

Nové kompetencie všeobecných lekárov v prevencii VTE

(venózneho tromboembolizmu)

Jaroslava Laňková, Peter Lipták, Dana Buzgová,
(Doporučení SVL ČLS JEP pro problematiku
antikoagulační léčby v ordinaci PL)

XXX. Výročná konferencia SSVPL SLS
Bojnice, 16.10.2009

Etiopatogenéza VTE

3 základné faktory (Virchov 1865)

1. cievna stena
2. stáza krvi
3. zmeny v krvných elementoch

Trombofilné stavy

- vrodené (nejčastejšie 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 (60 rokov)
- obezita
- operácie, imobilizácia, dlhé cesty (letecky viac ako 6 h)
- fajčenie

„Trombofilnosť“ – odhad stupňa rizika

- Sila významu jednotlivého rizika
- Súčasný výskyt viacerých RF
- Trvananie 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

Tabuľka 4. Stratifikácia rizika tromboembolických príhod u pacientov s AF.

Menej presvedčivé alebo slabšie rizikové faktory	Stredne závažné rizikové faktory	Závažné rizikové faktory
Ženské pohlavie	Vek nad 75 rokov	Predošlá CMP, TIA alebo embolizmus
Vek 65 – 74 rokov	Hypertenzia	Mitrálna stenóza
Ochorenie koronárnych tepien	Srdcové zlyhanie	Protetické chlopne
Tyreotoxikóza	Ejektčná frakcia ľavej komory menej ako 35 %	
	Diabetes mellitus	

Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre liečbu pacientov s fibriláciou predsiení z roku 2006.

Tabuľka 5. Prevencia tromboembólie u pacientov s AF.

Vek	Rizikové faktory pre CMP*	Liečba
do 65 rokov	žiadne	Kyselina acetylsalicylová (ASA) 81 – 325 mg denne
nad 75 rokov	jeden stredne závažný rizikový faktor	ASA 81–325 mg alebo warfarín (INR 2,0–3,0, cieľ 2,5; pri mechanickej chlopni INR viac ako 2,5)
Akýkoľvek vek	akýkoľvek závažný RF, alebo viac než 1 stredne závažný RF	warfarín (INR 2,0 – 3,0, cieľ 2,5 pri mechanickej chlopni INR viac ako 2,5)

*Rizikové faktory (RF) pre CMP u pacientov s AF zahŕňajú: mitrálna stenóza, hypertenzia (aj liečená), TIA alebo CMP v anamnéze, diabetes mellitus, srdcová slabosť alebo ľavokomorová dysfunkcia. Vek nad 75rokov je samostatný rizikový faktor.

INR - international normalized ratio

Podľa odporúčaní ESC pre liečbu pacientov s fibriláciou predsiení z roku 2006.

Fibrilácia predsiení

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

Antikoagulačnú liečbu indikujeme:

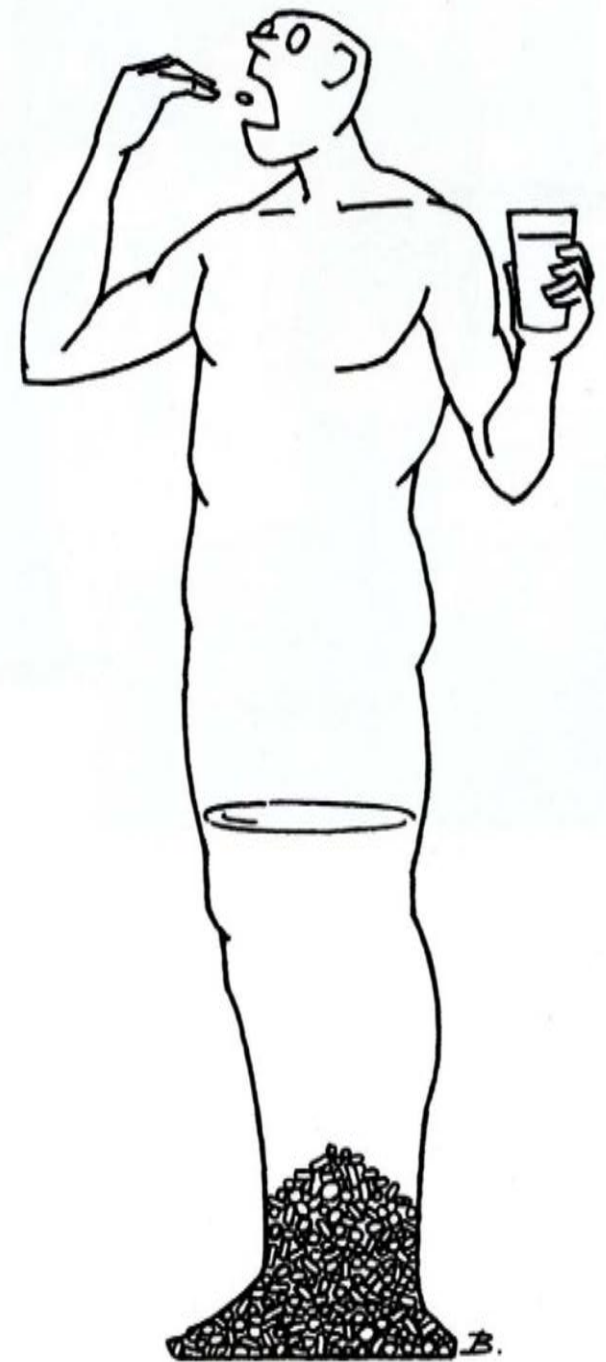
- FA** + mitrálna stenóza
- + st.p. TIA, NCMP
- + DM
- + Insuficiencia srdca, dysfunkcia L'K
s $EF < 35 \%$
- + vek nad 60/75 rokov

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 kompliance a komfort pacienta (nie je diéta odpadajú kontroly, inj. si podávajú pacienti sami doma)
- **antagonisti vitamínu K - WARFARIN**
 - 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 TECH**

»» ↑↑ **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

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, chlordiazepoxid
- azathioprin, merkaptopurin

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**

- pr 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 nejskôr vtedy, ak sú 2 za sebou idúce hodnoty INR, odobrané s odstupom 24 hod v liečebnom rozmedzí

Pri pretrvávaní klinických známkov floridnej trombózy prekrývame spoločné podávanie LMWH a warfarínu dlhšie

Vitamín K v potrave

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

Dietne 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.**
- Je odporúčaný **príjem stabilného, priemerného množstva vitamínu K** v potrave.

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 odpor. 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** – prerušit' 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 poddávkovanií či predávkovanií 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 ko 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 odpor. 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 dlouhodobu 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

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 vopred...
- Vyhnúť sa nepravidelnému užívaniu iných liekov, poradiť sa o užívaní voľne predajných liekov
- Vyhnúť sa excesom v požívaní alkoholu

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

Nepodávať

~~piroxikam a jeho deriváty,
fenylbutazon.~~

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,**
- 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 a fluvoxaminu

popísané zvýšenie účinku warfarínu

Pri ich nasadení zkontrolovať INR o týždeň.

Radšej vybrať iné antidepresíva.

SSRI zvyšujú riziko krvácania do GIT, zvážiť súčasné podávanie blok.protón. pumpy.

Hypnotiká u warfarinizovaného pacienta

U nitrazepamu bolo pozorované
zníženie účinku warfarínu

Vhodný je **Zolpidem**

Ambulantná príprava pacienta liečeného warfarínom k invazívnym výkonom

Zváženie rizika

1. Riziko trombotických komplikácií počas prerušenia antikoagulačnej liečby
2. Riziko krvácivých komplikácií spojených s výkonom a ich potenciácia antikoagulačnou liečbou

Perioperačné riziko

- Nízke riziko
 - malý výkon (do 30 minút) u pacienta do 40 rokov bez ďalších prídavných rizík
- Stredné riziko
 - operácia u pacienta 40-60 ročného bez ďalších rizík
 - operácia u pacienta pod 40 rokov s ďalšími rizikami
- Vysoké riziko
 - operácia u pacienta nad 60 rokov
 - operácia u pacienta 40-60 ročného s ďalším rizikom

Riziko trombotických komplikácií v súvislosti s výkonom

- Veľmi vysoké riziko
 - veľké ortopedické operácie (TEP bedrového kĺbu, kolena, fraktúra prox. femuru)
 - operácia chrbtice
 - rozsiahle operácie pre malígný nádor
 - operácie u pacienta s mnohými rizikovými faktormi
 - operácia u pacienta s anamnézou TECH

Výkony s nízkym rizikom krvácania, kedy nie je potrebné vysadzovať warfarín

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

**Vyšetriť INR pred procedúrou
ak je v terap. rozmedzí nie je nutné
upravovať dávku warfarínu!**

Extrakcia zubu

- Rovnaký výskyt krvácivých komplikácií nezávisle na užívaní warfarínu
- Odporúčajú sa lokálne opatrenia
 - aplikácia tlaku
 - lokálne trombín
 - Dôkladná sutura lôžka
- Pri krvácaní výplach kyselinou tranexamovou

d'akujem za pozornost'