 měsíců [50, 51, 52], přičemž preferujeme léčbu šestiměsíční zejména u trombózy proximální. Nedošlo - li k dobré rekanalizaci žilního řečiště nebo přetrvává - li jakékoli zvýšené riziko recidivy není chybou léčbu prodloužit až na 1 rok.

Nositelé vrozené heterozygotní trombofilie se známou, již nepřítomnou vyvolávající příčinou trombózy, léčíme 6 měsíců [53], stejně tak heterozygotní nositele mutace faktoru V Leiden s první idiopatickou trombózou [54]. V této indikaci došlo k posunu oproti dřívějšímu názoru, že všichni pacienti s vrozenou trombofilii by měli být léčeni po jakékoli tromboembolické příhodě celoživotně. Podáváme však důsledně antitrombotickou profylaxi (nízkomolekulární heparin nebo warfarin) v každé nové rizikové situaci.

ad 2. Rekurentní žilní trombóza bývala donedávna považována bez výjimky za celoživotní indikaci antikoagulační léčby. Bylo však zjištěno, že pacienti s opakovanou žilní trombózou, která byla vždy vyvolána zjevnou přechodnou příčinou, nemají již po odeznění této příčiny zvýšené riziko dalšího opakování trombózy. Tyto nemocné nyní léčíme jen 6 měsíců. I u těchto nemocných podáváme důsledně antitrombotickou profylaxi (heparin nebo warfarin) v každé nové rizikové situaci.

ad 3. **První idiopatická plicní embolie** by měla být léčena podle rozsahu 6 měsíců až 1 rok, embolie menšího rozsahu se zjevnou, již nepřítomnou vyvolávající příčinou 3 měsíce.

ad 4. **Akutní tepenný uzávěr** představuje indikaci antikoagulační léčby jejíž trvání kolísá od několika týdnů šlo-li o chirurgicky definitivně vyřešenou příhodu až po mnoho let např. po embolickém uzávěru s přetrvávající příčinou.

ad 5. Při **fibrilaci síní** dochází ke stagnaci krevního proudu s nebezpečím vzniku trombu a jeho následné embolizace do periferie.

Uvolnění tohoto trombu hrozí zejména po obnově hemodynamicky účinné akce síní. Proto by měl být pacient 3 až 4 týdny před plánovanou kardioverzí léčen warfarinem; během této doby totiž dojde ke stabilizaci povrchu trombu a nebezpečí embolie je tak podstatně sníženo. V antikoagulační léčbě bychom měli pokračovat ještě 4 týdny po úspěšné kardioverzi, neboť echokardiografickými studiemi bylo zjištěno, že hemodynamicky účinná akce síní se v mnoha případech obnovuje se značným zpožděním oproti akci elektrické (přechodná elektromechanická disociace síní) [55].

ad 6. Rekonstrukční výkony na hlubokých žilách patří k dalším krátkodobým indikacím antikoagulační léčby. Podle rozsahu výkonu a přítomnosti či nepřítomnosti dalších rizik trombózy vystačíme s několikadenním podáváním malých dávek heparinu nebo přecházíme na několikátýdenní léčbu kumarinovými antikoagulancii.

ad 7. Profylaxe žilní trombózy po velkých kostních operacích v oblasti kyčelního a kolenního kloubu je doménou především nízkomolekulárních heparinů

[56, 57, 58], v USA je u těchto nemocných často oblíbené podávání menších dávek warfarinu [59, 60]. U nás preferujeme zahájení léčby nízkomolekulárním heparinem a pokračování v léčbě warfarinem - u endoprotéz kolenního kloubu po dobu 6 týdnů, u operací kyčelního kloubu a proximálního femuru 8 týdnů. Pokud jsou přítomny další faktory, zvyšující riziko trombózy, prodlužujeme podávání warfarinu na 3 měsíce. Nutno však podotknout, že názory různých expertů i závěry různých konferencí na délku trvání pooperační antikoagulační léčby nejsou jednotné.

ad 8. Pacienti s chlopenní bioprotézou by měli být léčeni warfarinem po dobu 3 měsíců od operace, není - li přítomna jiná indikace déletrvající léčby.

ad 9. Akutní infarkt myokardu patřil k prvním indikacím antikoagulační léčby a názory na její užitečnost u pacientů s tímto onemocněním prodělaly pozoruhodný vývoj. Tato užitečnost byla potvrzena v několika dobře organizovaných, placebem kontrolovaných studiích [61, 62]. Poté, co byla prokázána dobrá účinnost kyseliny acetylsalicylové

v léčbě a sekundární prevenci infarktu myokardu, ustoupil význam léčby kumarinovými preparáty u těchto pacientů do pozadí, protože protidestičková léčba je při kvantitativně stejném pozitivním efektu zatížena menším rizikem krvácivých komplikací, nevyžaduje opakovaně laboratorní kontroly, je pohodlnější a lacinější.

V některých zemích, především v Holandsku, je však i nadále velká část pacientů perorálními antikoagulancii léčena právě při této indikaci. Za racionální považujeme pacientům s infarktem myokardu podávat kyselinou acetylsalicylovou a tuto léčbu nahradit warfarinem jen v přítomnosti dalších rizik trombotických komplikací (rozsáhlé varixy, dlouhodobá imobilizace, městnavá srdeční slabost, aneurysma levé komory s nitrosrdeční trombózou).

9.2. Dlouhodobé jisté indikace

1. Umělé chlopně
2. Recidivující idiopatická žilní trombóza a plicní embolie
3. Paraneoplastická žilní trombóza a plicní embolie
4. Heterozygotní trombofílie s idiopatickou trombózou (APC-rezistence až při rekurenci trombózy)

ad 10. Mezi relativně nové indikace antikoagulační léčby patří chemoterapie metastatického karcinomu prsu [63]. Kumarinová antikoagulancia podáváme po dobu trvání chemoterapie, cílové INR je nižší, než v jiných indikacích (1,3-1,9). Toto rozmezí posouváme výše při současném výskytu dalších rizikových faktorů trombózy.

ad 11. U onkologických pacientů s dlouhodobě zavedeným centrálním žilním katetrem bylo prokázáno podstatné snížení výskytu trombózy katetrizované žíly při léčbě malými dávkami warfarinu (1mg denně). Byla prokázána bezpečnost této léčby i u hematoonkologických pacientů, u kterých často dochází v důsledku léčby k výrazné trombocytopenii.

5. Homozygotní nebo smíšená heterozygotní trombofílie (s prodělanou tromboembolickou příhodou)
6. Systémové embolizace při známé přetrvávající příčině
7. Mitrální vada s levou síní dilatovanou na 55 mm a více
8. Fibrilace síní při mitrální vadě

9. Primární plicní hypertenze

10. Nerevmatická fibrilace síní
s dalšími rizikovými faktory

ad 1. Umělé chlopenní náhrady patří dosud k "nejjistějším" trvalým indikacím antikoagulační léčby [64]. Její vynechání podstatně zvyšuje riziko tromboembolických komplikací, z nichž některé (trombóza chlopně, embolie do CNS) jsou nanejvýš nebezpečné. Tyto okolnosti vedly v minulosti k doporučení vysokého cílového INR, jehož dodržování mělo za následek časté krvácivé komplikace. V nedávné minulosti došlo v této oblasti k podstatným změnám. Neustále dochází ke zlepšování technologie výroby chlopenních protéz, které jsou nejen trvanlivější, ale také méně trombogenní, což je dáno menšími turbulencemi krevního proudu a změnou kvality povrchu chlopně [65, 66]. Byly publikovány studie, porovnávající efekt různé intenzity antikoagulační léčby [67, 68]. Bylo zjištěno, že léčba o nižší intenzitě (cílové INR 2,5-3,5) byla stejně účinná jako léčba s vyšším cílovým INR, přičemž pacienti měli méně krvácivých komplikací. Tyto skutečnosti vedly k doporučení snížit cílové INR u méně rizikových pacientů s umělými chlopněmi

na 2,5-3,5.

U vysoce rizikových pacientů s chlopenními náhradami, zejména u těch, kteří prodělali při zavedení účinné antikoagulační léčbě tromboembolickou příhodu, existují dvě možná řešení:

a) zvýšení intenzity antikoagulační léčby s posunutím cílového INR - dle některých doporučení až na 4,5-5,8,

b) kombinace antikoagulační léčby s jinými antitrombotiky.

Některými autory [69] doporučované zvýšení intenzity antikoagulační léčby je provázeno podstatným nárůstem rizika krvácivých komplikací. Přitom je mnohem obtížnější udržet pacienta v rozmezí INR 4,5-5,8 než v rozmezí 2,5-3,5, což je způsobeno farmakologickými i laboratorně-technickými důvody. Naproti tomu přidání malé dávky kyseliny acetylsalicylové k warfarinu bylo vyzkoušeno jako relativně neškodné a účinné [70] a stále více odborníků, zabývajících se antikoagulační léčbou, ustupuje od svého původního odporu k této kombinaci. Nutno však připomenout, že ve studii prokazující účinnost a bezpečnost malé dávky kyseliny acetylsalicylové v kombinaci s warfarinem byla použita její enterosolventní, pomalu se uvolňující forma. Tato forma

lokálně nepoškozuje žaludeční sliznici a systémová koncentrace kyseliny acetylsalicylové je minimální, jelikož při prvním průchodu játry je zmetabolizována. Působí na krevní destičky prakticky jen v portálním řečišti, což je vzhledem k ireverzibilní inhibici syntézy tromboxanu dostačující. Podávání běžné lékové formy kyseliny acetylsalicylové vede k poškození žaludeční sliznice jak lokálním drážděním, tak systémovou inhibicí syntézy prostaglandinů, to vede u pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii k podstatnému zvýšení rizika krvácení do GIT. Proto je třeba vyvarovat se i nadále podávání běžné lékové formy kyseliny acetylsalicylové pacientům léčeným orálními kumarinovými antikoagulancii.

ad 2. Recidivující idiopatická žilní trombóza a plicní embolie představují klasickou indikaci dlouhodobé antikoagulační léčby. Mnozí z těchto pacientů jsou ve skutečnosti nositeli vrozených trombofilií ať už známých, nebo dosud neobjevených. Oproti dřívějšímu doporučení vyššího cílového rozmezí INR je u těchto pacientů dnes doporučováno

rozmezí stejné jako při první trombóze. Předmětem diskusí je ovšem v poslední době otázka, zda u těchto pacientů je skutečně indikována léčba celoživotní nebo zda by nebylo možno léčbu omezit jen na několik let po prodělané trombóze [71,72]. Rozhodnutí by mělo být individuální.

ad 3. Pacientům s paraneoplastickou tromboembolickou nemocí by měla být podávána antikoagulační léčba trvale, pokud nedojde k vyléčení jejich zhoubného nádoru. U části z nich dochází k rekurenci trombózy i přes adekvátní orální antikoagulační léčbu, což je dáno charakterem nádorových prokoagulačních substancí. U těchto pacientů je možným řešením situace dlouhodobá léčba nízkomolekulárním heparinem [19, 73].

ad 4. Vrozené heterozygotní deficiencie antitrombinu, proteinu C, proteinu S a stejně tak homozygotní i heterozygotní formy mutace faktoru V Leiden nebo protrombinu 20210A nepředstavují ve své asymptomatické podobě indikaci antikoagulační léčby. Jak již bylo uvedeno, prodělá-li jejich nositel

tromboembolickou příhodou se známou vyvolávající příčinou, je v případě odeznění tohoto vyvolávajícího faktoru indikována šestiměsíční antikoagulační léčba. Pokud je trombóza idiopatická, měla by být u nositelů heterozygotní deficience antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S antikoagulační léčba dlouhodobá, možná celoživotní, stejně jako u homozygotů mutace faktoru V Leiden. Naproti tomu nositel heterozygotní mutace faktoru V Leiden nebo mutace protrombinu 20210A by měl být léčen dlouhodobě až při rekurenci idiopatické trombózy [18, 72]. Po první příhodě totiž není pravděpodobně riziko rekurence významně vyšší než u normální populace [54]. Pro všechny osoby s vrozenou trombofilií (i pro dosud asymptomatické osoby) platí, že by měli být léčeni profylakticky nízkomolekulárním heparinem nebo warfarinem v situacích rizikových pro vznik trombózy [18, 74].

ad 5. Homozygotní nebo smíšená heterozygotní trombofilie (deficience antitrombinu, proteinu C, proteinu S) představuje pro svého nositele vždy velmi významné riziko trombózy, která se v některých případech projeví již těsně po

narození (fulminantní purpura u novorozenců s homozygotní deficiencí proteinu C) [75, 76]. U těchto osob je nebezpečí úmrtí na trombotickou příhodu podstatně vyšší než rizika vyplývající z dlouhodobé antikoagulační léčby. Proto jsou tito pacienti trvale léčeni kumariny, a to i v případě, že jsou dosud asymptomatictí. Zahájení antikoagulační léčby je u nich provázeno zvýšeným nebezpečím kumarinové nekrózy, proto současně podáváme plnou dávku heparinu a léčbu začínáme malými dávkami warfarinu a při deficienci proteinu C je vhodná jeho substituce [76, 77, 78]. U některých jedinců je nutná dlouhodobá substituce chybějícího faktoru [79]. Nosiči kombinované heterozygotní mutace f. V Leiden a protrombinu G20210A by měli být léčeni dlouhodobě po první prodělané trombóze [121]. K bodům 4 a 5 je nutno dodat, že naše rozhodování by mělo být vždy individuální a kromě uvedených vrozených trombofilií bychom měli vzít v úvahu i přítomnost dalších rizikových faktorů trombózy.

ad 6. Proběhlá systémová embolizace z jakékoli příčiny je indikací k antikoagulační léčbě kumarinovými antikoagulancii. Je-li

příčina známá a přechodná, není po jejím vymizení zpravidla důvod k pokračování v léčbě. Pokud však příčina přetrvává, nebo nebyla-li zjištěna, léčíme pacienta dlouhodobě.

ad 7. a 8. Mitrální vada s levou síní dilatovanou na 55 mm a více nebo s fibrilací síní představuje pro svého nositele natolik významné riziko embolické příhody, že je indikována k dlouhodobé léčbě warfarinem [64]. Bohužel, stále se setkáváme s trvalými následky embolických cévních mozkových příhod u těchto pacientů, jelikož byli sice pečlivě sledováni, nikoli však adekvátně léčeni.

ad 9. U významné části pacientů s diagnózou primární plicní hypertenze bylo prokázáno, že dlouhodobá antikoagulační léčba dokáže zpomalit až zvrátit nepříznivý průběh onemocnění [80]. U některých z nich jde pravděpodobně o skrytou sukcesivní plicní embolizaci a nikoli o primární plicní hypertenzi. Nelze však vyloučit, že se i na patogenezi skutečné primární plicní hypertenze podílí trombotický proces [80, 81], který je dlouhodobou antikoagulační léčbou příznivě ovlivnitelný.

U pacientů trpících v důsledku plicní hypertenze pravostranným srdečním selháváním přináší léčba warfarinem snížení rizika tromboembolických komplikací stejně jako u ostatních pacientů s městnavou srdeční slabostí.

ad 10. Na počátku 90. let byly publikovány studie, zkoumající efekt dlouhodobé antikoagulační léčby na profylaxi cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní bez revmatické chlopenní vady (tzv. nereumatická fibrilace síní) [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88]. Výsledky byly překvapivě pozitivní a dovolily určit pacienty, pro něž je antikoagulační léčba přínosná. Jde o nemocné s nereumatickou fibrilací síní a s alespoň jedním z dále uvedených rizikových faktorů:

- věk nad 60 let
- diabetes mellitus
- hypertenze
- prodělaná trombotická příhoda
- srdeční slabost během posledních 3 měsíců
- dilatace levé síně
- systolická dysfunkce levé komory

Tito pacienti představují poměrně početnou skupinu, u které

se postupně, jak tato indikace přechází do povědomí lékařů, zavádí antikoagulační léčba. Nutno konstatovat, že povědomí mnoha lékařů je k těmto poznatkům dosud velmi rezistentní, a to nejen u nás, ale i v jiných zemích [89, 90, 91]. Na druhé straně je také nutno připustit, že mnoho nemocných

s nerevmatickou fibrilací síní je starých a má relativní kontraindikace antikoagulační léčby (polymorbidita, nedostatečná spolupráce). Tyto kontraindikace přitom musíme brát v úvahu více než u pacientů s chlopnenními náhradami nebo po prodělané plicní embolii.

9.3. Dlouhodobé individuální indikace

1. Stav po splenektomii
2. Stav po rozsáhlém infarktu myokardu přední stěny
3. Maligní nádory
4. Imobilní pacienti s varixy
5. Těžká chronická pravostranná srdeční nedostatečnost
6. Stav po jedné život ohrožující trombotické příhodě
7. Stav po rekonstrukci tepenného řečiště

ad 1. Pacienti po splenektomii mívají zejména zpočátku vysoký počet krevních destiček, dosahující někdy hodnot až kolem $1000 \times 10^9/l$. Taková trombocytóza představuje zvýšené riziko trombózy a je namísto snaha o antitrombotickou profylaxi. Individuálně zvažujeme léčbu protideštičkovou a antikoagulační. První z nich dáme přednost

u pacientů s vyšším rizikem arteriální trombózy, warfarin preferujeme u pacientů s faktory predisponujícími ke vzniku žilní trombózy.

ad 2. Antikoagulační léčba u pacientů s akutním infarktem myokardu byla diskutována v kapitole zabývající se krátkodobými indikacemi. Stav po rozsáhlém infarktu myokardu přední stěny, zejména s aneurysmatem přední stěny, představuje dlouhodobou indikaci antikoagulační léčby v případě, že je provázen dalšími rizikovými okolnostmi (velmi nízkou ejekční frakcí, městnavou srdeční slabostí, nitrosrdeční trombózou, imobilizací apod.).

ad 3. U pacientů s maligními nádory zvažujeme antikoagulační

léčbu například tehdy dochází-li k útlaku pánevních žil tumorem, má-li pacient rozsáhlé varixy nebo prodělal-li již někdy v minulosti trombotickou příhodu. Nádory však mohou pro pacienta představovat i zvýšené riziko krvácení, takže se občas dostáváme do svízelné situace, kdy potřebujeme např. zajistit pacienta s prodělanou paraneoplastickou trombózou a současně intermitentně krvácejícího z inoperabilního ulcerovaného nádoru žaludku.

ad 4. U nepohyblivých pacientů s varixy existuje významné riziko tromboembolické nemoci, které se snažíme snížit profylaktickou dávkou heparinu v případech krátkodobé imobilizace a warfarinem u dlouhodobě ležících. Vždy zároveň zvažujeme riziko krvácivých komplikací a vliv léčby na kvalitu života.

ad 5. Průběh chronické pravostranné srdeční nedostatečnosti bývá často komplikován tromboembolickou nemocí, pacienti

však na druhou stranu trpí častěji ulceracemi v oblasti gastroduodena. Antikoagulační léčbu proto zvažujeme individuálně podle přítomnosti dalších rizik trombózy i krvácení.

ad 6. U pacientů po jediné život ohrožující tromboembolické příhodě se rovněž rozhodujeme individuálně, zejména podle toho, zda se nám podaří objasnit její příčinu, zda tato příčina přetrvává a podle odhadu rizika možného opakování příhody na jedné straně a krvácení na straně druhé.

ad 7. Pacienti po chirurgické nebo endovasální rekonstrukci tepenného řečiště mají indikovanou dlouhodobou antikoagulační léčbu v případě špatné průchodnosti periferních tepen distálně od provedené rekonstrukce, neboť jsou významně ohroženi novým uzávěrem rekonstruované tepny.

Úvodem této kapitoly je nutno konstatovat, že jde o rozporuplnou problematiku, ve které nebylo dosaženo konsensu resp. existují doporučení různých konferencí, která jsou navzájem odlišná. Proto se autor nevyhýbá přiznání k určitému subjektivnímu pohledu prezentovanému v následujícím textu, pohledu, který je dán interferencí literárních údajů a vlastní klinické praxe.

Pod pojmem cílové rozmezí INR bude nadále míněno nikoli teoreticky optimální INR, ale rozmezí, při jehož překročení zpravidla upravujeme dávkování warfarinu. Cílové rozmezí INR stanovujeme pro každého pacienta před zahájením léčby individuálně, přičemž musíme vzít v úvahu tyto okolnosti:

1) Cílové INR, které bylo použito ve studii, prokazující účinnost antikoagulační léčby v dané indikaci. V případě více studií srovnatelných svou kvalitou a rozsahem se můžeme s jistou rezervou orientovat podle toho, ve které z nich byly dosaženy nejlepší výsledky, tedy nejvyšší účinnost a nejméně nežádoucích účinků.

2) Skutečné hodnoty INR v průběhu léčby kolísají a občas přesáhnou námi stanovené meze jak směrem dolů, tak směrem k vyšším hodnotám. Při stanovení vysoké horní hranice INR (4,0 a více) je třeba počítat s tím, že čas od času bude pacient v pásmu INR nad 5,0, kdy již významně stoupá riziko krvácivých komplikací.

3) Některé okolnosti mohou u daného pacienta zvyšovat pravděpodobnost tromboembolické příhody nebo riziko ohrožení života, pokud k trombóze dojde. Jiné okolnosti naopak s sebou nesou zvýšené riziko krvácivých komplikací.

4) Čím užší rozmezí INR si stanovíme, tím častěji budeme upravovat dávkování warfarinu a zvýšíme tedy i riziko následného výkyvu INR na opačnou stranu. Protože při poklesu INR pod 2,0 stoupá výrazně riziko trombotických komplikací, preferujeme v naší ambulanci ve většině případů rozmezí INR 2,0-3,5, i když řada významných autorů doporučuje rozmezí užší (2,0-3,0). Cílem našeho přístupu je snížit frekvenci úprav dávky warfarinu směrem dolů a tak omezit výskyt poddávkování warfarinu.

Obecných doporučení, týkajících se cílového rozmezí INR, existuje v literatuře velké množství a rozdíly mezi nimi jsou často významné.

Na naší ambulanci pro antitrombotickou léčbu stanovujeme podle diagnózy u většiny pacientů cílové rozmezí INR takto:

- INR 1,3-1,9 během chemoterapie metastatického karcinomu prsu
- INR 2,5-3,5 u pacientů s umělou chlopní
- INR 2,0-3,5 u ostatních indikací.

U pacientů s nereumatickou fibrilací síní s relativně nižším rizikem tromboembolických příhod a současně zvýšeným rizikem krvácivých komplikací snižujeme cílové INR na 1,5-2,7. U pacientů s umělou chlopní v mitrální pozici a kumulací rizikových faktorů tromboembolické příhody je možno upravit horní hranici INR na 4,0, není-li zároveň přítomno vysoké riziko krvácivých komplikací. U pacientů s rozmezím INR 2,0-3,5 upravujeme horní hranici na 3,0, pokud je považujeme za rizikové z hlediska krvácivých komplikací.

Léčbu akutní trombózy zahajujeme kontinuálním intravenózním podáváním heparinu nebo podkožním podáváním nízkomolekulárního heparinu. Bylo zjištěno, že úvodní léčba trombózy žil dolních končetin nízkomolekulárním heparinem snižuje oproti nefrakcionovanému heparinu výskyt rekurencí trombózy v prvních 3 měsících následné léčby warfarinem [92]. Nejpřínosnější je léčba nízkomolekulárním heparinem pro pacienty se zhoubnými nádory, u nichž dochází oproti léčbě standardním heparinem k významnému snížení mortality. Dalším přínosem nízkomolekulárních heparinů je možnost léčit některé pacienty bez vyššího rizika ambulantně [93, 94].

K nejkritičtějším obdobím léčby trombózy patří přechod z heparinu na kumarinové antikoagulantia. Současně se zahájením heparinizace nebo několik dní poté začínáme podávat warfarin. Heparin podáváme v plné dávce tak dlouho, dokud není dosaženo plného terapeutického účinku warfarinu. Tohoto účinku, tedy dostatečného snížení hladiny koagulačních faktorů včetně protrombinu, bývá dosaženo cca po 5 dnech léčby, nejdříve však 2. den po dosažení terapeutického

rozmezí INR. Heparin tedy vysazujeme po nejméně 5 dnech léčby kumarinovými antikoagulantii, je-li pacient minimálně 2. den v terapeutickém rozmezí INR. Častou chybou je předčasné vysazení heparinu, které pak může vést k progresi trombózy.

Jedním ze základních předpokladů úspěchu je použití vhodných reagensů v laboratoři. Především je nutno během současné léčby heparinem a perorálními antikoagulantii používat ke stanovení Quickova času tromboplastin s nízkou senzitivitou vůči heparinu. Pokud použijeme nevhodný tromboplastin, je zvýšení INR způsobeno nejen snížením aktivity vitamín K dependentních faktorů, ale současně i působením heparinu.

Výrobce doporučené nasazování Pelentanu 1. a 2. den 3x300 mg, 3. den 2x300 mg a dále Pelentanettae drg. á 75 mg dávkované podle laboratorních výsledků vede k rychlému dosažení cílové hodnoty INR za cenu nevyrovnaného poklesu aktivity jednotlivých faktorů (viz. kapitola o klinických důsledcích farmakologického účinku kumarinových antikoagulantii). Pacient je pak ve zvýšené míře ohrožen progresí trombózy,

kumarinovou nekrózou i předávkováním preparátu. Podobná rizika s sebou nese i zahájení léčby vysokými dávkami warfarinu. Tento fakt vedl k zavedení nižších úvodních dávek warfarinu nepřesahujících 10 mg denně do klinické praxe. Cílové hodnoty INR je sice dosaženo později, nicméně, tato hodnota lépe odráží proporcionální snížení aktivity jednotlivých faktorů, méně často dochází ke krvácivým i trombotickým komplikacím a průměrná délka hospitalizace není větší než při vysokých úvodních dávkách [95].

Existuje několik návodů k nasazení warfarinu [69, 95] a jistě platí, že čím zkušenější lékař tuto léčbu vede, tím častěji se od určitého schématu odchyluje a léčbu individualizuje. Warfarin podáváme v jedné denní dávce v poledne, aby bylo možno tuto dávku upravit podle ranního výsledku INR z téhož dne. V tabulce č. 6 je uveden jeden z možných postupů nasazování warfarinu u pacientů s akutní trombózou (léčených tedy současně heparinem), který považujeme za relativně bezpečný a vhodný i pro lékaře s malými zkušenostmi s warfarinem. Znovu je třeba upozornit na skutečnost, že změny INR v prvních dnech antikoagulační

léčby jsou způsobeny především poklesem aktivity faktoru VII, případně X a neodrážejí proporcionální snížení všech vitamín K dependentních faktorů, jak je tomu u pacientů se stabilizovanou hladinou při dlouhodobé léčbě [95, 96].

Tab. č. 6 Zahájení antikoagulační léčby warfarinem tbl. á 5 mg

| Den | INR | Dávka | Další INR |
|-----|---------|-------------------|-----------|
| 1. | - | 1,5 tbl. | 3. den |
| 2. | - | 1 tbl. | 3. den |
| 3. | pod 1,2 | 1,5 tbl. | 5. den |
| | 1,2-1,5 | 1,5 tbl. | 4. den |
| | 1,5-2,0 | 1 tbl. | 4. den |
| | 2,0-4,0 | 0,5 tbl. | 4. den |
| 4. | nad 4,0 | 0 tbl | 4. den |
| | pod 1,2 | 1,5 tbl. | 6. den |
| | 1,2-1,5 | 1,5 tbl. | 5. den |
| | 1,5-2,5 | 1 tbl. | 5. den |
| 5. | 2,5-4,0 | 0,5 tbl. | 5. den |
| | nad 4,0 | 0 tbl | 5. den |
| | pod 1,5 | zvýšit o 0,5 tbl. | 6. den |
| | 1,5-2,0 | 1,5 tbl. | 6. den |
| 6. | 2,0-3,5 | ponechat dávku | 6. den |
| | 3,5-4,5 | snížit o 0,5 tbl. | 6. den |
| | nad 4,5 | 0 | 6. den |
| | | | 6. den |

Další schématické vyjádření je již problematické, protože se jednotliví pacienti liší dynamikou výsledků a odpovědí na změnu dávek. Obecně doporučujeme:

a) Heparin vysadit nejdříve 2. den po dosažení cílového INR, byl-li podáván již nejméně 5 dní a je patrné významné klinické zlepšení.

b) Po dosažení cílového INR ponechat dávku warfarinu z předchozího dne a zkontrolovat INR ještě nejméně 2 následující dny.

c) Není-li dosaženo cílového INR ani 6. den, dávku warfarinu zvyšovat o 0,5 tbl. každý druhý den až do jeho dosažení. Zároveň je nutno znovu pátrat po lékových interakcích a po vitamínu K v potravě.

d) Po dosažení cílového INR a jeho udržení v terapeutickém rozmezí po 3 následující dny kontrolujeme INR v prvním týdnu 3x, v dalším týdnu 2x a je-li INR nadále stabilní snižují se postupně frekvence kontrol na 1x za 3 až 4 týdny.

U pacientů bez nutnosti akutního zahájení léčby postupujeme jedním z následujících 2 způsobů:

a) Léčbu zahájíme dávkami uvedenými v tab. č. 6 a současně podáváme po dobu cca 5 dní profylaktickou dávku nízkomolekulárního heparinu.

b) Léčbu zahájíme bez současného podávání heparinu dávkou 1,5 mg warfarinu (1/2 tbl. á 3 mg) denně. Dále v intervalu 4 až 7 dní vždy vyšetříme INR a není-li dosaženo terapeutické hodnoty, denní dávku zvýšíme o dalších 1,5 mg. Takto postupujeme až do stabilizace INR v terapeutickém rozmezí.

Warfarin podáváme vždy v 1 denní (nejlépe polední) dávce podle týdenního rozpisu, přičemž rozdíly v dávkování mezi jednotlivými dny by neměly přesahovat 1/2 tablety. Vzhledem k dlouhému poločasu warfarinu nevadí, liší-li se dávky v jednotlivých dnech v týdnu. Naproti tomu u pelentanu se vždy snažíme o podání stejného množství léku každý den, pokud možno rozděleného do 2-4 dávek, jinak jeho účinek neúnosně kolísá.

Je-li pacient laboratorně a klinicky zcela stabilizován, kontrolujeme INR 1 x za 4 týdny. Kontroly v delších časových intervalech považujeme za nedostatečné, protože i při dobré compliance pacienta dochází ke kolísání účinku kumarinů a čas od času je nutno dávku upravit. Po změně dávkování warfarinu a rovněž při změně ostatní medikace kontrolujeme INR častěji, zpočátku nejméně 1x týdně. Při nasazení, vysazení nebo změně dávkování léku, který má známou významnou interakci s kumarinovými antikoagulancii jsou nutné kontroly ještě častější, až 3x týdně.

Mimořádné kontroly INR jsou indikovány i při náhlé změně zdravotního stavu zejména při vynucené změně diety a u průjmových nebo horečnatých onemocnění. Dojde-li ke změně INR u dříve stabilizovaného pacienta, důkladně s ním probereme veškerou ostatní medikaci a dietní návyky včetně pití bylinných odvarů a abúzu alkoholu, vyztáme se i na interkurentní onemocnění. Pokud hodnota INR jen nepatrně vybočuje z cílového rozmezí, dávku antikoagulancia neměníme a pacienta za několik dní zkontrolujeme. Přetrvává-li hodnota mimo meze, dávku mírně upravíme (např. o 1,5-5 mg warfarinu týdně) a pacienta opět zkontrolujeme. Rozhodně je třeba (s výjimkou předávkování) vyvarovat se příliš velkých změn dávkování (o 20% průměrné denní dávky a více), jelikož hrozí rozkolísání hladin koagulačních faktorů a stoupá riziko krvácivých i trombotických komplikací. Pacienta léčeného pelentanem, u něhož dochází k výraznému kolísání hodnot INR, je vhodné převést na warfarin.

Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem antikoagulační léčby, nedílně spjatým s mechanismem jejího účinku, jsou krvácivé komplikace. O tom, zda pacient bude krvácet rozhodují všechny 3 faktory zmíněné v úvodu publikace - integrita cévní stěny, funkce trombocytů a funkce plazmatických koagulačních bílkovin. Pacient s poraněnou tepnou bude krvácet i při normální funkci destiček a normální koncentraci koagulačních plazmatických bílkovin, zatímco pacient s hodnotou INR 20 při předávkování kumarinových antikoagulačními nemusí při intaktním cévním systému krvácet vůbec. Nicméně, většina nemocných se pohybuje mezi těmito dvěma extrémami a tak můžeme jen statisticky odhadnout, jak velké riziko krvácení dané skupině nemocných hrozí.

Základním faktorem zvyšujícím riziko krvácení je vysoká intenzita antikoagulační léčby tzn. čím vyšší je momentální INR, tím menší narušení cévní stěny stačí ke vzniku klinicky zjevného krvácení [41, 42, 97, 98]. V randomizovaných studiích z 90. let bylo potvrzeno, že nižší intenzita antikoagulační léčby byla provázána redukcí výskytu krvácivých komplikací, aniž by došlo ke snížení

antitrombotické účinnosti [67, 68]. Na tyto výsledky navázalo doporučení nových, nižších cílových rozmezí INR pro různé indikace [99], jak bylo uvedeno výše.

Pokud má pacient stanoveno v souladu s těmito poznatky nižší cílové INR, dochází ke klinicky významnému předávkování zpravidla buď v důsledku špatné compliance [100] (nepravidelné užívání léku, nepravidelný příjem vitamínu K v dietě) nebo v důsledku lékových interakcí. Tyto bývají dle našich zkušeností zodpovědné za většinu těžkých a fatálních krvácivých komplikací a bude jim věnována samostatná kapitola. Lékovými interakcemi jsou pochopitelně více ohroženi polymorbidní pacienti a osoby s hypochondrickými rysy, proto tyto charakteristiky samy o sobě představují zvýšené riziko krvácivých komplikací. Dalšími samostatnými rizikovými faktory krvácení jsou nedostatečně korigovaná hypertenze, prodělaná cévní mozková příhoda, závrativý syndrom při mozkové ateroskleróze, anamnéza krvácení do zažívacího traktu, vysoký věk (v některých studiích nebyl potvrzen), renální selhání a současná léčba nesteroidními antirevmatiky [41, 42, 97, 101, 102].

Byla popsána mutace IX. faktoru, která se za normálních okolností neuplatňuje, ale při antikoagulační léčbě vede k výraznému disproporcionálnímu snížení aktivity IX. faktoru s vysokým rizikem krvácivých komplikací [103].

U pacienta s předávkováním kumarinových antikoagulancií se může krvácení objevit i při minimálním poškození cévní

integrity, takže nezjistíme žádnou zjevnou lokální příčinu. Dojde-li však ke krvácení (včetně krvácení mikroskopického) u pacienta s INR v léčebném rozmezí, je velice pravděpodobné, že je způsobeno anatomickou lézí, po které musíme důkladně pátrat. Nežřídka tak antikoagulační léčba demaskuje dosud skrytý nádor zažívacího nebo urogenitálního traktu [104].

Při předávkování kumarinového antikoagulancia vždy zvažujeme, jestli je pacient více ohrožen krvácením nebo novou trombózou.

Podle toho se rozhodujeme, zda

a) antikoagulační léčbu definitivně ukončíme,

b) léčbu přerušíme a po odeznění krvácení ji znovu zahájíme (mezitím podáváme u pacientů s vysokým rizikem trombózy profylaktickou dávku nízkomolekulárního heparinu),

c) upravíme dávku antikoagulancia a léčbu nepřerušujeme.

Především musíme rozlišit, zda jde o

a) život ohrožující krvácení nebo urgentní operaci,

b) krvácení, které není životu nebezpečné,

c) laboratorní předávkování bez významných krvácivých projevů.

Terapeutický postup při jednotlivých typech předávkování je uveden níže.

Ke zrušení účinku kumarinového antikoagulancia můžeme dospět třemi způsoby: vynecháním léku, podáním vitamínu K (preferujeme nízkou dávku [105]) a substitucí chybějících faktorů čerstvě zmrazenou plazmou nebo koncentrátem faktorů, připraveným frakcionací plazmy. Výhodou čerstvě zmrazené plazmy

je nižší cena, nevýhodou je nutnost podání velkého objemu a tudíž i obtížnější dosažení potřebné koncentrace faktorů [106].

Po zavedení povinné karantény plazmy se sice snížilo riziko přenosu nejnebezpečnějších virových infekcí (HIV, HCV) plazmou, nicméně propracované virucidní metody používané při výrobě koncentrátů faktorů je činí bezpečnějšími i z hlediska přenosu jiných virových infekcí [107]. Při výběru konkrétního koncentrátu hemokoagulačních faktorů použitelného při předávkování kumarinových antikoagulancií je třeba přihlédnout k proporcionalitě zastoupení jednotlivých faktorů včetně proteinu C a S. Vhodný je preparát Prothromplex total TIM firmy Imunno obohacený o zvlášť připravený faktor VII.

Nejčastějšími chybami při předávkování kumarinových antikoagulancií jsou:

a) podání příliš vysoké dávky vitamínu K (až několik ampulí Kanavitu denně), které vede k následně až několikátýdenní rezistenci na warfarin,

b) nepodání koncentrátu koagulačních faktorů při život ohrožujícím krvácení.

Postup při předávkování antikoagulancia se závažným krvácením nebo při nutnosti urgentní operace:

- vysadit orální antikoagulans
- stanovit INR
- další postup dle zjištěné hodnoty (viz. 1-3)

1) INR > 10

- Prothromplex 40-50 j/kg
- 5 mg vitamínu K i.v. (1/2 amp. Kanavitu)
- zopakovat INR
- další případná substituce dle nové hodnoty INR a klinického průběhu

2) INR 3-10

- Prothromplex 25 j/kg
- 1-2 mg vitamínu K i.v. (0,1-0,2 ml Kanavitu)

3) INR 1,5-3

- 2-4 TU čerstvě zmražené plazmy (podle klinické závažnosti)

INR dále kontrolujeme 1x denně. Po poklesu INR pod 2,0 zvažujeme podle klinického průběhu a podle výše rizika fatální trombotické příhody podávání profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu. Pokud šlo o urgentní operaci s následnou stabilizací stavu, zahájíme znovu antikoagulační léčbu.

Postup při předávkování antikoagulancia s mírným krvácením:

1) INR > 10

- přerušit podávání antikoagulancia
- podat 2 mg vitamínu K i.v. nebo p.o. (0,2 ml Kanavitu i.v. nebo 2 kapky p.o.)

2) INR 5-10

- přerušit podávání antikoagulancia

INR kontrolujeme dále 1x denně. Zastaví-li se krvácení, pokračujeme v podávání redukované dávky antikoagulancia, jakmile se INR vrátí do cílového rozmezí. Nezastaví-li se krvácení, pátráme po jeho anatomické příčině.

Postup při laboratorním předávkování bez krvácivých projevů:

1) INR > 10 a pacient má ještě další riziko krvácení

- vysadíme antikoagulans podáme 1 mg vitamínu K p.o. (1 kapka perorálního Kanavitu)

2) Pacient nemá další riziko krvácení nebo nemá INR > 10

- vysadíme antikoagulans

Dále kontrolujeme INR 1x denně a při návratu do cílového rozmezí léčbu znovu zahájíme v redukované dávce. Má-li pacient anamnézu rekurentních plicních embolií nebo jedné embolie během posledních 3 měsíců (ne starší) a zároveň

závažné krvácení kontraindikující antikoagulační léčbu nebo nutnost plánované operace, kterou je nutno provést co nejdříve, je možno situaci řešit zavedením filtru do vena cava inferior.

Klinicky nejvýznamnější negativní vlastností kumarinových antikoagulancií jsou bezesporu četné a často obtížně předvídatelné interakce s jinými léky. Literárních pramenů vztahujících se k tomuto tématu existuje nepřehledné množství a údaje o interakcích jednotlivých léků s antikoagulancií jsou často protichůdné. Příčinami tohoto jevu jsou:

a) složitá a řadou faktorů ovlivňovaná cesta od požití antikoagulancia ke klinickému a laboratornímu výsledku,
 b) interindividuální rozdíly v aktivitě enzymů podílejících se na metabolismu vitamínu K, na syntéze hemokoagulačních faktorů a na biotransformaci kumarinových derivátů,

c) rozdílnost klinického stavu pacienta užívajícího indikované určitý lék (např. antibiotikum) a zdravého dobrovolníka užívajícího stejný lék v rámci klinické studie

d) rozdíly v biotransformaci jednotlivých kumarinových derivátů a jejich optických izomerů.

Na lékových interakcích kumarinových antikoagulancií se podílejí různé farmakokinetické i farmakodynamické mechanismy:

1. Vazba léku s antikoagulanciem

v zažívacím traktu s následným snížením biologické dostupnosti a narušením enterohepatálního cyklu.

2. Vytěsnění antikoagulancia z vazby na albumin.

3. Inhibice případně aktivace biotransformace antikoagulancia.

4. Potenciace inhibičního účinku antikoagulancií na recyklaci hydrochinonové formy vitamínu K.

5. Samostatná inhibice vitamín K epoxid reduktázy.

6. Zvýšené odbourávání aktivních koagulačních faktorů.

7. Narušení hemostázy jiným mechanismem (např. proti destičkovým) [43, 44].

Klinicky nejvýznamnější jsou interakce způsobené změnou biotransformace kumarinových antikoagulancií, naproti tomu dříve zdůrazňované vytěsnění z vazby na albumin pravděpodobně nehraje tak významnou roli.

Odbourávání kumarinových antikoagulancií probíhá v játrech za účasti různých izoenzymů cytochromu P 450. Biodegradace S-warfarinu se uskutečňuje především prostřednictvím cytochromálního izoenzymu CyP450 2C9, zatímco katabolismus R-warfarinu prostřednictvím izoenzymů CyP450 1A2 a 2C19.

Izoenzym CyP450 3A4 se podílí na odbourávání obou isomerů warfarinu, ale méně významně.

Existují zásadní rozdíly v rychlosti nástupu účinku enzymatických induktorů a inhibitorů.

Nejnebezpečnější jsou enzymatické inhibitory blokující cytochrom P450 2C9, po jejichž podání dochází s každou další dávkou warfarinu k výraznému zvyšování koncentrace jeho S-izomeru a tedy k prohlubování jeho antikoagulačního efektu. Klinicky známou zkušeností je rychle vzniklé a často nebezpečné předávkování kumarinových antikoagulancií po nasazení cotrimoxazolu, metronidazolu, flukonazolu nebo amiodaronu (v plné nasycovací dávce). Dalšími léky, inhibujícími CyP450 2C9 jsou mikonazol, některé sulfonamidy, fenylobutazon a sulfinyprazon resp. jeho metabolity. U posledních dvou léků, dnes již naštěstí prakticky nepoužívaných, dochází k vzájemné potenciaci dvou mechanismů lékových interakcí - enzymatické inhibice a vytěsnění z vazby na albumin. **Inhibitorům CyP450 2C9 je vhodné se při léčbě kumarinovými antikoagulancií raději vyhnout** a nahradit je jinými léky. V případě, že tyto medikamenty nasadit musíme

(v praxi jde nejčastěji o amiodaron u pacienta s fibrilací síní), je nutno od prvního dne redukovat dávku antikoagulancia cca na 50-70% a pečlivě kontrolovat INR, zpočátku aspoň 3x týdně. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu amiodaronu je nutno po jeho nasazení, vysazení nebo změně dávkování, kontrolovat INR častěji po dobu několika týdnů.

Z inhibitorů CyP450 3A4 jsou nejvýznamnější erytromycin a další makrolidová antibiotika (s výjimkou azitromycinu a dirithromycinu), která mohou vést k laboratorně a klinicky zjevnému předávkování. Inhibitory odbourávání R-warfarinu a R-acenokumarolu, ke kterým patří cimetidin a omeprazol, nevedou k významnému zvýšení účinnosti antikoagulační léčby warfarinem. Mohou však podle některých údajů vést ke zvýšení účinnosti acenokumarolu. Chinolonové preparáty jsou považovány za inhibitory především izoenzymu 1A2, nicméně inhibice biotransformace S-warfarinu se rovněž připouští. Na naší ambulanci jsme pozorovali u některých pacientů léčených norfloxacinem laboratorní předávkování warfarinu s hodnotami INR kolem 4-5, vesměs bez krvácivých komplikací.

Induktory syntézy cytochromu P450 způsobují zrychlené odbourávání a tedy pokles koncentrace kumarinových antikoagancií a vedou tak ke snížení účinnosti léčby. Aktivují zpravidla syntézu více různých izoenzymů cytochromu P450. Na rozdíl od enzymatických inhibitorů jejich účinek nastupuje pomalu a plně se rozvíjí během dní až týdnů.

K enzymatickým induktorům snižujícím účinnost warfarinu patří rifampicin, indukující především CYP450 3A4, rifabutin, barbituráty, griseofulvin, karbamazepin, nafcillin a dicloxacillin. Stejným mechanismem působí pravděpodobně i chorodiazepoxid. Pokud pacientům léčeným warfarinem nasadíme některý z výše uvedených enzymatických induktorů, musíme zvýšit frekvenci kontrol INR na 1-2x týdně a při zjištěném poklesu účinnosti zvýšit dávku antikoagulantia. Důležité je zvýšit frekvenci kontrol i po vysazení enzymatických induktorů, neboť během několika dní až týdnů dochází k opětovnému zvýšení účinnosti antikoagulační léčby a může dojít k významnému předávkování. Sami jsme pozorovali krvácení do sklivce při léčbě warfarinem po vysazení

karbamazepinu a těžké předávkování pelentanem s krvácením do retroperitonea po vysazení chlorodiazepoxidu.

Většina nesteroidních antirevmatik nemá přímou interakci s warfarinem, ale jejich současné podávání zvyšuje riziko krvácení do zažívacího traktu v důsledku jejich ulcerogenního potenciálu.

Pro klinickou praxi vyplývají z těchto poznatků následující závěry:

1. Polymorbidního pacienta, užívajícího větší množství různých léků je třeba považovat za rizikového z hlediska lékových interakcí, což je nutno zohlednit při zvažování indikace, plánování délky a intenzity antikoagulační léčby.

2. U pacientů užívajících kumarinové preparáty je vhodné vyhnout se podávání léků se známou, často se vyskytující a klinicky významnou lékovou interakcí.

3. Při nasazení, vysazení nebo změně dávkování léku se známou interakcí s antikoagulantii je nutno kontrolovat INR ve velmi krátkých intervalech.

4. Při nevyhnutném nasazení léku, který významně inhibuje biodegradaci antikoagulantia (co-trimoxazol, amiodaron, metronidazol, fluconazol) je nutno

od počátku snížit dávkování antikoagulancia cca na 50-70%.

5. Při jakékoli jiné změně medikace je nutno předpokládat možnou lékovou interakci a kontrolovat INR v kratších časových intervalech.

V tabulce č. 7 jsou uvedeny časté a závažné lékové interakce, v tabulce č. 8 interakce méně časté, někdy však rovněž závažné, v tabulce č. 9 další momenty, ovlivňující účinnost antikoagulační léčby a v tabulce č. 10 návrhy řešení některých častých klinických problémů.

Tab. č. 7 Časté a závažné lékové interakce kumarinových antikoagulancií

1. Účinek zvyšují:
salicyláty, co-trimoxazol, metronidazol, erythromycin a některé další makrolidy, doxycyklin*, některé sulfonamidy, flukonazol, itraconazol, mikonazol, další imidazolová antimykotika* amidaron**, propafenon, chinidin, sulfinyprazon, disulfiram, fenylbutazon

2. Účinek snižují:
vitamín K, koenzym Q10 (ubidecarenone), barbituráty, rifampicin, rifabutin, karbamamazepin, nafcilin, dicloxacilin, griseofulvin, cholestyramin, chlordiazepoxid*

*Údaje od různých autorů se liší [43, 44, 108, 109, 112].

** Interakce je závažná v období nasycování amidaronem, v období udržovací léčby je pak inhibice biodegradace warfarinu již stabilní a je tedy možno dosáhnout stabilní úroveň antikoagulační léčby [112].

Tab. č. 8 Ostatní lékové interakce kumarinových antikoagulancií

1. Účinek zvyšují:
ostatní tetracyklíny*, chloramfenikol, nidrazid, chinolony*, cefotetan, cefamandol, latamoxef, cefoperazon, vysoké dávky PNC, piroxikam, allopurinol, benzbromaron, anabolika, danazol, cimetidin**, omeprazol**, phenytoin**, tamoxifen, statiny, fibráty, 5-fluorouracil, thyroxin, benzodiazepiny+, hormon. kontraceptiva+

2. Účinek snižují:
glutethimid, metformin, diuretika, colestipol, phenytoin***
rioprostil, vitamín E, antacida*, sucralfat*, metylxantiny+
benzodiazepiny+, glukokortikoidy+, hormon. Kontraceptiva+

* Údaje od různých autorů se liší [43, 44, 110, 111, 112].

** Interakce s warfarinem nevýznamná, s acenocoumarolem snad významná.

*** Bifazický účinek - nejdříve zvyšuje účinek, potom snižuje[43, 112].

+ Ojedinelé údaje, účinek pravděpodobně vzácný.

Tab. č. 9 Nefarmakologické faktory, ovlivňující účinnost antikoagulační léčby

1. Účinek zvyšuje:
horečka, sepe, průjem, alkoholový exces*, malnutrice, hypoalbuminémie, jaterní insuficience pokročilé maligní onemocnění, thyreotoxikóza

2. Účinek snižuje:
příjem potravy s vysokým obsahem vitamínu K hypothyreóza, pravidelné pití většího množství alkoholu*

* Údaje od různých autorů se liší [44, 47].

Tab. č. 10 Ostatní lékové interakce kumarinových antikoagulantů

1. analgetická léčba:
Možno podat: metamizol (Novalgin), paracetamol (max. 2x500 mg), kodein, tramadol, opiáty

2. nesteroidní antirevmatika:
Raději nepodávat, v případě nutnosti volit ibuprofen nebo diclofenac, v pokud možno co nejnižší dávce. Současně podávat omeprazol 20 mg/den, případně famotidin 80 mg/den. Nepodávat piroxikam, fenylbutazon. Nepodávat i.m. injekce - hrozí velké hematomy. Podání v čípku není o mnoho bezpečnější, než podání perorální.

3. antipyretika:
Možno podat metamizol, paracetamol, max. 2x500 mg denně. (možnost potenciace antikoagulačního účinku samotnou horečkou!)

4. antibiotika:
Nejvhodnější je azitromycin (Sumamed), dále jsou možná penicilinová ATB, p.o. cefalosporiny (Duracef). **Nepodávat Biseptol, jiné makrolidy než azitromycin, doxycyklin ani jiné tetracykliny!**

5. kolpitida, trichomoníáza nebo anaerobní infekce:
Nepodávat metronidazol (ani vaginálně), možno podat ornidazol - (Avrazor) za sledování INR 2x týdně.

6. hypolipidemika:
Kontrolovat INR 2x týdně při jakékoli změně léčby

7. antiarytmika :
Nasazování amiodaronu: snížit dávku warfarinu na 50-70%, kontroly INR 3x týdně
Zvýšení dávky amiodaronu: kontroly INR 2-3x týdně
Snížení dávky amiodaronu: kontroly INR 1-2x týdně
Nasazení propafenonu a Sotalexu: kontroly INR 2x týdně
Změna dávky propafenonu a Sotalexu: kontroly INR 1x týdně

Pacienta léčeného antikoagulancii je nutno ke každé operaci připravit [113]. Drobný výkon např. extrakci zubu nebo malou kožní excizi je možno provést při hodnotě INR kolem 2,0 (lépe těsně pod touto hodnotou), které dosáhneme buď snížením dávky warfarinu 3-5 dní před výkonem nebo vysazením léku na 1-2 dny. Jednoduchou extrakci zubu je možno provést i bez snížení dávky warfarinu při INR v terapeutickém rozmezí, po extrakci je doporučován výplach úst roztokem kyseliny tranexamové.

Větší chirurgický výkon je možno bez zvýšeného rizika krvácení provést při hodnotě INR nižší než 1,5, které dosáhneme zpravidla vysazením warfarinu po dobu 3-6 dní (podle výchozí hodnoty). Takovýto pokles je již provázen zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací a vyžaduje specifický přístup, který se liší podle typu výkonu (akutní nebo plánovaný) a podle indikace antikoagulační léčby. Příprava na urgentní chirurgický výkon je uvedena v kapitole o předávkování antikoagulancia. Postup po takovémto výkonu je shodný s postupem u plánované operace, který je rozebrán v následujícím textu.

1. Pacient <1 měsíc po žilní tromboze nebo plicní embolii.

Elektivní výkon by měl být pokud možno odložen. Pokud nelze operaci odložit, je nutno warfarin vysadit, denně kontrolovat INR, při poklesu pod 2,0 zavést filtr do v. cava inferior a zahájit kontinuální intravenózní léčbu heparinem (za kontroly APTT) nebo plnou antikoagulační léčbu nízkomolekulárním heparinem. Nadále kontrolujeme denně INR a při poklesu pod 1,5 přikročíme k výkonu. Intravenózní heparin vysazujeme 6 hodin před výkonem, poslední plnou dávku nízkomolekulárního heparinu podáme 12 hodin před výkonem (u výkonu s vysokým rizikem krvácení 24 hod. před operací). Po výkonu aplikujeme profylaktickou dávku nízkomolekulárního heparinu, 12 hodin po operaci zahájíme opět plnou antikoagulační léčbu heparinem (bez úvodního bolusu) nebo nízkomolekulárním heparinem. Pokud je přítomno krvácení v místě operace nebo z chirurgického hlediska krvácení hrozí, zahájení plné antikoagulační léčby odkládáme a pokračujeme v podávání nízkomolekulárního heparinu v dávce, používané v profylaxi

u pacientů s vysokým rizikem trombózy. Současně se zahájením léčby heparinem začínáme léčbu warfarinem, jak uvedeno v kapitole Zahájení antikoagulační léčby, případně zahájíme podávání původní dávky warfarinu.

2. Pacient 1-3 měsíce po žilní trombóze nebo plicní embolii.

Operaci zcela nenaléhavou (např. plánovanou implantaci kloubní endoprotézy nebo kosmetickou operaci) odložíme na dobu po uplynutí 3 měsíců od tromboembolické příhody.

U pacientů se zvýšeným rizikem rekurence příhody (recidivující trombózy, přetrvávající příčina, paraneoplastická trombóza, jiné akutní onemocnění, imobilizace, apod.) postupujeme stejně, jako v období do 1 měsíce po příhodě. U pacientů bez zvýšeného rizika rekurence se liší předoperační postup - nezavádíme filtr do dolní duté žíly, nepodáváme intravenózní heparin, ale dávku nízkomolekulárního heparinu používanou v profylaxi trombózy u vysoce rizikových pacientů. Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy po operaci však v pooperačním období postupujeme stejně jako u pacientů v období

do 1 měsíce po tromboembolické příhodě.

3. Pacient >3 měsíce po žilní trombóze či plicní embolii.

4 až 6 dní před plánovaným výkonem vysadíme warfarin (pelentan 3 dny před výkonem), den před operací zkontrolujeme INR a je-li nižší než 1,5, zahájíme podávání profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu. V této profylaxi pokračujeme i v pooperačním období a pacienta převedeme zpět na warfarin. Po dosažení léčebného rozmezí INR vysadíme heparin.

4. Pacient <1 měsíc po tepenné embolii.

Elektivní výkon by měl být pokud možno odložen. Pokud nelze operaci odložit, je nutno warfarin vysadit, denně kontrolovat INR, při poklesu pod 2,0 zahájit kontinuální intravenózní léčbu heparinem (za kontroly APTT) nebo plnou antikoagulační léčbu nízkomolekulárním heparinem. Nadále kontrolujeme denně INR a při poklesu pod 1,5 přikročíme k výkonu. Intravenózní heparin vysazujeme 6 hodin před výkonem, poslední plnou dávku nízkomolekulárního heparinu

podáme 24 hodin před výkonem.

Pooperační postup se liší podle rizika pooperačního krvácení. U pacientů s vyšším rizikem krvácení podáváme nízkomolekulární heparin v dávce užívané profylakticky u pacientů s vysokým rizikem trombózy, u pacientů s nízkým rizikem pooperačního krvácení podáváme plnou antikoagulační dávku heparinu nebo nízkomolekulárního heparinu. V obou případech současně zahájíme převedení na warfarin.

5. Pacient s indikací antikoagulační léčby z důvodu rizika tepenného tromboembolismu, který v minulém měsíci neprodělal tromboembolickou příhodou.

Tato skupina je tvořena jednak pacienty s chlopenní náhradou, jednak pacienty s nereumatickou fibrilací síní, s mitrální vadou a s anamnézou arteriálního tromboembolismu jiné etiologie. V předoperačním období podáváme nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce (určené pro vysoké riziko trombózy) jen pacientům s umělou chlopní, v pooperačním období podáváme tuto léčbu všem pacientům z této skupiny a současně zahájíme léčbu warfarinem.

Během těhotenství pozvolna narůstá potenciál k zajištění účinné hemostázy při porodu. Zvyšuje se koncentrace hemokoagulačních faktorů, zejména faktoru VII, faktoru VIII a fibrinogenu [26, 114, 116, 117]. Placentou produkováný PAI-II snižuje fibrinolytickou kapacitu plazmy [26]. Z toho vyplývá zvýšené riziko trombózy v těhotenství a těsně po porodu, zejména u nositelek genů pro vrozené trombofílie [115, 116, 117], dalšími rizikovými faktory jsou věk nad 35 let, multigravidita, imobilizace, obezita, porod císařským řezem, suprese laktace estrogeny a pozitivní anamnéza tromboembolické příhody [122]. V kontrastu ke snižování mateřské úmrtnosti z jiných příčin, výskyt tromboembolických komplikací v poslední době stagnuje. Je tedy nanejvýš důležité správně vytipovat ženy se zvýšeným rizikem trombózy v těhotenství a zajistit pro ně účinnou profylaxi. Podle většiny současných názorů není indikován u všech těhotných screening vrozených trombofilií, tento screening bychom měli provést u všech gravidních s tromboembolickou příhodou v osobní nebo rodinné anamnéze a u žen s anamnézou preeklampsie

či potratu ve 2. trimestru [123]. Souhrnné informace lze najít v několika literárních pramenech [26, 115, 117, 122, 123].

Warfarin, stejně jako pelentan a další kumarinová antikoagulantia, přechází přes placentární bariéru. Jejich podávání během 6.-12. týdnu těhotenství je spojeno s rizikem "kumarinové embryopatie", která se projevuje především poruchami vývoje kostry. Pokud jsou tyto léky podávány po 36. týdnu gravidity, dochází k významnému nebezpečí retroplacentárního krvácení a nitrolebního krvácení u dítěte během porodu. Období mezi 12. a 36. týdnem bylo považováno za relativně bezpečné, nicméně sonografické studie z posledních let prokázaly zvýšený výskyt drobných nitrolebních krvácení u plodů s následným rizikem poruch vývoje centrálního nervového systému. O tom, že tento efekt je závislý na intenzitě antikoagulační léčby, svědčí podstatně vyšší výskyt těchto komplikací v USA než ve Velké Británii (v USA a Kanadě byl používán tromboplastin s nižším ISI a před zavedením INR byli tedy pacienti léčení podstatně intenzivněji). Podle současných názorů se kumarinovým preparátům snažíme během těhotenství vyhnout

s níže uvedenou výjimkou pacientek s umělými chlopněmi.

Warfarin a acenokumarol nepřecházejí do mateřského mléka, jejich podávání tedy nepředstavuje kontraindikaci kojení. Naproti tomu pelentan a phenprocoumon do mléka přecházejí a jejich podávání je u kojících matek kontraindikováno.

Heparin a jeho nízkomolekulární formy přes placentární bariéru nepřecházejí a jejich aplikace v těhotenství je z hlediska plodu bezpečná. Několikaměsíční podávání heparinu v těhotenství je však spojeno s nutností aplikace injekcí a může vést k osteopenii. Tyto nepříjemnosti jsou značně redukovány při použití nízkomolekulárních heparinů, nicméně, dosavadní zkušenosti s jejich podáváním v těhotenství jsou chudší než zkušenosti s nefrakcionovaným heparinem. Přístup k antitrombotické léčbě těhotných je na jednotlivých pracovištích rozdílný, není dostatek údajů z větších prospektivních studií a dále uvedená doporučení tudíž mají jen rámcový charakter. Postup se bude lišit u různých skupin těhotných.

1. Ženy s žilním tromboembolismem během těhotenství.

Trombózu léčíme plnou dávkou nefrakcionovaného nebo preferenčně nízkomolekulárního heparinu až do vymizení příznaků, potom přecházíme na dávku profylaktickou, kterou podáváme po celé těhotenství a během porodu. V 1. týdnu po porodu přecházíme na warfarin, který podáváme nejméně do konce šestinedělí.

2. Ženy s umělou chlopní.

V literatuře je možno najít dva přístupy, z nichž každý má své výhody a nevýhody (viz. 2A, 2B). Při volbě postupu u konkrétní pacientky bychom měli vzít v úvahu riziko trombózy (typ a pozice chlopně, již prodělaná tromboembolická příhoda, fibrilace síní a rozměry levé síně) a po diskusi s pacientkou její preference.

2A. Následující postup je poněkud rizikovější z hlediska možného poškození plodu, je však vyzkoušený a relativně bezpečný z hlediska matky. Po zjištění gravidity (do 6. týdne!) převádíme pacientku na plnou antikoagulační dávku nízkomolekulárního nebo nefrakcionovaného heparinu, po 12. týdnu přecházíme zpět na warfarin, kontrolujeme INR v kratších

časových intervalech. Ve 36. týdnu přecházíme opět na nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin v plné antikoagulační dávce. Před plánovaným porodem pacientku převádíme na profylaktickou dávku nízkomolekulárního heparinu a po porodu zahájíme opět léčbu warfarinem.

2B. Postup je relativně nezávadný z hlediska plodu, jeho bezpečnost z hlediska matky však není dosud vyzkoušena na dostatečně velkém souboru pacientek. Po zjištění těhotenství převádíme pacientku na plnou antikoagulační léčbu nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem, před plánovaným porodem snižujeme dávku na profylaktickou, v 1. týdnu po porodu převádíme pacientku zpět na warfarin.

3. a) Ženy s anamnézou jedné tromboembolické příhody, která v minulosti proběhla bez souvislosti s těhotenstvím nebo hormonální antikoncepcí, byla přítomna zjevná vyvolávající příčina, která již odezněla. Není přítomna vrozená trombofilie ani žádný jiný disponující moment vzniku trombózy,

b) dosud asymptomatické nosičky heterozygotní mutace f.VLeiden nebo mutace protrombinu 20210A.

Ženy budeme během těhotenství intenzivněji sledovat, během porodu a týden po něm budeme podávat profylaxi (nízkomolekulární heparin v nižší profylaktické dávce nebo heparin s.c. 5000 jednotek každých 8 hod.). V případě přídatných rizik individuálně zvážíme léčbu nízkomolekulárním heparinem v profylaktické dávce již v posledním trimestru.

4. a) Ženy s anamnézou jedné idiopatické tromboembolické příhody bez vrozené trombofilie,

b) dosud asymptomatické nosičky heterozygotní mutace antitrombinu, proteinu C, proteinu S, homozygotní mutace f.VLeiden nebo protrombinu 20210A.

Ženy budeme během těhotenství intenzivněji sledovat, od 3. trimestru budeme podávat nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce obdobné jako u velkých kostních operací. V případě anamnézy tromboembolické příhody prodělané v souvislosti s graviditou nebo hormonální antikoncepcí nebo při dalších přídatných rizikových faktorech individuálně zvážíme dřívější zahájení léčby. Někteří autoři doporučují dřívější zahájení léčby u asymptomatických nosiček defektu antitrombinu a podávání

koncentrátu antitrombinu během porodu.

5. a) Ženy s prokázaným trombofilním stavem a pozitivní anamnézou tromboembolické příhody,

b) ženy s anamnézou

2 a více tromboembolických příhod,

c) ženy s anamnézou jedné život ohrožující tromboembolické příhody.

Ženy během gravidity intenzívně sledujeme, ve 3. trimestru podáváme nízkomolekulární heparin v dávce poloviční než je dávka léčebná.

Po porodu přecházíme na warfarin, který podáváme ještě 8 týdnů. Individuálně zvažujeme dřívější zahájení podávání nízkomolekulárního heparinu, zejména v případě kombinovaného genetického defektu, jiných přídatných rizik nebo opakovaných idiopatických tromboembolických příhod. Při defektu antitrombinu podáváme nízkomolekulární heparin již od 1. trimestru a během porodu substituujeme koncentrát antitrombinu.

Při plánování antikoagulační léčby v dětském věku je nutno přihlédnout k některým odlišnostem od fyziologie krevního srážení dospělých osob [118]. V okamžiku narození dosahují hladiny vitamín K dependentních faktorů u zralého novorozence asi 50% hodnot dospělého člověka, u předčasně narozeného dítěte jsou tyto hodnoty ještě nižší. Během prvních 6 měsíců dosáhnou postupně hladiny většiny faktorů hodnoty kolem 80%, jen vzestup aktivity proteinu C je pozvolnější. Ve věku od 6 měsíců do 10 let přetrvává plató fáze s průměrnou aktivitou vitamín K dependentních faktorů kolem 80% a lehkou diskrepancí mezi aktivitou protrombinu blížící se 100% a aktivitou proteinu C kolem 60%. V období mezi 10. a 18. rokem potom dochází k dalšímu vzestupu aktivity faktorů, které již dosáhnou hodnoty dospělého jedince. Bylo zjištěno, že z dosud neznámých důvodů je stejná intenzita antikoagulační léčby (vyjádřená stejným INR) u dětí provázena silnějším potlačením generace trombinu než u dospělých. Nicméně, nebylo v žádné studii prokázáno, že by u dětí stačila nižší intenzita antikoagulační léčby efektivně snižovat riziko trombózy.

Většina doporučení týkajících se

indikací, cílového rozmezí INR a délky léčby u dětí je extrapolována z výsledků studií s dospělými pacienty, protože dětských pacientů s indikací antikoagulační léčby je relativně málo. Zhruba polovina dětských pacientů je léčena z indikace umělé chlopně, doporučené INR je 2,5-3,5, u většiny ostatních je cílové INR 2,0-3,0. V tabulce č. 11 jsou uvedeny doporučené dávky pro úvod a udržovací léčbu warfarinem u dětí.

Tab. č. 11 Zahájení antikoagulační léčby u dětí

| Den | INR | Dávka (mg/kg) |
|-------|--|---|
| 1. | - | 0,2 |
| 2.-4. | 1,0-1,3 1,4-3,0 3,0-3,5 nad 3,5 | 0,2 0,1 0,05 0 Dále kontroly INR 1x denně, při poklesu pod 3,5 znovu nasadit 50% pův. dávky |

Děti živěné výhradně mateřským mlékem, mívají nedostatek vitamínu K a je nutno počítat s vyšší účinností kumarinových antikoagulancií. Naproti tomu děti s umělou výživou bývají saturovány vitamínem K více a je u nich možno někdy pozorovat rezistenci vůči warfarinu. U malých dětí je zásoba vitamínu K

v organismu menší, dochází snadněji k jejímu vyčerpání a následně předávkování kumariny např. při sníženém příjmu potravy, při antibiotické léčbě nebo při průjmových onemocněních. Tyto stavy tedy vyžadují ještě častější monitorování INR než je tomu u dospělých. Vzhledem k traumatizaci dětských pacientů odběry venózní krve a k horší

dostupnosti žilního řečiště uplatní se zde perspektivně přenosné monitory INR používající malé množství plné kapilární krve. V několika studiích byla prokázána dobrá korelace takto získaných hodnot INR [119] a dobrá kontrola antikoagulační léčby prostřednictvím těchto monitorů u motivovaných dospělých pacientů resp. rodičů léčených dětí [120].

Mnozí lékaři považují vysoký věk pacienta sám o sobě za kontraindikaci antikoagulační léčby. Tento postoj vyplývá ze skutečnosti, že riziko krvácivých komplikací je u těchto pacientů vyšší než u mladší populace. Částečně ovšem byly tyto negativní zkušenosti učiněny za okolností, které jsou dnes již historií. V USA byla v důsledku používání tromboplastinu s vysokým ISI velká část pacientů léčena mnohem intenzivněji než dnes, u nás byl používán téměř výhradně pelentan jehož účinek je značně kolísavý a nese tedy s sebou vyšší riziko předávkování. Po zavedení kontroly antikoagulační léčby prostřednictvím INR, snížení cílového INR u pacientů s umělými chlopněmi a po zavedení warfarinu poklesla u nás frekvence krvácivých komplikací, což se týká i starých pacientů. Přetrvává však řada okolností, které činí i nadále

antikoagulační léčbu ve vysokém věku rizikovější - polymorbidita a polypragmázie, častější interkurentní onemocnění, nižší compliance, vyšší sklon k pádům, vyšší cévní fragilita a vyšší senzitivita vůči kumarinům daná snad vyšší afinitou receptorů, snad nižším příjmem vitamínu K potravou. Zvýšené riziko krvácení tedy trvá, na druhé straně je u starých lidí podstatně vyšší riziko trombotických komplikací, takže celková efektivita antitrombotické profylaxe je vyšší než u mladších. Antikoagulační léčba u starších lidí je tedy opodstatněná, pokud budeme indikace a kontraindikace vážit skutečně individuálně. Je nutné soustředit se více na spolupráci s rodinou a na trvalou edukaci pacienta i jeho blízkých, častěji hodnotit klinický stav a případně přehodnocovat cílové rozmezí INR a indikaci další léčby.

Literatura

1. Cieslar,P.: Krvácivé stavy. In: Kordač,V.: Vnitřní lékařství. Avicenum, Praha 1988.
2. D.A.Lane, P.M.Mannucci, K.A.Bauer, et al.: Inherited thrombophilia: Part 1 Thrombosis and haemostasis 76, 1996, No 5, p. 651-662.
3. Salzman,E.W.: Low-molecular weight heparin. Is small beautiful? New Engl.J.Med. 315, 1986, No 15, p. 957-959.
4. Egeberg,O.: Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. Thrombosis and Diathesis Haemorrhagica 13, 1965, p. 516-530.
5. Olds,R.J., Lane,D.A., Thein,S.L.: The molecular genetics of antithrombin deficiency. Brit.J.of Haematol. 87, 1994, No 2, p. 221-226.
6. J. Malý, M. Pecka, V Pidrman, et al.: Antitrombin III u některých stavů ve vnitřním lékařství. Vnitřní lékařství, 43,1997, č.10, s. 645-648.
7. Esmon, N.L.: Thrombomodulin. Seminars in Thrombosis and Haemostasis 13, 1987, p. 454-463.
8. Dahlbäck, B., Hildebrand, B.: Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. Proc. natl. Acad. Sci USA, 91, 1994, s. 1396-1400.
9. Öhlin, A.K., Marljar, R.A.: The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45 year old man presenting with thromboembolic disease. Blood 85, 1995, p. 330-336.
10. K. Mizuno, A. Miyamoto, K-Satomura, et al.: Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. Lancet, 337, 1991, p. 809-812.
11. Fibrinolytic Therapy Trialists*(FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet,343, 1994, No. 8893 p. 311-322.
12. Malý,J., Pecka,M., Pidrman,V, et al.: Poznámky k diagnostice a léčbě diseminované intravaskulární koagulace. Čas. lék. čes. 133, 1994, č. 23, s. 719-722.
13. E.J. Weiss, P.F. Bray, M. Tayback, et al.: A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. New Engl. J. Med. 334, 1996, No 17, p. 1090-1094.
14. H. R. Gralnick, M. Vail, L. P. McKeown, et al.: Activated platelets in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Brit. J. of Haematology, 91, 1995, No 3, p. 697-702.
15. Jürgen van de Loo: Circulating factors of the haemostatic systems as indicators of increased or reduced coronary risk. Brit. J. of Haematol. 91, 1995, No 4, p. 777-782.
16. B. Dahlbäck: Resistance to activated protein C caused by the R506Q mutation in the gene for factor V is a common risk factor for venous thrombosis. Journal of Internal Medicine 1997: 242 (Suppl. 740):1-8.
17. M. Makris, F.R. Rosendal, F.E. Preston: Familial thrombophilia: genetic risk factors and management. Journal of Internal Medicine 1997: 242 (Suppl. 740): 9-15.
18. Valerio De Stefano, Guido Finazzi, Pier Mannuccio Mannucci: Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management. Blood, 87, No 9,1996: pp 3531-3544.
19. M. Penka: Aktivace krevního srážení u onkologicky nemocných. Vnitřní lékařství, 43, 1997, č. 5, s. 337-339.
20. Hirsh,J., Dalen,J.E., Deykin,D., Poller,L.: Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest, 102, 1992, suppl. No 4, s. 337-351
21. Stein,P.D., Hull,R.D., Raskob,G.: Risk for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Ann. of intern. med. 121, 1994, č. 5 s. 313-317.
22. P. Galajda, E. Martinka, D. Baláž, J. Staško, J. Kerný, et al.: Inhibitor aktivátora plazminogénu (PAI-1) a markery dysfunkce endotelu u chorých s diabetes mellitus. Vnitřní lékařství, 43,1997, č. 11, s. 744-747.
23. P. Galajda, L. Šutarík, L. Vladár, J. Staško, et al.: Inhibitor plazminogénového aktivátora (PAI-1) a diabetes mellitus. I. Regulácia hladín PAI-1. Vnitřní lékařství, 43,1997, č.12, s. 804-808.
24. Opatrný,K.jr., Čepelák,V., Opatrný,K., et al.: Porucha fibrinolytické kapacity u nemocných s chronickým selháním ledvin. Čas lék. čes.127, 1988, č. 15 s. 461-463.
25. Kvasnička,J., Richter,J., Brzák,P., Bártová,V.: Sledování fibrinolýzy u hemodialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin. Čas lék. čes. 127, 1988, č. 29, s. 912-915.
26. Letsky, E.A.: Oral anticoagulants in pregnancy. In: L.Poller, J.Hirsh: Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.
27. Sadowski, J.A., Booth, S.L., Mann, K.G., et al.: Structure and mechanism of activation of Vitamin K antagonists. In: L. Poller, J.Hirsh: Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.
28. Hemker, H.C., Jie, K.S.G.: Proteins induced by Vitamin K absence (PIVKAs): effect of coumarins on circulating clotting factors. In: L. Poller, J.Hirsh: Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.
29. S. L. Booth, J. M. Charnley, J. A. Sadowski, et al.: Dietary Vitamin K1 and Stability of Oral Anticoagulation: Proposal of a Diet with Constant Vitamin K1 Content. Thrombosis and Haemostasis,77, 1997, 3, p. 1504-9.
30. F. M. Pedersen, O. Hamberg. K. Hess & L. Ovesen: The effect of dietary Vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. Journal of Internal Medicine 1991: 229: 517-520
31. S.L. Booth, J. A. Sadowski, J. L. Weihrach, and G.Ferland: Vitamin K1 (Phylloquinone) Content of Foods: A Provisional Table. Journal of food composition and analysis, 6, 1993, p. 109 - 120.
32. Kessler,P.: Interakce kumarinových antikoagulantů s bylinnými odvary. Aktuální problémy trombózy a hemostázy, Hradec Králové, 23.9.-25.9.1993

33. Blickstein,D., Shaklai,M., Inbal,A.: Warfarin antagonism by avocado. *Lancet*,337, 1991, s. 914-915.
34. W.G.McGehee, T.A.Klotz, D.J.Epstein, S.I.Rappaport: Coumarin Necrosis Associated with Hereditary Protein C Deficiency. *Ann. of intern. med.*, 100, 1984, No1, pp 59-60.
35. M. Makris, G. Bardhan, F.E.Preston: Warfarin induced Skin Necrosis Associated with Activated Protein C Resistance. *Thrombosis and Haemostasis* 75(3)1996, p. 523-524.
36. E.H.M. Hartman, J.A.R.Coosemans, P. Tan.: Skin necrosis, a rare complication of coumarin therapy. *Acta chirurgiae plasticae* 34, 1992, č. 4, s. 224-230.
37. P. Pescatore, H. M. Horellou, J. Conard, et al.: Problems of Oral Anticoagulation in an Adult with Homozygous Protein C Deficiency and Late Onset of Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 69 (4) 311-315 (1993).
38. U. Genewein, A. Haerberli, P.W. Straub and J.H. Beer: Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence *Brit. J. of Haematology*, 92, 1996, No 2, p. 479-485.
39. Palareti,G., Legnani,C., Guazzaloca,G., et al.: Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants - a prospective study. *Thrombosis and haemostasis* 72, 1994, No2 p. 222-226.
40. Pattacini,C., Manotti,C., Pini,M., et al.: A comparative study of the quality of oral anticoagulant therapy (Warfarin versus Acenocoumarol). *Thrombosis and Haemostasis* 71, 1994, No. 2, p. 188-191.
41. F.J.M. van der Meer, F.R. Rodendaal, J.P. Vandenbroucke, E.Briet: Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch. Intern. med.* 153, 1993, p. 1557-1562.
42. F.J.M. van der Meer, F.R. Rosendaal, J.P.Vandenbroucke, E.Briet: Assessment of a Bleeding Risk Index in Two Cohorts of Patients Treated with Oral Anticoagulants. *Thrombosis and Haemostasis* 76 (1) 12-16 (1996).
43. N.A. Buckley, A.H. Dawson: Drug interactions with warfarin. *Med.J. of Australia* 157, 1992, p. 479-483.
44. Wells,PS., Holbrook,A.M., Crowther,N.R., Hirsh,J.: Interactions of warfarin with drugs and food. *Annals of intern. med.* 121, 1994, No. 9, p. 676-683.
45. P. Dulíček, L. Chrobák, K. Podzimek, J. Voglová: Smrtnelný krvácivý stav po požití rodenticidů. *Vnitřní lékařství*, 40, 1994, č. 1, s. 32-35.
46. W. S. Phillips, J. Smith, M. Greaves, et al.: An Evaluation and Improvement Program for Inpatient Anticoagulant Control. *Thrombosis and Haemostasis* 77 (2) 283-8 (1997).
47. Widimský,J., Chrobák,L., Píerovský,I., et al.: Současný stav a perspektivy perorální antikoagulační léčby. *Praktický lékař*, 67, 1987, č. 10, s. 390-393.
48. Poller,L., Thomson,J.M., Taberner, D.A., Clarke,D.K.: The correction of coagulometer effects on international normalised ratios: a multicentre evaluation. *Brit. J. of Haematol.* 86, 1994, č. 1 s. 112-117.
49. L. Poller, J. Hirsh: Laboratory monitoring of anticoagulants. In: L. Poller, J.Hirsh: *Oral anticoagulants*. Arnold, London, 1996.
50. Hirsh,J.: The optimum duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *New Engl.J.Med.* 332, 1995, No. 25, p. 1710-1711.
51. Mark N, Levine, Jack Hirsh, Michael Gent, et al.: Optimal Duration of Oral Anticoagulant Therapy: A Randomized Trial Comparing Four Weeks with Three Months of Warfarin in Patients with Proximal Deep Vein Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 74 (2) 606-611 (1995).
52. Schulman,S., Rhedin,A.S., Lindmarker,P., et al.: A Comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after first episode of venous thromboembolism. *New Engl.J.Med.* 332, 1995, No. 25, p. 1661-1665
53. Valerio De Stefano, Guido Finazzi, Pier Mannuccio Mannucci: *Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management*. Blood, Vol. 87, No 9 (May 7), 1996: pp 3531-3544.
54. Sabine Eichinger, Ingrid Pabinger, Andreas Stümpflen, et al.: The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with and without Factor V Leiden. *Thrombosis and Haemostasis*, 77 (4) 624-8 (1997).
55. Jack W. Kinch, Ravin Davidoff: Prevention of Embolic Events After Cardioversion of Atrial Fibrillation. Current and Evolving Strategies. *Arch Intern Med.* 155, 1995, p.1353-1360.
56. Spiro, T.E., Johnson, G.J., Christie, M.J. et al.: Efficacy and safety od Enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. *Ann. intern. Med.* 121, 1994, No. 2, p. 81-89.
57. Imperiale, T.F., Speroff, T.: Metaanalýza metod prevence žilní tromboembolie po totální endoprotéze kyčelního kloubu. *JAMA* CS 2, 1994, č. 11 s. 857-862.
58. David Bergqvist, Göran Benoni, Ola Björgell, et al.: Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *New Engl. J. Med.* 335, 1996, No 5, p. 696-700.
59. Russell D. Hull, Gary E. Raskob, Graham F. Pineo, et al.: Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin vs Warfarin for Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis After Hip or Knee Implantation. An Economic perspective. *Arch Intern Med.* 1997;157:298-303.
60. Ch.W. Francis, V.D. Pellegrini Jr., K.M. Leibert, et al.: Comparison of Two Warfarin Regimens in the Prevention of Venous Thrombosis following Total Knee Replacement. *Thrombosis and Haemostasis* 75 (5) 706-711 (1996).
61. Sixty plus reinfarction study research group: A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet*, 1980 II, 989-994.
62. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coro-nary Thrombosis (ASPECT) Research Group: Effect of long-arcation. *Lancet* 343, 1994, s. 499-503.
63. Levine,M., Hirsh,J., Gent,M., et al.: Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*, 343, 1994, s. 886-889.

64. J.H. Chesebro, P.C. Adams, V. Fuster: Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *JACC* 8, 1986, p. 41B-56B.
65. E.G. Butchart, P.A. Lewis, G.L. Grunkemeier, et al.: Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation. Experience with 1,004 Medtronic Hall valves. *Circulation* 78, 1988 (suppl.) I-66-I-77.
66. Cannegieter, S.C., Rosendaal, F.R., Wintzen, A.R., et al.: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *New Engl. J. med.* 333, 1995, č. 1 s. 11-17.
67. J.N. Saour, J.O. Sieck, L.A.R. Mamo, A.S. Gallus: Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N.Engl. J. med.* 1990, 322, 428-432.
68. Vittorio Pengo, Fabio Barbero, Alberto Banzato, et al.: A Comparison of a Moderate with Moderate-high Intensity Oral Anticoagulant Treatment in Patients with Mechanical Heart Valve Prostheses. *Thrombosis and Haemostasis* 77 (5) 839-844 (1997).
69. P. Potužník, J. Chlumský: Nové směry v antikoagulační léčbě. Optimalizace léčby pomocí počítače. *Vnitřní lékařství*, 43, 1997, č. 7 s. 445-449.
70. A.G.G. Turpie, M. Gent, A. Laupacis: A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *New Engl.J.med.* 1993, 329, p. 524-529.
71. S. Schulman, S. Granqvist, M. Holmström, et al.: The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *New Engl. J. Med.* 336, 1997, No 6, p. 393-398.
72. J. Hirsh: Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Arch. Intern. med.* 157, 1997, p. 2174-2177.
73. P. Kessler: Recidivující paraneoplastická trombóza ambulanti léčba nízkomolekulárním heparinem. *Prakt. lékař* 74, 1994, č. 10, s. 471-472.
74. V. De Stefano, S. Mastrangelo, K. Pacioni, et al.: Thrombotic Risk during Pregnancy and Puerperium in Women with APC-Resistance - Effective Subcutaneous Heparin. Prophylaxis in a Pregnant Patient. *Thrombosis and Haemostasis* 74(2), 793-794.
75. M.Dreyfus, J.F. Magny, F. Bridey, et al.: Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *New Engl. J. med.* 325, 1991, No 22, p. 1565-1568.
76. De Stefano, V., Mastrangelo, S., Schwarz, H.P., et al.: Replacement therapy with purified protein C concentrate during initiation of oral anticoagulation in severe protein C congenital deficiency. *Thromb. and Haemost.* 70, 1993, No 2 p. 247-249.
77. N. Peter Zauber, and Michael W. Stark: Successful Warfarin Anticoagulation Despite Protein C Deficiency and a History of Warfarin Necrosis. *Ann. of int. med.*, 104, 1986, No 5, pp. 659-660.
78. M. Samama, M.H. Horellou, et al.: Successful progressive anticoagulation in a severe protein C deficiency and previous skin necrosis at the initiation of oral anticoagulant treatment. *Thrombosis and Haemostasis* 51(1), 1984, pp. 132-133.
79. A.M.B. Minford, L.A. Parapia, C. Stainforth and D. Lee: Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. *Brit. J. of Haematology*, 93, 1996, No 1, p. 215-216.
80. Rubin, L.J.: Primary pulmonary hypertension. *New Engl. J. Med.* 336, 1997, No 2, p. 111-117.
81. S. J. Jubelirer: Primary Pulmonary Hypertension. Its Association With Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia. *Arch. Intern. Med.* 1991;151:1221-1223.
82. P. Petersen, G. Boysen, J. Godtfredsen, et al.: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet*, 1989 I, p. 175-179.
83. M.D. Ezekowitz, S.L. Bridges, K.E. James, et al.: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *New Engl. J. Med.* 327, 1992, No 20 p. 1406-1412.
84. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 343, 1994, No. 8899, p. 687-691.
85. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *New Engl. J. Med.* 333, 1995, No. 1, p. 5-10.
86. Jerry H. Gurwitz, Johanne Monette, Paula A. Rochon, et al.: Atrial Fibrillation and Stroke Prevention With Warfarin in the Long-term Care Setting. *Arch. Intern. Med.* 1997;157:978-984.
87. Gregory W. Albers: Atrial Fibrillation and Stroke. Three New Studies, Three Remaining Questions. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1443-1448.
88. Atrial Fibrillation Investigators: Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Analysis of Pooled Data From Five Randomized Controlled Trials. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1449-1457.
89. Lawrence K. Gottlieb, Susanne Salem-Schatz: Anticoagulation in Atrial Fibrillation. Does Efficacy in Clinical Trials Translate Into Effectiveness in Practice? *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1945-1953.
90. Douglas C. McCrory, David B. Matchar, Greg Samsa, et al.: Physician Attitudes About Anticoagulation for Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Elderly. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 277-281.
91. Jerry H. Gurwitz, Johanne Monette, Paula A. Rochon, et al.: Atrial Fibrillation and Stroke Prevention With Warfarin in the Long-term Care Setting. *Arch. Intern. Med.* 1997;157:978-984.
92. R.D. Hull, G.E. Raskob, D. Rosenbloom, et al.: Treatment of Proximal Vein Thrombosis With Subcutaneous Low-Molecular-89-294.
93. Koopman, M.M.W., Prandoni, P., Piovella, F., et al.: Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N. Engl. J. Med.* 1996;334: No 11, p. 682-687.

Literatura

94. Siragusa S., Cosmi B., Piovella F., Hirsh J., Ginsberg J.S.: Low-molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am.J.Med.*100, 1996, p. 269-277.
95. L. Harrison, M. Johnston, M.P. Massicotte, et al.: Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin Therapy. *Ann. of intern. med.*126, 1997, No 2, p. 133-136.
96. Paul A. Kyrle, Johannes Brockmeier, Ansgar Weltermann, et al.: Inhibition rather than eEnhancement of hemostatic system activation during initiation of oral anticoagulant treatment. *Thrombosis and Haemostasis* 77 (4) 685-689 (1997).
97. S. D. Fihn, C.-M. Callahan, D. C. Martin, et al.: The Risk for and Severity of Bleeding Complications in Elderly Patients Treated with Warfarin. *Ann. Intern. Med.* 124,1996: No 11, p. 970-979.
98. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Bleeding During Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:409-416.
99. J. Hirsh, L. Poller: Practical dosing considerations with warfarin and optimal therapeutic range. In: L. Poller, J.Hirsh: Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.
100. S. Kumar, J.R. Haigh, L.E. Rhodes, et al.: Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis* 62(2)729-732 (1989).
101. Richard H. White, Tara McKittrick, John Tahahuwn, et al.: Management and Prognosis of Life-threatening Bleeding During Warfarin Therapy. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:1197-1201.
102. R.I.Shorr, W.A.Ray, J.R. Daugherty, et al.: Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for haemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch. intern. med.* 153, 1993, p. 1665-1670.
103. J. Oldenburg, E.-M. Quenzel, U. Harbrecht, et al.: Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. *British Journal of Haematology*,1997, 98, 240-244.
104. Talley,F.C., Bray,V.J., Hasbargen,J.A.: The significance of hematuria in the anticoagulated patient. *Arch. Intern.Med.* 154, 1994, s. 649-652.
105. H.G.M. Shetty, G. Backhouse, D.P.Bentley, and P.A.Routele: Effective reversal of warfarin - induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thrombosis and haemostasis* 67(1) 13-15 (1992).
106. Mike Makris, Mike Greaves, Wendy S. Phillips, et al.: Emergency Oral Anticoagulant Reversal: The Relative Efficacy of Infusions of Fresh Frozen Plasma and Clotting Factor Concentrate on Correction of the Coagulopathy. *Thrombosis and Haemostasis*, 77 (3) 477-480 (1997).
107. Holland,P.V.: Viral infections and the blood supply. *New Engl. J. med.* 334, 1996, No 26, p. 1734-1735.
108. Y. Caraco, A. Rubinow: Enhanced anticoagulant effect of coumarin derivatives induced by doxycyclin coadministration. *Ann. Pharmacother.* 1992, (9): 1084-1086.
109. M.L.Rocci, P.H.Vlasses, L.M.Dislerath, et al.: Norfloxacin does not alter warfarin's disposition or anticoagulant effect. *J. Clin. Pharmacol.* 1990, aug,30(8), 728-732.
110. E.M. Vreeburg, G.M. de Vlaam-Schluter, P.H. Trienekens, et al.: Lack of effect of omeprazole in oral acenocoumarol anticoagulant therapy. *Scand. J. Gastroenterol* 1997, 32(10): 994-994.
111. N.J. de Hoon, H.H. Thijssen, A.J. Beysens, L.M. van Bortel: No effect of short-term omeprazole intake on acenocoumarol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1997, 44(4): 399-401.
112. S. Harder, P. Thurmman: Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin. Pharmacokinet.* 1996, 30(6):416-444.
113. Clive Kearon, Jack Hirsh: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *New Engl. J. Med.* 336, 1997, No 21, p. 1506-1511.
114. F. Mathonnet, P. de Mazancourt, B. Bastenaire, et al.: Activated protein C sensitivity ratio in pregnant women at delivery. *Brit. J. of Haematology*, 92, 1996, No 1, p. 244-246.
115. P.W. Friederich, B.J. Sanson, P. Simioni, et al.: Frequency of Pregnancy-Related Venous Thromboembolism in Anticoagulant Factor-Deficient Women: Implications for Prophylaxis. *Ann. of intern. med.*125, 1996, No 12, p. 955-960.
116. R.V.Lee: Thromboembolic disease and pregnancy: Are all women Equal? *Ann. of intern. med.*125, 1996, No 12, p. 1001-1002.
117. Toglia,M.R., Weg.J.: Venous Thromboembolism during pregnancy. *New Engl. J. med.* 335, 1996, No 2, p. 108-114.
118. M.P.Massicotte, L.A. Brooker, V. Marzinotto, M. Andrew: Oral anticoagulation therapy in children. In: L. Poller, J.Hirsh: Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.
119. Scott S. Kaatz, Richard H. White, James Hill, et al.: Accuracy of Laboratory and Portable Monitor International Normalized Ratio Determinations. Comparison With a Criterion Standard. *Arch. Intern. Med.* 1995;.155:.1861-1867.
120. Armando Tripodi, Arnaldo A. Arbini, Veena Chantarangkul, et al.: Are Capillary Whole Blood Coagulation Monitors Suitable for the Control of Oral Anticoagulant Treatment by the International Normalized Ratio? *Thrombosis and Haemostasis* 70 (6) 921-924 (1993).
121. Valerio De Stefano, Ida Martinelli, Pier Mannucio Mannucci: The rist of recurrent deep venous thrombosis among N. *Engl. J. Med.* 1999, 341:801-806.
122. P. Dulíček, J. Malý, L. Pešavová: Profylaxe tromboembolické nemoci v graviditě u žen s kongenitálním trombofilním stavem. VII. slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze, Martin, 24.5.-26.5.2000.
123. Ian A. Greer: The Challenge of Thrombophilia in Maternal-Fetal Medicine. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, No. 6.

Název: Léčba orálními antikoagulancii

Autor: MUDr. Petr Kessler

Odborná recenze: MUDr. František Kulič

Vydavatel: Orion - yhtymä Oyj, Orion Pharma, Kykalova 1, 146 20 Praha 4

tel.: 02 / 2213 5903, fax: 02 / 2213 5910, E-mail: orion@orionpharma.cz

Grafická úprava, tisk: Design servis, Praha

Vydání: 2.

Náklad: 9000 ks

Počet stran: 64

Místo a rok vydání: Praha, 2000

ISBN: 80-238-6017-8

Všechna práva vyhrazena. Žádnou část publikace není dovoleno použít nebo jakýmkoliv způsobem reprodukovat bez souhlasu vydavatele.

© Orion - yhtymä Oyj, Orion Pharma, 2000