

Nové kompetence PL v prevenci VTE (venózního tromboembolismu)

MUDr. Jaroslava Laňková

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

III. Jarní interaktivní konference SVL ČLS JEP
18.4.2009

Etiopatogeneze VTE

3 základní faktory (Virchow 1865)

1. cévní stěna
2. stáza krve
3. změny v krevních elementech

Trombofilní stavy

- vrozené(nejčastěji mutace f V Leiden, a další)
- získané

Získané trombofilní stavy

- nádorová onemocnění, antifosfolipidový sy, myeloproliferat. onem., nefrotický sy, kardiální selhávání, diabetes, aj.
- chemoterapie, hormonální terapie
- věk
- obezita
- operace, imobilizace, dlouhé cesty (letecky více než 6 h)

„Trombofilnost“ – míra rizika

- síla jednotlivého rizika
- sdružení rizik
- trvání rizika

nejčastější indikace antikoagulační léčby v primární péči

- pooperační stavy
- fibrilace síní
- st.p. VTE

Pooperační stavy

Pacienti jsou ohroženi hlubokou žilní trombózou a plicní embolií ještě několik týdnů po chir. zákroku, resp. po propuštění z nemocnice

zejména se jedná o zákroky:

- náhrada kyčelního či kolenního kloubu,
- operace pro zlomeninu proximálního femuru
- operace pro maligní tumor

metody prevence VTE

- **mechanické metody** -kompresivní bandáže DK – efekt podpůrný
- **nízkomolekulární hepariny (LMWH)**
 - příznivý poměr účinnost / bezpečnost,
 - velmi dobře předvídatelná antikoagulační odpověď, není nutno monitorovat koagulační parametry
 - lepší compliance a komfort pacienta (není dieta, nejsou kontroly)
- **antagonisté vitamínu K -warfarin**
 - relativně levné,
 - úzké terapeutické okno - nutnost udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0-3,0, nebezpečí nedostatečné účinnosti nebo nebezpečného krvácení
 - nutnost častých kontrol
- **Nové možnosti** – zatím v omezených indikacích, vysoká cena -
přímý inhibitor trombinu – **dabigatran (Pradaxa)** p.o. 1x denně,
pentasacharidy – **fondaparinux (Arixtra)** - s.c. 1x denně, inhibitor f
Xa **rivaroxaban (Xarelto)** –p.o. 2x denně
- **CAVE !!! deriváty kyseliny acetylsalicylové** – nejsou v případě prevence VET účinné

Změny v hrazení
LMWH v ambulantní
péči od 1.4.2009

Hrazení LMWH dříve:

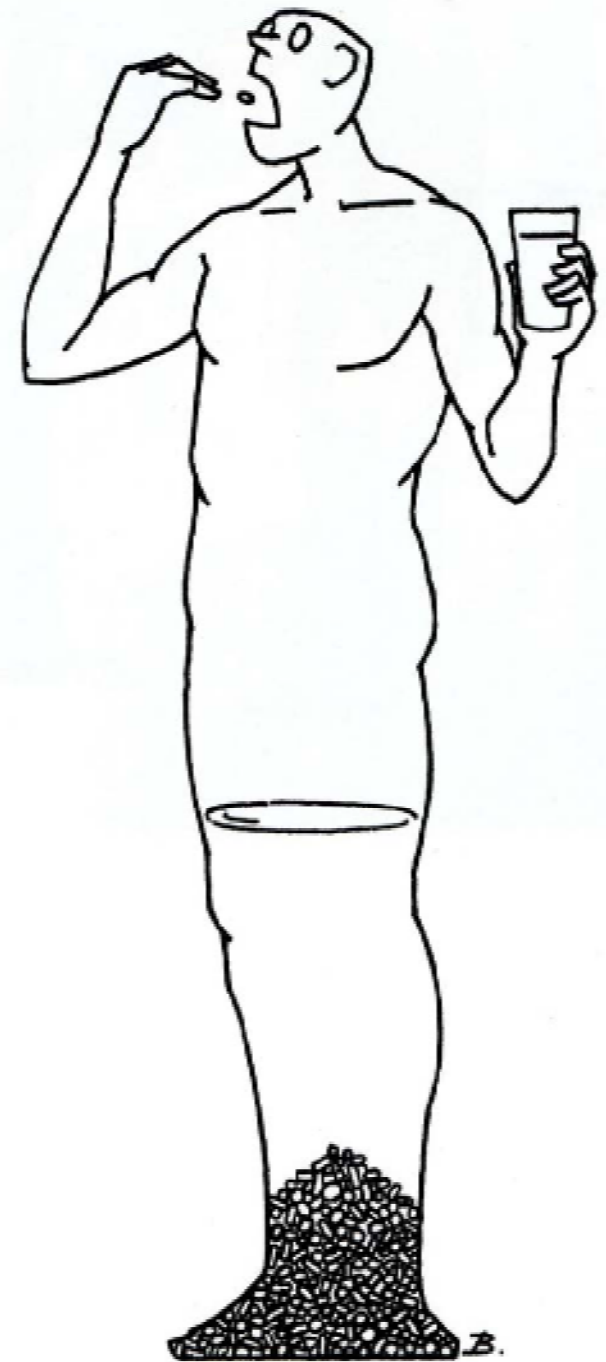
- 1) v indikaci **léčby hluboké žilní trombózy potvrzené dopplerovským vyšetřením** (dalteparin, enoxaparin, nadroparin, reviparin, parnaparin),
- 2) v prevenci srážení krve v mimotělním oběhu, zejm. při hemodialýze a hemofiltraci (dalteparin, enoxaparin, nadroparin, reviparin, bemiparin),
- 3) **v profylaxi tromboembolie v perioperačním období**, zejm. při nutnosti ambulantního převedení z perorálních antikoagulancií na nízkomolekulární hepariny (dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, bemiparin) **na dobu maxim. 5 dnů**,
- 4) pro léčbu stavů vyžadujících antikoagulační léčbu v průběhu gravidity či před plánovanou srdeční transplantací (dalteparin, enoxaparin, nadroparin),
- 5) 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 antikoagulancií či při nemožnosti tato antikoagulancia podat** (dalteparin, enoxaparin, nadroparin).

změny od 1.4.09 :

- ☺ 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 (překlenovací léčba)
- ☺ v prevenci VTE v **perioperačním období v délce 10 dnů**, po vysoce rizik. operacích se délka profylaxe prodlužuje **na 28 dnů**
- ☺ 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**, nejdéle do dosažení terapeutického účinku (INR 2)

Tyto změny zatím platí pouze pro nadroparin (Fraxiparine)

Antikoagulační léčba warfarinem



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

Brněnská přehrada - Drama se šťastným koncem



léčba warfarinem
je chůzí po
„tenkém ledě“

» »

» ↓↓ **INR = riziko TEN**

» ↑↑ **INR = riziko krvácení**

+ nedostatečná zkušenost
= **katastrofa**

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
- warfarin je směs S-a R- isomeru
(S forma- kratší poločas- cca 33 hod a je 4-5x účinnější než R-izomer - poločas cca 45 hod – **biotransformace S a R izomeru různá podle genet. dispozice**)

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, jaterní insuficience, pokročilé maligní onemocnění,
- tyreotoxikóza

Nefarmakologické ovlivnění účinku warfarinu

Účinek snižuje:

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

Závažné lékové interakce s warfarinem

Účinek zvyšují

- **salicyláty,**
- **co-trimoxazol, metronidazol,**
- **fibráty,**
- statiny, imidazolová antimykotika,
- erytromycin a některé další makrolidy,
- doxycyklin, některé sulfonamidy,
- **amiodaron,** propafenon, chinidin,
- **5-fluorouracil, capecitabin**

Závažné lékové interakce s warfarinem

Účinek snižují

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

Cílové hodnota 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

- **Pomalé**

- při chronické profylaktické indikaci

- **Rychlé**

- při akutní trombóze

- při chronické indikaci, chceme - li dosáhnout rychle cílového INR

Pomalé zahájení léčby

- Začínáme dávkou **1,5 – 3 mg** warfarinu denně
- INR kontrolujeme po 5-7 dnech
- Dále zvyšujeme denní dávku o 1,5 mg každých 5-7 dní do dosažení cílového INR

Výhody:

- Předávkování je velmi vzácné
- Není nutná aplikace LMWH

Nevýhody:

- Cílového INR je dosaženo později

Rychlé zahájení léčby

- Léčbu **zahajujeme plnou dávkou LMWH.**
- Současně nebo s odstupem 1-2 dnů zahájíme podávání **warfarinu v dávce 5 mg** denně.
- Od 3. dne léčby warfarinem kontrolujeme INR denně.
- Další dávkování warfarinu řídíme podle dynamiky hodnot INR.

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.

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.

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

Algoritmus kontrolních vyšetření INR

dle dopor. ACCP 2008

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

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. Nejsávacnějších 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

Analgetická léčba u warfarinizovaného pacienta

Nepodávat:

- salicyláty, NSA
- paracetamol ve vyšších dávkách,
- kombinovaná analgetika s barbiturátem

Možno podat:

- metamizol (Novalgin),
- paracetamol (max. 2x500 mg),
- kodein,
- tramadol,
- opiáty

Nesteroidní antirevmatika u warfarinizovaného pacienta

Hlavní riziko nesteroidních
antirevmatik:

ulcerogenní efekt a krvácení do GIT

V případě nutnosti volit **diclofenac** v co nejnižší dávce.
Současně podávat blokátor protonové pumpy
(omeprazol, lansoprazol, pantoprazol)

Nepodávat

~~piroxičam a jeho deriváty,
fenylbutazon.~~

Antipyretika u warfarinizovaného pacienta

Možno podat **metamizol, paracetamol**,
max. 2x500 mg denne

CAVE!! potenciace antikoagulačného
účinku samotnou horečkou !

Antibiotika

u warfarinizovaného pacienta

Nepodávat

- ~~– cotrimoxazol,~~
- ~~– jiné makrolidy než azitromycin nebo spiramycin,~~
- ~~– doxycyklin ani jiné tetracykliny.~~
- Norfloxacin u některých pacientů zvyšuje účinnost W

Možno podat:

- azitromycin, spiramycin
- penicilinová ATB,
- perorální cefalosporiny
- ciprofloxacin, ofloxacin
- furantoin

Antidepresiva u warfarinizovaného pacienta

U fluoxetinu a fluvoxaminu

popsáno zvýšení účinku warfarinu

Při nasazení výše uvedených zkontrolovat
INR za týden.

Raději zvolit jiná antidepresiva.

Hypnotika u warfarinizovaného pacienta

U nitrazepamu pozorováno snížení účinku warfarinu

Vhodný je **Zolpidem**

Ambulantní příprava pacienta léčeného warfarinem k invazivním výkonům

Zvážení rizik

1. Rizika trombotických komplikací během přerušení antikoagulační léčby
 - **Bazální riziko** – vyplývá z indikace antikoagulační léčby (tepenné i žilní řečiště)
 - **Perioperační riziko** - souvisí s vlastním výkonem (žilní řečiště)
2. Rizika krvácivých komplikací spojených s výkonem a jejich potenciace antikoagulační léčbou

Bazální riziko

nízké

Nerevmatická FS, CHADS2 0-1

střední

Nerevmatická FS, CHADS2 2-4

Provokovaná TEN starší než 6 týdnů

vysoké

Chlopenní vady, náhrady chlopní, sdružená rizika, apod.

Perioperační rizika

- Nízké riziko
 - malý výkon (do 30 minut) u pacienta do 40 let bez dalších přídatných rizik
- Střední riziko
 - operace u pacienta 40-60 let bez dalších rizik
 - operace u pacienta pod 40 let s dalšími riziky
- Vysoké riziko
 - operace u pacienta nad 60 let
 - operace u pacienta 40-60 let s dalšími riziky

Riziko trombotických komplikací v souvislosti s výkonem

- Velmi vysoké riziko
 - velké ortopedické operace (TEP kyčle, kolena, fraktura prox. femuru)
 - operace páteře
 - rozsáhlá operace pro maligní nádor
 - operace u pacienta s mnohočetnými rizikovými faktory
 - operace u pacienta s anamnézou TEN

Výkony s nízkým rizikem krvácení, kdy není nutno vysazovat warfarin

- Extrakce zubů
- Operace katarakty
- Endoskopie GIT bez biopsie nebo s biopsií
- Punkce kloubu
- Malá kožní excize

**vyšetřit INR před procedurou
pokud je v terap. rozmezí není nutno
upravovat dávku warfarinu!**

Extrakce zubu

- Stejný výskyt krvácivých komplikací nezávisle na užívání warfarinu
- Doporučena lokální opatření
 - aplikace tlaku
 - lokálně trombin
 - stehy
- Při krvácení výplachy kyselinou tranexamovou

Procedury se standardním rizikem krvácení

- Předoperační postup:
 - Podle bazálního rizika trombozy
- Pooperační postup:
 - Podle bazálního a perioperačního rizika

Nízké bazální riziko trombózy

- 5-7 dní před výkonem
 - vyšetřit INR a redukovat dávku warfarinu
- po 2-3 dnech
 - INR a vysadit warfarin
- pooperační profylaxe podle perioperačního rizika a převedení na warfarin

Střední bazální riziko trombózy

- 5-7 dní před výkonem
 - vyšetřit INR a redukovat dávku warfarinu
- po 2-3 dnech
 - INR a vysadit warfarin
 - při $\text{INR} \leq 2,0$ zahájit profylaktickou dávku LMWH
- pooperační profylaxe podle perioperačního rizika, minimálně však nízká profylaktická dávka LMWH, a převedení na warfarin

Vysoké bazální riziko trombózy

- 5-7 dní před výkonem
 - vyšetřit INR a redukovat dávku warfarinu
- po 2-3 dnech
 - INR a vysadit warfarin
 - při $\text{INR} \leq 2,0$ zahájit plnou antikoagulační dávku LMWH, poslední dávka 12 hodin před výkonem
- pooperačně vysoká profylaktická dávka LMWH a převedení na warfarin

děkuji za pozornost