



Nové kompetencie všeobecných lekárov v prevencii VTE (venózneho tromboembolizmu)

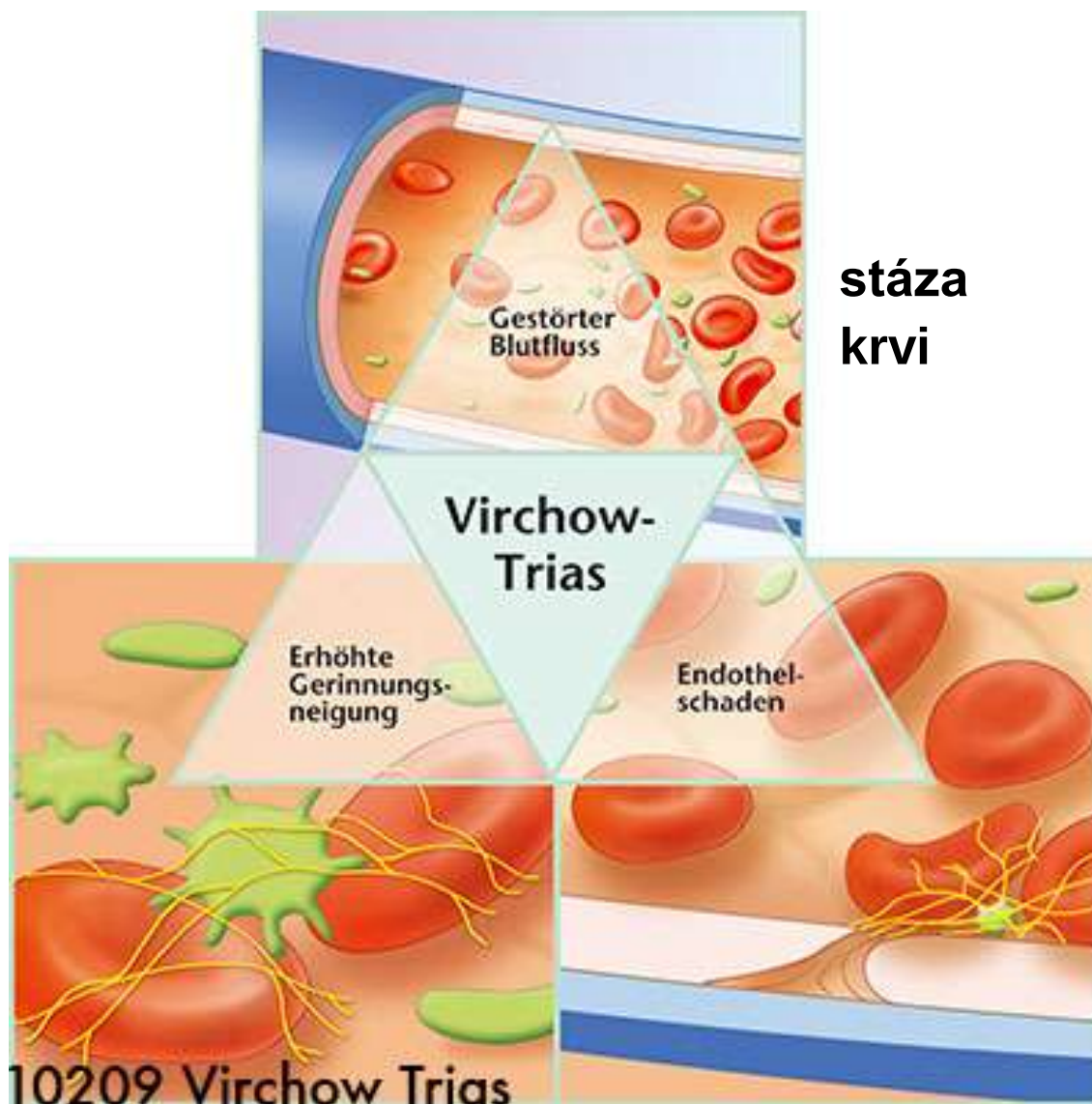
WARFARIN

Peter Lipták, Dana Buzgová, Jana Bendová, Iveta Vaverková

Bratislava 1.6., Trenčín 2.6., Topolčany 3.6., Lučenec 8.6., Žilina 9.6., Prešov 10.6.2010

Etiopatogenéza VTE

3 základné faktory (Virchow 1865)



Trombofilné stavy

Vrodené

- mutácia f.V.Leiden - najčastejšia

Získané

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



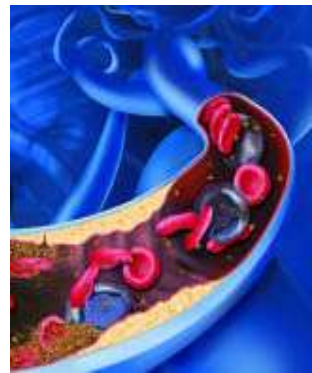
Najčastejšie indikácie antikoagulačnej liečby v primárnej starostlivosti

- pooperačné stavy (LMWH)
- fibrilácia predsiení
(prevencia NCMP)
- venózny
tromboembolizmus



Pooperačné stavy (LMWH)

- 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 (FA)

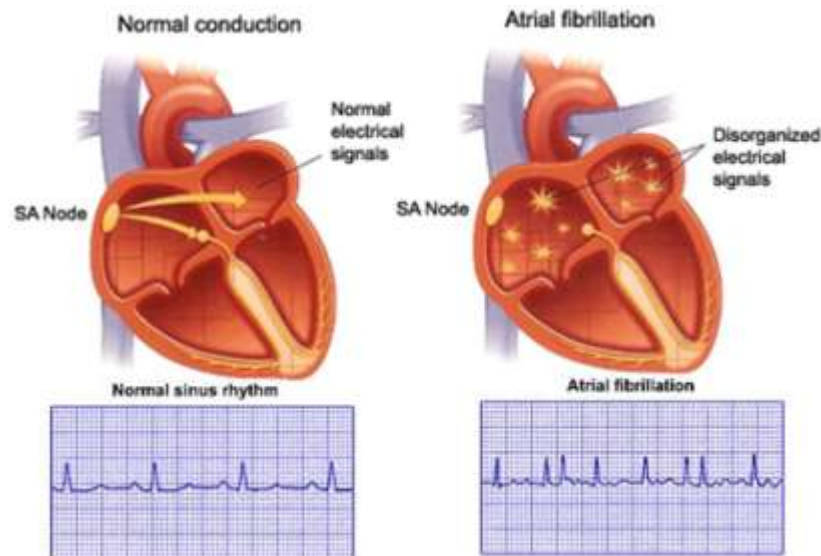
antiagregačná(20 %) versus antikoagulačná liečba (70%)

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)



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

	Rizikový faktor	Počet bodov
C	C hronické srdcové zlyhávanie	1
H	H ypertenzia (aj liečená)	1
A	Vek (A ge) nad 75 rokov	1
D	D iabetes mellitus	1
S₂	Predošlá(₂) CMP (S troke), TIA, embolizmus	2

Prevenca tromboembólie podľa CHADS ₂ 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)

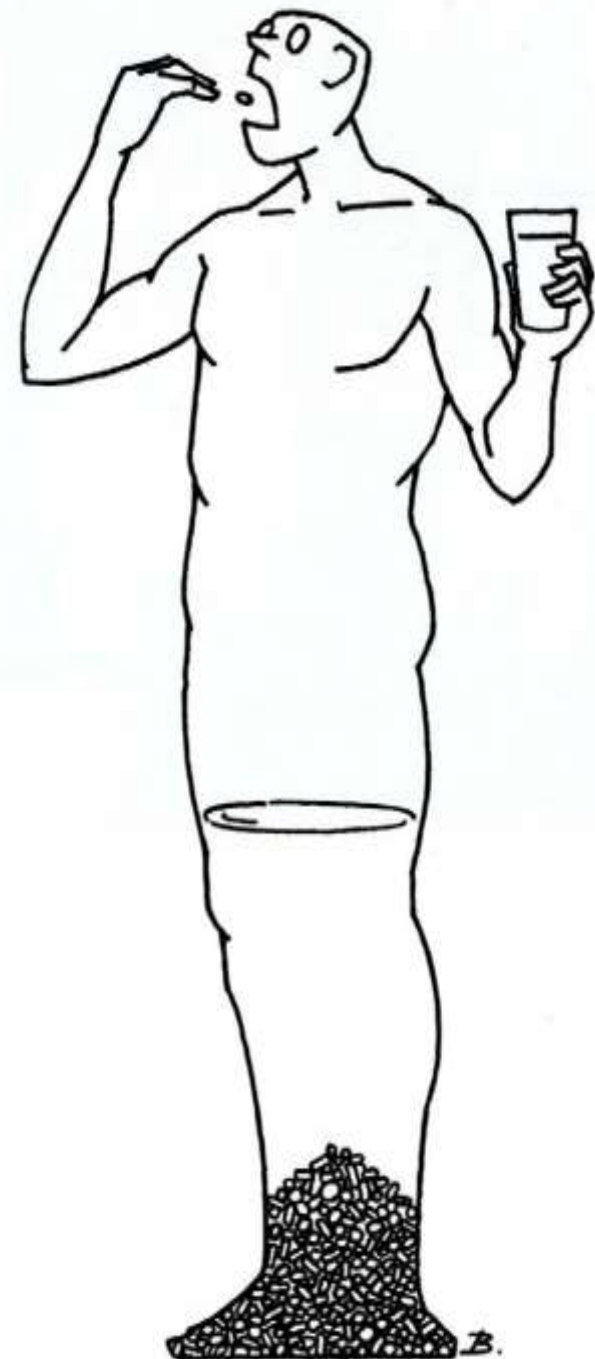
**CHADS₂ skóre podľa American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (ACCP 8th Edition – 2008)

Venózný tromboembolizmus(VTE)

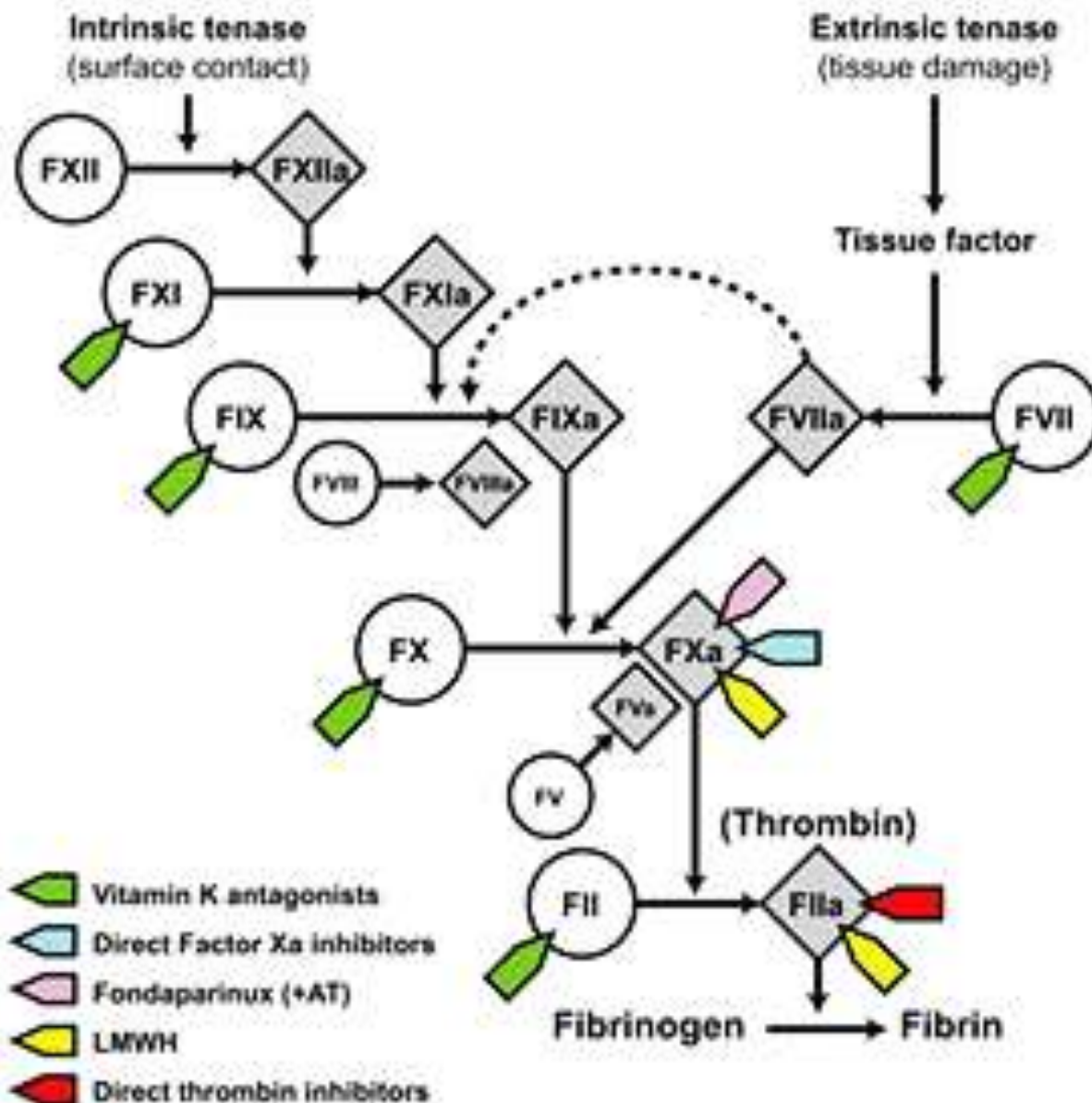
- **kompresívna bandáž DK** – dôležitý podporný efekt
- **nízkomolekulárne heparíny (LMWH)**
 - priaznivý pomer účinnosť / bezpečnosť,
 - veľmi dobre predvídateľná antikoagulačná odpoveď, nie je potrebné monitorovanie
 - lepšia compliance a komfort pacienta (nie je diéta odpadajú kontroly, inj. si podávajú 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 lieky** – zatiaľ v obmedzených indikáciách, preskripčné obmedzenie, 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, ani iné antiagregancia, nie sú v prípade prevencie VTE účinné

Antikoagulačná liečba WARFARÍNOM



Miesta účinku WARFARINU



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

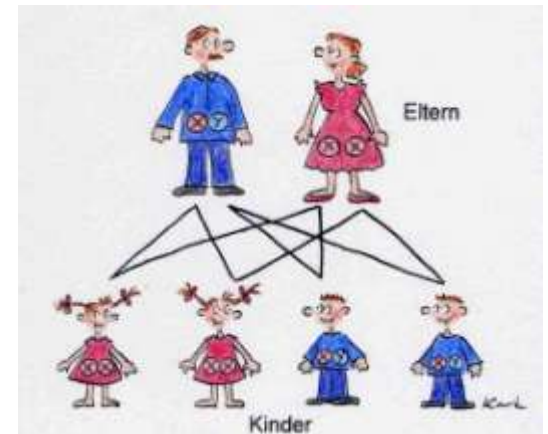
interindividuálne rozdiely vo veľkosti dávky potrebnej k dosiahnutiu optimálneho liečebného účinku - **1,5 mg ob deň až 17,5 mg denne...**

–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

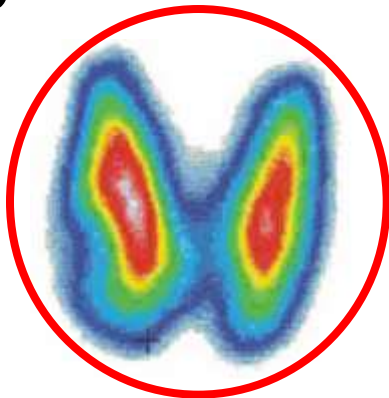
variabilita účinku u toho istého jedinca v závislosti od aktuálneho stavu...

- 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 malígne ochorenie
- tyreotoxikóza

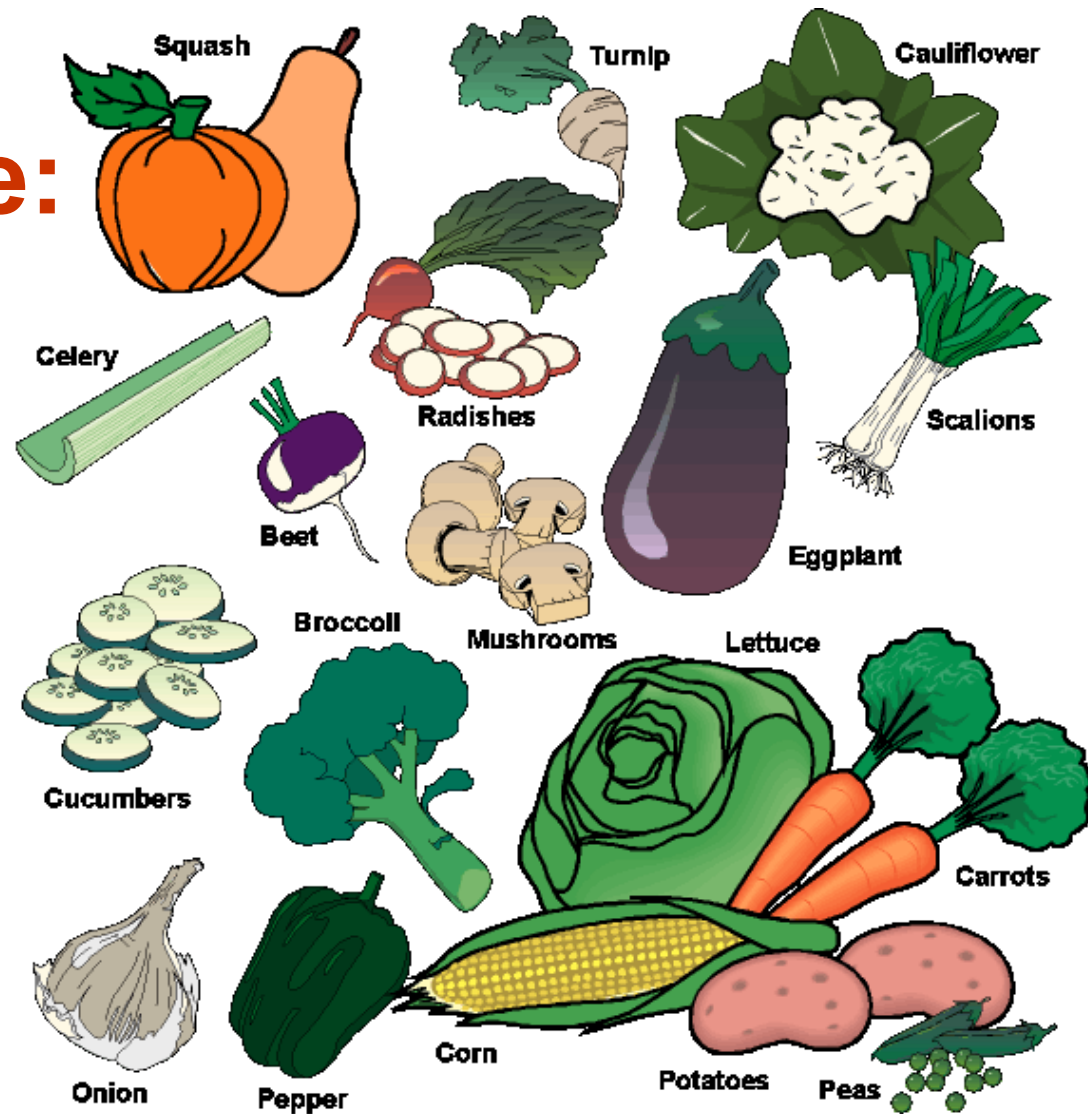


Nefarmakologické ovplyvnenie účinku warfarínu

Účinok znižuje:

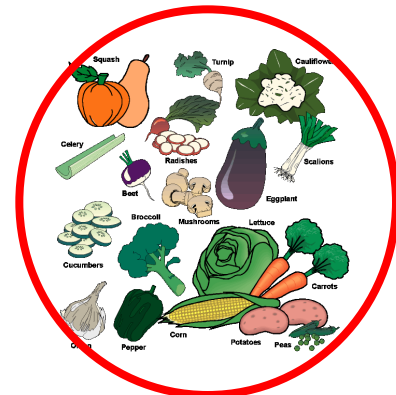
- potrava s vysokým obsahom vitamínu K

- hypotyreóza



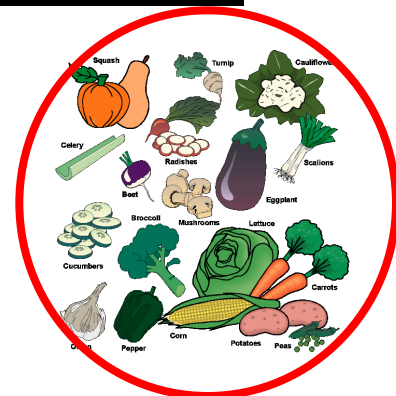
Vitamín K v potrave

- 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 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 podávať blokátor 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
- 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...)**



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/mechanickou chlopňou

Horná hranica nikdy nepresahuje 3,5

Dávkovanie warfarínu



- Dlhý biologický 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 -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 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 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** – prerušit' 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 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

krona skupina

Meno a priezvisko:	
Diagnózy:	
Liečba Warfarínom je plánovaná celkovo na	mesiacov
Ostatná liečba:	

Záznam o liečbe WARFARINOM

[illegible]

2

PODĽA OBSAHU VITAMINU K

Potraviny	Vitamin K - µg/100g	Potraviny	Vitamin K - µg/100g
Jabĺko	3-5	Slivky	12
Mlieko	1-4	Syr	35
Orechy vlašské	2	Tvaroh	50-23
Pomaranč	3-5	Uhorka	16
Sľnečnicový olej	7-10	Vajce	45-50
Šampióny	9-14	Brokolica surová	130-200
Zemiaky	4-8	Brokolica varená	270
Avokádo	20	Čínska kapusta	175
Bravčová pečeň	25-88	Fenykel	240
Bravčové mäso	18	Hovädzie mäso	210
Fazuľa	40	Chaluhy	1700
Hovädzia pečeň	75-93	Kapusta listová	817
Hrach varený	23	Karfiol	170-300
Hrach zelený	39	Kel rúžičkový	300-570
Jahody	13	Kôpor	400
Káva	10-38	Kura mäso	300
Kiwi	29	Kura srdce	720
Kukurica	25-40	Olivový olej	200-400
Kuracia pečeň	80	Pažitka	380
Maslo	30-60	Petržlen - vňat'	620-700
Med	24	Sója	190
Mrkva - karotka	10-17	Sója - múka	200
Orechy kešu	26	Sójový olej	193-542
Ovos - vločky	63	Šalát hlávkový	120-200
Ovos - zmo	50	Šípky	100
Paprika	15	Špenát	335-500
Pistácie	60	Trešcia pečeň	100
Pšenica	17	Zelený čaj	712
Rajčiny	10-23	Zeler	300
Slanina	46	Žitok	147

Všeobecne označujeme obsah vitamínu K v potrave ako vysoký ak je $>100\text{mg}/100\text{g}$, stredný pri $10 - 100\mu\text{g}/100\text{g}$ a nízky $< 10\mu\text{g}/100\text{g}$.

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

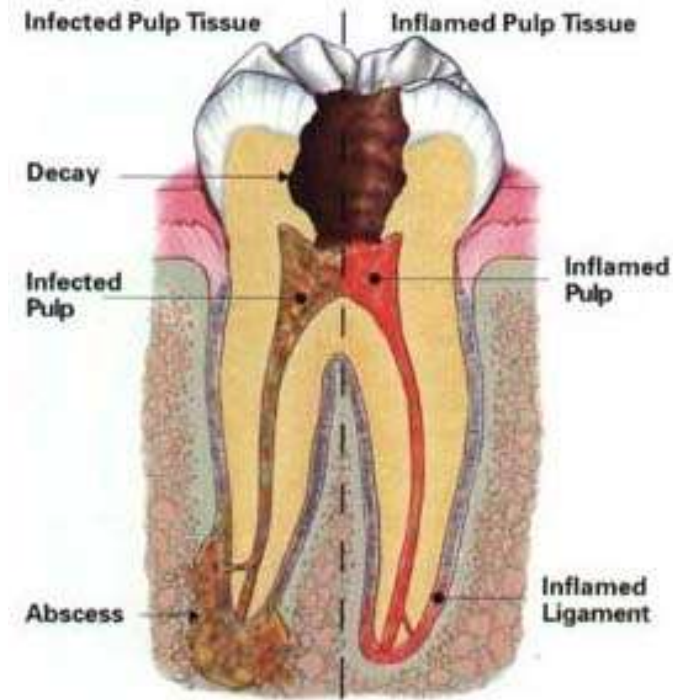
- Extrakcia zubov
- Operácia katarakty
- Endoskopia GIT bez biopsie alebo aj s biopsiou
- Punkcia kĺbov
- Malá kožná excizia



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

Extrakcia zubu

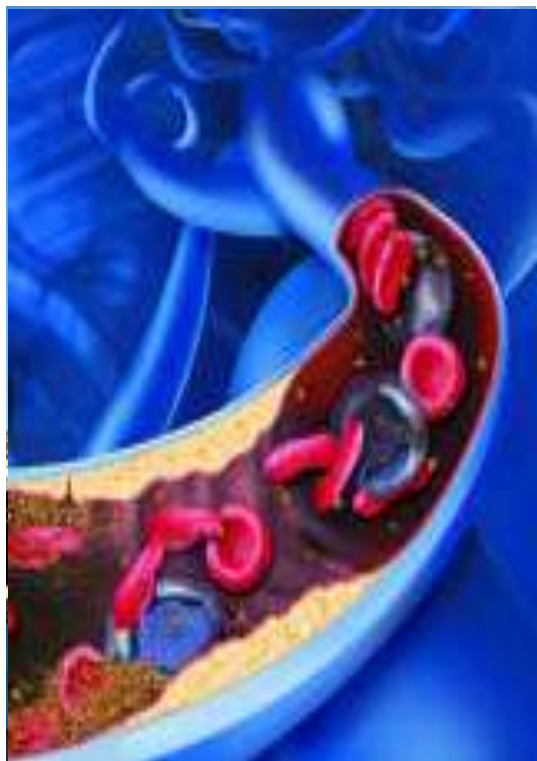
- Rovnaký výskyt krvácivých komplikácií nezávisle na užívaní warfarínu
- Odporúčajú sa lokálne opatrenia
 - ✓ aplikácia tlaku
 - ✓ lokálne trombín
 - ✓ dôkladná sutúra lôžka
- Pri krvácaní tkanivové lepidlá (TachoComb, Tissucol, Beriplast)



Podmienky pre správnu antikoagulačnú liečbu

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





**V spolupráci s odbornými
spoločnosťami pripravujeme
„Odborný postup“
Antikoagulačná a
antiagregačná liečba v
ambulancii VL.**

Bude postavený na 8.konsenze ACCP z júna
2008. Predstavenie tohto postupu na
XXXI.konferencii SSVPL v novembri 2010 v
Banskej Bystrici.



Slovenská Spoločnosť pre Hemostázu a Trombozu
Slovak Society of Hemostasis and Thrombosis

SSHT

OPS SSHT

Odborná verejnosť

Informácie pre pacientov

Fórum pacientov

Aktivity spoločnosti

Lekárske odborné akcie

Odkazy

Časopis Vaskulárna medicína

Register trombofílnych stavov

Antikoagulačná liečba

Prihlásenie

užívateľ:

heslo:

www.ssht.sk

Všetko o liečbe warfarínom

Warfarin



[Léčba orálními antikoagulancii](#)

MUDr. Petr Kessler

Hematologicko – transfúzní oddělení Okresní nemocnice Pelhřimov



[Dieta při antikoagulační léčbě](#)

Pavel Kohout, Petr Kessler, Lucie Růžicková



[WARFARIN](#)

LIEKOVÉ INTERAKCIE WARFARÍNU



[LIEKY ZVYŠUJÚCE ÚČINOK WARFARÍNU](#)

.....riziko vzniku krvácavej komplikácie



[LIEKY ZNÍŽUJÚCE ÚČINOK WARFARÍNU](#)

.....riziko neúčinnnej liečby

Vitamin K v strave



[OBSAH VITAMINU K V NIEKTORÝCH POTRAVINÁCH](#)

FARMAKOGENETICKÝ ALGORITMUS STANOVENIA DÁVKY WARFARÍNU

FARMAKOGENETICKÝ ALGORITMUS STANOVENIA DÁVKY WARFARÍNU



d'akujem za pozornosť

Otázky??

