

MIESTO ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY V SÚČASNOSTI

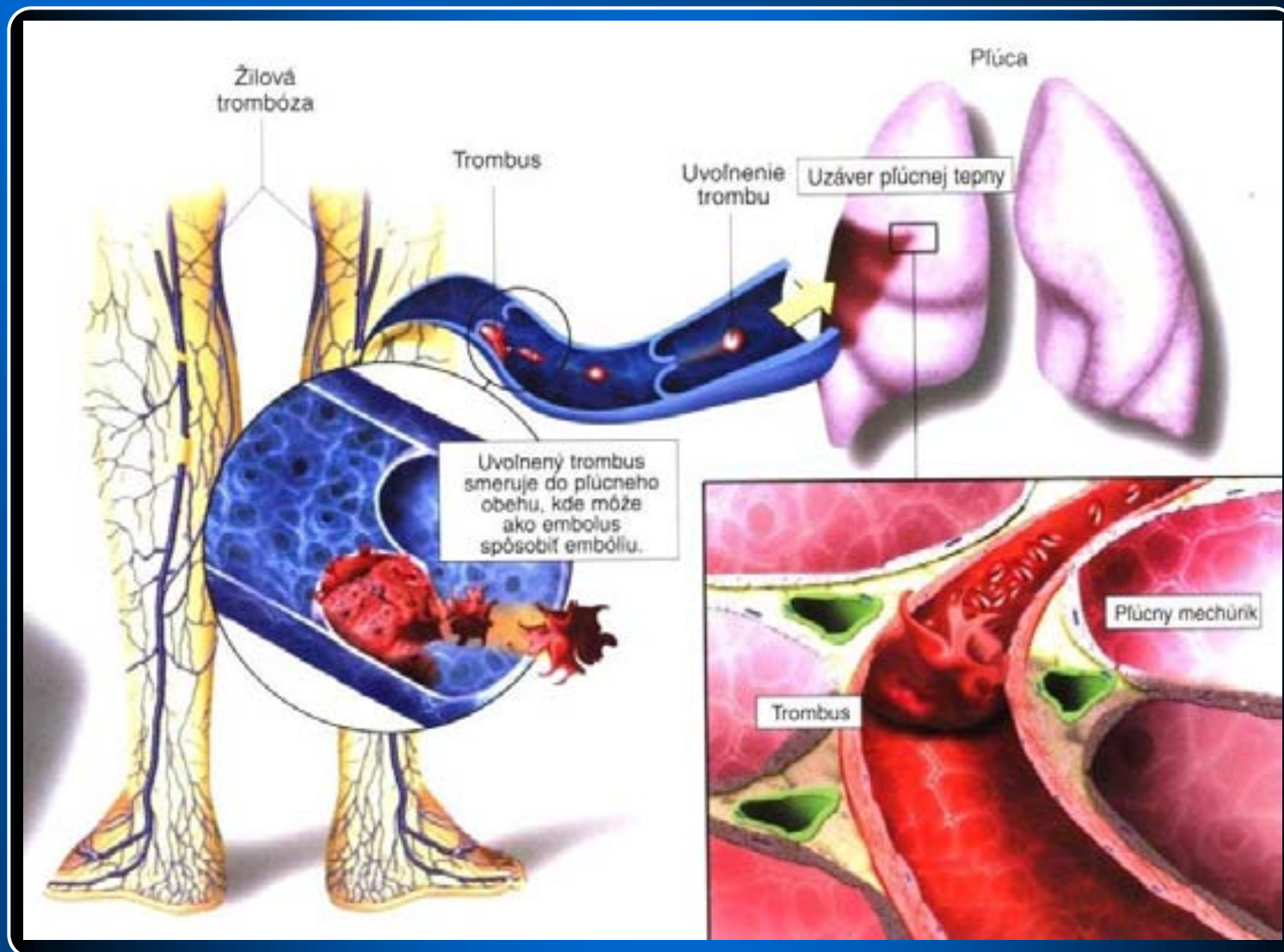


Hulíková, M.

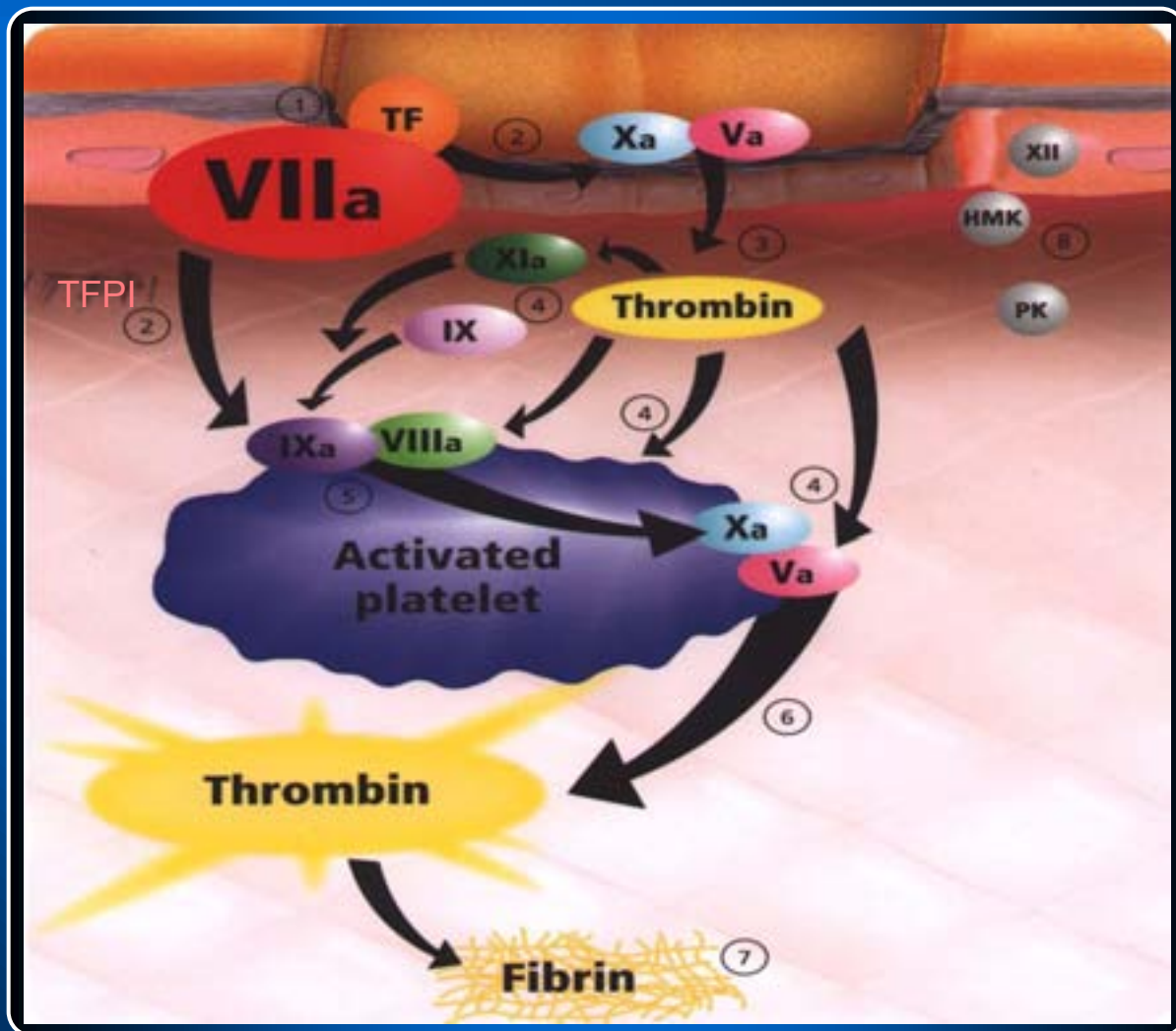
Centrum hemostázy a trombózy
Košice, Prešov, Martin, Levice

© Hulíková, M., 2009. Všetky práva vyhradené. Akékoľvek reprodukcie diela alebo jeho časti sú bez výslovného súhlasu autora zakázané !

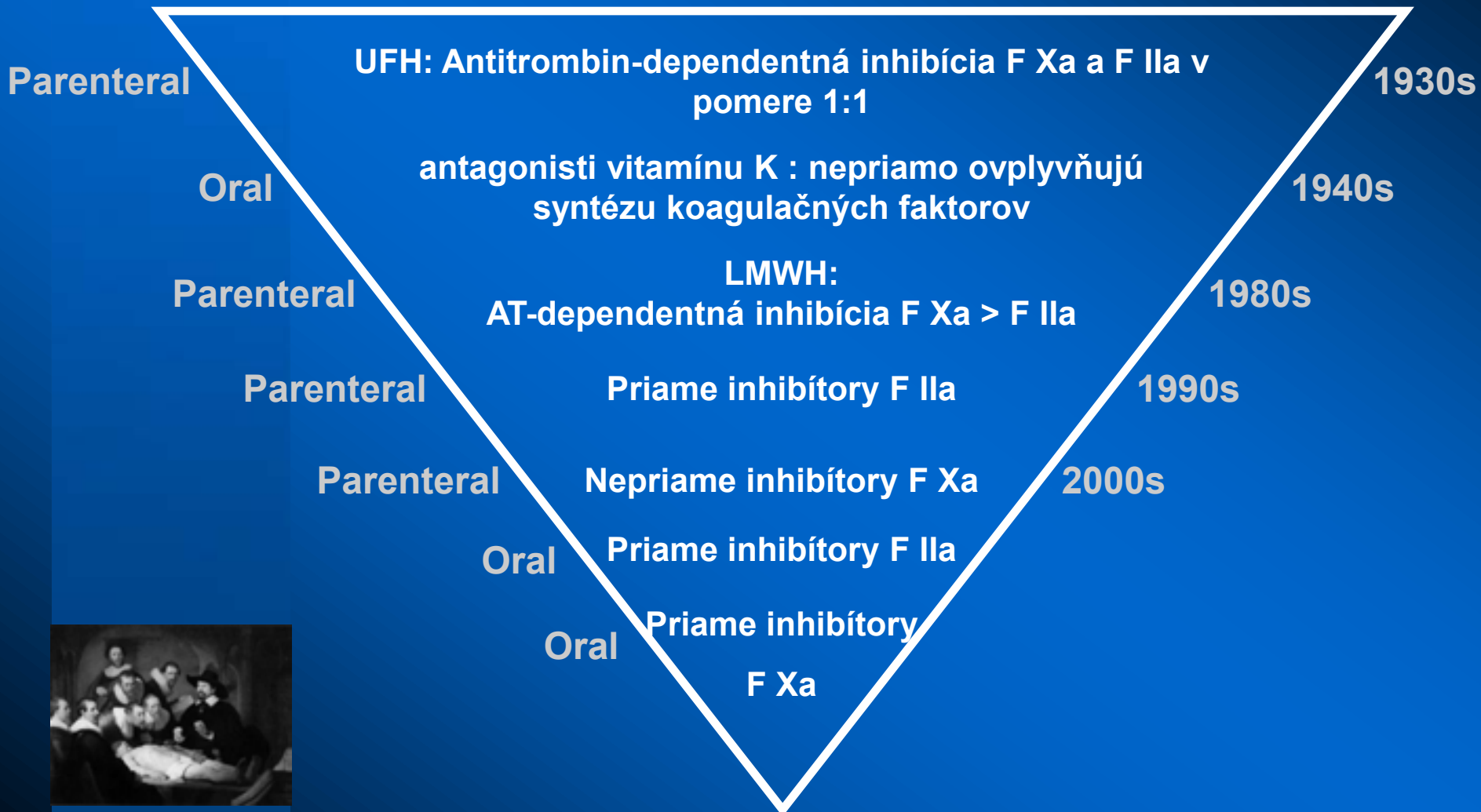
TROMBOEMBOLICKÁ CHOROBA



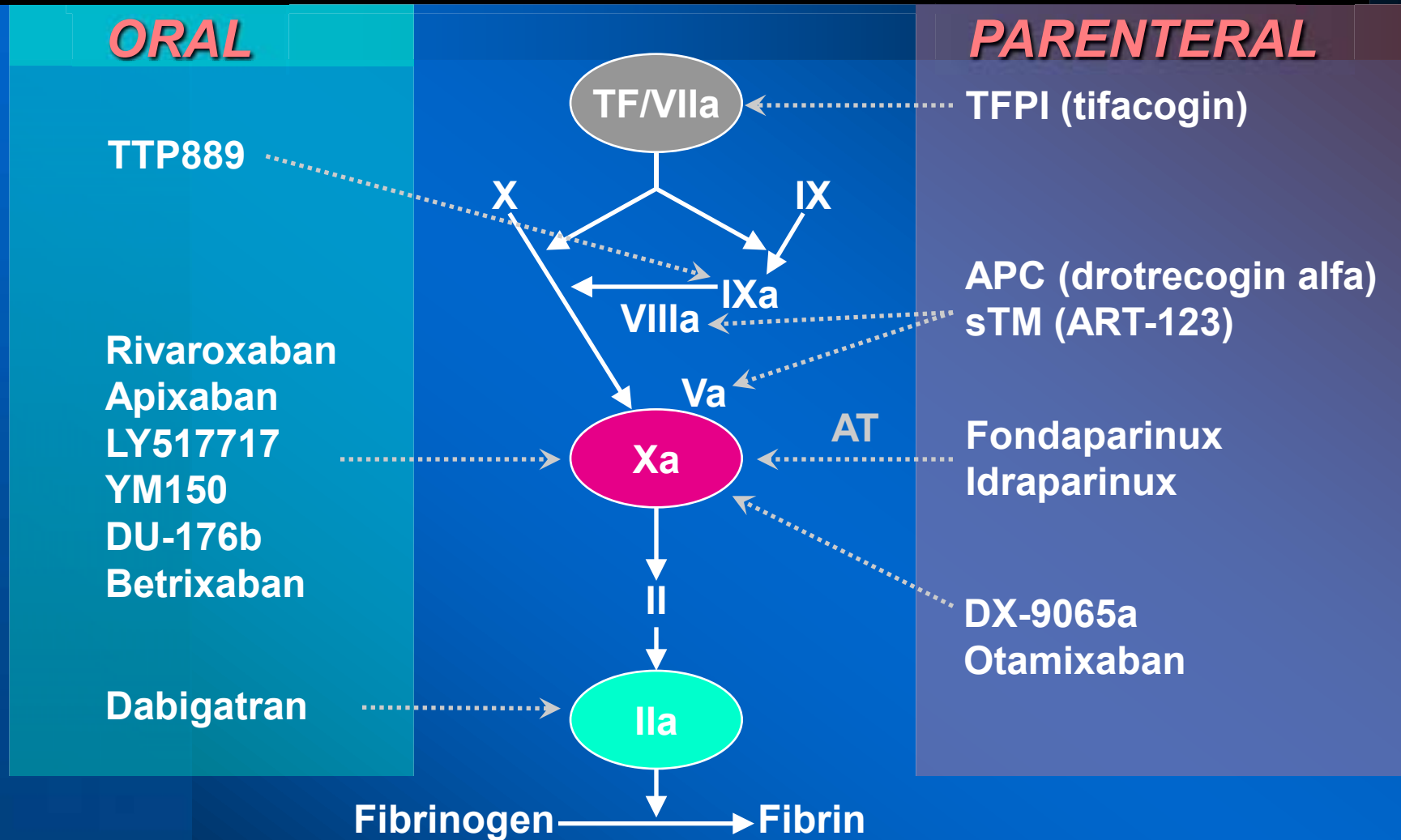
GENERÁCIA TROMBÍNU



HISTÓRIA ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY



POTENCIONÁLNE CIELE PÔSOBENIA ANTIKOAGULANCÍ



APC, activated protein C; AT, antithrombin; sTM, soluble thrombomodulin; TF, tissue factor;
TFPI, tissue factor pathway inhibitor

POŽIADAVKY NA IDEÁLNE ANTITROMBOTIKUM

VŠEOBECNÉ KRITÉRIA	ŠPECIFICKÉ KRITÉRIA
● Perorálne podanie	Inhibícia faktora Xa Blokáda generácie trombínu bez prítomnosti kofaktorov
● Prediktabilita	Inhibícia faktora Xa Predchádzanie explózii trombínu
● Široké terapeutické okno	Bez vplyvu na vznik malého množstva trombínu
● Fixná dávka	Bez blokády existujúcej trombínovej aktivity
● Bez nutnosti monitorovania	
● Nízke riziko interakcií (jedlo, lieky...)	
● Rýchly nástup účinku	

SÚČASNÉ ANTIKOAGULANCIA

- Parenterálne
 - UHF
 - LMWH
 - Nepriame inhibítory Xa (Fondaparinux)
 - Priame inhibítory IIa
- Orálne
 - Antagonisti vitamínu K
 - Priame inhibítory IIa
 - Priame inhibítory Xa



Orálne antikoagulancia



MECHANIZMUS ÚČINKU WARFARÍNU



- koagulačných faktorov II, VII, IX, X
- inhibítorov zrážania PC, PS, PZ

INDIKÁCIE K ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBE- WARFARÍNOM

(8th ACCP 2008)

**Warfarín je indikovaný v primárnej /sekundárnej
prevencii žilového tromboembolizmu :**



- dlhodobá immobilizácia s rizikom ŽT
- po ortopedických operáciách (TEP)
- v šestonedelí u rodičiek s vrodenou trombofíliou
- prevencia CMP pri fibrilácii predsieni
- liečba a sekundárna prevencia



WARFARIN – DÁVKOVANIE



v jednej dennej dávke



dávka je vysoko individuálna (1,5 – 15 mg/deň)



nezávisí od hmotnosti pacienta



je možné dávať rôzne dávky ob deň
(rozdiel nemá byť väčší ako 1/2 tbl)



WARFARIN - ZAČIATOK LIEČBY

dávka 5 - 10mg

- *prvé 1-2 dni, následná úprava dávky podľa INR*

dávka < 5mg

- *u pacientov s malnutríciou, oslabených kardiálnym zlyhaním, ochorenie pečene, po operácii, pri užívaní liekov - Amiodaron*

na začiatku liečby súčasne podávať s LMWH:

- *4 - 5 dní*
- *alebo do dosiahnutia terapeutickej hodnoty PT, INR*

ak LMWH sú kontraindikované

- *začať s dávkou do 5mg/deň*



MANAŽMENT SITUÁCIE, KEĎ INR JE MIMO TERAPEUTICKÉ ROZPÄTIE

INR	SITUÁCIA	ÚPRAVA DÁVKY WARFARÍNU
INR < 5,0	bez významného krvácania	znížiť, vynechať následne adjustovať
INR > 5,0 ale < 9,0	bez významného krvácania vyššie riziko krvácania	vynechať 1 - 2 dávky následne adjustovať vitamín 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 vitamín K 10 mg i.v. a 12h ČMP, PCC, rFVIIa
INR variabilná odpoveď		nízke dávky vitamínu K (100 - 200µg)

WARFARIN

LABORATÓRNE MONITOROVANIE



Protrombínový čas: INR
terapeutické rozpätie: 2,0 – 3,0 INR



Interval monitorovania



na začiatku liečby, alebo pri nestabilnom účinku : 2 – 3 x/ týždeň
pri stabilných hodnotách INR : 1 x / 4 – 6 týždňov



GENETICKY PODMIENENÝ ÚČINOK WARFARÍNU

Polymorfizmus génu pre cytochróm P-450 2C9 (CYP2C9)

- CYP2C9 - metabolizuje S-izomér Warfarínu
- Polymorfizmus génu CYP2C9*2 a CYP2C9 *3:
 - zvýšené riziko krvácania
 - potreba nízkej dávky

GENETICKY PODMIENENÝ ÚČINOK WARFARÍNU

Polymorfizmus génu pre vitamín K epoxid-reduktízy (VKORC1)

- VKORC1 - enzým recykluje redukovanú formu vitamínu K(H), ktorá je potrebná pre gama-glutamyl-karboxyláciu FII, VII, IX, X
- Polymorfizmus génu VKORC1: potreba vyššej dennej dávky na dosiahnutie cieľového INR *(ovplyvňuje výšku dávkovania)*



KRVÁCAVÉ KOMPLIKÁCIE PRI LIEČBE WARFARÍNOM



Výskyt hemoragických komplikácii závisí od:

- intenzite antikoagulácie
- stabilite antikoagulačnej liečby
- individuálnych vlastnostiach pacienta
- interakciách Warfaínu s inými liekmi
- dĺžke antikoagulačnej liečby



PRÍČINY NESTABILITY CIELOVÉHO INR

- preanalytická fáza vyšetrenia
- zmeny v príjme vitamínu K
- zmeny vstrebávania vitamínu K
- zmeny v metabolizme vitamínu K
- zmeny syntízy vitamínu K
- liekové interakcie



PREDOPERAČNÁ PRÍPRAVA PACIENTA, KTORÝ JE NA DLHODOBEJ ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBE



zvyčajne je nutné antikoagulačnú liečbu:

- upraviť
- prerušiť
- nahradiť



STRATÉGIU URČUJÚ TIETO ASPEKTY



**Riziko tromboembolizmu po
vysadení antikoagulačnej liečby**



Závažnosť krvácania pri operácii



Stratifikácia výkonov podľa rizika krvácania

Vysoké riziko

- **operácie:** ortopedické, neurochirurgické, cievne, veľké bruché, hrudné operácie, nádory, operácie trvajúce viac ako 1 h
- polypektómia
- laminektómia
- biopsia obličky
- transuretrálna resekcia prostaty
- endoskopická sfinkterektómia

Nízke riziko

- extrakcia zubov
- operácia katarakty
- implantácia kardiostimulátora
- hernioplastika
- hemoroidektómia
- endoskopie s biopsiou (GIT)

Manažment pacientov s nízkym rizikom tromboembolizmu užívajúcich kumaríny



Rizikové faktory:

- TECH – bez
- posledná TECH > 3 mesiace
- posledný arteriálny TE > 1 mesiac
- umelá chlopňa - bez TE
- klinické rizikové faktory:0

Manažment pacientov s nízkym rizikom tromboembolizmu užívajúcich kumaríny



Režim

PRED OPERÁCIO U

kumaríny stop 3 – 5 dni pred operáciou ak $INR < 2$, štart LMWH/UFH v profylaktickej dávke do operácie

PO OPERÁCII

LMWH / UFH štart 12 – 24 h po operácii v profylaktickej dávke kým nie je $INR > 2$, štart kumarínov 24 – 48 h po operácii

Manažment pacientov s vysokým rizikom tromboembolizmu užívajúcich kumaríny



Rizikové faktory:

- posledná TECH < 3 mesiace
- posledný arteriálny TE < 1 mesiac
- umelá chlopňa s predchádzajúcim TE
- fibrilácia predsieni
- klinické rizikové faktory: prítomné

Manažment pacientov s vysokým rizikom tromboembolizmu užívajúcich kumaríny



Režim

PRED OPERÁCIO U

kumaríny stop 3 – 5 dni pred operáciou ak $INR < 2$,
štart UFH v terapeutickej dávke, 4 – 6 hodín pred
operáciou

alternatíva: LMWH v terapeutickej dávke ,
posledná injekcia 24h-12h pred operáciou

PO OPERÁCII

6 – 12h – 24h po operácii štart UFH i.v. / LMWH
s.c. v terapeutickej až do dosiahnutia $INR > 2$,
štart kumarínov 24 -48 h po operácii (po posúdení
pooperačného rizika)

RIEŠENIE NASLEDUJÚCICH SITUÁCIÍ

**ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA JE NUTNÁ
(TERAPEUTICKÉ ROZPÄTIE)
CHIRURGICKÝ VÝKON NEODKLADNÝ**

Riešenie:

- rýchla úprava INR (<2): aPCC 25 – 50 j / kg
vitamín K 1-5 mg
ČMP 15ml / kg
rFVIIa 90 -140 μ g / kg
- súčasne podávať UFH / LMWH



ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA JE NUTNÁ (TERAPEUTICKÉ ROZPÄTIE) CHIRURGICKÝ VÝKON NEODKLADNÝ

Faktory protrombínového komplexu

OPERÁCIA	POŽADOVANÉ INR
malý chirurgický výkon	1,8 – 2,0 (50%)
závažný chirurgický výkon	0,85 – 1,15 (70 – 100%)

Liečba: Faktory protrombínového komplexu
UFH / LMWH

Vitamín K: spôsob aplikácie: parenterálne
veľkosť dávky: 1 – 5mg

ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA JE NUTNÁ (TERAPEUTICKÉ ROZPÄTIE) CHIRURGICKÝ VÝKON NEODKLADNÝ

Kedy opätovne začať liečbu Orfarínom ?

- v deň chirurgickej intervencie je liečba prerušená
- 1. – 5.deň po chirurgickom výkone podávame Orfarín + LMWH
- LMWH – liečbu ukončíme pri dosiahnutí požadovanej hodnoty INR

