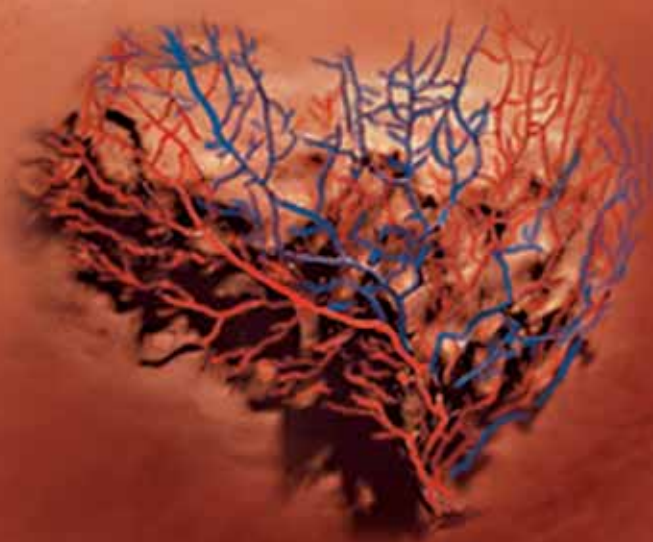


Kardiologická revue

Oficiální partner Sdružení ambulantních kardiologů



Principy antitrombotické léčby

M. Penka, J. Gumulec

4/2004 - Reprint

ORION
PHARMA

Adresa vydavatele:
Medica Publishing and Consulting s.r.o.,
Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno
tel.: +420 533 337 311, fax: +420 533 337 312
e-mail: medica@medic.cz

ISSN 1212-4540, MK ČR E 8175

MEDICA
PUBLISHING &
CONSULTING

Principy antitrombotické léčby

M. Penka, J. Gumulec



prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc. se narodil 1952 v Brně. V roce 1976 promoval na lékařské fakultě Univerzity J. E. Purkyně v Brně. V r. 1980 složil atestaci z vnitřního lékařství I. stupně, v r. 1983 atestaci z hematologie a krevní transfuze. Roku 1990 obhájil kandidátskou dizertační práci, habilitoval se 1993. Ve stejném roce získal licenci spciale en cancérologie (ULB Brusel). Roku 1995 složil atestaci z onkologie a roku 1998 byl jmenován profesorem. Orientuje se na klinickou a laboratorní hematologii, poruchy krevního srážení,

trombofilní stavy, antitrombotickou léčbu a prevenci poruch krevního srážení. Je členem České internistické společnosti, výboru České hematologické společnosti, Onkologické společnosti, Společnosti transfuzního lékařství, Evropské hematologické asociace (EHA), Mnohonárodní asociace podpůrné péče v onkologii (MASCC) a Podunajské ligy proti trombóze a krvácivé diatéze. Je autorem nebo spoluautorem asi 150 publikací a 8 monografií. V současnosti pracuje na Interní hematoonkologické klinice FN LF MU v Brně a je přednostou OKH FN Brno.

Klíčová slova

trombóza – embolie – koagulace – heparin – warfarin – ASA

Souhrn

Trombóza a embolie, resp. tromboembolická nemoc je jako součást vaskulárního poškození významný medicínský problém. V jeho řešení představuje antikoagulační léčba jeden z nejvýznamnějších prostředků. Kontroly účinku léčby s případnými úpravami dávky léku na jedné straně a bezpečnost léčby na straně druhé jsou asi nejvýznamnějším problémem. V současné době se ukazuje, že léčba, která dosahuje nižších hodnot terapeutického rozmezí, je dostatečně účinná a přitom významně bezpečnější, než když dosahuje hodnot vyšších. Jsou také vyjasněny nezbytně dlouhé intervaly sledování léčby a doba jejího celkového podávání. Jsou rovněž známy stavy a okolnosti, které vyžadují dlouhodobé nebo celoživotní zajištění; stále lépe známe i důvody a příčiny nedostatečnosti a selhávání léčby.

Keywords

thrombosis – embolism – coagulation – heparin – warfarin – ASA

Summary

Principles of antithrombotic treatment. Thrombosis and embolic events, thromboembolic disease respectively, represent important medical problems. Anticoagulant therapy is the most important outcome of thromboembolic disease treatment. Laboratory monitoring and dosage correction have been from this time resolved. The safety of the treatment on the one hand and the efficiency of the treatment on the other hand are the most important problems of the research on this topic. It has been shown, the treatment of lower dosage can be so effective and much safer than higher doses. It is also known how often must be monitoring provided in adequate manner and how long is the period of the whole time therapy necessary to be realised. We would be able to discover the causes of the insufficiency and failure of the treatment.

Úvod

Trombóza a embolie, resp. tromboembolická nemoc je v celém svém nejširším kontextu postižení tepenného, žilního a kapilárního cévního řečiště významným medicínským problémem. I když bylo dosaženo značných pokroků v diagnostice a léčbě, stále zůstávají otevřeny mnohdy zásadní otázky indikace, způsobu léčby, jejího sledování a perspektiv. I přesto, že se daří snižovat mortalitu i morbiditu, je stále co zlepšovat, ať již na základě nových poznatků nebo nové interpretace těch původních. Antitrombotickým opatřením, která patří v medicíně k jedněm z nejrozšířenějších léčebných či preventivních programů, bude věnována následující stať. Nejprve však

je nutno uvést některé obecné principy daného problému.

Klinické podmínky vzniku trombózy se liší podle toho, zda se jedná o trombózu tepennou, žilní či mikrovaskulární. Tento aspekt má také zásadní vliv především na odlišnosti léčby. Zatímco rozvoj tepenné trombózy je spjat s poruchami lipidového metabolismu, s rozvojem aterosklerotických změn a se změnami aktivity krevních destiček – tedy procesů primární hemostázy, pak ke vzniku žilní trombózy dochází za okolností, které jsou spojeny se systémovými nebo lokálními vlivy, jež vedou ke změnám zejména v plazmatických systémech krevního srážení (tab. 1) [17].

Rizikové faktory vzniku jednotlivých typů trombózy lze rozčlenit podle toho, zda se jedná

o obecně přítěžující stavy vedoucí k vyššímu riziku vzniku trombózy nebo specifické predispozice, které se mohou – především za vhodných okolností – trombózou projevit (tab. 2) [25].

To, co naznačuje zvýšenou náchylnost či nebezpečí vzniku trombózy, a tudíž nutí provést v tomto směru podrobnější vyšetření, shrnuje tab. 3.

V případech hrozícího nebezpečí vzniku trombózy jsou činně preventivní či profylaktická opatření, v případě manifestace TEN její léčba. Po ní následuje sekundární prevence.

Obecně je cílem antikoagulačních (antitrombotických) opatření:

1. normalizovat zvýšenou tendenci ke krevnímu srážení a/nebo
2. snížit normální aktivitu krevního srážení za podmínek, za nichž ani normální aktivita není výhodná.

Antikoagulační či antitrombotické prostředky

K zajištění antitrombotických opatření existuje celá řada možností, jež lze dělit takto:

1. *Antikoagulační* – namířená především nebo ve svém důsledku proti účinku trombinu a bránící přeměně fibrinogenu na fibrin. Hlavními léky této skupiny jsou nefrakcionovaný heparin (UFH) a kumariny.

2. *Antitrombotická* (v užším slova smyslu) – v důsledku jejich účinku dochází k zábraně vzniku nadbytku trombinu inhibicí přeměny protrombinu na trombin působením aktivovaného faktoru X (tzv. anti-Xa účinek). V této skupině jsou dominantními léky nízkomolekulární hepariny (LMWH) a heparany (danaparoid, sulodexid) a nověji i pentasacharidy, resp. další inhibitory FXa.

3. *Antiagregační (antitrombocytární)* – zde se jedná o využití účinku namířeného proti shlukování (agregaci) krevních destiček při výstavbě primární cévní zátky. K tomuto účelu je užívána kyselina acetylosalicylová (ASA), thienopyridiny a inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa, či některé další látky.

K úplnosti výčtu je nutno zmínit i trombolytickou léčbu (t-PA a další) a léčbu substituční (koncentráty AT, PC; plazma). Stále častěji jsou používány také kombinace shora uvedených postupů [31].

Tab. 1. Klinické podmínky vzniku trombózy.

tepenná trombóza	žilní trombóza
ateroskleróza	všeobecná chirurgie
kouření cigaret	ortopedické zákroky, artroskopie
hypertenze	(poly)trauma
diabetes mellitus	porodnické komplikace
zvýšení LDL-cholesterolu	sepsy
hypertriglyceridemie	postflebitický syndrom
pozitivní rodinná anamnéza	kongestivní srdeční vady
vada levého srdce	malignity
perorální kontraceptiva a estrogeny	perorální kontraceptiva a estrogeny
hyperlipoproteinemie (a)	obecné rizikové faktory
polyglobulie a hyperviskózní syndrom	specifické rizikové faktory

Tab. 2. Rizikové faktory vzniku trombózy.

obecné	specifické
narůstající stáří	předchozí TEN (i v rodinné anamnéze)
nadváha	defekt antitrombinu
varikozita	defekt systému proteinu C
dlouhodobá imobilizace	defekt proteinu S
srdeční insuficience	Leidenská mutace faktoru V (FVL)
cévní onemocnění mozku	variantní protrombin (PT20210A)
infekce tlustého střeva	dysfibrinogenemie, defekty PAI-1
fraktury pánve a DK	antifosfolipodový syndrom
nefrotický syndrom	hyperhomocysteinemie

Tab. 3. Varovné signály dispozice k trombóze.

trombóza neobvyklé lokalizace (<i>např. mezenterální povodí, mozkové splavy, ...</i>)
trombóza bez předcházející příčiny (<i>bez delší imobilizace, předchozího poranění, ...</i>)
trombóza v mladistvém věku (<i>v dětství, pubertě, před 40. rokem věku, ...</i>)
trombóza v rodinné anamnéze (<i>trombotické projevy v pokrevním příbuzenstvu, ...</i>)
recidivující trombóza (<i>prokazatelně opakovaná trombóza!</i>)
trombóza při zavedené antikoagulační léčbě s nastavením terapeutického rozmezí

Ze současných využívaných možností jsou k dispozici následující preparáty, které působí na úrovni trombinu a faktoru X, jak je uvedeno v tab. 4 (upraveno dle *Mardera V.J., Rosovea M.H. a Minninga D.M.*) [26].

Hepariny

V r. 1916 objevil student medicíny McLean u látky pocházející z jatrních buněk vlastnosti vedoucí k poruše krevního srážení. O něco později označil tuto látku profesor Howell názvem heparin. Od té doby prodělal heparin v historii medicíny pozoruhodný kus cesty a stal se mimo jiné i velmi významným prostředkem využívaným v kardiologii.

Heparin je přirozená látka ze skupiny glykozaminoglykanů a projevuje se nejen rozmanitostí struktury, která je dána směsí fragmentů o různé molekulové hmotnosti, ale také rozličnými účinky v celé řadě biologických sys-

témů. K nejvýznamnějším patří ty, které vedou k zásahu do procesů krevního srážení.

Heparin sestává z uronové kyseliny a sulfátovaných cukerných zbytků (glukóza, galaktóza). Na počtu oligosacharidových (pentasacharidových) zbytků je odvislá schopnost vazby substrátů. Počet zbytků pak kolísá pochopitelně v závislosti na molekulové hmotnosti heparinu. Právě tato okolnost je rozhodující z hlediska klinického účinku léku. Z hlediska specifického účinku mají právě nízkomolekulární hepariny požadovanou (antitrombotickou) účinnost a nižší výskyt nežádoucích vedlejších účinků.

V současné době je spíše řešena otázka možnosti preferenčního využití jednotlivých preparátů LMWH v odlišných indikacích. LMWH jsou totiž získávány odlišnými technologickými postupy depolymerizace a frakcionace a právě v závislosti na odlišných technologických procesech jejich zpracování byla hledána možnost rozdílného využití.

Heparin se váže s bílkovinami krevního srážení, s receptory destičkové membrány, s nukleárními a virovými proteiny, adhezivními extracelulárními proteiny, proteiny lipidového metabolismu aj. Má tedy účinek zasahující do krevního srážení – antikoagulační, antitrombotický, profibrinolytický, antiagregační, selektivní – modulační, ale i obecně protizánětlivý, antiproliferativní a antiischemický. Jeho farmakokinetika je závislá na poměrném zastoupení fragmentů lišících se molekulární hmotností. Zatímco nízkomolekulární směsi mají až dvojnásobný poločas (200 minut) a jsou eliminovány ledvinami, jsou nefrakcionované hepariny degradovány především přes játra (až 80 % heparinázu). Biologická dostupnost činí u nízkomolekulárních heparinů 90 %, zatímco u nefrakcionovaných 20 %.

Tab. 4. Antitrombotika.

Působek	Princip účinku	Podání	Komentář
Nefrakcionovaný heparin (UFH)	skrže AT – FIIa, Xa	i.v., s.c.	HIT!!!
Nízkomolekulární heparin (LMWH)	skrže AT – FXa, IIa	s.c., i.v.	HIT!
Fondaparinux	skrže AT – FXa	s.c.	
Hirudin	přímý inhibitor FIIa	i.v., s.c.	metab.: ledviny
Argatroban	přímý inhibitor FIIa	i.v.	metab.: játra
Ximelagatran	přímý inhibitor FIIa	p.o.	metab.: játra

Tab. 5. Preparáty.

	Preparát	Výroba	Poločas	anti-Xa/anti-IIa	prům. mol. hm.
Nadroparin	Fraxiparine	fr. + k. dus	201	3,0	4500
Dalteparin	Fragmin	k. dus. + chrom.	228	2,0	5000
Enoxaparin	Clexane	benzyl., hydr.	275	3,3	4800
Reviparin	Clivarin	k. dus. + chrom.	180	3,3	4500
Tinzaparin	Innohep	heparináza	200	1,8	4500
Certoparin	Sandoparin	izoamylinitrit	258	4,2	7600

tací umělých kloubů, kdy ve srovnání s enoxaparinem bylo dosaženo vyšší efektivity 3týdenní profylaxe [16]. Jeho podání však bylo provázáno vyšší frekvencí krvácení.

Hirudin, výtažek slinných žláz pijavice lékařské, syntetizován rekombinantní metodou, vytváří ireverzibilní komplex s trombinem. Je účinnější v pooperační prevenci VTE v ortopedii ve srovnání s heparíny, jeho podání však může být provázáno závažnějšími krvácivými projevy. Je imunogenní a v současné době je využíván především u nemocných s HIT [26].

Ximelagatran je perorální, krátce působící přímý inhibitor trombinu. Ke vstřebání po aplikaci dochází rychle a nedochází k interakci s potravinami. Aktivním metabolitem je melagatran, na nějž je biotransformován (a který lze použít také k parenterální léčbě). Jeho účinnost je v prevenci progresu VTE srovnatelná s LMWH a warfarinem, a to i v dlouhodobém podávání. Existuje řada studií, která posuzuje účinnost ximelagatranu v různých směrech preventivního či léčebného podání ve srovnání s řadou alternativ dosavadních možností. Výsledky – zejména v ortopedii – jsou velmi povzbudivé [26]. Z dalších přímých inhibitorů trombinu je třeba zmínit ještě argatroban a efegatran, jejichž hodnocení není zatím ukončeno.

Kumariny, resp. antivitaminy K

Antivitaminy K jsou dlouhodobě (od 60. let minulého století) [1] a široce užívaným prostředkem protisrážlivé léčby. Jsou nejvýznamnějším lékem této skupiny v rámci ambulantní péče o nemocné v celé řadě medicínských oblastí.

Kumariny, přesněji 4-hydroxykumariny, brání karboxylaci gamaglutamátových zbytků N-terminálních konců aminokyselin faktorů protrombinového komplexu (FF II, VII, IX, X) a proteinů C a S tím, že zasahují do metabolismu K-vitamin-dependentních působků ovlivňujících redukční pochody. Popsaný efekt je způsoben blokadou epoxid reduktázy a reduktázy (schéma 2). Tím je negativně ovlivněna a snižována biologická účinnost zmíněných faktorů a inhibitorů krevního srážení [12].

Léčebný efekt kumarinů je závislý na poločasů faktorů a inhibitorů plazmatické koagulace (tab. 6).

Terapeuticky se právě popsaného fenoménu snížení biologické aktivity plazmatických bílkovin využívá ke snížení celkové koagulační kapacity organismu s důsledkem snížení tvorby fibrinu. Tento antikoagulační účinek závisí na dávce a na poločasu přípravku a poločasu resp. obratu faktorů, které ovlivňuje [34].

Kumarinových preparátů je celá řada a jejich přehled poskytuje tab. 7.

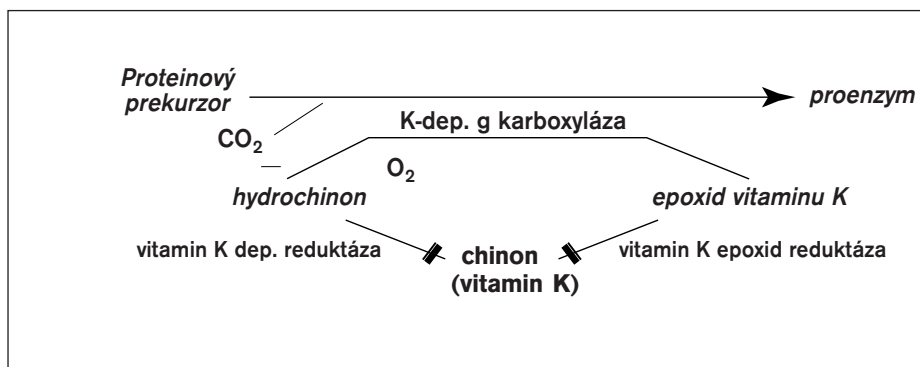


Schéma 2. Účinek K vitamínu v epoxidovém cyklu.

Tab. 6. Biologický poločas K-dependentních faktorů a inhibitorů koagulace.

Faktor/Inhibitor	Poločas v hodinách
FII	60–96
FVII	4–6
FIX	18–30
FX	30–48
PC	5–6
PS	60

Tab. 7. Přehled používaných kumarinů.

Generický název	poločas
etyliskumacetát (Pelentan)	2 hodiny
acenocumarol (Sintrom)	8 hodin
warfarin (Coumadine, Lawarin, Warfarin)	47 hodin
fenprokumon (Marcoumar)	160 hodin

Tab. 8. Farmakokinetické údaje warfarinu.

vstřebání	okamžité
vazba na albumin	99 %
nejvyšší hladina	do 90 minut
poločas	47 hodin
nástup účinku	do 60 hodin
doznívání účinku	72 hodin
odbourávání v játrech (dávce) až do 120 hodin	
dvě izomerické formy (S a R) s odlišným metabolismem	

Tab. 9. Přehled indikací warfarinu s uvedením nastavení cílové hodnoty laboratorní kontroly.

TEN u netěhotných	(INR 2,5)
Vrozená trombofilie	(INR 2,5)
Antifosfolipidový syndrom	(INR 2,5–3,5)
Fibrilace síní	(INR 2,5)
Mitrální stenóza	(INR 2,5)
Kardiomyopatie	(INR 2,5)
Valvulární protéza	(INR 2,5, u mechanické – 3,5)
Ischemická cévní mozková příhoda	(INR 2,5, sekund. Profyl. ASA)
Trombóza venae centralis retinae	(INR 2,5)
Koronární trombóza	(INR 2,5, sekundární prevence ASA)
Koronární angioplastika	(primární ASA, sekundární prevence PAK?)

V současné době se upřednostňují spíše léky s delším poločasem a nejrozšířenějším lékem je v našich podmínkách warfarin (tab. 8).

Důležitý je fakt přítomnosti dvou racemických forem warfarinu – izomeru R a S. Z hlediska klinického je významnější racemická forma S [21].

Ke sledování účinku léčby kumariny používáme nejčastěji protrombinového času (PT) prováděného metodou dle Quicka. Tímto testem sledujeme aktivitu faktorů II, V, VII a X. Účinek kumarinů ale ovlivňuje aktivitu faktorů II, VII, IX a X. Tato diskrepance efektu a jeho záchytu může přinášet určité problémy. Je jím např. mutace propeptidu faktoru IX, která se vyskytuje u asi 1–1,5 % populace a má za následek zvýšenou citlivost vůči kumarinům projevující se značným poklesem FIX v úvodu léčby. Tento efekt však pomocí Quickova testu neodhalíme. Zmíněný fenomén může vysvětlit některé krvácivé epizody bez prodloužení protrombinového času, ale s prodloužením APTT.

Pro účely sledování antikoagulačního efektu je nejvýhodnější vyjadřování PT v INR (international normalized ratio) [3], kdy je hodnota poměru protrombinového času kontrolního a vyšetřovaného vzorku přepočítána pomocí mezinárodního indexu senzitivity (ISI). Citlivost testu je pak nejvyšší právě v rozmezí antikoagulačně účinných hodnot prodloužení (tedy 2,0–4,0 INR).

Indikacemi k podání perorálních antikoagulantů typu kumarinových preparátů je především žilní tromboembolismus [14] a řada dalších stavů, kterou spolu s požadovaným nastavením cílové hodnoty INR laboratorní kontroly uvádí tab. 9. V současné době se ale indikační spektrum rozrůstá a jak doporučuje řada studií, právě v kardiologii zaznamenává značný nárůst – především u nemocných s fibrilací síní s hrozcí nebo vzniklou kardioembolickou příhodou [1], dále u nestabilních plátů, kde jsou však z logických důvodů (viz dále) upřednostňovány hepariny atd.

Spolu s docílením antikoagulačního efektu však pozorujeme i celou řadu vedlejších (nežádoucích) účinků, k nimž patří především krvácení. To může být velmi závažné a je nejvýznamnějším důvodem vedoucím ke snižování dávek kumarinů a hodnot nastavení INR, přerušování léčby nebo její konverze antidoty. Riziko krvácení uvádí tab. 10 [20]. Dá se říci, že je dnes obecným trendem dosažení nižší hodnoty cílového INR, než jak bylo doporučováno dříve, neboť výsledky studií svědčí o dostatečném efektu při současném snížení rizika nežádoucích projevů krvácení [4].

Shrme-li komplikace podávání kumarinů, pak nejvýznamnější je krvácení, jež se vyskytuje v až 7 %, fatální v 0,5 %. Může být způsobeno předávkováním kumarinů, mutací propeptidu FIX [21], či zvýšenou senzitivitou vůči kumarinům danou mutací cytochromu P450CYP2C9. Opačným problémem je selhání léčby, které lze pozorovat v některých případech nádorových onemocnění, při podávání léku nebo interference léčby (viz dále). Samostatným problémem je krvácení po tzv. superkumarinech, které obsahují některé deratizační přípravky a jsou velmi závažným toxikologickým problémem.

Tab. 10. Riziko krvácení u nemocných na kumarinech v závislosti na hodnotě INR.

Studie	No	INR	riziko (%)
Hull (1982)	96	3,0–4,05	22,4
		2,0–2,5	4,3
Turpie (1988)	210	2,5–4,0	13,9
		2,0–2,5	5,9
Saour (1990)	247	7,4–10,8	42,4
		1,9–3,6	21,3
Altmann (1991)	99	3,0–4,52	24,0
		2,0–2,9	6,0

Tab. 11. Opatření při předávkování kumariny.

INR 3,0–6,0	redukce či vynechání dávky do dosažení INR < 5,0
INR 6,0–8,0	vynechání dávky do INR < 5,0
INR > 8,0	vynechání dávky a p.o. vitamin K v dávce 0,5–2,5 mg
velké krvácení	protrombinový komplex, vitamin K 5 mg p.o. či i.v.

Při podávání kumarinů se můžeme setkat také s kumariny indukovanými kožní nekrózou (obdobou purpura fulminans u novorozenců), která provází především již přítomný defekt proteinu C.

K teratogenním účinkům může dojít, pokud jsou kumariny podávány mezi 6.–12. týdnem těhotenství, v cca 3,6 % případů [12,20].

Při výskytu krvácení je obvyklým opatřením podávání antidota – tedy vitaminu K. Po jeho podání dochází k vytlačení kumarinů z epoxidového kruhu jejich působení. V dalším léčebném plánu, pokud byly použity vyšší dávky K-vitaminu, může dojít ke znemožnění obnovení účinku kumarinů. Nižší dávky K-vitaminu k tomuto efektu nevedou, proto jsou doporučovány – na rozdíl od dávek vysokých (tj. vyšších než 5 mg/24 hodin).

Dle doporučení britského výboru pro standardizaci v hematologii (BCSH) z roku 1998 platí při předávkování kumariny režimové schéma (tab. 11) [7].

Pro účinnost léčby kumariny, resp. bezpečnost jejich podávání má značný význam také interakce se souběžně podávanými léky a potravinami. Léky mohou vést jednak ke snižování, jednak ke zvyšování účinku léčby, potraviny spíše ke snižování účinku [31]. Příklady ovlivnění účinku warfarinu jsou uvedeny v tab. 12, 13.

Perorálními antikoagulanty se dnes doporučuje léčit delší dobu a délku jejich podávání

Tab. 12. Skupiny a příklady interference léků podávaných souběžně s kumariny.

zvýšení účinku warfarinu (NSAD)
snížení účinku warfarinu (barbituráty)
vliv na vstřebávání (antacida) a produkci (ATB)
vliv na cílový důsledek (ASA)

Tab. 13. Přehled množství K-vitaminu v µg na 100 g suroviny.

brokolice	270	špenát	500
celer	300	kysané zelí	1540
listová kapusta	817	olivový olej	400
kopr	400	sojový olej	542
květák	300	slunečnicový olej	10
petržel	700	kuřecí maso	300
pažitka	380	zelený čaj	712

přizpůsobit také okolnostem rizika a predispozice vzniku trombózy (tab. 14).

Čím dále častěji se také používají přípravky i ke kombinované léčbě (např. kumariny + ASA) [2], léčbě stavů, u nichž bylo jejich podávání dříve považováno za riskantní (např. onkologie), včetně možnosti využití tzv. mini-dávek (1 mg warfarinu denně) [36].

Významný je také správný převod nemocného z heparinu, kterým se většinou v léčbě začíná, na účinnou léčbu warfarinem:

1. heparin + warfarin (1. den 5–10mg; 2. den 5–7,5mg; 3. den 5mg; 4.–5. den dávka dle INR a heparin ukončit)
2. warfarin (1.–2. týden kontrola nejméně 2krát, 3.–6. týden – kontrola nejméně 1krát a dále kontrola 1krát za 2–6 týdnů).

Důležitá je také otázka úpravy léčby kumariny za rozličných okolností [14] vyžadujících přerušování nebo úpravu zavedeného schématu léčby při plánovaných invazivních zákrocích pacienta. Zde je nutná spolupráce obou lékařů k určení nutnosti a provedení změn léčby.

Užití kumarinů lze shrnout do následujících zásad:

1. kumariny je vhodné na začátku léčby podávat spolu s heparinem, a to nejméně 5 dní
2. je vhodné začínat spíše menší dávkou
3. pro další průběh léčby je nutné zajistit podmínky a informovanou spolupráci s nemocným a jeho dalšími ošetřujícími lékaři
4. léčbu kontrolovat nejméně 1krát za 6 týdnů
5. uvážlivě měnit – snižovat, zvyšovat léčbu; pokud to není nutné, léčbu nepřerušovat
6. ponechávat léčbu po potřebně dlouhou dobu.

Změny v souvislosti s antitrombotickou léčbou můžeme v současné době shrnout takto:

1. rozšiřuje se spektrum léčebných možností (výběr léků, „low-dose“ režimy ...)
2. léčba se zjednodušuje a zdokonaluje (jediná denní dávka, možnost samosledování ...)
3. léčba je možná i v ambulantním režimu (nové přístupy k léčbě TEN ...)
4. doporučuje se profylaxe u širšího spektra nemocných (nádory, starší nemocní ...)
5. častější dlouhodobá profylaxe ...
6. účinnější depistáž, dispenzarizace ...

Antiagregační léčba

Antiagregační léčba je zaměřena proti shlukování krevních destiček a její uplatnění je nejvýznamnější tedy v zábraně vzniku či progresi tepenných trombů.

Přehled antiagregancí či antitrombocytárních léků je uveden v tab. 15 [26].

Kyselina acetylosalicylová je stále nejvýznamnějším lékem zmíněné skupiny a vzbuzuje zájem nejen od předminulého století [14], ale v podstatě již od starověku, kdy se o jejím použití resp. o použití výtažků z kůry vrby obsahujících salicin zmiňují i starověké literární prameny [6].

Základním účinkem kyseliny acetylosalicylové je ireverzibilní blokáda cyklooxygenázy-1 (COX-1), která se účastní metabolismu prostaglandinů. Umožňuje vznik cyklických endoperoxidů, především tromboxanu A₂ (TXA₂) a prostacyklinu (PGI₂). Jsou to látky, které vedle vlivu na stažlivost cév velmi významně ovlivňují procesy primární hemostázy, především ve smyslu změn agregability krevních destiček. Zatímco TXA₂ má proagregační účinek, prostacyklin působí antiagregačně [24].

Po aplikaci nižších dávek kyseliny acetylosalicylové dochází ke snížení agregability, po vyšších dávkách je agregabilita ovlivněna buď jen nepatrně nebo vůbec. Princip malých dávek ASA tkví v tom, že ASA vede v destičkách a endoteliích ke vzniku rozdílných a protichůdných působků prostaglandinového metabolismu. V krevních destičkách vzniká tromboxan A₂, kdežto v cévních endoteliích dochází ke vzniku prostacyklinu. Zablokováním cyklooxygenázy dochází pak ke snížení syntézy toho či onoho působku. Kontakt ASA s krevními destičkami je v krátké době před její degradací v játrech pro nasycení celé populace destiček dostačující; k adekvátnímu ovlivnění prostaglandinového metabolismu cévních endotelií nedochází. Tato okolnost vede k převaze vzniku prostacyklinu, a tedy k převaze antiagregačního účinku, protože jakmile podlehe kyselina acetylosalicylová metabolické degradaci, ztrácí svůj inhibiční účinek. V krevních destičkách však již došlo k ireverzibilní inhibici COX-1, která přetrvává po celou dobu života ovlivněných destiček.

Vliv kyseliny acetylosalicylové na destičky publikoval Morris v roce 1967 [28], poté co byla v roce 1962 O'Brienem a Bornem [30,5] zveřejněna metoda vyšetření agregace destiček jako možnost hodnocení funkčního stavu destiček.

Významná práce klinického charakteru související s úlohou destiček pochází z r. 1974, kdy Haerem nalézá emboly v koronárních cévách zemřelých na koronární onemocnění [19] a Davies v roce 1984 popisuje destičky jako hlavní součást koronárních trombů a zaměřuje pozornost na destičky jako na klíčový moment infarktu myokardu [11].

Na tomto místě se jeví vhodné připomenout základní aspekty tvorby tepenného trombu. K němu dochází především na ateromatózním procesem pozměněném vnitřním povrchu tepen

a s ohledem na souvislost s metabolickými změnami lipidů v případě aktivace krevních destiček (kyselina arachidonová a její štěpení fosfolipázou A₂) i k jejich dominantní aktivaci s tvorbou destičkového agregátu či tzv. bílého trombu. Tím se také vysvětluje dominantní postavení antiagregační léčby v řešení tepenné trombózy [9,15].

Elwood a Cochrane publikovali v roce 1974 v British Medical Journal výsledky zjištěné u 20000 amerických lékařů, kteří užívali Aspirin v dávce 325 mg denně. Aspirin v jedné denní dávce zde snížil riziko koronární trombózy o 44 % [15]. Britští autoři k těmto výsledkům u 5139 lékařů nedospěli. Faktem zůstává, že studie byly odlišně proponovány a že v britské byla např. dávka Aspirinu 500 mg [13].

Výsledky randomizovaných kontrolovaných studií s jednou denní dávkou ASA v sekundární prevenci prokazují snížení mortality v důsledku reinfarktu o cca 23–26 % [15] a snižují i úmrtí na cévní mozkové příhody u nemocných s infarktem myokardu (16 %).

V případě mozkových cévních příhod jsou výsledky asi nejpozitivnější u tranzitorních atak a v časné fázi jejich vzniku. Čínská studie (CAST) postavená na hodnocení souboru 21000 osob s cévní mozkovou příhodou prokázala redukci příhod o 36 % při včasném (do 3 hodin) a o 13 % při pozdním (do 48 hodin) podání aspirinu [22]. Rozdíl mezi včasným a pozdním podáním ASA prokázala i ISIS-2, odlišnosti naopak nezjistily studie Cardiff Aspirin III a IST [35].

Vedle prevence tepenných příhod v kardiologii a neurologii se také, a je tomu tak s ohledem na možnost příznivého ovlivnění mikrocirkulace, stále víc dostává do popředí zájem soustředěný na použití kyseliny acetylosalicylové

u těhotných z hlediska možnosti příznivého ovlivnění růstové retardace plodu, případně jeho opakované ztráty (dříve tzv. habituální potraty) a v případech preeklampsie [10].

Z velmi nadějných oblastí použití kyseliny acetylosalicylové, která není bez návaznosti na předchozí poznámky dotýkající se možnosti ovlivnění gynekologicko-porodnických problémů, je využití ASA u nemocných s antifosfolipidovým (Hughesovým) syndromem (APS) [8].

Dalším z širokého využití ASA je dnes také kolorektální karcinom [18] a demence [27].

Asi 6 % léčených ASA má gastrointestinální obtíže a 0,2 % alergické reakce. Část nemocných může trpět slizničními krvácivými projevy, především ze zažívacího traktu. S ohledem na vedlejší projevy se stále více studují možnosti jiných forem – např. solubilní preparáty – rozpustné v ústech, ve střevech a preparáty s modifikovaným uvolňováním. Také dávkování se dnes vymezuje užším rozmezím – WHO doporučuje 100–300 mg za den (viz i doporučení ACC). Svým antiagregačním účinkem ochrání kyselina acetylosalicylová na zemi asi 100 000 životů ročně. Ekonomická stránka je v případě kyseliny acetylosalicylové zcela jednoznačně výhodná

ASA je ACC doporučována [26]:

1. u akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris (75–162,5 mg/den)
2. v primární prevenci infarktu myokardu u osob starších 50 let s aspoň jedním rizikovým faktorem koronární nemoci (dávka nestanovena)
3. v primární prevenci jako doplněk nízkodávkované léčby warfarinem u osob vysokého rizika (75–80 mg/den)

Tab. 14. Určení délky podávání kumarinů.

nekomplikovaná první trombóza	– 3 měsíce
komplikovaná trombóza (PE)	– 6–12 měsíců
zjištěný trombofilní defekt	– dlouhodobě (celoživotně)
zajištění kritické situace	– přechodná cílená profylaxe

Tab. 15. Přehled antiagregancí či antitrombocytárních léků.

Přípravek	Princip účinku	Indikace
Kyselina acetylosalicylová (ASA)	COX-1 inhibitor	TIA, AIM, UA, SA, PTCI, CAGB
Dipyridamol	inhibitor fosfo diesterázy	s warfarinem k prevenci VTE po implantaci chlopně s ASA k prevenci CMP
Ticlopidin	antagonista ADP receptoru	k prevenci TIA či CMP s ASA k prevenci trombózy stentu
Clopidogrel	dtto	dtto
Tirofiban	antag. GP IIb/IIIa	prevence ischemických kompl.
Eptifibatid	dtto	dtto
Abciximab	dtto	s ASA či heparinem u PTCA a u nedopovídající anginy pectoris

4. u léčby chronické koronární nebo cerebrovaskulární choroby (75–162,5 mg/den)
5. po PTCA (80–325 mg/den)
6. u koronárních bypassů žilního původu (325 mg/den)
7. u ischemické mozkové cévní příhody neléčená trombolytiky či antikoagulační léčbou (160–325 mg/den)
8. u nekardiální CMP či tranzitorní ischemické ataky (TIA) (50–325 mg/den)
9. u fibrilace síní u nemocných s nízkým rizikem tromboembolie a jako alternativa k warfarinu, pokud není nebo nemůže být podáván (325 mg/den)
10. jako doplněk k warfarinu při rekurentních embolizacích při warfarinizované umělé chlopenní náhradě (80–100 mg/den)
11. u bioprotézy v případě obnovení sinusového rytmu do 3 měsíců po její implantaci (80 mg/den)
12. u prolapsu mitrální chlopně s nevysvětlitelnou přechodnou ischemickou atakou (160–325 mg/den)
13. u dětí s Kawasakiho chorobou, Blalock-Taussigovým shuntem, či po Fontaniově operaci
14. u těhotných žen s antifosfolipidovými protilátkami, trombofilním defektem, anamnézou ztráty plodu, preeklampsii, abrupcí placenty nebo intrauterinní retardací růstu plodu.

Problémem podávání kyseliny acetylosalicylové je fakt, že vlastně nelze nastavit dávku dle laboratorní kontroly, tak jak jsme tomu zvyklí například u antikoagulační léčby s nastavením APTT u heparinu nebo Quickova testu u war-

farinu. I když jsou realizovány pokusy o nastavení léčby, například dle výsledků optické nebo impedance modifikace metody vyšetření agregace trombocytů dle Borna po indukci kyselinou arachidonovou a kolagenem, není tato možnost praktickou alternativou. Jako nadějně se jeví použití vyšetření agregace po propylgalátu, které by mělo být právě účinkem ASA selektivně ovlivňováno. Problémem léčby je, že v naprosté většině případů ani nezjišťujeme resp. se nezabýváme vůbec tím, zda léčebného (preventivního) efektu dosahujeme.

Antidotum při předávkování – jež je odhaleno jako již klinicky přítomný stav krvácivých komplikací – rovněž není k dispozici. V případě krvácivých komplikací, které jsou petechiálního (destičkového) typu (s krvácením do kůže a sliznic) použijeme alternativní léčby nespecifickými hemostyptiky (etamsylat, dobesilat, antifibrinolytika, deriváty vazopresinu) nebo trombocytárních koncentrátů. Mezi alternativy patří v současné době také podání rekombinantního přípravku aktivovaného faktoru VII (rFVIIa)[31].

Při zažívacích obtížích nebo jiné nesnášenlivosti kyseliny acetylosalicylové (cca asi 20 % všech pacientů indikovaných k léčbě ASA) je možno sáhnout k dalším opatřením, jež představují jiná antiagregancia (thienopyridiny – tiklopidin a klopidogrel nebo monoklonální protilátka abciximab) [9]. U starších nemocných dáváme přednost indobufenu. V současnosti se ukazuje, že užití thienopyridinů má v některých případech lepší účinnost (CAPRIE), přesto jsou s ohledem na nástup účinku, své vedlejší účinky a cenu používány především při nesnášenlivosti ASA anebo v kombinaci s ASA [24]. Podobně podávání GPIIb/IIIa inhibitorů je doporučováno přede-

vším u akutních případů koronárních syndromů a koronární angioplastiky [33].

V současné době lze říci, že kyselina acetylosalicylová je cenným lékem tepenné popř. mikrovaskulární trombózy. Její spektrum se rozrůstá o možnost využití všude tam, kde je přítomna porucha perfuze tkání provázená zvýšenou aktivitou primární hemostázy, resp. destičkového systému. Jak bude hodnocena z hlediska dlouhodobých efektů, či z hlediska ukazatelů, zaměřených na určité vymezené aspekty, je otázkou dalších studií. Dosavadní výsledky jsou stran využití ASA povzbudivé.

Na závěr shrnujeme možnosti využití 3 nejvýznamnějších léčebných či preventivních postupů s použitím základních 3 prostředků antitrombotického arsenálu a vyhodnocení léčebných postupů (tab. 17).

Literatura

1. Aken H, Bode Ch, Darius H, Diehm C, Encke A, Gulba DC, Haas S, Hacke W, Puhl W, Quante M, Ries H, Scharf R, Schellong S, Schror K, Schulte K-L, Tebbe U. Anticoagulation: The Present and Future. State-of-the-Art Review. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2001; 7(3): 195–204.
2. Altman R, Rouvier J, Scazziola A. Secondary Prevention of Myocardial Infarction: Beneficial Effect of Combining Oral Anticoagulant Plus Aspirin. State-of-the-Art Review. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2000; 6(3): 126–134.
3. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D. Managing Oral Anticoagulant Therapy. Chest 2001; 119: 22–38.
4. Besselaar AMHP. Monitoring Oral Anticoagulant Therapy by the Prothrombin Time: Reporting the Coagulation Activity of the International Normalized Ratio. Editorial, 1994: 1–3.
5. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962; 194: 927–9.
6. Briard C. Anniversaire en 1997 Felix Hoffman découvre l'aspirine. Le Moniteur 1997; 2198: 36–38.
7. Haemostasis and thrombosis task force for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on Oral Anticoagulation: Third Edition. Brit J Haematol. 1998; 101: 374–387.
8. Buliková A. Stanovení rizika trombózy u osob s pozitivními antifosfolipidovými protilátkami. Závěrečná zpráva grantu č. IZ/4263-3 IGA MZD ČR. Brno 2000.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–1336.
10. CLASP (Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 1994; 343: 619–29.
11. Collins R, Peto R, Baigent C et al. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. N Eng J Med 1997; 336: 847–860.
12. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Basic Principles of Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000: 1–1578.
13. Davies MJ, Thomas AC. Thrombosis and acute coronary – artery lesions in sudden cardiac ischaemic death. N Engl J Med 1984; 10: 1137–1140.

Tab. 16. Možné indikace tří základních preparátů.

Indikace	ASA	Heparin	Warfarin
Primární prevence CVT	+	-	+
Sekundární prevence CVT	+	-	+
Akutní infarkt myokardu	+	+	-
Stav po infarktu myokardu	+ (s War ?)	+	+
Nestabilní angina pectoris	+	+ (s ASA)	+ (alternativa k war)
Akutní CMP	+	+	+
Prevence VTE	-	+	+
Léčba VTE	-	+	+
Fibrilace síní	-	+	+
Mechanická valvulární protéza	+	+	+
Mitrální prolaps	+	-	+
Mitrální regurgitace	-	-	+
Arteriální tromboembolismus	-	+	+
Nebakteriální endokarditida	-	+	-
Po PTCA	+	+	-
Těhotenství u trombofilní ženy	+	+	-
Těhotenství s přítomností APA	+	+	-

14. DeLoughery TG. Anticoagulant therapy in special circumstances. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 74–77.
15. Elwood PC, Williams WO. A randomised controlled trial of aspirin in the prevention of early mortality in myocardial infarction. *J Roy Coll Gen Pract* 1979; 29: 413–416.
16. Eriksson BI, Lassen MR. For the Pentasacharide in Hip-Fracture Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 1337–1342.
17. Goodnight SH Jr, Hathaway WE. Disorders of Hemostasis & Thrombosis – a clinical guide. Second edition. New York: McGraw-Hill Inc. 2001: 3–622.
18. Greenberg ER, Baron JA, Freeman OH Jr. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The polyp prevention study group. *Nat Cancer Instit* 1993; 85: 912–916.
19. Haerem JW. Platelet aggregates and mural microthrombin in the early stages of a acute phase of coronary disease. *Thromb Res* 1974; 5: 243.
20. Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Medical Clinics of North America*. 1998; 82(3): 477–493.
21. Chai SJ, Macik BG. Improving the Safety Profile of Warfarin. *Sem Hematol* 2002; 39(3): 179–186.
22. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group (CAST). Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1977; 349: 1641–1647.
23. Jacobson AK. Platelet ADP receptor antagonists: ticlopidine and clopidogrel. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2004; 17(1): 55–64.
24. Kroll MH. Manual of Coagulation Disorders. Oxford: Blackwell Science 2001: 1–241.
25. Lee GR, Foerster J, Lukens JM, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins – A Waverly Company 1999; 2(1): 2763.
26. Marder VJ, Rosove MH, Minning DM. Foundation and sites of action antithrombotic agents. *Best Practice Mueller RL. First-generation agents: aspirin, heparin and coumarins. Best Practice & Research Clinical Haematology* 2004; 17(1): 3–22.
27. Meyer JS, Rogers RL, McClintic K et al. A randomised clinical trial of daily aspirin in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriat Soc* 1989; 37: 549–555.
28. Morris COW. Acetylsalicylic acid and platelet stickiness. *Lancet* 1967; I: 279–280.
29. Mueller RL. First-generation agents: aspirin, heparin and coumarins. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2004; 17(1): 23–53.
30. O'Brien JR. Platelet aggregation Part II. Some results from a new method of study. *J Clin Path* 1962; 15: 452–455.
31. Owen Ch. A History of Blood Coagulation. Rochester: Mayo Foundation 2001; 1–355.
32. Penka M, Buliková A, Matýšková M, Zavřelová J. *Hematologie I. Neonkologická hematologie*. Praha: Grada & Avicenum 2001: 9–201.
33. Penka M, Buliková A, Matýšková M, Zavřelová J. *Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)*. Praha: Grada & Avicenum 2003: 9–231.
34. Rosove MH. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 17(1), 2004, 65–76.
35. Sachdev GP, Ohlrogge KD, Johnson CL. Review of the Fifth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: Outpatient management for adults. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 1505–1514.
36. The International Stroke Trial (IST) Collaborative Group. A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1577.
37. Walenga JM, Hoppensteadt D, Pífarre R, Cressman MD, Hunninghake ML, Fox NL, Terrin ML, Probstfield JL. Post CAGB Studies Investigators: Hemostatic Effect of 1 mg Daily Warfarin on Post CAGB Patients. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7: 313–318.

Tab. 17. Vyhodnocení léčebných postupů ASA, heparinu a warfarinu.

Lék	relativní redukce rizika výskytu příhody
ASA	<p>primární prevence kardiovaskulární nemoci:</p> <p>28 % výskytu ICHS</p> <p>0% pokles celkové úmrtnosti</p> <p>32 % prvních IM</p> <p>sekundární prevence kardiovaskulárních nemocí</p> <p>34 % nefatálních IM</p> <p>25 % nefatálních cerebrovaskulárních atak</p> <p>30 % ischemických cerebrovaskulárních atak</p> <p>15 % vaskulárních mortalit</p> <p>32 % ICHS</p> <p>21 % fatálních ICHS</p> <p>16 % cerebrovaskulárních atak</p> <p>26 % ischemických cerebrovaskulárních atak</p> <p>23 % mortalita v důsledku IAM</p>
Heparin	<p>22 % reinfarktů</p> <p>17–25 % mortalit v důsledku AIM</p> <p>30 % nestabilní angina pectoris</p> <p>VTE prevence – 60–70 %</p> <p>VTE léčba – 90 %</p>
Warfarin	<p>primární prevence</p> <p>2 % kardiovaskulárních nemocí (monoterapie)</p> <p>34 % kardiovaskulárních nemocí (s ASA)</p> <p>sekundární prevence</p> <p>50 % po IM</p> <p>VTE prevence – 23–61 %</p> <p>VTE terapie – 90 %</p> <p>Fibrilace síní – 65–85 % cerebrovaskulárních příhod</p> <p>Mechanické chlopenní náhrady – 60–79 %</p>

**prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.¹,
MUDr. Jaromír Gumulec²**

¹OKH FN BRNO

²Onkologické centrum J.G. Mendela, Nový Jičín

Vámi prověřený, díky Vám osvědčený

WARFARIN ORION

ORION
PHARMA



kvalita a spolehlivost

Zkrácená informace o léku. **Složení:** Warfarinum natricum 3 mg nebo 5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** profylaxe a léčba tromboembolických stavů, riziko embolizace při fibrilaci síní, akutní IM, riziko embolizace po implantaci chlopenní náhrady, recidivující povrchní tromboflebitidy. **Kontraindikace:** přecitlivělost na složky přípravku, těžké onemocnění jaterních nebo ledvinových funkcí, neléčená nebo nekontrolovaná těžká hypertenze, nedávné nitrolební krvácení, predispozice k nitrolebnímu krvácení, operace CNS nebo očí, predispozice ke krvácení gastrointestinálního traktu nebo močových cest, infekční endokarditida nebo krvácení do osrdečnicku, demence, psychózy, alkoholismus. **Balení:** 100 tablet. **Dávkování a způsob podání:** dávkování individuální podle protrombinového času. V prvních 2-4 dnech se podává vyšší dávka (nejčastěji 8-10 mg warfarinu), která se zpravidla snižuje podle dosažených hodnot INR. Optimální hodnoty INR se pohybují podle závažnosti v rozmezí 2,0-3,5. Ukončení léčby musí být pozvolné pro možné riziko trombotických komplikací. **Časté a závažné lékové interakce:** účinek warfarinu zvyšují: salicyláty, co-trimoxazol, metronidazol, erythromycin a některé další makrolidy, doxycyklin, některé sulfonamidy, flukonazol, itraconazol, mikonazol, další imidazolová antimykotika, amiodaron, propafenon, chinidin, sotalol, sulfapyrazon, disulfiram, fenylbutazon, ostatní tetracykliny, chloramfenikol, nidrazid, chinolony, cefotetan, cefamandol, latamoxef, cefoperazon, vysoké dávky PNC, piroxikam, allopurinol, benzbromaron, anabolika, danazol, tamoxifen, statiny, fibráty, 5-fluorouracil, tyroxin. **Účinek warfarinu zeslabují:** vitamin K, koenzym Q10 (ubidecarenone) barbituráty, rifampicin, rifabutin, karbamazepin, nafalin, dicloxacilin, griseofulvin, cholestyramin, chlordiazepoxid, glutethimid, metformin, diuretika, colestipol, rioprostil, vitamin E, antacida, sucralfat. Účinek warfarinu se snižuje požíváním velkého množství potravin bohatých na vitamin K. **Při předávkování:** podat vit.K perorálně nebo parenterálně, čerstvou krev, mraž.plasmu, koagulační faktory. **Nežádoucí účinky:** krvácivé stavy, nauzea, zvracení a průjem. K dispozici v lékárnách na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Držitel registračního rozhodnutí: Orion Corporation, P.O. Box 65, 02101 Espoo, Finsko. **Registrační číslo:** 16/011/89-S/C. **Datum poslední revize textu:** 1.12.2002

Adresa v ČR: Orion-yhtymä Oyj, Kykalova 1, 140 02 Praha 4, tel. 222 135 903, fax 222 135 910, e-mail: orion@orionpharma.cz, www.orionpharma.cz