

Nové kompetencie všeobecných lekárov v prevencii VTE (venózneho tromboembolizmu)



**Dana Buzgová
VLD, Bratislava**

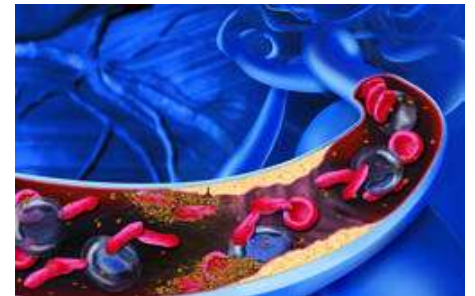
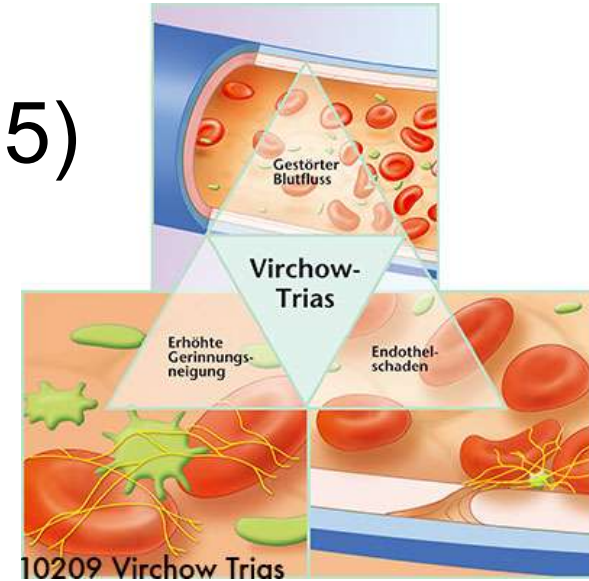
Etiopatogenéza VTE

3 základné faktory (Virchow 1865)

1. cievna stena
2. stáza krvi
3. aktivácia koagulácie

Trombofilné stavy

- vrodené(najčastejšie mutácia f.V.Leiden, a ďalšie)
- získané



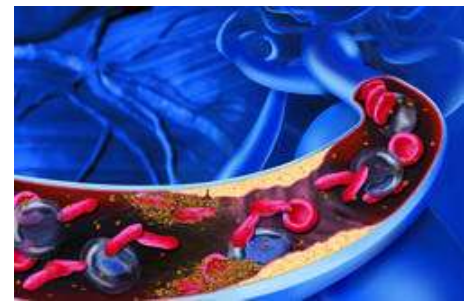
Získané trombofilné stavy

- nádorové ochorenia, antifosfolipidový sy (prítomnosť antifosfolipidových protilátok) myeloproliferat. ochorenia., nefrotický sy, kardiálna insuficiencia, diabetes, ...
- chemoterapia, hormonálna terapia-antikoncepcia
- Vek (65 rokov)
- obezita
- operácie, imobilizácia, dlhé cesty (letecky viac ako 6 h)
- fajčenie



„Trombofilnosť“ – odhad stupňa rizika

- Dôležitosť významu jednotlivého RF
- Súčasný výskyt viacerých RF
- Trvanie rizika



Najčastejšie indikácie antikoagulačnej liečby v primárnej starostlivosti

- pooperačné stavy
- fibrilácia predsiení
(prevencia NCMP)
- st.p. VTE

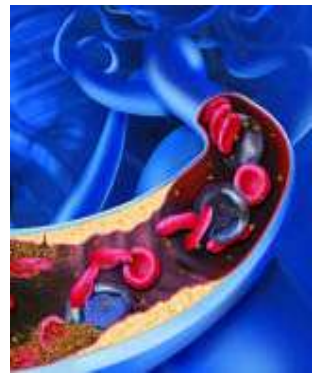


Pooperačné stavy

Pacienti sú ohrození HŽT a EP ešte niekoľko týždňov po chir. zákroku, resp. po prepustení z nemocnice

hlavne sa jedná o zákroky:

- TEP bedrových a kolenných kĺbov,
- operácie pre zlomeninu proximálneho femuru
- operácie pre malígny tumor

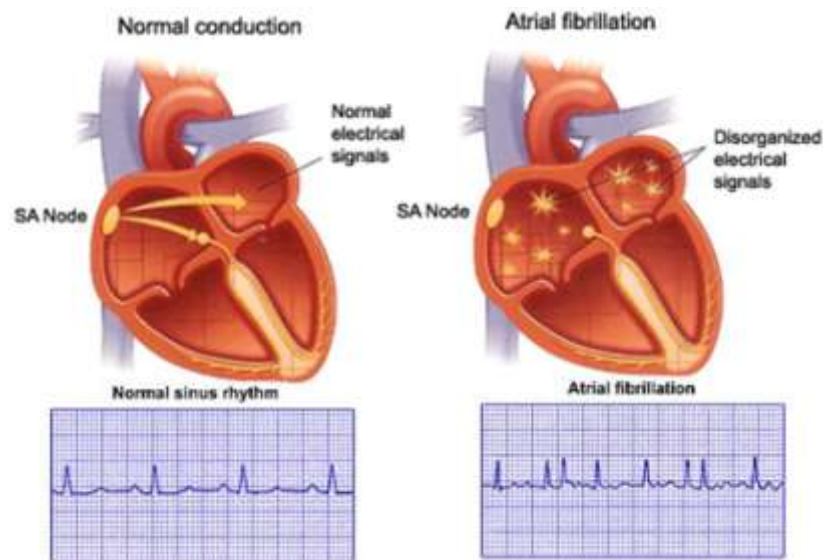


Fibrilácia predsiení

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

Antikoagulačnú liečbu indikujeme:

FA + Mitrálna stenóza
+ St.p. TIA, NCMP
+ DM
+ Zlyhávanie srdca
+ Vek nad 75 rokov



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 S ₂ 2body
Vek 65-74 rokov	Hypertenzia (aj liečená) H 1bod	Mitrálna stenóza
Ochorenie koronárnych tepien	Vek(Age) nad 75 rokov A 1bod	Protetická chlopňa
Tyreotoxikóza	Diabetes mellitus D 1bod	

2.Prevenca tromboembólie u pacienta s chronickou FA

Vek*	RF pre CMP*		CHADS ₂ skóre **
< 65 rokov	žiadne	ASA 80-325mg denne	0 bodov
> 75 rokov	jeden 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 viac než jeden stredne závažný RF	warfarín (INR 2,0-3,0, cieľ 2,5, pri mechanickej chlopni INR 2,5 - 3,5)	2 a viac bodov

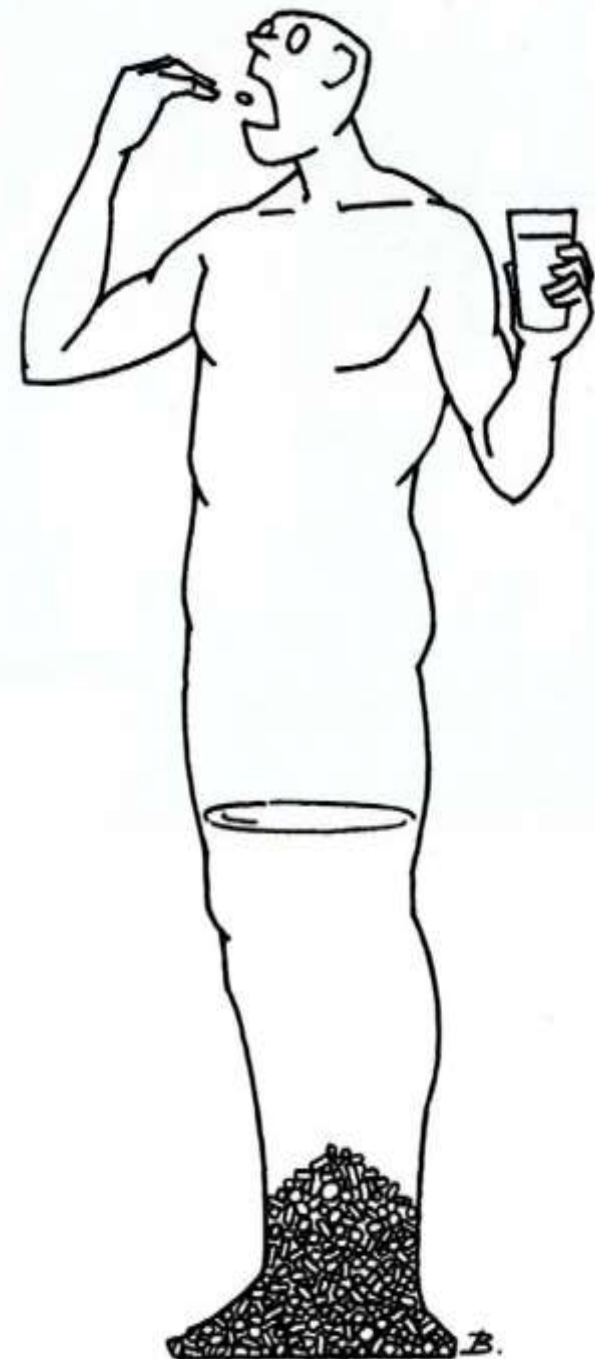
*Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti(ESC)pre liečbu pacientov s chronickou FA(2006);

**CHADS₂ skóre 0 –ASA, 1 –ASA alebo warfarin, 2 a viac –warfarin, podľa American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (ACCP 8th Edition – 2008).

Metódy prevencie VTE

- **mechanické metódy** -kompresívna bandáž DK – efekt podporný
- **nízkomolekulárne heparíny (LMWH)**
 - priaznivý pomer účinnosť / bezpečnosť,
 - veľmi dobre predvídateľná antikoagulačná odpoveď, nie je potrebné monitorovanie
 - lepšia compliance a komfort pacienta (nie je diéta odpadajú kontroly, inj. si podávajú pacienti sami doma)
- **antagonisti vitamínu K - WARFARÍN**
 - nízka cena liečby
 - úzke terapeutické okno - nutnosť udržať INR v terapeutickom rozmedzí 2,0-3,0, nedostatočná účinnosť versus krvácanie
 - nutnosť častých kontrol
- **Nové možnosti** – zatiaľ v obmedzených indikáciách, vysoká cena - priamy inhibítor trombínu – **dabigatran (Pradaxa)** p.o. 1x denne, pentasacharidy – **fondaparinux (Arixtra)** - s.c. 1x denne, inhibítor f Xa **rivaroxaban (Xarelto)** – p.o. 2x denne
- **CAVE !!! deriváty kyseliny acetylsalicylovej** – nie sú v prípade prevencie VTE účinné

Antikoagulačná liečba WARFARÍNOM



Úskalia dávkovania warfarínu

- warfarín sa vo svete používa asi 50 rokov
- mechanizmus jeho účinku je značne zložitý, na biotransformácii sa uplatňuje veľa enzýmatických systémov

» veľká variabilita účinku

- interindividuálna variabilita
- intraindividuálna variabilita

» variabilita šarží warfarínu





**liečba warfarínom
je chôdza po
„tenkom ľade“**

»»»

»» ↓↓ INR = riziko VTE

»» ↑↑ INR = riziko krvácania

**+ nedostatočná skúsenosť
= katastrofa**

interindividuálna variabilita

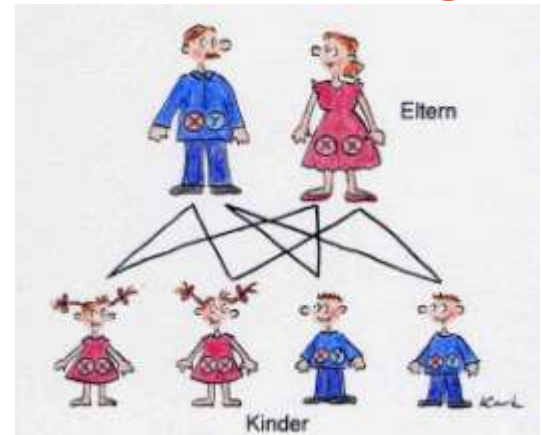
□ interindividuálne rozdiely vo veľkosti dávky potrebnej k dosiahnutiu optimálneho liečebného účinku - **1,5 mg ob deň až 17,5 mg denne**

– 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**



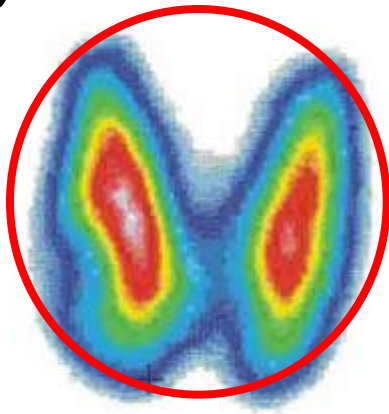
intraindividuálna variabilita

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

Nefarmakologické ovplyvnenie účinku warfarínu

Účinok zvyšuje:

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

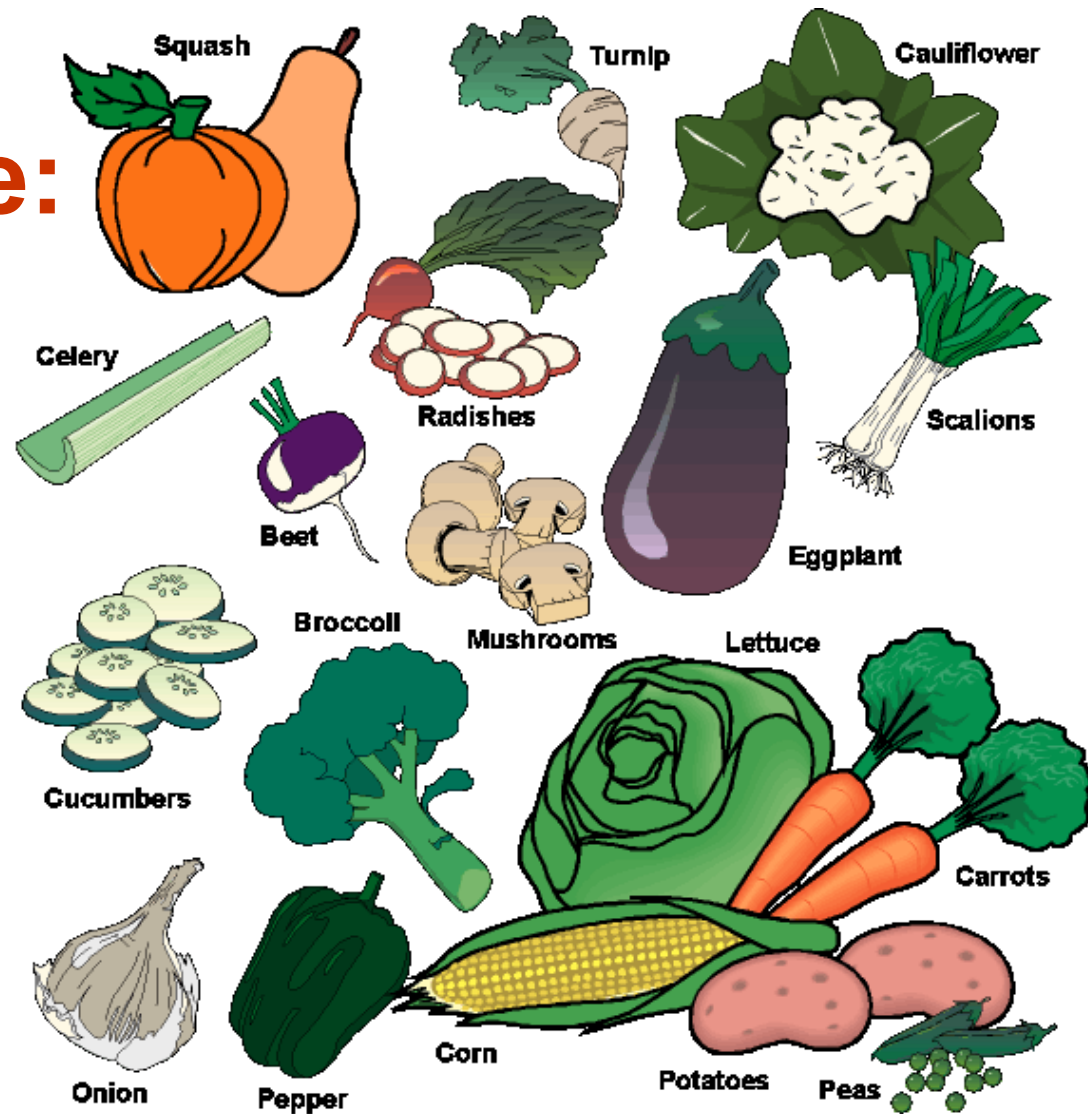


Nefarmakologické ovplyvnenie účinku warfarínu

Účinok znižuje:

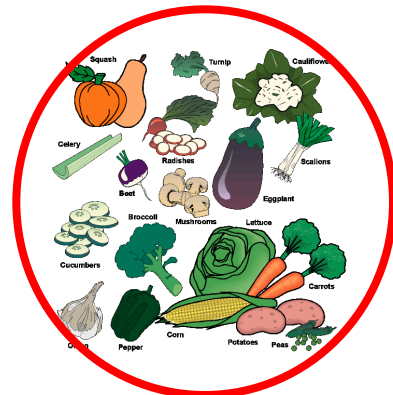
- potrava s vysokým obsahom vitamínu K

- hypotyreóza



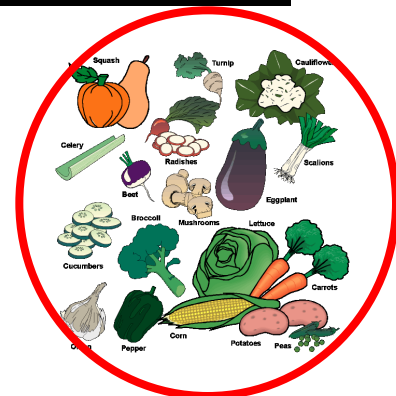
Vitamín K v potrave

- 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 restriktcia príjmu vitamínu K v potrave.
- V potrave je odporúčaný príjem stabilného, priemerného množstva vitamínu K.



Závažné liekové interakcie s warfarínom

Účinok zvyšujú

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



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 podať:

- 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 zvážiť podávanie blokátora protónovej pumpy
(omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol)

Nepodávať

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



Antipyretiká u warfarinizovaného pacienta

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

CAVE!! potenciácia antikoagulačného
účinku samotnou horúčkou !



Antibiotiká

u warfarinizovaného pacienta

Nepodávať

- cotrimoxazol,
- iné makrolidy **než azitromycín alebo spiramycín**,
- doxycyklin a ani iné tetracyklíny.
- Norfloxacin u niektorých pacientov zvyšuje účinnosť W

Možno podať:

- azitromycín, spiramycín
- penicilínové ATB,
- perorálne cefalosporíny
- ciprofloxacin, ofloxacin
- 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...)**



Cieľové hodnoty INR:

Stanovujeme individuálne podľa rizika

- **2.0-3.0** (2,0-3,5) u väčšiny indikácií
- **2.5-3.5** u pacientov s umelou chlopňou

Horná hranica nikdy nepresahuje 3,5

Dávkovanie warfarínu



Dlhý poločas (33 - 45 hod)

→ jedna nerozdelená denná dávka

→ 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 vzácne
- 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 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 pretrvávajúcej klinických známkach floridnej trombózy pokračujeme v prekrývaní spoločného podávania LMWH a warfarínu dlhšie.

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 TECH (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
- **INR > 5** – vid' nasledujúci slide

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
- 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 terapeutického rozmedzia, zváženie zníženia dávky o 10-15%, ak nezistíme a neodstránime inú príčinu zvýšenia INR



Algoritmus kontrolných vyšetrení

INR podľa odporúčaní ACCP 2008

Počet po sebe idúcich vyšetrení v terap.rozmedzí	Interval kontroly INR
1	5-10 dní
2	2 týždne
3	3 týždne
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

Ambulantná príprava pacienta liečeného warfarínom k invazívnym výkonom



Premyslenie postupu, zváženie rizík



1. Riziko VTE počas prerušenia antikoagulačnej liečby

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

1.2. +Perioperačné riziko – operácia =
hyperkoagulačný stav (žilné riečisko)

2. Riziko krvácania v súvislosti s rozsahom výkonu, potenciácia antikoagulačnou liečbou

1.1. Bazálne riziko VTE



- **nízke**

- fibrilácia predsiení CHADS₂ skóre 0-1

- **stredné**

- fibrilácia predsiení CHADS₂ skóre 2-4

- st.p. provokovanom VTE staršom ako 6 týždňov

- **vysoké**

- chlopňové chyby, st. p. náhradách chlopní,

- fibrilácia predsiení CHADS₂ skóre 5-6

- VTE + pridružené riziká –vek, komorbidity



1.2. 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...

▪ Veľmi vysoké perioperačné riziko VTE

(bez ohľadu na vek)

- veľké ortopedické operácie (TEP bedrového kĺbu, kolena, fraktúra prox. femuru)
- operácia chrbtice
- rozsiahle operácie pre malígny nádor
- operácie u pacienta s mnohými rizikovými faktormi, polymorbiditou
- operácia u pacienta s anamnézou VTE



1. Postup: nízke 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 riziko VTE

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





3. Postup: vysoké riziko VTE

- 5-7 dní pred výkonom
 - vyšetrit' INR a redukovať dávku warfarínu
- po 2-3 dňoch
 - vyšetrit' 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!!

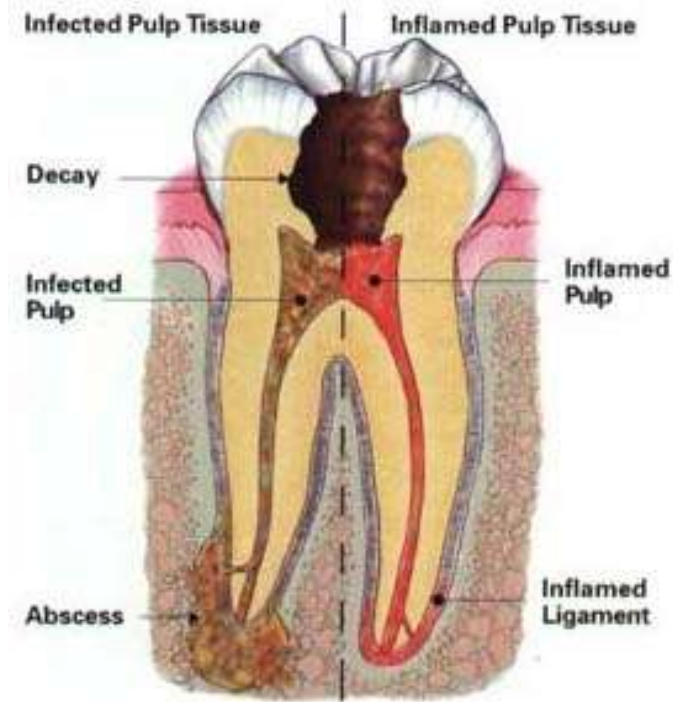
- Extrakcia zubov
- Operácia katarakty
- Endoskopia GIT bez biopsie alebo aj s biopsiou
- Punkcia kĺbov
- Malá kožná excízia



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

Extrakcia zubu

- Rovnaký výskyt krváčových komplikácií nezávisle na užívaní warfarínu s INR 2,5-3,5
- 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**





d'akujem za pozornosť

Otázky??

