

# Antikoagulační léčba z pohledu praktického lékaře

**MUDr. Jaroslava Laňková**

odborný garant SVL ČLS JEP pro problematiku  
antikoagulační léčby v ordinaci PL

Výroční konference SVL ČLS JEP  
Brno, 13.11.2009

# současné kompetence PL v prevenci VTE

## **Doporučený postup** **Antikoagulační léčba**

vydaný CDP-PL, SVL ČLS JEP v r.  
2005 a .... 2009-10

V současné době probíhá příprava  
aktualizace tohoto doporučeného postupu

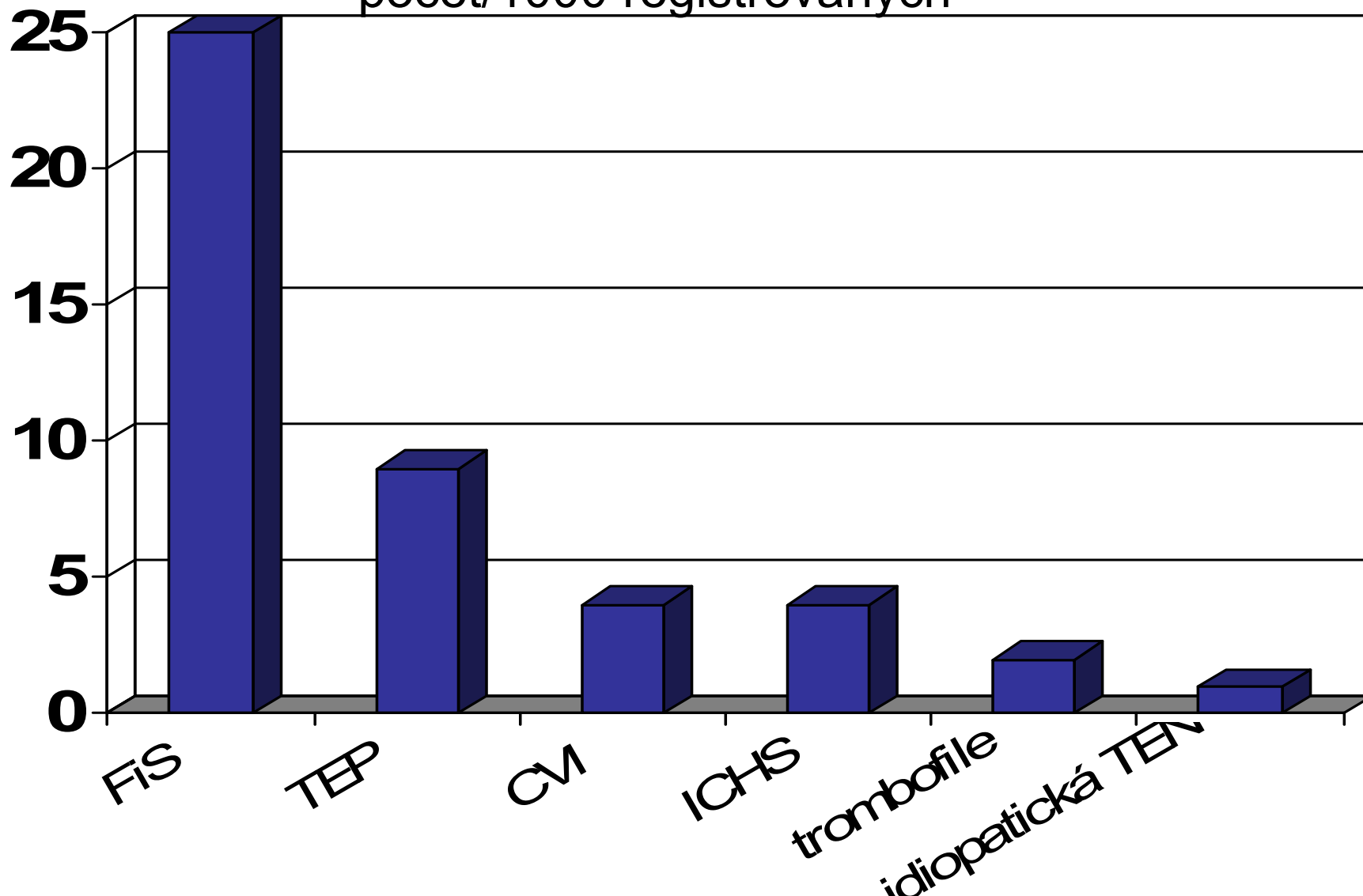
# nejčastější indikace antikoagulační léčby primární péči

- fibrilace síní
- pooperační stavy
- další indikace:
  - st.p. VTE, CVI, srdeční selhávání, chlopenní vady

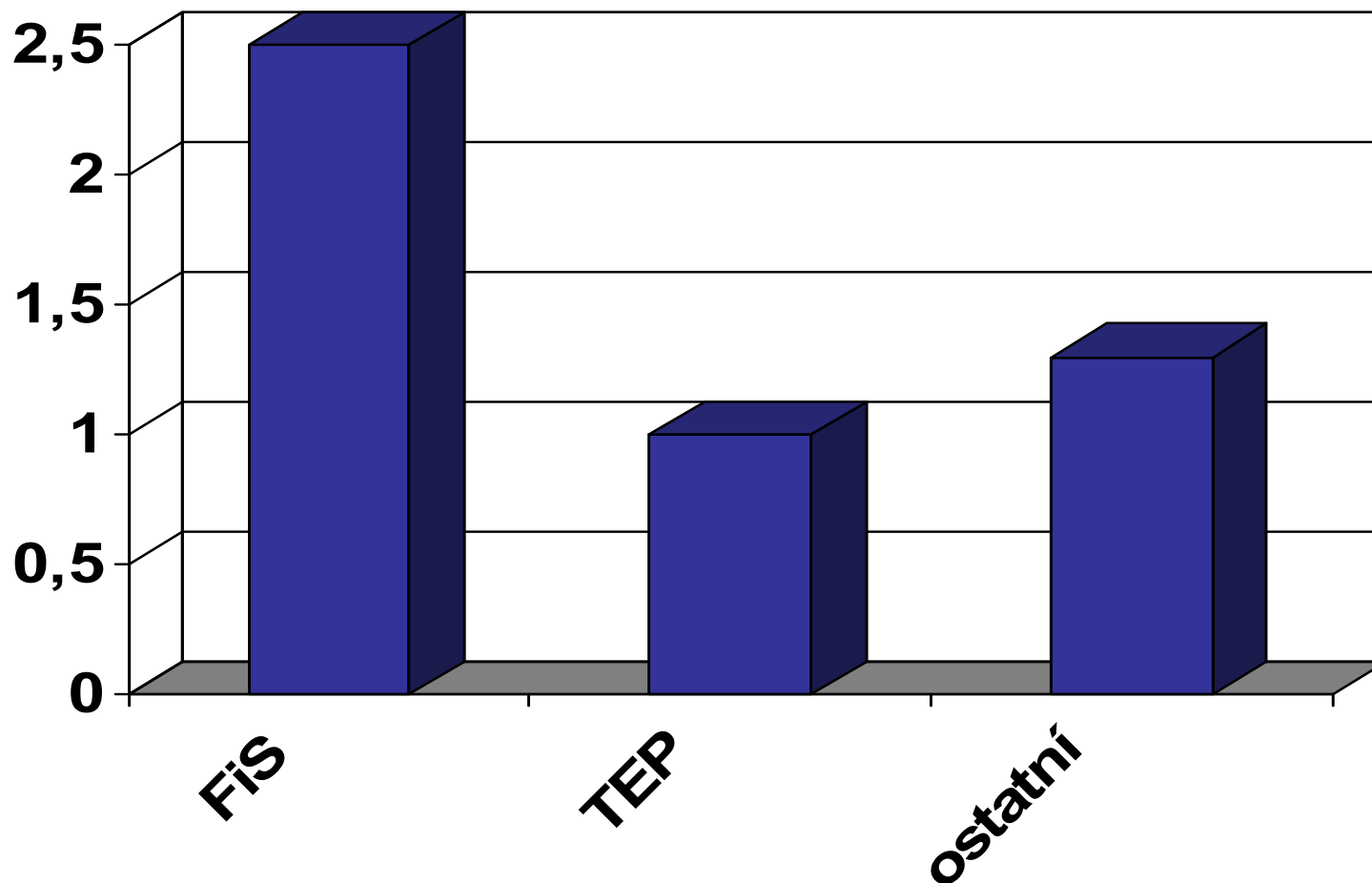
# Indikace warfarinizace v mé praxi

10/2008 – 10/2009

počet/1000 registrovaných



# % warfarinizovaných z celkového počtu registr. pacientů v období 10/2008-10/2009



# Indikace dalších antikoagulancií v mé praxi

- Nízkomolekulární heparin (Fraxiparin)
  - v případech nutnosti překlenovací léčby (zákroky s vyšším rizikem krvácení)
  - zahájení antikoagulační léčby u pacientů s FiS
  - 1 případ podezření na alergii na warfarin – nakonec se prokázalo jako neopodstatněné
- Pradaxa – občas z indikace ortoped.odd.
- Ostatní 0

Změny v hrazení  
LMWH v ambulantní  
péči od 1.4.2009

# Rozhodnutí - Fraxiparine 56148

Rozhodnutí SUKL nabylo právní moci dnem

**24.3.2009.**

## **INDIKAČNÍ OMEZENÍ „P“**

- ☺ zahájení léčby hluboké žilní trombózy potvrzené doppler. vyš. **nebo při silném klinickém podezření na VTE, než jsou známy výsledky diagnost. testů**, a to buď v monoterapii nebo společně s warfarinem do dosažení therap. účinku (INR 2) nebo při nutnosti **ambul. převedení z W na LMWH tzv. překlenovací léčba**
- ☺ v prevenci VTE v **perioperačním období v délce 10 dnů**, po vysoce rizik. Operacích ( TEP kyčelního, kolenního kloubu, po oper. proxim. Femoru rozsáhlé operace pro zhoubný nádor) se délka profylaxe prodlužuje **na 28 dnů**

- ☺ V prevenci a léčbě hluboké žilní trombózy u nemocných s prokázaným vrozeným či získaným hyperkoagulačním stavem, **u nichž nelze stabilizovat požadované snížení koagulačních faktorů perorálními antikoagulancii**, či při nemožnosti nebo dokumentované kontraindikaci tato antikoagulancia podat.
- ☺ u nemocných se zvýšeným rizikem VTE indikovaných k **zahájení léčby warfarinem z jiných indikací (FiS) k potlačení prvotního prokoagulačního působení warfarinu po dobu 2-3 dnů**, či nejdéle do dosažení terapeutického účinku (INR 2)
- ☺ Pro léčbu stavů vyžadujících antikoagulační léčbu **v průběhu gravidity a šestinedělí** či před plánovanou transplantací srdce

# Dabigatran (PRADAXA)

# Dabigatran

- indikace:
  1. St.p. elektivní TEP kolene - den operace 110mg, dále 2.-10. den 220mg
  2. St.p. elektivní TEP kyčle – den operace 110mg, dále 2.-35. den 220 mg

Ve zvl. případech (RI, užívání amiodaronu, věk  $\geq 75$ ) – snížené dávkování 75 a 150mg – strategie léčby stejně jako výše)

# Plánované a probíhající studie u dabigatranu

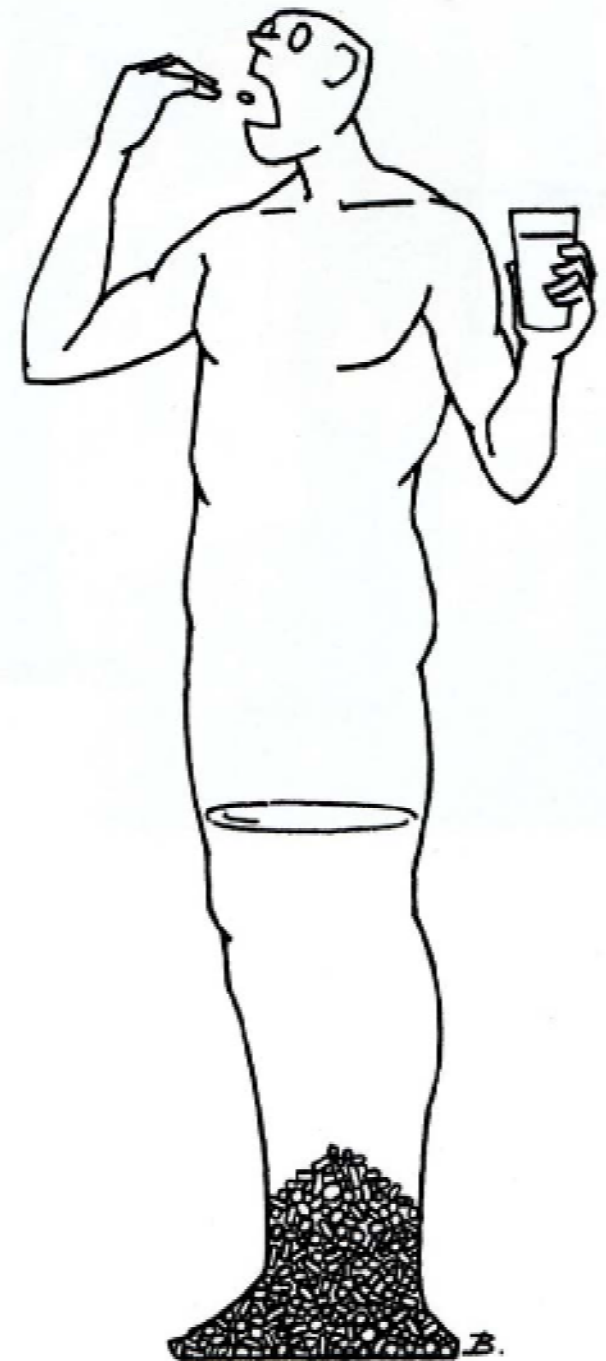
- Léčba a profylaxe různých forem VTE v různých klinických situacích ve srovnání s warfarinem a LMWH
  - Profylaxe iktu u pacientů s FiS
  - Léčba VTE a sekund prevence VTE
  - Léčba akut. Koronárních syndromů

# Pradaxa

- cena:
  - 10x 110mg (75mg) – kolem 700 Kč dle nabídky
  - 30x 110mg (75mg) - kolem 2000 Kč dle nabídky
  - Spotřeba léků:
    - po TEP kolene 19 tbl
    - Po TEP kyčle 69 tbl

# Antikoagulační léčba warfarinem

praktické aspekty  
léčby



# Doporučení ACCP 8. aktualizace (2008)

## **Pharmacology and Management of the Vitamin K antagonists**

- ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

ACCP = American College of Chest Physicians

# Úskalí dávkování warfarinu

- warfarin je ve světě užíván asi 50 let
- ale mechanismus jeho účinku však značně složitý, na biotransformaci se uplatňuje řada enzymatických systémů
  - » značná **variabilita** účinku
    - interindividuální variabilita
    - intraindividuální variabilita
    - variabilita šarží warfarinu (R a S isomer – poločas 49 resp. 29 hod)

# léčba warfarinem vs. „pohyb po tenkém ledě“

» »

## Úzké terapeutické okno

- » ↓↓ INR = riziko TEN
- » ↑↑ INR = riziko krvácení

+ nedostatečná zkušenost  
= vysoké riziko léčby

# interindividuální variabilita

– interindividuální rozdíly ve velikosti dávky potřebné k dosažení optimálního léčebného účinku - **1,5 mg ob den až 17,5 mg denně**

– genetická dispozice

– Věk

– Tělesná hmotnost

– ko- medikace

# **intraindividuální variabilita**

- lékové interakce**
- metabolický stav**
- příjem potravy**
- interkurentní onemocnění**
- změna šarže warfarinu**

# Nefarmakologické ovlivnění účinku warfarinu

## Účinek zvyšuje:

- horečka, průjem, alkoholový exces,
- **snížený příjem potravy** až malnutrice, hypoalbuminémie, játerní insuficience, pokročilé maligní onemocnění,
- Tyreotoxikóza
- Nedostatek nebo **nepravidelný příjem vit. K**

# Nefarmakologické ovlivnění účinku warfarinu

## Účinek snižuje:

- **potrava s vysokým obsahem vitamínu K**
- Hypothyreóza

# Vitamin K v potravě

- Nadměrný příjem vitamínu K
  - Warfarinová rezistence
- Nestabilní příjem vitamínu K
  - Nestabilní antikoagulace
- Nedostatek vitamínu K
  - Nestabilní antikoagulace

# Dietní doporučení při warfarinizaci

- Vyloučit **větší množství** potravin s vysokým a zároveň nestabilním obsahem vitamínu K.
- Vyvarovat se **náhlých změn v jídelníčku** a jednorázových excesů.
- **Není vhodná restrikce příjmu** vitamínu K potravou.
- Je doporučen **příjem stabilního, průměrného množství vitamínu K** v potravě.

# Závažné lékové interakce s warfarinem

## Účinek zvyšují

- **salicyláty, NSA**
- **Amiodaron, propafenon, chinidin**
- **co-trimoxazol, metronidazol, ciprofloxacin, erytromycin, doxycyklin, sulfonamidy,**
- **fibráty, statiny, imidazolová antimykotika,**
- **5-fluorouracil, capecitabin**
- **Herbální produkty, nutriční suplementa**

# Závažné lékové interakce s warfarinem

## Účinek snižují

- **vitamin K,**
- koenzym Q10
- barbituráty,
- rifampicin, rifabutin,
- karbamamazepin,
- nafcilin, dicloxacilin, griseofulvin
- cholestyramin, chlordiazepoxid
- azathioprin, merkaptopurin

# Cílové hodnoty INR:

Stanovujeme individuálně podle rizika

- **2.0-3.0** (2,0-3,5) u většiny indikací
- **2.5-3.5** u pacientů s umělou chlopní

**Horní hranice nikdy nepřesahuje 3,5**

# Dávkování warfarinu

Dlouhý poločas (33 - 45 hod)

→ jedna nerozdělená denní dávka

→ dávka v jednotlivých dnech nemusí být stejná - přípustné rozdíly do 2,5 mg

→ zapomene-li pacient užít dávku, může si ji vzít i později (event. až druhý den)

# Zahájení antikoagulační léčby

## – Rychlé (u většiny pacientů):

- 5-10mg první 1-2 dny + a LMWH min. 4 dny
- monitoring INR po 2-3 dávkách
- LMWH vysadit až po dosažení INR v terap. Hodnotách minimálně ve dvou po sobě jdoucích dnech
- Minimální podávání LMWH 4 dny (nutno vyčkat antitrombotického efektu W)
- Iniciální dávky W >10mg nejsou doporučeny

# Zahájení antikoagulační léčby

- **Pomalé** (staří, těžce nemocní, podvyživení, s městnavým srd. selháním, jaterním onemocněním, vysokým rizikem krvácení)
- Zahajujeme dávkou  $\leq 5$  mg, obvykle d 1,5-3 mg
- Současně podáváme LMWH min. 4-5 dnů a min. do dosažení therap. Hladiny INR při devou měřeních v odstupu min. 24 hod

LMWH vysazujeme nejdříve tehdy, jsou-li 2 za sebou jdoucí hodnoty INR, odebrané s odstupem 24 hodin v léčebném rozmezí.

Při přetrvávání klinických známek floridní trombózy překrýváme LMWH a warfarin déle.

# Zahájení antikoagulační léčby bez nutnosti překrytí LMWH

- Jestliže započetí léčby není urgentní (např. u chronické stabilní FiS bez jiné trombofilie) můžeme zahájit warfarinizaci bez souč. podávání LMWH
- **Zahajujeme dávkou jako při pomalé warfarinizaci  $\leq 5$  mg, obvykle d 1,5-3 mg**

RADA

Jednoduché a jasné  
instrukce  
dávkování léků !

# Změny dávkování warfarinu

## Při rozhodování zvažujeme

1. absolutní hodnotu INR a rozdíl mezi minulou a současnou hodnotou
2. dosavadní stabilitu antikoagulační léčby
3. možné příčiny předávkování či poddávkování (lék. interakce, změna nutrič. stavu, interkurent. onem. apod.)
4. riziko TEN (důvod podávání antikoagulační léčby)
5. riziko krvácivé komplikace

# Úprava dávek warfarinu podle dopor. ACCP 2008

- **INR < 1,5** zvýšit d. o 10-20%, event. jednu dávku přidat, kontrola za 4-8 dnů
- **INR 1,5-1,9** – zvýšit d. o 5-10%, ko za 7-14 dnů
- **INR 2-3** – d. beze změn, ko dle algoritmu
- **INR 3,1-3,9** – snížit d. o 5-10%, ko za 7-14 dnů,
- **INR 4,0-4,9** – přerušit na 2 dny a snížit o 10%, ko za 4-8 dnů
- **INR > 5** – viz následující slide

# Úprava dávek warfarinu při výkyvu terap. rozmezí v intervalu 0,1-0,2

při poddávkování či předávkování **do 0,1-0,2**  
**INR** nad nebo pod léčebné rozmezí u jinak  
stabilního pacienta **dávku možno ponechat**  
**- kontrola INR nejdéle za 14 dnů**

# Postup, je-li INR > 5,0

- Krvácí pacient? Pokud ano, doporučit hospitalizaci
- Zákaz nadměrné fyzické aktivity
- Vynechat jednu až dvě dávky warfarinu
- Zvážit aplikaci vit. K 1,25 až 2,5mg p.o., je-li vyšší riziko krvácení
- Kontrola INR za 1-2dny, při podání vit. K ko INR denně do úpravy
- Podání warfarinu až po dosažení cílové terapeutické hodnoty, zvážení snížení dávky o 10-15%, pokud nebyla zjištěna a odstraněna příčina navýšení INR

# Pacienti s vysokou variabilitou INR

- Vyloučit jiné známé příčiny nestability léčby (nepravidelný příjem vit. K, nepravidelné užívání W, nepravidelná konkomitativní medikace apod.)
- Možno zkusit přidat k léčbě W **vitamin K v nízkých dávkách (100-200ug)** a náležitou úpravou dávky W dle INR

# Algoritmus kontrolních vyšetření INR

dle dopor. ACCP 2008

<b>Počet po sobě jdoucích vyšetření s norm. hodnotami</b>	<b>Interval INR kontrol</b>
<b>1</b>	<b>5-10 dnů</b>
<b>2</b>	<b>2 týdny</b>
<b>3</b>	<b>3 týdny</b>
<b>4</b>	<b>4 týdny</b>

# Intervaly mezi kontrolami INR obecně

- Zpočátku 2-3x týdně, poté prodlužovat
- Maximální interval 4 týdny
  - u dlouhodobě stabilizovaného pacienta možno až 6 týdnů
- Častější kontroly při změně zdravotního stavu a změně ostatní medikace
- Při změně dávky warfarinu 1. kontrola za týden, nejpozději za 2 týdny

# Poučení pacienta

- Řádné užívání předepsané dávky
- Dodržování termínů kontrol
- Dodržování dietních doporučení
- Hlášení o užívání W při každé návštěvě jiného lékaře
- Znalost faktorů, které nejvíce ovlivňují účinnost W vč. Nezávažnějších lékových interakcí (leták)
- Hlásit každou změnu ostatní medikace –co nejdříve o této změně informovat lékaře řídícího antikoagulační léčbu event. Porada s ním ještě před užíváním
- Vyhnout se nepravidelnému užívání jiných léků, radit se o užívání volně prodejných léků
- Vyhnout se excesům v požívání alkoholu

děkuji za pozornost