

Fibrilácia predsiení a antikoagulačná liečba



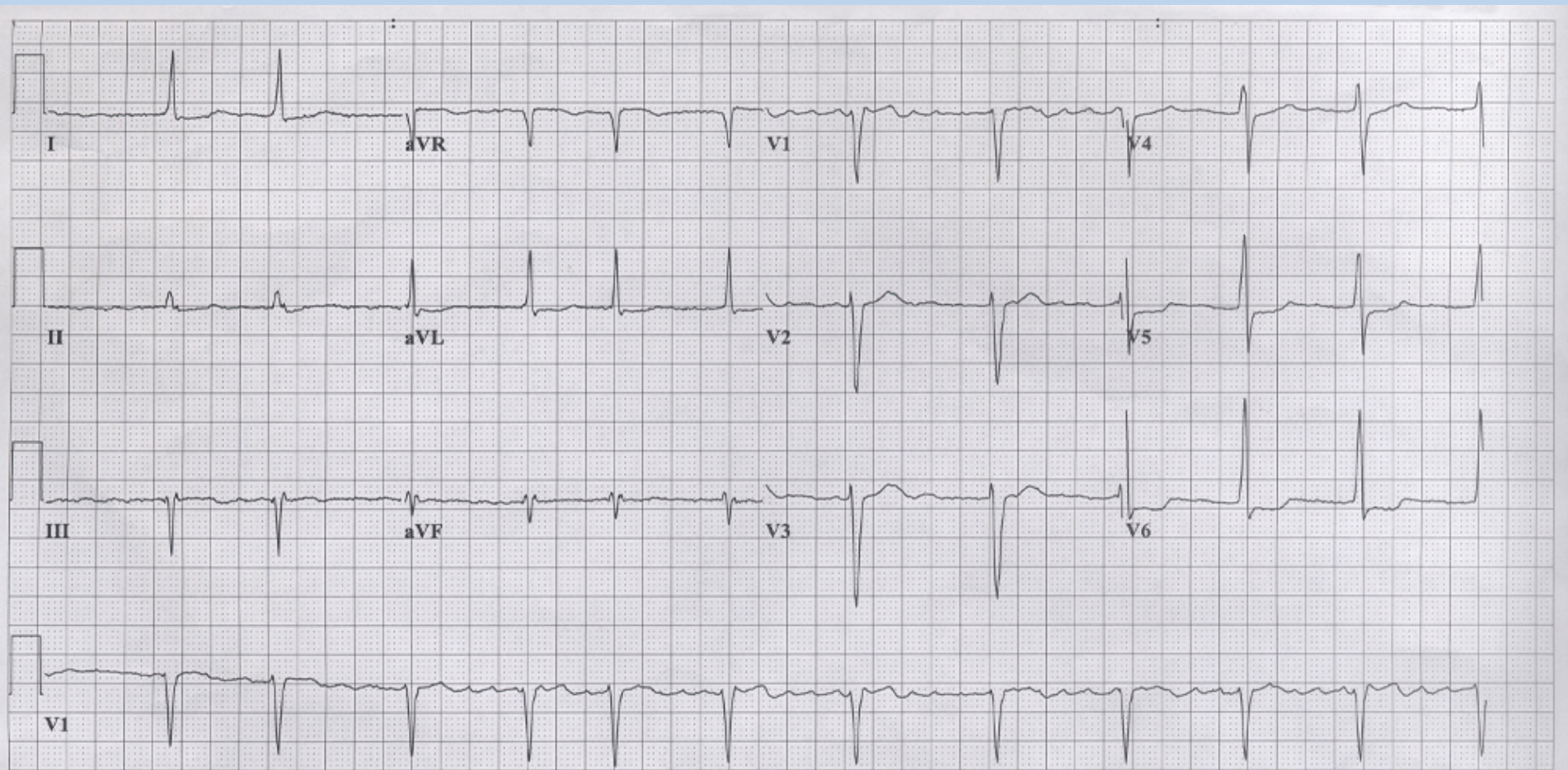
XXXIII. Konsolidačná výročná konferencia
Vysoké Tatry – Starý Smokovec
11. 10. - 13. 10. 2012
MUDr. Beáta Blahová

Fibrilácia predsiení



- najčastejšia srdcová arytmia

4,5 milióna osôb v Európskej únii a 2,2 milióna Američanov



Fibrilácia predsiení



- nekoordinovaná aktivácia predsiení s následným zhoršením mechanickej funkcie
- etiológia fibrilácie predsiení je multifaktoriálna vo väčšine prípadov s väzbou na organické kardiovaskulárne postihnutie
- u časti pacientov sa vyskytuje idiopatická, **izolovaná** (tzv. „lone“) forma
- zodpovedá za 30% - 45% prípadov paroxyzmálnej formy a 20% - 25% prípadov pretrvávajúcej arytmie.
- hlavne mladší jedinci (vek menej ako 60 rokov) bez klinických alebo echokardiografických znakov kardiopulmonálneho ochorenia

Typy fibrilácie predsiení



1. Novodiagnostikovaná - 1x zachytená

2. Paroxysmálna: spontánne terminujúca zvyčajne do **48 hod.**,
môže trvať **do 7 dní** (po 48h.zvažovať antikoagul. liečbu)

3. Perzistujúca: epizóda FA je dlhšia ako 7 dní, medikamentózna
liečba alebo kardioverzia

4. Dlhodobu perzistujúca AF: trvá viac ako rok

5. Permanentná AF: ak je akceptovaná pacientom (a lekárom),
nie sú realizované intervencie na kontrolu rytmu

Európska spoločnosť pre srdcový rytmus (European Heart Rhythm Association; EHRA)



Určenie klinickej závažnosti

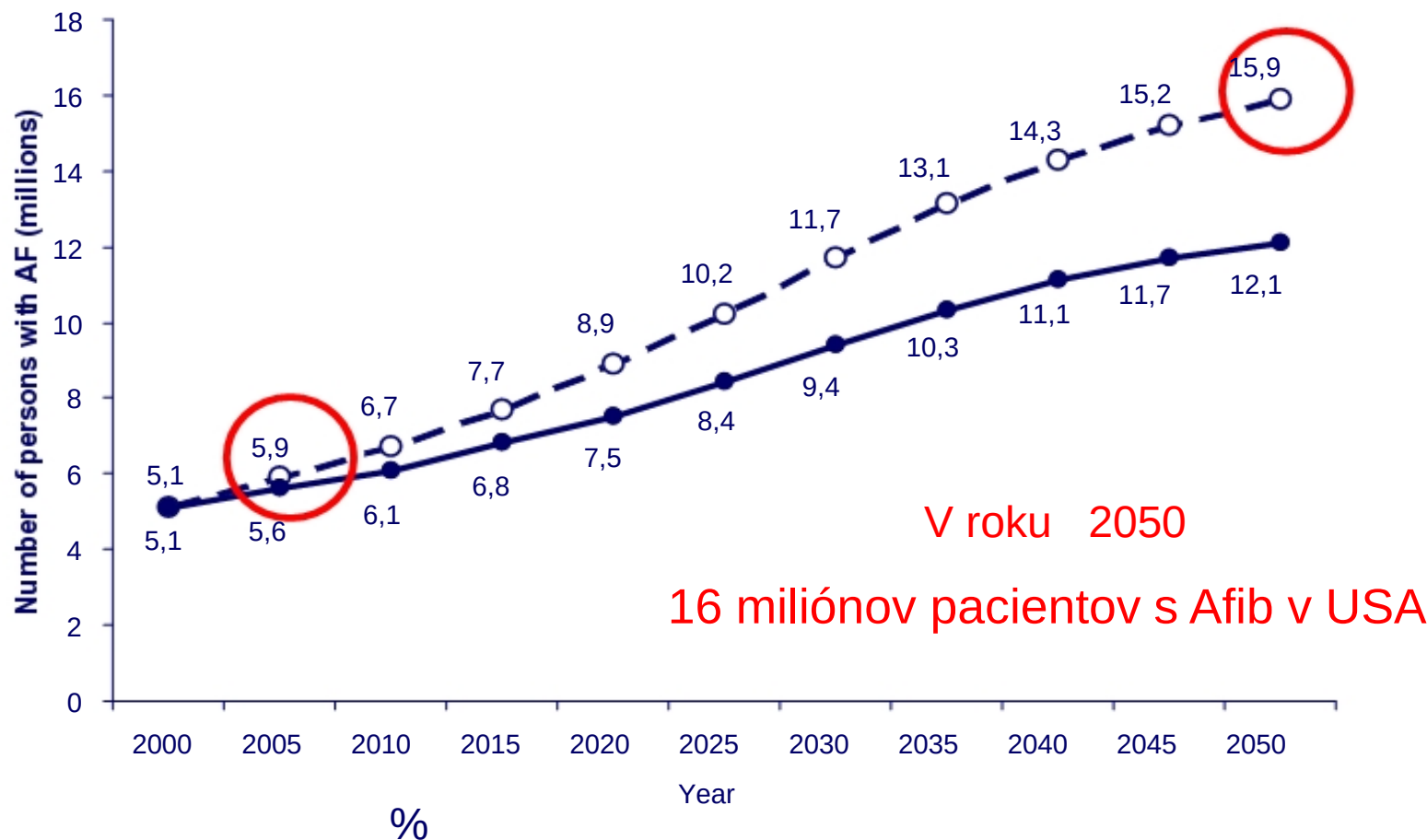
EHRA I (žiadne symptómy),

EHRA II (mierne symptómy; bežné denné aktivity nie sú ovplyvnené),

EHRA III (závažné symptómy; bežné denné aktivity sú postihnuté),

EHRA IV (invalidizujúce symptómy, bežné denné aktivity sú prerušené)

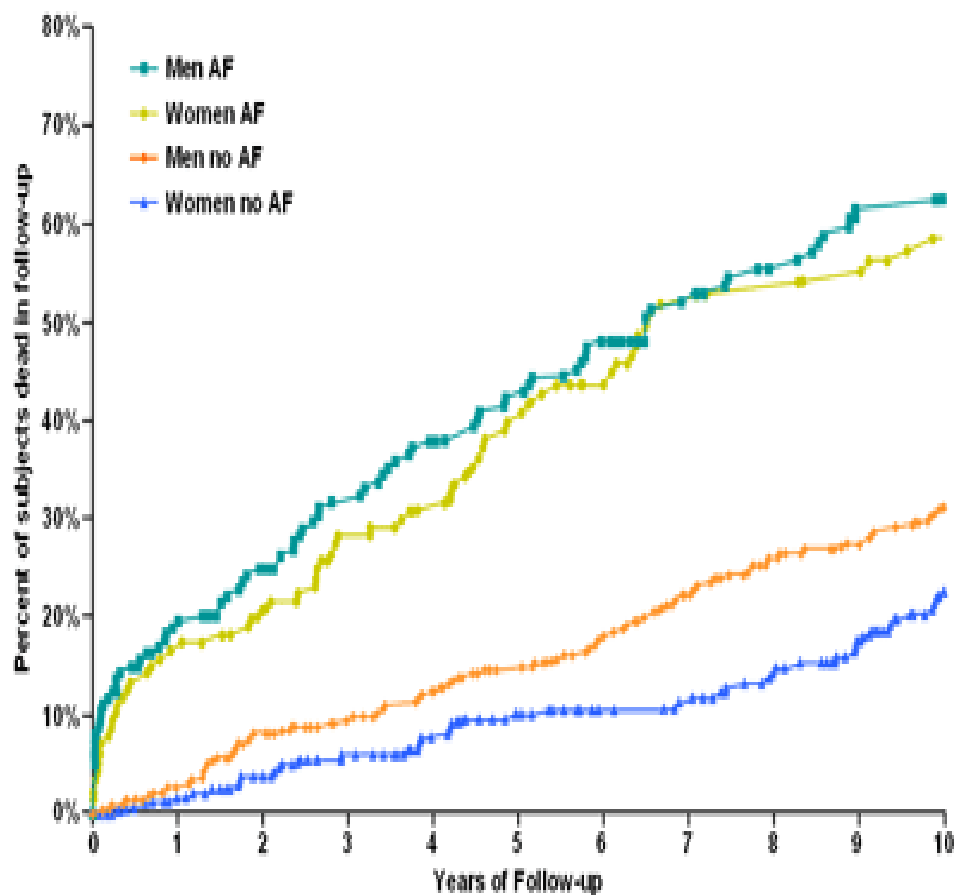
Epidemiologické poznámky



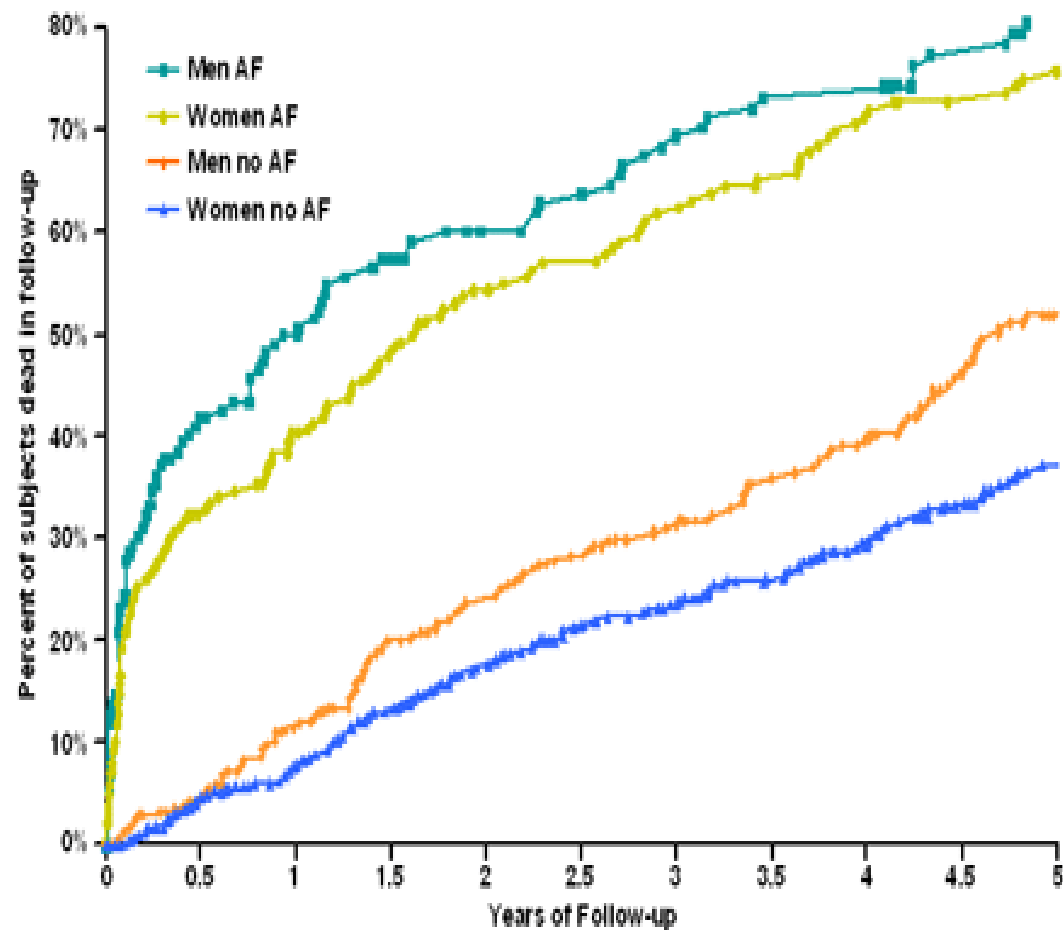
Fibrilácia predsiení a mortalita vo Framingham Study



< 75 rokov



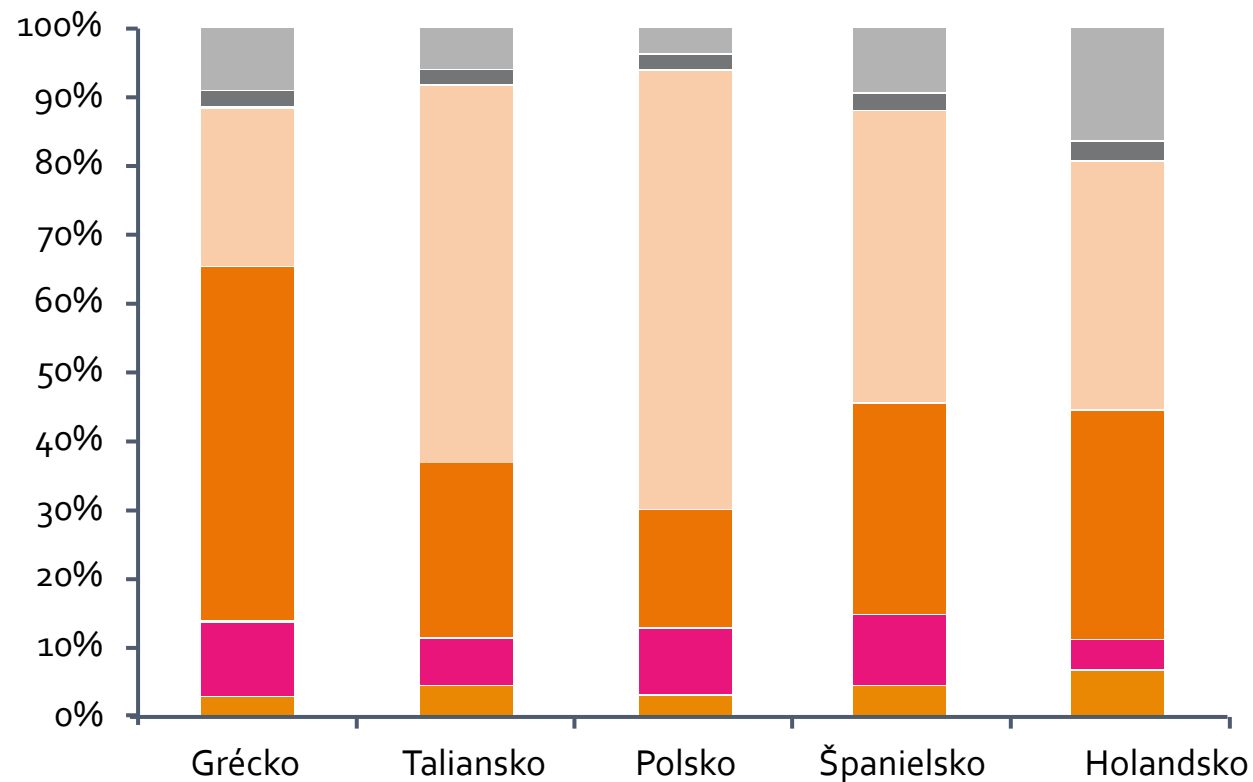
>75 rokov



Nemocničné náklady a intervenčné zákroky predstavujú 70% celkových nákladov



EuroHeart Survey (2004-2005)



Význam zníženia hospitalizácií u pacientov s AFib



Najčastejšie arytmické hospitalizácie sú pre Afib 1

1/3 hospitalizácií pre arytmiu 2

Dôvody hospitalizácie

závažné epizódy AFib

KV komplikácie v dôsledku Afib 3

Hospitalizácie:

Negatívne ovplyvňujú kvalitu života pac. s Afib 4

Za posledných 20 rokov hospitalizácie pre AF stúpili o 66% 2

Nemocničné náklady na liečbu AF predstavujú 70% nákladov 5

1. Bialy D, et al. J Am Coll Cardiol 1992;19:41A.

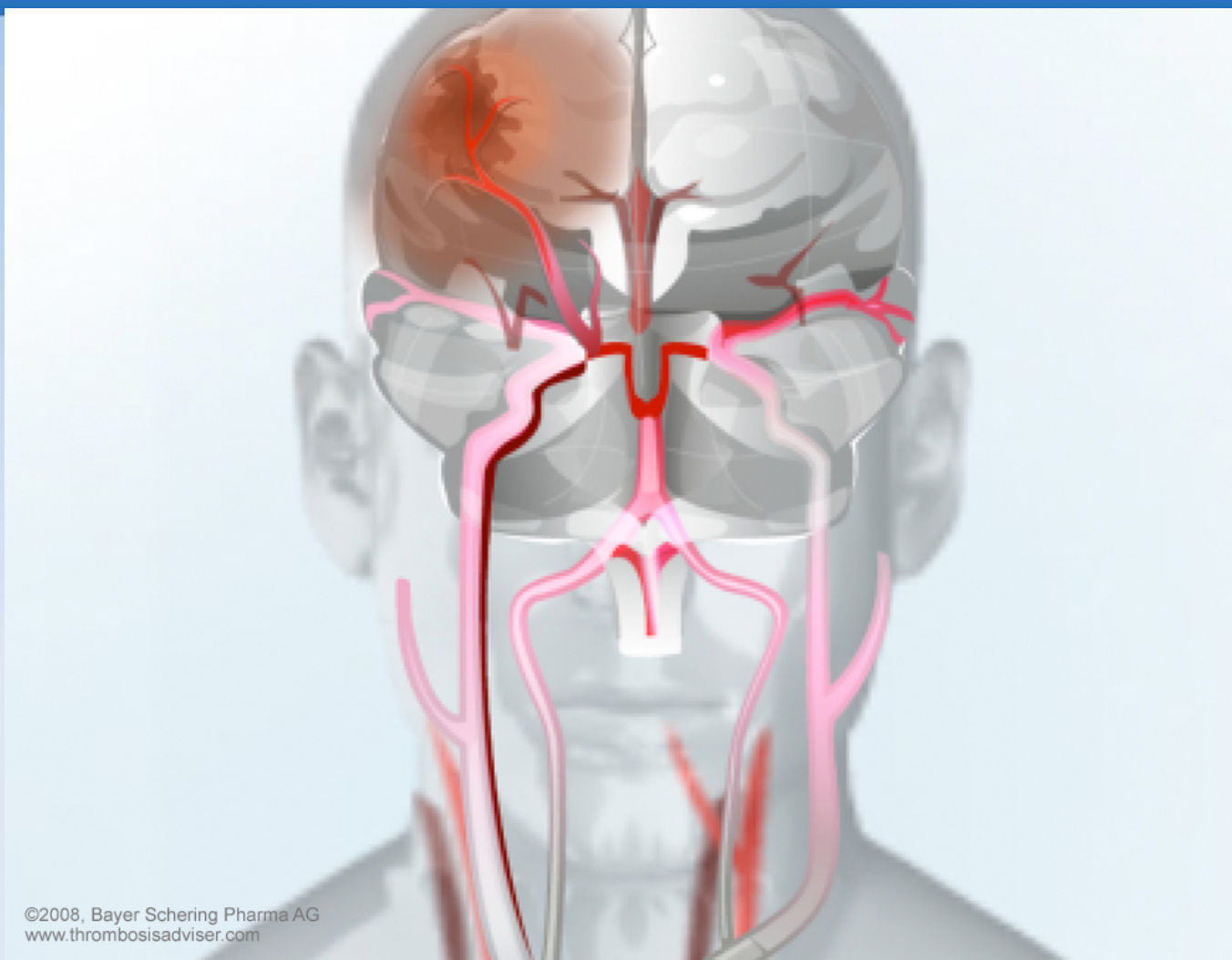
2. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines Eur Heart J 2006;27:1979–2030.

3. Stewart S, et al. Eur Heart J 2001;22:693–701.

4. Dorian P, et al. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2009;2:18–224.

5. Ringborg A, et al. Europace 2008;10:403–11.

Ischémia mozgu



Strategické rozhodnutia pri liečbe fibrilácie predsiení

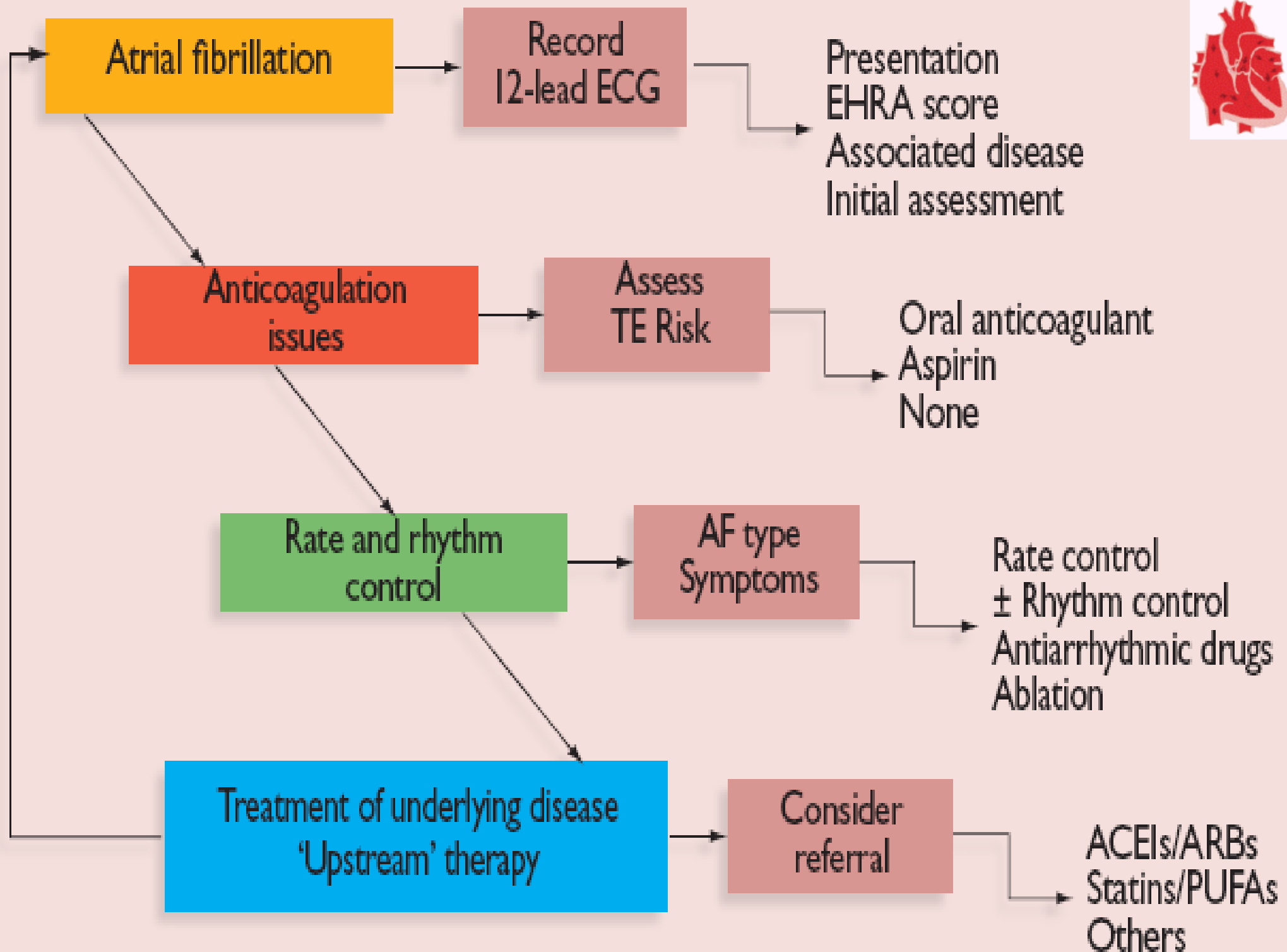


- Kontrola rytmu
- Kontrola frekvencie
- Prevencia trombo - embólie

Normalizácia rizík
Up - stream terapia
Antiarytmiká
Intervenčné metodiky

Antitrombotiká
Intervencie v ľavom
ušku

Optimálny postup v ére medicíny dôkazov
Odporúčenia ESC/EHRA 2010



Indikácia preventívnej antitrombotickej liečby u pacienta s chronickou FA podľa CHADS₂ skóre



Rizikový faktor	Počet bodov
C Chronické srdcové zlyhávanie	1
H Hypertenzia (aj liečená)	1
A Vek (Age) nad 75 rokov	2
D Diabetes mellitus	1
S₂ Predošlá(2) CMP (Stroke), TIA, embolizmus	2

Prevenca tromboembólie podľa CHADS₂ skóre

0 bodov

ASA 80-325 mg denne

1 bod

ASA 80-325 mg alebo warfarín (INR 2-3)

2 a viac bodov

warfarín (INR 2-3)

**CHADS₂ skóre podľa American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (ACCP 8th Edition – 2008)

Indikácia preventívnej liečby u pacienta s chronickou fibriláciou predsiení

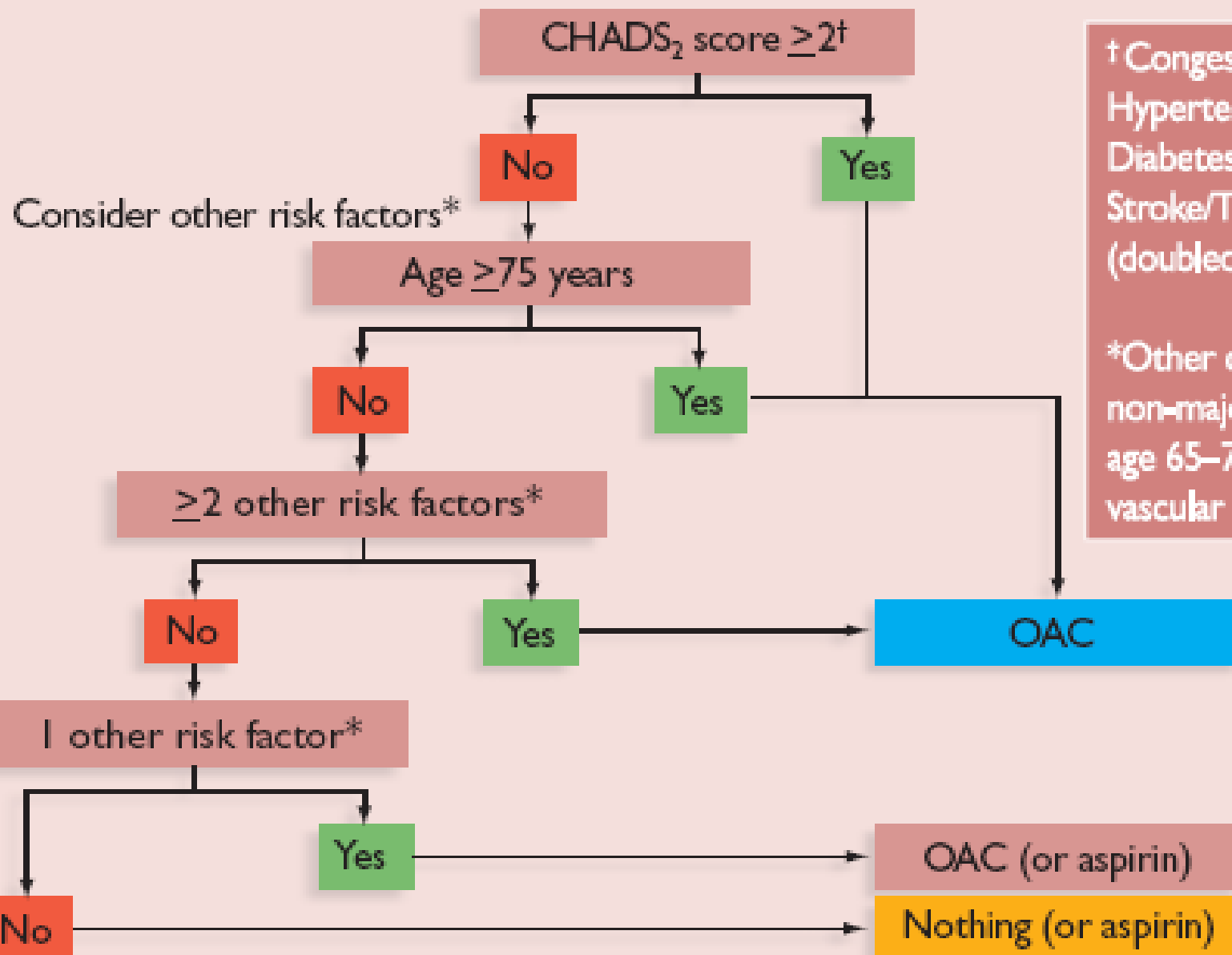
1.Stratifikácia rizika tromboembolických príhod – rizikové faktory (RF) pre CMP

Nepresvedčivé RF*	Stredne závažné RF*	Závažné RF*
Ženské pohlavie	Chronické srdcové zlyhávanie C 1bod	Predošlá CMP, TIA, embolizmus S2 2body
Vek 65-74 rokov	Hypertenzia (aj liečená) H 1bod	Mitrálna stenóza
Ochorenie koronárnych	Vek (Age) nad 75 rokov Δ 2body	Protetická chlopňa

2.Prevenca tromboembólie u pacienta s chronickou FA

Vek*	RF pre CMP*		CHADS2 skóre **
< 65 rokov	žiadne	ASA 80-325mg denne	0 bodov
> 75 rokov	1 stredne závažný RF	ASA 80-325 mg alebo warfarín (INR 2,0-3,0, cieľ 2,5;pri mechanickej chlopni INR 2,5-3,5)	1 bod
Akýkoľvek vek	akýkoľvek závažný alebo	warfarín (INR 2.0-3.0. cieľ 2.5. pri mechanickej	2 a viac

CHA₂DS₂-VASc



Fibrilácia predsiení (FA)

antiagregačná(20 %) vs antikoagulačná liečba (70%)

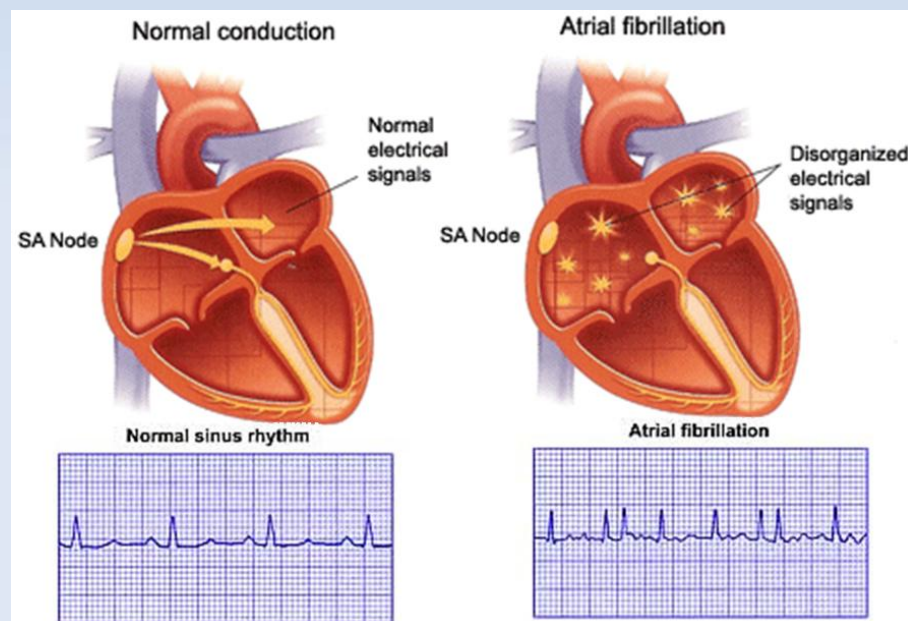
U pacienta s FA zníži antiagregačná liečba výskyt NCMP o 20%, antikoagulačná liečba o 70%.

Antikoagulačnú liečbu pri FA indikujeme:

1. Vždy pri mitrálnej stenóze alebo mechanickej chlopni.
2. Inak postupujeme podľa

CHADS₂ skóre ACCP.

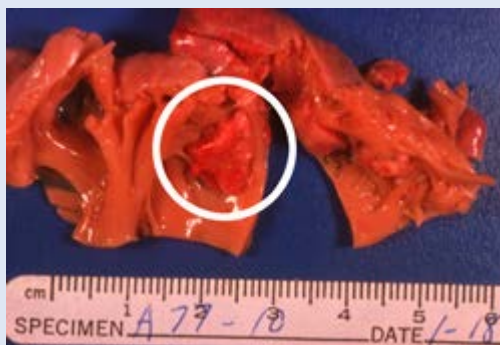
(American College of Chest Physicians)



Antikoagulačná liečba



Umelé navodenie poruchy krvného zrážania s cieľom zabrániť vzniku trombózy alebo zastaviť progresiu už vzniknutého trombu.



Patogenéza trombózy



Intravitálne zrážanie krvi v cievnom systéme.

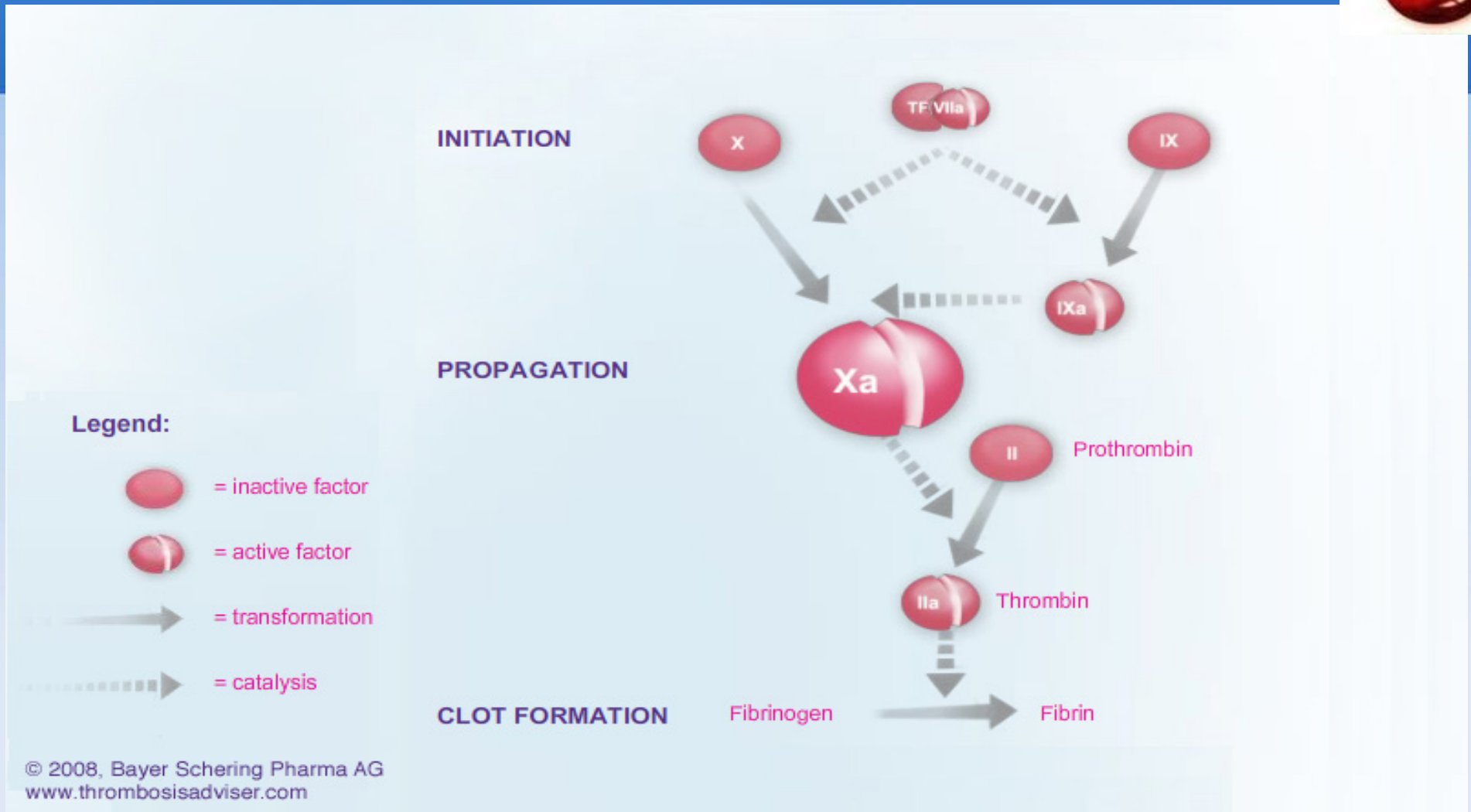
5 PRIRODZENÝCH SKUPÍN príčin zrážania:

- zmeny cievnej steny
- zmeny krvných doštičiek
- zmeny syst. plazmat. koagulačných bielkovín a ich inhibítorov
- zmeny fibrinolytického syst. a ich inhibítorov
- zmena krvného toku

1 UMELÁ SKUPINA príčin zrážania:

- prítomnosť cudzieho povrchu

Koagulačná kaskáda



Inhibítory hemokoagulačnej kaskády :
Antitrombín (inhibítor proteáz), Systém trombomodulínov a proteínov C a S, inhibítor cesty tkanivového faktora (Tissue pathway inhibitor TFPI)

Pôsobenie antikoagulancií



ANTICOAGULANTS

Vitamin K antagonists (VKA) inhibit the synthesis of the coagulation Factors II, VII, IX, X

Legend:

 = inactive factor

 = active factor

 = transformation

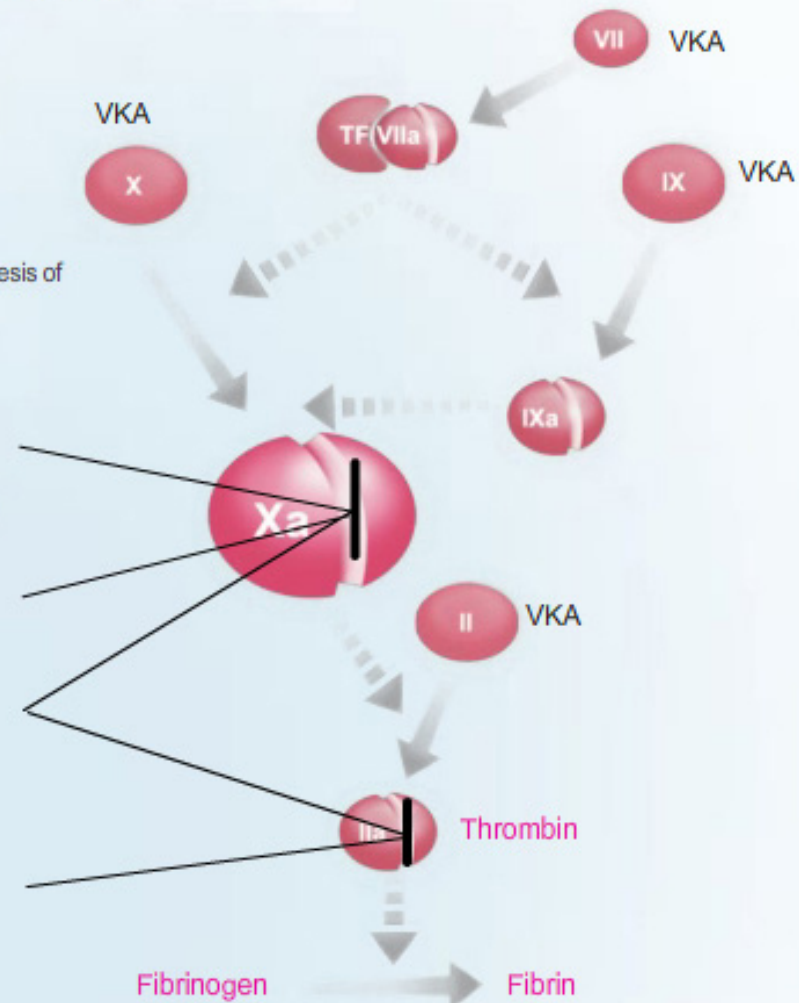
 = catalysis

Direct Factor Xa inhibition:
- Rivaroxaban
- Apixaban (under development)

Indirect via antithrombin:
- Fondaparinux

Indirect via antithrombin:
- Low molecular weight heparin
- Unfractionated heparin

Direct thrombin inhibition:
- Hirudin
- Argatroban
- Bivalirudin
- Dabigatran



Antikoagulačná liečba



orálne antikoagulanciá

- Antagonisti vitamínu K
- Priame inhibítory IIa
- Priame inhibítory Xa Nové molekuly: Dabigatran, Rivaroxaban
Apixaban

Parenterálne

UHF

- LMWH
- Nepriame inhibítory Xa
(Fondaparinux)
- Priame inhibítory IIa

Upresnenie výberu pacientov

riziko tromboembólie

riziko krvácania

SKÓROVACÍ SYSTÉM RIZIKA KRVÁCANIA HAS-BLED (štúdia EuroHeart Survey)

H – Hypertension; artériová hypertenzia, 1 bod

A – Abnormal renal and liver function; abnormálna obličková a pečenná funkcia, 1 bod za každý orgán (1 alebo 2 body)

S – Stroke; CMP, 1 bod;

B – Bleeding; krvácanie v anamnéze, 1 bod

L – Labile INR; labilné hodnoty INR pri perorálnej antikoagulačnej liečbe

E – Elderly; starší vek ≥ 65 rokov

D – Drugs or alcohol; lieky alebo alkohol (každý RF po 1 bode). Maximálne bodové skóre je 9 bodov.

U pacientov s hodnotou HAS-BLED skóre ≥ 3 je potrebná maximálna opatrnosť a starostlivé monitorovanie nielen pri antikoagulačnej, ale pri akejkoľvek antitrombotickej liečbe, vrátane ASA



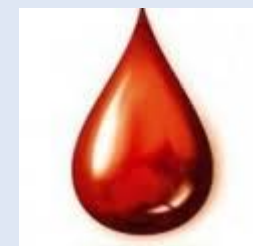
Základné vlastnosti antikoagulancií



	Heparín	LMWH	Kumaríny
profylaxia	s.c.	s.c.	p.o.
liečba	i.v.	s.c.	p.o.
účink	ihneď	niekoľko min	hodiny
plný účinok	ihneď	desiatky min	dni
aktivácia fibrinolýzy	nepatrná	malá	žiadna
antidótum	protamínsulfát	protamínsulfát	Vit.K, Koncentrát Faktorov
odoznenie účinku	hodiny	hodiny	dni
Indukcia osteoporózy	+	(+)	?
tehotenstvo	možné podanie	možné podanie	Nepodávať medzi 6.a 12. a od 36 týždňa
prechod do mlieka	stopy	stopy	warfarín stopy

Krátkodobé indikácie

1. Prvá akútna žilová trombóza
2. Rekurentná žilová trombóza so známou už neprítomnou príčinou
3. Prvá pľúcna embólia
4. Akútny tepenný uzáver
5. Kardioverzia pri fibrilácii predsiení trvajúcej dlhšie ako 2 dni
6. Rekonštrukčné výkony na hlbokých žilách
7. Profylaxia žilovej trombózy pri ortop. oper.
8. Chlopňová bioprotéza
9. Akútny IM
10. CHT metastatického karcinómu prs
11. CVK u onkolog. pacientov



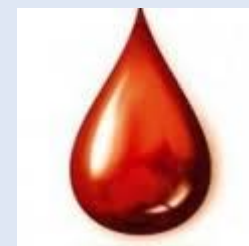
Dlhodobé indikácie

1. Umelé chlopne
2. Recid. idiopat. žilová trombóza a pl'. embólia
3. Paraneoplast. žilová trombóza a pl'. embólia
4. Heterozygotná trombofília s idiopat. trombózou (APC rezistencia až pri rekurencii trombózy)
5. Homozyg. alebo zmiešaná heterozyg. trombofília (s prekonanou tromb. príhodou)
6. Syst. embolizácia pri známej pretrv. príčine
7. Mitrálna vada s L'P dilat. na 55mm a viac
8. FA pri Mitr. vade
9. Primárna pľúcna hypertenzia
10. Nereumatická FA s ďalš. RF



Dlhodobé individuálne indikácie

1. Stav po splenektómii
2. stav po rozsiahlom IM prednej steny
3. Malígne nádory
4. Imobilní pacienti s varixami
5. Ťažká chronická pravostranná srdcová nedostatočnosť
6. Stp. 1 život ohrozujúcej trombot. Príhode
7. stp. rekonštrukcii tepenného riečišťa



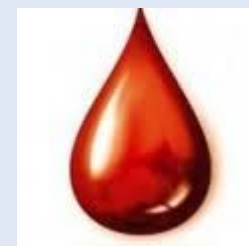
Kontraindikácie antikoagulačnej liečby

1. Latentná alebo manifestná, získaná alebo vrodená hemoragická diatéza
2. Pokročilá ateroskleróza – retinopatia, art. hypertenzia s hodnotami diastol. TK nad 125mmHg
3. Choroby CNS, akútny cereb. infarkt, stavy po neurochirurg. výkonoch
4. aktuálne alebo potencionálne riziko vzniku krvácania z GIT -u (ulkusy, nádory, hemeroidy), urogenitálneho traktu
5. Alergia na antikoagulanciá
6. Endocarditis bacterialis
7. Choroby pečene a obličiek s prejavmi insuficiencie
8. Hypovitaminózy K alebo C, alkoholizmus, poruchy výživy
9. gravidita (pre kumaríny)



Riziko krvácavých komplikácií:

- nedostatočne korigovaná hypertenzia
 - prekonaná CMP
- závraty pri mozgovej ateroskleróze
 - anamnéza krvácania do GIT
 - vysoký vek
 - renálne zlyhanie
- súčasná liečba NSA
 - mutácia F IX



Úskalia dávkovania warfarínu

- warfarín sa vo svete používa asi 50 rokov
- mechanizmus jeho účinku je značne zložitý, na biotransformácii sa uplatňuje veľa enzymatických systémov
 - » veľká variabilita účinku
 - interindividuálna variabilita
 - intraindividuálna variabilita
 - » variabilita šarží warfarínu

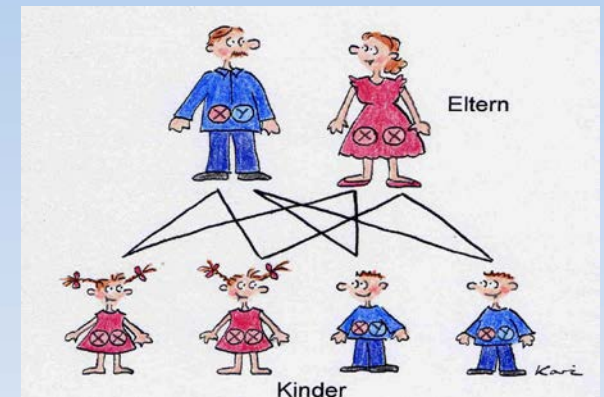


Interindividuálna variabilita

interindividuálne rozdiely vo veľkosti dávky potrebnej k dosiahnutiu optimálneho liečebného účinku - **1,5 mg ob deň až 17,5 mg denne...**

- genetická dispozícia
- vek
- warfarin je zmes S-a R-izoméru

(S – forma - kratší poločas- cca 33 hod a je 4-5x účinnejšia než R – izomér - poločas cca 45 hod – **biotransformácia S a R izoméru je rôzna, genet. dispozície**



Intraindividuálna variabilita

variabilita účinku u toho istého jedinca v závislosti od aktuálneho stavu...

- **liekové interakcie**
- **metabolický stav**
- **príjem potravy**
- **interkurentné ochorenie**
- **zmena šarže warfarínu**



Doporučené cieľové rozmedzie INR

Stanovujeme individuálne podľa rizika

**INR 1.3 – 1.9 počas CHT metastatického karcinómu
průs**

INR 2.5 – 3.5 u pac. s umelou chlopňou

INR 2.0 – 3.0 u ostatných indikácií



Horná hranica nikdy nepresahuje 3,5



liečba warfarínom je chôdza po „tenkom ľade“

»»»

» ↓↓ **INR = riziko VTE**

» ↑↑ **INR = riziko krvácania**

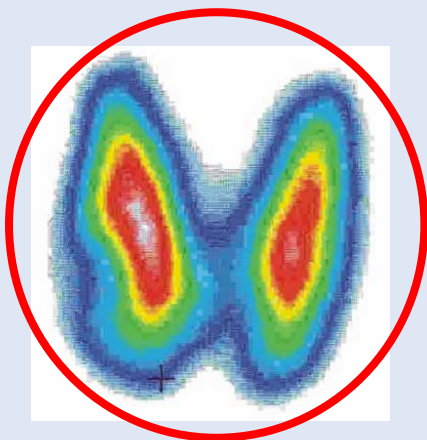
+ nedostatočná skúsenosť
= **katastrofa**



Nefarmakologické ovplyvnenie účinku warfarínu

Účinok zvyšuje:

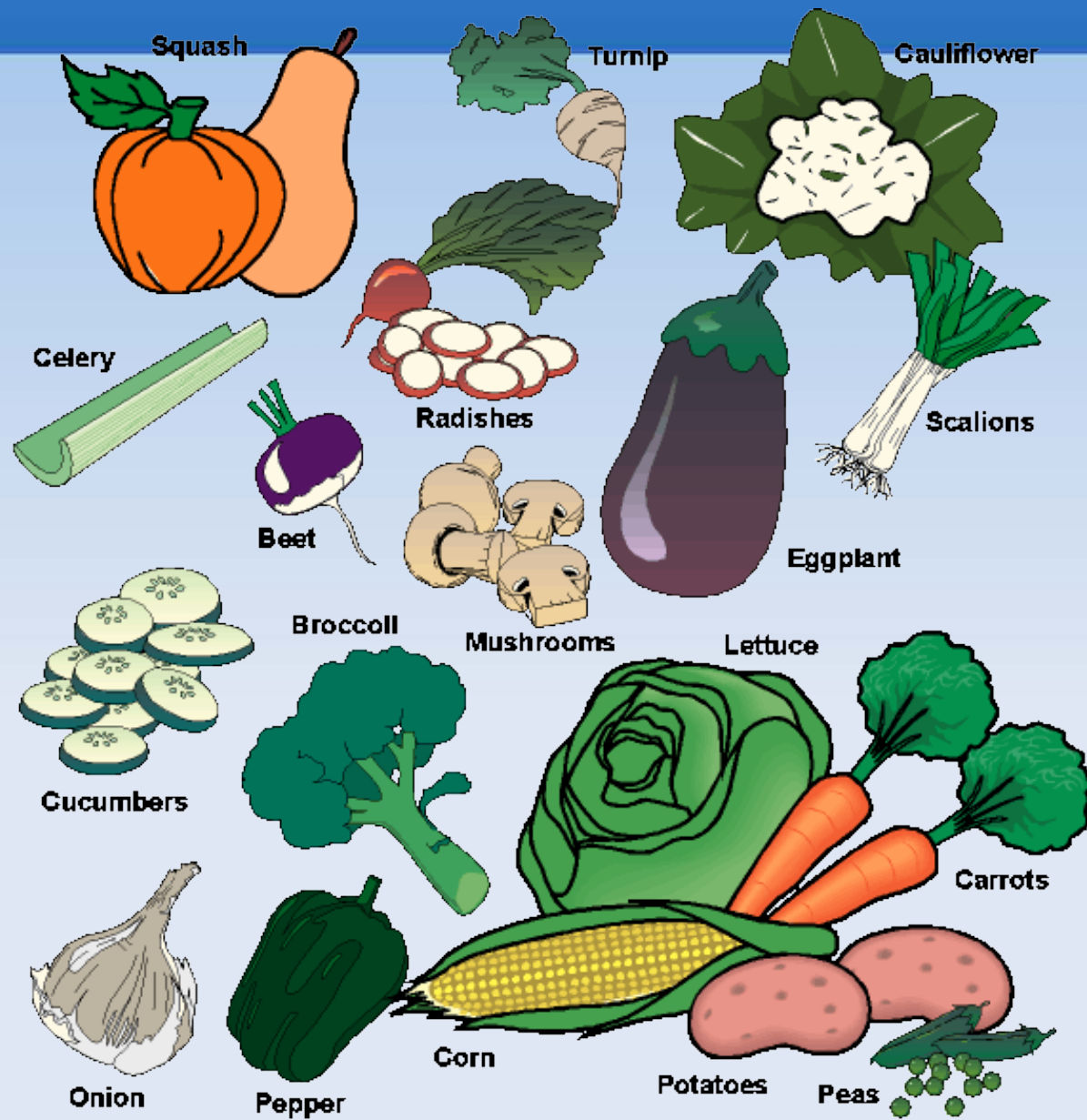
- horúčka, hnačka, alkoholový exces
- znížený príjem potravy až malnutricia, hypoalbuminémia, hepatálna insuficiencia, pokročilé malígne ochorenie
- tyreotoxikóza



Nefarmakologické ovplyvnenie účinku warfarínu

Účinok znižuje:

- potrava s vysokým obsahom vitamínu K
- hypotyreóza



Vitamín K v potrave

- Nadmerný príjem vitamínu K
 - ➔ Warfarinová rezistencia
- Nestabilný príjem vitamínu K
 - ➔ Nestabilná antikoagulácia
- Nedostatok vitamínu K
 - ➔ Nestabilná antikoagulácia



Diétne odporúčania pri warfarinizácii

- Vylúčiť **väčšie množstvo** potravín s vysokým a súčasne nestabilným obsahom vitamínu K.
- Vyvarovať sa **náhlych zmien v jedálničku** a jednorázových excesov
- **Nie je vhodná reštrikcia príjmu** vitamínu K v potrave.
- V potrave je odporúčaný **príjem stabilného, priemerného množstva vitamínu K.**



Závažné liekové interakcie s warfarínom

Účinok znižujú

- vitamín K
- koenzým Q10
- barbituráty
- rifampicín, rifabutín
- karbamazepín
- nafcilín, dicloxacilín, griseofulvin
- cholestyramin, chlórdiazepoxid
- azathioprin, merkaptopurin



Analgetická liečba u warfarinizovaného pacienta

NEPODÁVAŤ:

- salicyláty, NSA
- paracetamol vo vyšších dávkach,
- kombinované analgetiká s barbiturátom

Možno podat:

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



Nesteroidné antireumatiká u warfarinizovaného pacienta

Hlavné riziko nesteroidných
antireumatík:

ulcerogénny efekt a krvácanie do GIT

V prípade nutnosti podávať COX II selektívne NSAID
(meloxicam, nimesulid) **v čo najnižšej dávke.**

Súčasne podávať blokátor protónovej pumpy (omeprazol,
lanzoprazol, pantoprazol)

Nepodávať

~~piroxikam a jeho deriváty,
Fenylbutazon, diclofenak...~~



Antibiotiká u warfarinizovaného pacienta

Nepodávať !!

- cotrimoxazol
- claritromycín
- doxycyklín a ani iné tetracyklíny.
- norfloxacin u niektorých pacientov zvyšuje účinnosť W

Možno podať:

- azitromycín, spiramycín
- penicilínové ATB
- perorálne cefalosporíny
- ciprofloxacín, ofloxacín
- furantoin



Antidepresíva u warfarinizovaného pacienta

U **fluoxetinu(Prozac)** a **fluvoxaminu(Fevarin)**

popísané zvýšenie účinku warfarínu.

Pri ich nasadení zkontrolovať INR o týždeň.

Radšej vybrať iné antidepresíva.

Aj ostatné **SSRI** zvyšujú riziko krvácania do GIT, zvážiť súčasné podávanie blokátorov protónovej pumpy.



Hypnotiká u warfarinizovaného pacienta

U **nitrazepamu** bolo pozorované zníženie účinku warfarínu

Indiferentný je **zolpidem (Stilnox, Sanval, Hypnogen...)**



Antipyretiká u warfarinizovaného pacienta

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

CAVE!! potenciácia antikoagulačného účinku samotnou horúčkou !



Závažné liekové interakcie s warfarínom

Účinok zvyšujú

- salicyláty
- co-trimoxazol, metronidazol
- fibráty
 - statíny, imidazolové antimykotiká
 - erytromycín a niektoré ďalšie makrolidy, (Cave claritromycin!)
 - doxycyklín, niektoré sulfonamidy
- amiodaron, propafenon, chinidin
- 5-fluorouracil, capecitabin



Dávkovanie warfarínu



Dlhý biologický poločas (33 - 45 hod)

→ jedna nerozdelená denná dávka (na obed)

→ dávka v jednotlivých dňoch nemusí byť rovnaká - prípustné rozdiely do 2,5 mg

→ ak pacient zabudne užiť dávku, môže ju užiť aj neskôr (event. až na druhý deň)



Zahájenie antikoagulačnej liečby



- **Pomalé**

- pri chronickej profylaktickej indikácii

- **Rýchle**

- pri akútnej trombóze

- pri chronickej indikácii, ak chceme rýchlo dosiahnuť cieľové INR





Pomalé zahájenie liečby

Začíname dávkou **1,5 – 3 mg** warfarínu denne
INR kontrolujeme po 5-7 dňoch

Ďalej zvyšujeme dennú dávku o 1,5 mg každých
5-7 dní do dosiahnutia cieľového INR

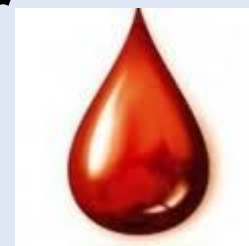
Výhody:

Predávkovanie je veľmi vzácné

Nie je potrebná aplikácia LMWH

Nevýhody:

Cieľové hodnoty INR sa dosiahnu neskôr





Rýchle zahájenie liečby

- Liečbu **zahajujeme plnou dávkou LMWH**

Súčasne alebo s odstupom 1-2 dní zahájime
podávanie **warfarínu v dávke**
5 -10 mg denne

Od 3. dňa liečby warfarínom kontrolujeme INR
denne

Ďalšie dávkovanie warfarínu riadime podľa
dynamiky hodnôt INR



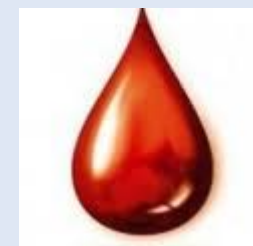


**LMWH vysadzujeme až vtedy, ak sú 2
za sebou idúce hodnoty INR,
odobrané s odstupom 24 hod v
liečebnom rozmedzí.**

**Pri pretrvávaní klinických známk
floridnej trombózy pokračujeme v
prekrývaní spoločného podávania
LMWH a warfarínu dlhšie.**

Nástup účinku a hyperkoagulačný stav

FAKTOR	POLČAS
II	60 - 90 hod.
VII	4 – 6 hod.
IX	14 - 20 hod.
X	45 – 70 hod.
Proteín C	6 – 12 hod.
Proteín S	42 hod.



Manažovanie dávkovania warfarínu

Pri rozhodovaní zvažujeme

1. absolútnu hodnotu INR a rozdiel medzi minulou a súčasnou hodnotou
2. doterajšiu stabilitu antikoagulačnej liečby
3. možné príčiny predávkovania či poddávkovania (liek. interakcie, zmena nutrič. stavu, interkurent. ochor. apod.)
4. riziko VTE (dôvod podávania antikoagulačnej liečby)
5. riziko komplikujúceho krvácania



Úprava dávkovania warfarínu podľa odporúčaní ACCP 2008

- **INR < 1,5** zvýšiť d. o 10-20%, event. jednu dávku pridať, kontrola za 4-8 dní
- **INR 1,5-1,9** – zvýšiť d. o 5-10%, ko za 7-14 dní
- **INR 2-3** – d. bez zmien, ko podľa algoritmu
- **INR 3,1-3,9** – znížiť d. o 5-10%, ko za 7-14 dní,
- **INR 4,0-4,9** – prerušiť na 2 dni a znížiť o 10%, ko za 4-8 dní



Úprava dávok warfarínu pri odchylke od terap. rozmedzia o 0,1- 0,2

Pri poddávkovaní či predávkovaní o 0,1-0,2 INR nad alebo pod liečebné rozmedzie u inak stabilného pacienta dávku možno ponechať - kontrola INR najneskôr za 14 dní



Postup, keď je INR > 5,0

Pacient krváca?

Ak áno: odoslať na hospitalizáciu.



Ak nie:

- Zákaz nadmernej fyzickej aktivity
- Vynechať jednu až dve dávky warfarínu
- Zvážiť aplikáciu vit. K 1,25 až 2,5mg p.o., ak je vyššie riziko krvácania
- Kontrola INR za 1-2dni, ak podávame vit.K kontrola INR denne do úpravy
- Pokračovanie v podávaní warfarínu až po dosiahnutí cieľového terapeut. rozmedzia, zváženie
- zníženia dávky o 10-15%, ak nezistíme a neodstránime inú príčinu zvýšenia INR



MANAŽMENT SITUÁCIE, KEĎ INR JE MIMO TERAPEUTICKÉ ROZPÄTIE

INR	SITUÁCIA	ÚPRAVA DÁVKY WARFARINU
INR < 5,0	bez význ. krvácania	znížiť, vynechať W následne adjustovať
INR > 5,0 ale < 9,0	bez význ. krvácania vyššie riziko krvácania	vynechať 1 – 2 dávky Násl. adjustovať Vit. K 1 – 2,5 mg p.o.
INR > 9,0	bez významného krvácania	vynechať vitamín K 2,5 – 5 mg p.o.
INR - zvýšené	závažné krvácanie	Vynechať W Vit. K 10 mg i.v. a 12h CMP, PCC, rFVIIa
INR variabilné		nízka dávka vitamínu K

Algoritmus kontrolných vyšetrení INR

podľa odporúčaní ACCP 2008

Počet po sebe idúcich
vyšetrení v
teráp.rozmedzí

Interval kontroly INR

1

5-10 dní

2

2 týždne

3

3 týždne

American College of Chest Physicians (ACCP)

4

4 týždne



Intervaly medzi kontrolami INR

- Na začiatku 2-3x týždenne, potom predlžovať
- Maximálny interval 4 týždne
 - u dlhodobo stabilizovaného pacienta možno až 6 týždňov
- Častejšie kontroly pri zmene zdravotného stavu a zmene ostatnej medikácie
- Pri zmene dávky warfarínu 1. kontrola za týždeň, najneskôr za 2 týždne



Point of care testing (POCT)

- Prenosné prístroje vyšetrujúce analóg INR z kapilárnej krvi.
- Terénne antikoagulačné ambulancie.
- Selfmonitoring a selfmanagement.

CoaguCheck:



Poučenie pacienta

- Dôsledné užívanie predpísanej dávky
- Dodržiavanie termínov kontrol
- Dodržiavanie diétnych odporúčaní
- Nahlásenie užívania Warfarínu pri každej návšteve iného lekára
- Znalosť faktorov, ktoré najviac ovplyvňujú účinnosť **W...** vrátane poučenia o najzávažnejších liekových interakciách (leták)
- Hlásiť každú zmenu súčasnej medikácie – čo najskôr o tejto zmene informovať lekára ktorý riadi antikoagulačnú liečbu event. poučiť pacienta o vhodnosti konzultovať zmeny liečby vopred...
- Vyhnúť sa nepravidelnému užívaniu iných liekov, poradiť sa o užívaní voľne predajných liekov
- Vyhnúť sa excesom v požívaní alkoholu

Vysadenie liečby a obnova zrážanlivosti

Pozvoľné odoznenie účinku s niekoľkodňovou latenciou, ktorá má 2 zložky:

- metabolické odbúranie lieku
 - karboxylácia neúčinných glutámových zbytkov PIVKA (Protein induced by Vit. K absence) na účinné faktory. **Pri náhlom vysadení** W dochádza k vzniku väčšieho množstva koagulačne účinných faktorov a môže dôjsť ku „**Rebound fenoménu**“ so zvýšeným rizikom trombózy. Tento jav je najvýraznejší pri podaní liečebných dávok Vit. K
- Dopor.:** obmedziť podávanie vit.K na nevyhnutné prípady, vysadzovať liek postupne cca 3 – 4 T.

Ďakujem za pozornosť



Ambulantná príprava pacienta liečeného warfarínom k invazívnym výkonom



Premyslenie postupu, zváženie rizika krvácania versus trombózy

1. Riziko VTE počas prerušenia antikoagulačnej liečby

a) Bazálne riziko – vyplýva z dg., ktorá bola indikáciou pre antikoagulačnú liečbu

b) Zvýšenie o perioperačné riziko – operácia znamená trombofilný stav

2. Riziko krvácania v súvislosti s rozsahom a druhom výkonu, zvýšenie rizika antikoagulačnou liečbou

a) Bazálne riziko VTE

- **nízke**

- fibrilácia predsiení CHADS₂ skóre 0-1

- **stredné**

- fibrilácia predsiení CHADS₂ skóre 2-4
- st.p. VTE staršom ako 6 týždňov

- **vysoké**

- fibrilácia predsiení CHADS₂ skóre 5-6
- chlopňové chyby, st. p. náhradách chlopní,
- st.p. VTE do 6 týždňov
- +pridružené riziká –vek, komorbidity...

b) Perioperačné riziko VTE

- **Nízke**

- malý výkon (do 30 minút) u pacienta do 40 rokov bez ďalších prídavných rizík

- **Stredné**

- operácia u pacienta 40-60 ročného bez ďalších rizík
- operácia u pacienta pod 40 rokov s ďalšími rizikami

- **Vysoké**

- operácia u pacienta nad 60 rokov
- operácia u pacienta 40-60 ročného s ďalším rizikom, komorbiditou...

1. Postup: nízke bazálne riziko VTE

- 5-7 dní pred výkonom
 - vyšetrit' INR a redukovať dávku warfarínu
- po 2-3 dňoch
 - vyšetrit' INR a vysadiť warfarín
- pooperačná profylaxia LMWH podľa perioperačného rizika a prevedenie späť na warfarín

2. Postup: stredné bazálne riziko VTE

- 5-7 dní pred výkonom
 - vyšetrit' INR a redukovať dávku warfarínu
- po 2-3 dňoch
 - vyšetrit' INR a vysadiť warfarín
 - pri $INR \leq 2,0$ zahájiť profylaktické podávanie LMWH
- pooperačná profylaxia podľa stupňa periope-
račného rizika, minimálne však nízka profylak-
tická dávka LMWH, a prevedenie na warfarín

3. Postup: vysoké bazálne riziko VTE

- 5-7 dní pred výkonom
 - vyšetriť INR a redukovať dávku warfarínu
- po 2-3 dňoch
 - vyšetriť INR a vysadiť warfarín
 - pri $\text{INR} \leq 2,0$ zahájiť plnú antikoagulačnú liečbu LMWH, posledná dávka 12 hodín pred výkonom
- po operácii vysoká profylaktická dávka LMWH a prevedenie na warfarín

Nízke riziko krvácania v súvislosti s rozsahom výkonu

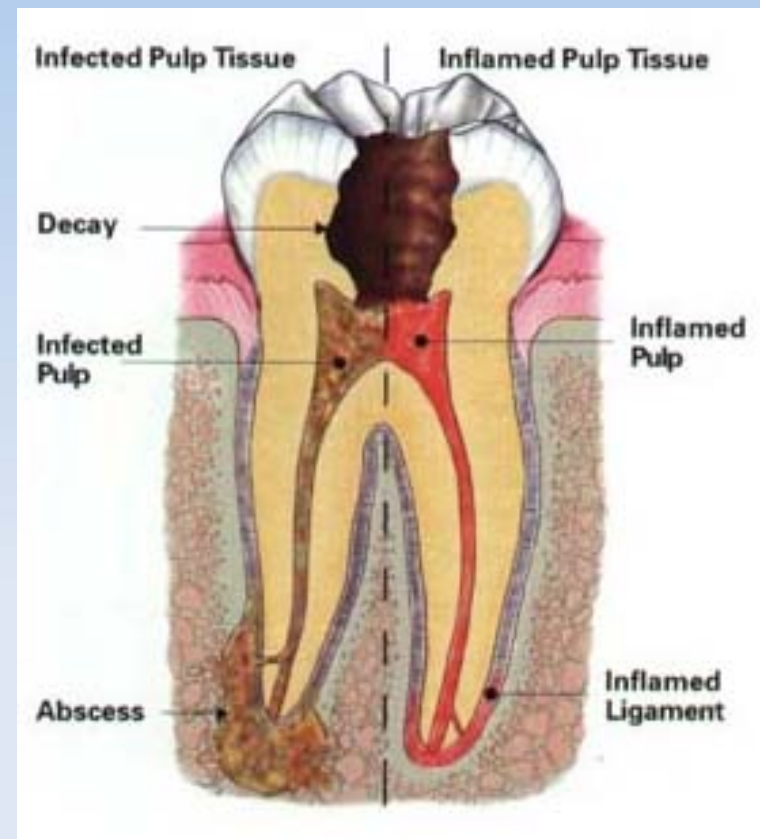
Nie je potrebné vysadzovať warfarín!!

- Extrakcia zubov
- Operácia katarakty
- Endoskopia GIT bez biopsie alebo aj s biopsiou
- Punkcia kíbov
- Malá kožná excízia

**Vyšetrit' INR pred procedúrou
ak je v terapeutickom rozmedzí(2,0-3,0) nie je
nutné upravovať dávku warfarínu!**

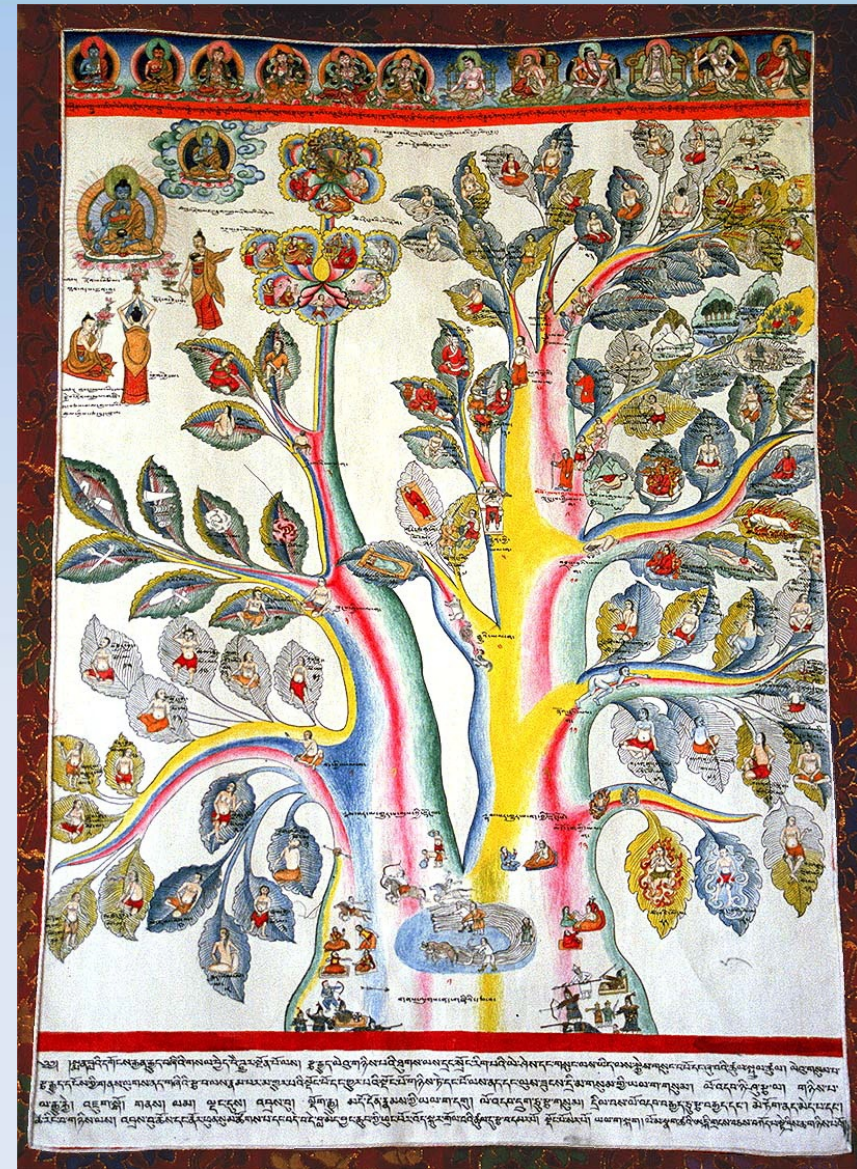
Extrakcia zuba

- Rovnaký výskyt krvácivých komplikácií nezávisle na užívaní warfarínu
- Odporúčajú sa iba lokálne opatrenia:
 - ✓ aplikácia tlaku
 - ✓ lokálne trombín
 - ✓ dôkladná sutúra lôžka



Podmienky pre správnu antikoagulačnú liečbu

- Dobré laboratórium
- Trvalé vzdelávanie
- Vlastné skúsenosti s dostatočne veľkým súborom pacientov
- Tímová spolupráca pri riešení komplikácií



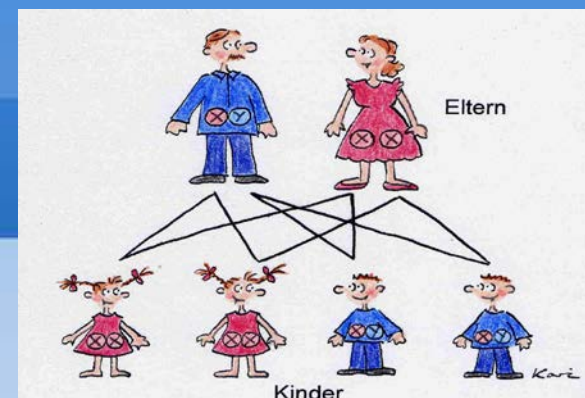
Ďakujem za pozornosť



Ďakujem za pozornosť



Genetika

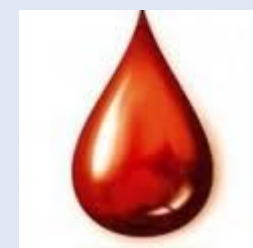


Genetický polymorfizmus v CYP 2C9 má
dôležitý vplyv na jeho aktivitu

Jedinci s polymorfizmom v prípade redukovanej
expresie funkcie CYP2C9 sa javia ako „Warfarín
senzitívni“

2C9*3 variant vykazuje 80% zníženie
enzymatickej aktivity in vitro

2C9*2 variant znižuje aktivitu o 30%



Faktory ovplyvňujúce antikoagulačnú odpoveď warfarínu

Stupeň antikoagulácie vyvolaný warfarínom
závislý od dávky a od pečenej hladiny Vit. K

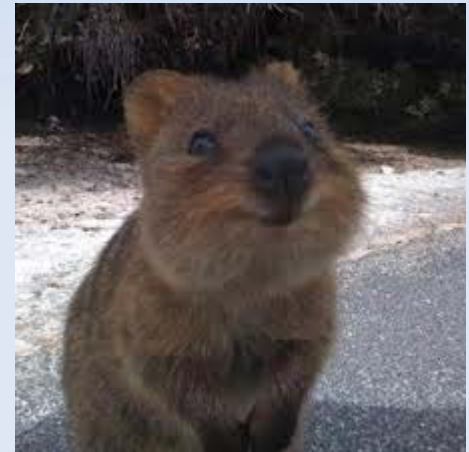
Warfarín – racemická zmes R- a S-
enantiomérov S- enantiomér sa metabolizuje na
P 450 (CYP) 2C9

INHIBÍTOR a INDUKTOR CYP 2C9
ovplyvňujú warfarínový efekt

R – enantiomér metabolizovaný na CYP 1A2 a
CYP 3A4



Fibrilácia a antikoagulačná liečba



Klinické dôsledky farmakologického účinku kumarínových antikoagulancií

1. Nepriama úmera účinku kumarínových antikoagulancií k obsahu vitamínu K v organizme
2. Oneskorený nástup účinku
3. Možný prechodný hyperkoagulačný stav na začiatku liečby
4. Obnova plnej zrážanlivosti za niekoľko hodín po aplikácii Vit. K
6. Zvýšená pohotovosť ku trombóze po náhlom ukončení liečby

Klinicky významné interakcie liekov, potravín a rastlinných komponentov s Warfarínom

Hladina významnosti	GIT lieky a potraviny	Rastlinné komponenty	Ostatné lieky
	POTENCOVANIE ÚČINKU		
I (vysoko pravdepodobná)	Cimetidín Rybí olej Mango Omeprazol		Anabolické steroidy
II (pravdepodobná)	Grapefruitový džús		Fluorouracil Gemcitabín
III (možná)	Brusnicový džús Cesnak Ginko Orlistat		Akarbóza CMF (Czklofosfa
	INHIBÍCIA ÚČINKU		
I (Vysoko pravdepodobná)	vysoký obsah Vit. K v potrave Avokádo		Mercaptopurín
II (pravdepodobná)	Sójové mlieko Sukralfát	Žeň - šeň	Terapia chelátmi chrípková vakcína multivitamínové suplementy Raloxifén
III (možná)	Zelený čaj	Ľubovník bodkovaný	Cyklosporín Etretinát Ubidecarenon

Inhibícia účinku

I (Vysoko pravdepodobná)	Griseofulvín Nafcilín Ribavirin Rifampicín	Cholestyramín	Mesalazín	Barbituráty Karbamaz
II (pravdepodobná)	Dcloxacilín Ritonavir	Bosentan	Azatioprín	Chlórdiazepoxid
III (možná)	Terbinafín	Telmisartan	Sulfasalzín	

CHA₂DS₂-VASc



Risk factor	Score	'Major' risk factors		'Clinically relevant non-major' risk factors
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥ 75 years		Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF $\leq 40\%$) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a
Hypertension	1			
Age ≥ 75	2			
Diabetes mellitus	1			
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
Vascular disease ^a	1	One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	≥ 2	OAC ^a
Age 65–74	1			
Sex category (i.e. female sex)	1			
Maximum score	9	One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
		No risk factors	0	Either aspirin 75–325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.

Potenciácia účinku

hladina významnosti	Antiinfekčné lieky	KVS Lieky	Analgetiká, protizápalové, imunologické lieky	Lieky s centrálnym účinkom
I (vysoko pravdepodobná)	Kotrimoxazol Erytromycín Flukonazol Isoniazid Metronidazol Mikonazol Vorikonazol	Amiodarón Clofibrát Diltiazem Fenofibrát Propafenón Propranolol Sulfinpyrazon	Fenylbutazón Piroxicam	Alkohol (ak je prít. pečňové och.) Citalopram Entacapon Sertalín
II (pravdepodobná)	Amoxicilín/klavulanát Azitromycín Klaritromycín Itrakonazol Levofloxacín Ritonavir TTC	Fluvastatín Chinidín Roprinol Simvastatín	K. Acetylaslicylová Acetaminofén Celecoxib Dextropropoxyfén Interferón Tramadol	Disufiram Chloral hydrát Fluvoxamín Fenytóin
III (možná)	Amoxycilín Chloramfenikol Gatifloxacín K. nalixidová Norfloxacín Ofloxacín Taerbinafín Sanquinavir	Disopyramid Gemfibrozil Metolazón	Indometacín Leflunomid Sulindac Propoxyfen Topické salicyláty	Felbamát

Klinicky významné interakcie liekov, potravín a rastlinných komponentov s Warfarínom

Hladina významnosti	GIT lieky a potraviny	Rastlinné komponenty	Ostatné lieky
	POTENCOVANIE ÚČINKU		
I (vysoko pravdepodobná)	Cimetidín Rybí olej Mango Omeprazol		Anabolické steroidy
II (pravdepodobná)	Grapefruitový džús		Fluorouracil Gemcitabín
III (možná)	Brusnicový džús Cesnak Ginko Orlistat		Akarbóza CMF (Czklofosfa
	INHIBÍCIA ÚČINKU		
I (Vysoko pravdepodobná)	vysoký obsah Vit. K v potrave Avokádo		Mercaptopurín
II (pravdepodobná)	Sójové mlieko Sukralfát	Žeň - šeň	Terapia chelátmi chrípková vakcína multivitamínové suplementy Raloxifén
III (možná)	Zelený čaj	Ľubovník bodkovaný	Cyklosporín Etratinát Ubidecarenon

Pri rýchlom nastavení účinnej hladiny KA (napr. pri vysokých úvodných dávkach warfarínu) dochádza k nerovnomernému úbytku koagulačných faktorov, pričom rýchlo klesá aktivita FVII a proteínu C, ale ešte nedošlo k poklesu F IX, X a II, pri predĺžení Quickovho času

Dochádza ku diskrepancii medzi laboratórnym efektom a nedostatočným klinickým efektom
Môže v prvých dňoch po nasadení lieku dôjsť ku vychýleniu koagulačnej rovnováhy smerom ku
HYPERKOAGULAČNÉMU STAVU

Dopor.: Menšie úvodné dávky W za súčasného podávania Heparínu aspoň 5 dní, vysadenie Heparínu najskôr 2.deň po dosiahnutí účinného INR

Všeobecné doporučení:

- Heparín vysadiť najskôr 2. deň po dosiahnutí cieľového INR, ak bol podávaný 5 dní a je patrné významné klin. zlepšenie
- Po dosiahnutí cieľového INR ponechať dávku W z predch. dňa a skontrolovať INR ešte najmenenej 2 nasledujúce dni
- ak nie je dosiahnuté cieľové INR ani na 6. deň , zvyšovať dávku o 0.5tbl a 2 dni (pátrať po liekových interakciách a po Vit. K v potrave)
- Po dosiahnutí cieľového INR kontrolujeme INR v 1.T 3x, v 2.T 2x, ak je stabilná hodnota kontroly a 3 – 4 týždne

Je potrebné rozlíšiť, či ide o:

- život ohrozujúce krvácanie, alebo urgentnú operáciu
- Krvácanie, ktoré nie je životu nebezpečné
- laboratórne predávkovanie bez výraznejších krvácajúcich prejavov