

ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE WARFARINEM – základní principy

Doc. MUDr. Petr Dulíček, PhD

**II. Interní klinika – Oddělení klinické
Hematologie, Fakultní nemocnice**

HRADEC KRÁLOVÉ

KUMARINY

-skupina perorálních antikoagulancií / Warfarin, Lawarin /
-(Pelentan)

-Zasahují do metabolismu vitamínu K –

•K1 vitamin dependentní F – II, VII, IX, X

• - protein C, S, Z

•K funkci – nutná karboxylace zbytků kysel.

• glutamové – nutná k funkčnosti F

•

|

• vazba Ca^{++} a fosfolipidů

**Ke karboxylaci nutná – CO₂, O₂, KH₂ (red. forma
vitaminu K)**

**Kumariny – brání recyklaci KH₂ (epoxid reduktáza
vitamin K reduktáza)**

**WARFARIN – 3 – (alfa- acetonylbenzyl)-
- 4 hydroxykumarin**

-racemická směs tvořená 2 optickými izomery

S (-) – 5x větší antikoagulační účinek než

R(+) izomer

**Farmakokinetika– dobrá resorpce, předvídatelný
začátek a dlouhý biol. poločas**

- Prokazatelný v plazmě do 1h po požití a maximální**
- **hodnoty – 90 minut**
- **biologický poločas v plazmě – 36 – 48 h**

- V 97% vázán na albumin, biologicky účinná jen volná frakce**

- maximální antikoagulační (antitrombotický) efekt za 72 až 90 h.**
- biologické poločasy - F VII (4h-6 h), F IX (20h-24h)**
 - **- F X (48h –56h), F II (72h-90)**

- délka trvání účinku 96 – 120 h !**

Výhody proti Pelentanu

- 1, Snazší udržení vyrovnané antikoagulační hladiny léku v krvi (delší poločas)
- 2, Vyrovnanější INR během 24 h
- 3, Možnost užívání 1x denně
- 4, Po dobrém nastavení – kontroly v 4 – 5 – týdenních intervalech

ZAHÁJENÍ TERAPIE

Dle indikace - "rychlá"warfarinizace
- "pomalá"warfarinizace

Před nasazením – nutno znát a provést následující

!!!

Anamnéza : rodinná i osobní – krvácivé diatézy
: věk nemocného
: jaterní onemocnění
: abusus alkoholu
: současná medikace
: spolupráce s nemocným (edukace)
vysvětlení nutnosti laborator.kontrol
poučení o principu terapie – kartička
nutno všude hlásit u lékaře / injekce/
poučení o nutnosti častějších kontrol

při změně medikace (vždy podívat na lék. interakci
a diety

Před nasazením: KO + trombocyty, INR, APTT

Pokud vše splněno

- 1, "rychlá" – při převodu z UFH či LMWH
první den 10 mg, 2. a 3. den 7,5 mg a INR
současně Heparin – na Warfarinu – pokud INR
je po 2 po sobě jdoucích dny v terapeutickém
rozmezí – INR mezi 2 – 3**
- 2, "pomalá" - při FIS – 5 mg denně – kontroly za 5
dnů – postupné nasycení**

**Dnes se preferuje – zahajovat nižšími dávkami
(nižší pravděpodobnost rizika krvácení i vytvoření
hyperkoagulačního stavu) – déle trvá nastavení**

Průměrná udržovací dávka – 5 mg ±2,5 mg (80% n.)

Odpověď individuální – nelze predikovat (kromě jedinců, kteří Warfarin již užívali)

Kdy lze očekávat zvýšenou citlivost

- u nemocných s deficitem K vitamínu (malabsorpce, obstrukční icterus, hepatopatie, ATB – potlačující saprofytickou střevní flóru
- při zvýšeném metabolismu – thyreotoxikóza
 - horečnaté stavy
- medikace - Cordaron

Kdy lze očekávat sníženou citlivost

- **hypervitaminóza K – podávání K vitamínu**
 - příjem potravy bohaté na K
- **interakce s léky**
- **jinak existují populaci jedinci s vrozeně sníženou afinitou receptorů k Warfarinu**
- **naopak – při určité enzymatické výbavě – cytochrom P 450 – zvýšená citlivost**
 - zvýšený a akcelerovaný pokles F IX – prodl. i signifikantní APTT

MONITOROVÁNÍ

- pomocí protrombinového času – PT – uváděn
v INR – čas nemocného : času kontroly – umocněno
ISI – index senzitivity tromboplastinu k
WHO tromboplastinu
- umožňuje srovnávat výsledky a cestovat
/ ISI 1,0 – 1,2 /

Frekvence : 1. týden 2x,
2. týden 1x – 2x
3. – 4. týden 1x, pak v 4-5 týdenních
intervalech

**Při změně medikace, diety, potížích nemocného
- kontroly častěji**

Možnost – i „self – monitoringu“ (Roche)

INTERAKCE s LÉKY

A, potencující účinek Warfarinu

**- Klacid, Milurit, anabolika, ATB – ovlivňující
střevní mikroflóru – TTC, Erytromycin, Chloram-
fenikol, Cimetidin, INH, MTX, Cordaron**

**B, snižující efekt – barbituráty, Digitalis, Etanol,
Prednison,**

Interakce s potravinami

Potraviny s vysokým obsahem vitamínu K
(µg/100g)

brokolice-154, syrové zelí 149, květák 191,
vejce žloutek 147, syrová hovězí játra 104,
sojová semena 190, špenát syrový 266, zmraze-
ný 138

WARFARIN v graviditě a šestinedělí

Gravidita – kumarinová embryopatie – 6. –12.t.

- neuropatie během gravidity a krvácení
a to zejména v III. trimestru a při porodu.

Neužívat / jsou LMWH /, ale WARFARIN

NENÍ KONTRAINDIKOVÁN V ŠESTINEDĚLÍ

Komplikace terapie WARFARINEM

1, **Krvácení** – **velké** – CNS, retroperitonea, krvácení vyžadující převod 2 a více Erymas

- **malé** – hematomy, sufuze, hematurie

Riziko stoupá – u jedinců nad 65 let, polymorbidních jedinců – léky (Aspirin, NSAID)

- se stoupajícím INR

Pokud dojde k hematurii či krvácení do GIT při INR mezi 2,0 – 3,0 — nutno pátrat po lokálním zdroji

-subdurální hematom – poměrně časté – na rozdíl od krvácení do CNS – nezávisí na výši INR

Frekvence výskytu – ISCOT : (na 100 p./rok

krvácení 7,6% (1,2% závažných a 0,25% fatálních)

2, **kumarinová nekróza** – u jedinců s deficitem Proteinu C či S (po nasazení : 3.-6. den terapie)
pokles v inhibitech větší než ve faktorech –
hyperkoagulační stav

3, **syndrom purpurových prstů-palců u nohou**
– u jedinců s AS cévními změnami – po 3. – 8. t.
antikoagulační terapie W. – změny barvy prstů
- embolizace cholesterolu

4, **osteoporóza**– nebezpečí u dětí, v dospělosti
výsledky nepřesvědčivé

5, **padání vlasů**

Nejčastější otázky a problémy s OAT kumarinem

- 1, spolupráce s praktickým lékařem**
- 2, poučení nemocného o terapii - podstata, rizika-krvácení (ten kdo nasazuje antikoagulační terapii)**
 - výhodná kartička - rychlý přehled, dávka, poslední INR**
 - všude hlásit - zákroky, i.m. injekce, nasazení léků**
 - vitamínových přípravcích - Centrum, Calibrum aj.**
 - návštěvě lékaře při 1. krvácivých projevech**
 - o sportu, režimu**
 - o stravování, alkoholu**
- 3, příliš časté manipulace s dávkou**
- 4, reakce na INR týž den (dostupnost pacienta)**
- 5, obava ze zvyšování nad 10 mg denně**
- 6, po porodu možno podávat - lze kojit**
- 7, vysazení - jak pozvolna, tak náhle**

Postup při předávkování Warfarinem

Prodloužení INR

- krvácení - závažnost**
- laboratorní výsledek**

vždy nutno zvážit - indikaci OAT, závažnost, dávku Warfarinu a čas posledního užití, věk nemocného - riziko krvácení

a, indikaci - jak nutná je OAT (možnost úpravy)

b, závažnost - v ambulanci ?

- do nemocnice ? - ambulantně či hospitalizace

c, dávka Warfarinu - čím menší dávka - tím dle

přetrvává účinek

Co máme k dispozici ?

1, Vynechání Warfarinu

2, Vitamin K1 - Kanavit - infúze, kapky

3, Plazmu

4, Prothrompex (F II, FVII, FIX, F X)

**1. Vynechání - délka závisí na hodnotě INR a dávce Warfarinu
1-3 dny (+ indikace)**

**2. Kanavit - 2mg - 3 mg - účinek za 6-8 h na INR, maximální
2. den - kontrola INR**

v případě nutnosti - nemocnice