Postavení warfarinu v současné době

Jana Michalcová, Alena Buliková, Jiřina Zavřelová, Marie Prudková, Miroslav Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Správně vedená léčba warfarinem zůstává i ve 21. století důležitou metodou antikoagulační léčby, a to i přes zavedení nových antitrombotik do klinické praxe. Hlavními výhodami warfarinu jsou desítky let zkušeností s léčbou, možnost monitorace antikoagulačního účinku pomocí INR a v neposlední řadě nízká cena. V současnosti užívá warfarin v České republice přibližně 75 % antikoagulovaných pacientů a v určitých indikacích (zejména u pacientů s valvulární fibrilací síní či mechanickými chlopenními náhradami) je warfarin dosud jedinou možností perorální antikoagulační léčby. Pro lékaře napříč odbornostmi je tedy stále nezbytné ovládat základy bezpečné a účinné léčby warfarinem, včetně řešení možných komplikací léčby.

Klíčová slova: antikoagulační léčba – INR – trombóza – warfarin

The current role of warfarin

Summary

Well-managed warfarin therapy remains an important method of anticoagulation in the 21st century, despite the introduction of new antithrombotics into the clinical practice. The main advantages of warfarin are decades of treatment experience, the possibility to monitor its anticoagulant effect using the INR and the last, but not least, the low cost. Currently, approximately 75 % of anticoagulated patients in the Czech Republic are treated with warfarin and warfarin remains the only option for oral anticoagulant therapy in certain clinical conditions (particularly in patients with valvular atrial fibrillation or mechanical heart valves). For physicians across specialties it is still indispensable to master the basics of safe and effective warfarin therapy, including the management of treatment complications.

Key words: anticoagulant therapy – INR – thrombosis – warfarin

Úvod

Při optimálně vedené léčbě představuje warfarin velmi účinnou metodu antikoagulace. S podáváním warfarinu již máme desítky let zkušeností, během nichž bylo zavedeno standardizované monitorování protrombinového testu dle INR (International Normalized Ratio), a s tím spojená možnost laboratorní kontroly léčby.

Nicméně léčba warfarinem s sebou přináší i četná úskalí, a to zejména úzké terapeutické okno a s tím spojenou nutnost pravidelného laboratorního sledování. Nezanedbatelné je riziko krvácení, které narůstá se supratherapeutickým INR. Dávkování warfarinu je velmi individuální, navíc je třeba mít na mysli četné lékové a dietní interakce. Dlouhý poločas je nevýhodou pro delší trvání jak do nástupu, tak do odeznění antikoagulačního účinku. Byly studovány účinky warfarinu i mimo koagulační systém a ukázalo se, že warfarin může indukovat kalcifikaci intimy a medie a zvyšovat tak kardio-vaskulární riziko [1].

Z těchto důvodů bylo v posledních letech věnováno zvýšené úsilí k vývoji takového antikoagulans, které by

překonalo právě výše uvedené nevýhody warfarinu. Zatím posledním krokem na této cestě bylo zavedení přímých perorálních antikoagulancií (DOAC – direct oral anticoagulants), která v současnosti již z části nahrazují ještě donedávna nejrozšířenější perorální antikoagulans – warfarin, a i do budoucna lze očekávat jejich stále širší použití. Za této situace má správně vedená léčba warfarinem stále svoje místo a v některých indikacích warfarin nadále zůstává metodou první volby. Pro klinického lékaře je tedy nezbytné ovládat zásady účinné léčby warfarinem s důrazem na co největší bezpečnost léčby. V následujícím textu přinášíme základní přehled znalostí potřebných pro léčbu warfarinem, ve druhé části se pak zaměříme na současné postavení warfarinu v antikoagulační léčbě.

Historie

Warfarin hrál hlavní roli v perorální antikoagulační léčbě po dobu více než 60 let. V roce 1940 Karl Link syntetizoval dikumarol a prokázal, že je jeho účinek namířen proti vitamínu K. Dále pak pokračoval ve vývoji

derivátů dikumarolu a z nich byl warfarin původně vyvinut jako rodenticid. Jeho rozšíření do klinické praxe jako antikoagulačního přípravku se datuje od poloviny 50. let 20. století. Přesný mechanismus působení warfarinu byl popsán až v roce 1978, kdy Johan Stenflo prokázal, že warfarin inhibuje reduktázu vitamínu K (vitamin K epoxid reductase – VKOR). Příslušný gen kódující syntézu VKOR (*VKORC1*) byl pak popsán až v roce 2004 [1].

Mechanismus účinku

Warfarin je racemickou směsí obsahující stereoizomery R a S přibližně ve stejném zastoupení, z nichž významnější antikoagulační účinek má izomer S. Po perorálním podání se warfarin rychle vstřebává z trávicího traktu, silně se váže na plazmatické bílkoviny, jeho poločas je 36–42 hod. Warfarin je kumulován v játrech, v nichž dochází k jeho metabolické přeměně, neaktivní metabolity jsou pak vylučovány především ledvinami [2].

Antikoagulační účinek warfarinu spočívá v jeho interferenci s cyklem vitamínu K (schéma).

Warfarin prostřednictvím inhibice VKOR brání regeneraci oxidované epoxidové formy vitamínu K do jeho redukované hydrochinonové formy. Redukovaný vitamin K působí jako kofaktor při γ -karboxylaci glutamových zbytků proteinů, mezi něž patří i tzv. vitamin K dependentní koagulační faktory. V důsledku nedostatku redukované formy vitamínu K tak dochází ke snížené produkci biologicky aktivních koagulačních faktorů II, VII, IX, X i přirozených inhibitorů koagulace proteinů C a S [1,2].

Indikace

- léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie
- prevence tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo s náhradou srdečních chlopní

Souhrn údajů o přípravku (SPC) uvádí i následující indikace [3]:

- sekundární prevence infarktu myokardu a prevence tromboembolických komplikací po infarktu myokardu
- léčba a prevence cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky

Schéma. Cyklus vitamínu K

Dávkování

U warfarinu je známá vysoká interindividuální a intraindividuální variabilita účinku. Potřebné dávky warfarinu se tak u jednotlivých pacientů mohou lišit i 10–20krát [4]. V odpovědi na léčbu hraje roli mnoho proměnných, jako jsou věk a etnikum pacienta, genetické faktory ovlivňující metabolismus warfarinu, lékové a dietní interakce, komorbidity (např. onemocnění jater, ledvin, srdeční selhání, aktivní malignita), ale i akutní stavy, jako horečnaté či průjemové onemocnění.

Standardně se léčba zahajuje dávkami 5–10 mg warfarinu denně. Nižší dávky jsou doporučovány u starších pacientů, protože je známo, že s věkem se snižuje potřebná dávka warfarinu o 6–10 % na každou dekádu věku [5]. Dále je nutno nižší dávky zvážit u pacientů polymorbidních, s hepatopatií, s vyšším rizikem krvácení, či anamnézou nízkého dávkování warfarinu.

Při zahájení léčby warfarinem je důležité současně aplikovat parenterální antikoagulans, nejčastěji nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin – LMWH). Důvodem tohoto postupu je fakt, že plný antikoagulační účinek warfarinu se rozvíjí až po několika dnech od zahájení léčby. Vlivem warfarinu jako první klesá aktivita faktoru VII (poločas 4–6 hod) a laboratorně tak dochází k prodloužení koagulačních časů, a tím ke zvýšení hodnot INR. Nicméně pro antikoagulační účinek je nutné snížení aktivity i ostatních K dependentních faktorů s delším poločasem – faktoru IX (poločas 14–20 hod), faktoru X (poločas 45–70 hod) a zejména faktoru II (poločas 60–90 hod). Dochází tedy k diskrepanci, protože laboratorně již můžeme pozorovat zvýšení INR, avšak klinický antikoagulační účinek nastupuje až s poklesem faktoru II [6]. Navíc warfarin snižuje aktivitu i K dependentních přirozených inhibitorů koagulace. Protein C má krátký poločas (6–12 hod) a jeho rychlý pokles tedy vede k paradoxně prokoagulačnímu stavu v prvních dnech po zahájení warfarinizace. V tomto období je pacient ohrožen progresí trombózy, vznikem retrombózy či kumarinové kožní nekrózy [6].

Třetí den od nasazení warfarinu se doporučuje provést kontrolní odběr INR k eventuální úpravě dávkování warfarinu. Následují opět pravidelné kontroly INR až do dosažení terapeutického rozmezí. Podávání LMWH je možno ukončit, pokud je 2 dny po sobě INR > 2,0. Po stabilizaci INR v terapeutickém pásmu lze postupně prodlužovat intervaly mezi odběry krve až na 4–6 týdnů. Častější kontroly jsou však nutné při zavedení nové medikace, dietní změně, alteraci zdravotního stavu, ať už se jedná o chronická onemocnění či akutní stavy. Rovněž v případech změny dávkování warfarinu je nutná časná kontrola INR, a to za 1–2 týdny.

Monitorace

Za jedno z hlavních úskalí terapie warfarinem je považováno úzké terapeutické okno. Při nedostatečně účinné antikoagulaci je pacient ohrožen tromboembolickými komplikacemi, naopak při nadměrném účinku warfarinu hrozí krvácení [7].

Za účelem monitorace účinku warfarinu bylo zavedeno standardizované laboratorní monitorování pomocí INR. Tento parametr byl v roce 1983 přijat Světovou zdravotnickou organizací jako standardní metoda pro sledování účinku antagonistů vitamínu K [1,6].

INR představuje vyjádření výsledku protrombinového testu (PT) se zohledněním citlivosti daného tromboplastinu k warfarinu. Rozdíly mezi tromboplastiny mohou být dány jejich odlišným původem, výrobou a obsahem fosfolipidů [2]. Citlivost tromboplastinu je ve vzorci pro výpočet INR zahrnuta jako ISI (international sensitivity index/mezinárodní index citlivosti). Čím je daný tromboplastin citlivější ke změnám navozeným warfarinem, tím nižší je hodnota ISI.

Vzorec pro výpočet INR

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{PT}_{\text{pacient}}}{\text{PT}_{\text{normál}}} \right)^{\text{ISI}}$$

Standardní terapeutické rozmezí INR je 2,0–3,0. Výjimku tvoří pacienti s mechanickými chlopenními náhradami a mechanickými zařízeními (mechanical circulatory support – MCS), u nichž je ve většině případů doporučeno INR udržovat mezi 2,5 a 3,5 (viz dále). Individuálně lze vyšší terapeutické rozmezí požadovat u pacientů s vysokým rizikem tromboembolie, pokud došlo k selhání léčby při standardním terapeutickém INR.

V našich podmínkách probíhá sledování léčby warfarinem většinou u praktického lékaře či jiného ambulantního specialisty. Vzorky žilní krve ke stanovení INR jsou zasílány do hematologické laboratoře nebo lze využít testování mimo laboratoř, jedná se o tzv. přístroje POCT (point of care testing). Analýzu INR provádí zaškolený pracovník přímo v ambulanci, k analýze stačí pouze kapka kapilární krve a výsledek je k dispozici prakticky ihned. Metoda je tedy výhodná zejména, pokud není dobrá dostupnost hematologické laboratoře či u pacientů se špatným stavem periferních žil [8].

V jiných zemích jsou zřizovány antikoagulační kliniky, které se mimo jiné věnují sledování warfarinizovaných pacientů. Další možností používanou ve světě je domácí testování INR metodou POCT, pacient konzultuje výsledek a úpravu léčby s lékařem (selfmonitoring), nebo dokonce je pacient po odborném zaškolení schopen si dávkování dle naměřeného INR sám upravovat (selfmanagement). Obě tyto varianty byly v klinických studiích spojeny s vyšší spokojeností pacientů s léčbou, mírně zlepšenou kontrolou INR a nižším rizikem tromboembolie oproti konvenčnímu sledování INR ve zdravotnickém zařízení [9]. Pochopitelně však tyto metody připadají v úvahu pouze u velmi dobře spolupracujících pacientů.

Význam náležité kontroly INR byl prokázán v řadě klinických studií. Např. data ze studie SPORTIF jasně ukazují, že u pacientů s fibrilací síní léčených warfarinem jsou rizika komplikací v úzké souvislosti s úrovní kontroly INR. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin dle hodnot INR naměřených během sledování ve studii: dobrá kontrola INR (> 75 %

času v terapeutickém rozmezí, tj. INR 2,0–3,0), přijatelná kontrola INR (60–75 % času v terapeutickém rozmezí) a špatná kontrola INR (< 60 % času v terapeutickém rozmezí). Pacienti se špatnou kontrolou INR měli vyšší mortalitu (4,2 %) a více závažných krvácení (3,85 %) ve srovnání s pacienty s přijatelnou kontrolou INR (1,84 %, resp. 1,96 %) a s dobrou kontrolou INR (1,69 %, resp. 1,58 %). Riziko infarktu myokardu (1,38 %) a cévní mozkové příhody či systémové embolizace (2,1 %) bylo opět vyšší ve skupině se špatnou kontrolou INR oproti skupině s dobrou kontrolou INR (0,62 %, resp. 1,07 %) [7].

Interakce

Při léčbě warfarinem je třeba zohlednit velké množství možných lékových i dietních interakcí. Farmakodynamické interakce mohou nastat, pokud je warfarin podáván současně s jinými přípravky, které mají antikoagulační či protidestičkový účinek (včetně nesteroidních antiflogistik). V tomto případě může dojít k potenciaci účinku a ke krvácivým komplikacím.

Pokud je indikována kombinace warfarinu a protidestičkové léčby, je také doporučováno do medikace přidat inhibitor protonové pumpy či blokátor H_2 -receptorů jako prevenci gastrointestinálního krvácení [10].

K farmakokinetickým interakcím může docházet na různých úrovních (absorpce, distribuce, biotransformace, eliminace apod.). Snížená absorpce warfarinu ve střevě je popisována při současné léčbě cholestyraminem. Některé léky mohou působit vytěsnění warfarinu z vazby na plazmatické bílkoviny, což vede k rychlejší metabolizaci a eliminaci warfarinu (např. kličková diuretika či některá antiepileptika) [11].

Klinicky nejvýznamnější farmakokinetické interakce při léčbě warfarinem jsou však na úrovni jeho metabolismu. Jedná se především o inhibitory či induktory izoenzymu CYP2C9, menší význam zde mají i CYP1A2 a CYP3A4 [9]. Inhibitory izoenzymů CYP zvyšují účinek warfarinu (např. amiodaron, azolová antimykotika, klaritromycin, erytromycin, roxitromycin, kotrimoxazol, metronidazol). Při současné léčbě těmito přípravky může tedy být pacient ohrožen krvácením, a je proto zapotřebí pečlivé monitorace, případně i redukce dávek warfarinu. Naopak induktory CYP účinek warfarinu snižují (např. rifampicin, rifabutin, baribituráty, karbamazepin, fenytoin) a k dosažení účinné antikoagulace mohou být nutné vyšší dávky warfarinu. Při léčbě antibiotiky může také docházet ke změně střevní mikroflóry vedoucí ke snížené produkci vitamínu K, takže dávky warfarinu potřebné k dosažení cílového INR mohou být nižší.

Pro podrobný soupis lékových interakcí odkazujeme na platný Souhrn údajů o přípravku (SPC) [3]. V případě zavedení nového léku do medikace u warfarinizovaného pacienta je vhodná častější kontrola INR a případná úprava dávkování.

Neméně důležité při léčbě warfarinem jsou interakce dietní. Některé potraviny mohou působit jako inhibitory či induktory CYP. Z inhibitorů připomeňme zejména grapefruitovou šťávu, z induktorů třezalku tečkovanou. Nej-

významnější je však obsah vitamínu K v přijímané stravě. Současná doporučení se již nezakládají na přísné restrikci potravin s obsahem vitamínu K, naopak je kladen důraz na jeho pravidelný a rovnoměrný obsah ve stravě [12]. Doporučovaný příjem vitamínu K je 100–150 µg denně [13]. V klinických studiích bylo opakovaně prokázáno, že karence vitamínu K může vést k nestabilitě INR [9,12]. Často opomíjené jsou potravinové doplňky včetně bylinek, které jsou mezi pacienty široce užívány. Velká část z nich může vést k ovlivnění účinku warfarinu, ať už obsahem vitamínu K, interakcemi na úrovni metabolismu či jiným mechanismem [13]. Nadměrná konzumace alkoholu, především při již přítomné hepatopatii, může zvyšovat účinek warfarinu.

Farmakogenetika

Z hlediska farmakogenetického jsou při léčbě warfarinem klinicky významné polymorfizmy genů *CYP2C9* a *VKORC1* [4,14]. Zastoupení jednotlivých polymorfizmů v populaci se liší dle etnika, což může vysvětlovat např. zvýšenou citlivost Asiatů k warfarinu. V případě koexistence polymorfizmů obou genů je pozorován aditivní efekt.

CYP2C9 metabolizuje kumariny na neaktivní metabolity. Byly popsány různé polymorfizmy: alela *CYP2C9*1* je wild-type, v kavkazské populaci jsou hlavními polymorfizmy *CYP2C9*2* a *CYP2C9*3*, které jsou spojeny s pomalejším metabolismem warfarinu a z toho vyplývající potřebou nižších dávek [5]. Zastoupení pomalejších metabolizátorů v naší populaci se udává 10 %, rychlí metabolizátoři představují 5–10 % populace [11].

VKORC1 kóduje reduktázu vitamínu K. Je známo několik polymorfizmů, které způsobují vyšší citlivost k warfarinu. Jedinci s těmito polymorfizmy potřebují významně menší dávky a zároveň rychleji odpovídají při zahájení terapie warfarinem [5]. Některé mutace v genu *VKORC1* však naopak mohou být příčinou rezistence na warfarin [5]. Na tomto místě nutno však zmínit, že v případě suspektní rezistence na warfarin je třeba nejprve vyloučit běžnější příčiny snížené odpovědi na léčbu, jako jsou lékové interakce (induktory CYP, třezalka), zvýšený příjem vitamínu K či možnou poruchu vstřebávání.

Při znalostech farmakogenetiky se nabízí otázka, zda genetické testování před zahájením léčby povede k rychlejšímu a bezpečnějšímu nastavení účinné warfarinizace. Malé pilotní studie sice přinesly slibné výsledky, avšak následné velké randomizované klinické studie (např. COAG, EU-PACT UK) nepotvrdily jednoznačný přínos genetického vyšetření k určení iniciačního dávkování warfarinu [14]. Naopak jako výhodné se zde ukázalo rozhodování o dávkování na základě klinických informací, protože odpověď na léčbu warfarinem je kromě genetických faktorů ovlivněna i mnoha dalšími faktory, jako jsou věk, etnikum, lékové a dietní interakce či komorbidita. Problematická je též časová náročnost analýzy, protože výsledky je ideální znát ještě před zahájením léčby warfarinem, a v neposlední řadě ekonomické náklady na genetické vyšetření.

Kontraindikace

Stejně jako v případě jakékoliv antikoagulační léčby jsou relativní kontraindikací k podávání warfarinu vrozené či získané krvácivé stavy nebo jinak zvýšené riziko krvácení. Dále mezi kontraindikace patří závažná jaterní insuficience či cirhóza, infekční endokarditida či hemoperikard, gravidita a hypersenzitivita na warfarin. Kontraindikací jsou také alkoholismus či závažná psychiatrická onemocnění bez záruky potřebné spolupráce s nemocným.

Nežádoucí účinky

Obecně nejzávažnějším a nejvíce obávaným nežádoucím účinkem warfarinu je krvácení. Incidence život ohrožujícího krvácení při terapii warfarinem se udává 1,35–3,4 % ročně, incidence intrakraniálního krvácení 0,4–0,6 % ročně [15]. Nejčastěji se můžeme setkat s krvácením do gastrointestinálního traktu a hematurií. Všeobecně je riziko krvácení 2–3krát vyšší u pacientů starších 75 let [5]. Důležitá je proto pečlivá monitorace účinku warfarinu. I když se krvácení může vyskytnout i v terapeutickém rozmezí INR, tak je známo, že riziko strmě narůstá při INR 4,0–5,0. Vzhledem k častému kolísání INR při zahajování léčby warfarinem je právě toto období považováno za nejrizikovější, co se týká krvácivých projevů.

Vzácnou komplikací léčby warfarinem představuje kumarinová kožní nekróza, která je způsobena trombózou drobných cév kůže a podkoží. Bývá pozorována 3.–8. den po zahájení warfarinizace, tedy než se plně rozvine antikoagulační účinek warfarinu. Jako prevence je důležité počáteční překrytí léčby parenterálním antitrombotikem (nejčastěji LMWH) až do dosažení účinné antikoagulace warfarinem.

Mezi další možné nežádoucí účinky warfarinu patří záživací potíže, velmi vzácně se může vyskytnout hepatopatie, cholestáza, reverzibilní alopecie či alergická reakce [3].

Léčba předávkování

I přes náležitou monitoraci a pečlivé vedení léčby warfarinem se neřídko setkáváme s hodnotami INR mimo terapeutické pásmo. Vzhledem k úzkém terapeutickému oknu warfarinu a narůstajícímu riziku krvácení při supratherapeutických hodnotách INR je nutno vědět, jak v těchto případech postupovat.

Postup při předávkování warfarinem u pacientů **bez známek krvácení**:

- INR 3,0–5,0: doporučuje se pouze snížit dávkování warfarinu, ev. lze 1 dávku vynechat, samozřejmě by poté měla být častější kontrola INR; vhodné je vždy také pátrat po příčině předávkování
- INR 5,0–8,0: je třeba vynechat 1 až 2 dávky warfarinu a poté snížit původní dávkování, opět za pravidelné monitorace INR [16]; pokud je však u pacienta přítomno vysoké riziko krvácení, lze navíc podat 1–3 mg K vitamínu p.o. [17]
- INR > 8,0: podáváme 1–5 mg K vitamínu [16], warfarin nasazujeme zpět až při poklesu INR do terapeutického rozmezí

kého rozmezí, a to ve sníženém dávkování a za čas-
tých kontrol INR až do stabilizace hodnot

Pokud je současně přítomno krvácení, je nutno postu-
povat dle následujícího odstavce (Léčba krvácení).

Léčba krvácení

Při léčbě krvácení u warfarinizovaného pacienta je nutno vždy postupovat přísně individuálně. Na prvním místě posuzujeme naléhavost antagonizace účinku warfarinu oproti riziku tromboembolických komplikací při rychlé korekci koagulopatie. Kromě vlastní antago-
nizace je v tomto případě důležitá i komplexní a pod-
půrná léčba (volumoterapie, transfuzní terapie apod) a dle možností samozřejmě i lokální ošetření krvácení.

K dispozici máme následující možnosti antagonizace účinku warfarinu.

Vitamin K

Při závažném či život ohrožujícím krvácení by měl být vždy aplikován intravenózně. V případě méně závaž-
ného krvácení je preferováno perorální podání, protože nitrožilní podání s sebou přináší určité riziko alergické až anafylaktické reakce. Korekce koagulopatie po aplikaci vitamínu K nastává v rámci hodin (4–24 hod) [15]. Doporučovaná dávka vitamínu K při nezávažném krvácení je 1–3 mg, při závažném krvácení pak 5 mg [16]. Vyšší dávky mohou být příčinou následné rezistence k warfarinu po dobu až několika týdnů, což může představovat komplikaci při opětovném převádění na warfarin.

Čerstvě zmražená plazma

Podává se v dávkování 10–15 ml/kg dle hodnoty INR, vždy je třeba současně podat i vitamin K. Dochází tak k rych-
lejší korekci koagulopatie než při samostatném podání vita-
mínu K. Podání čerstvě zmražené plazmy (ČZP) však přináší určitá úskalí vyplývající z podání transfuzního přípravku, jako jsou oběhové přetížení, rozvoj transfuzí navo-
zeného akutního poškození plic (transfusion-related acute lung injury – TRALI) či jiné potransfuzní reakce a zůstává zde určité i když minimální riziko přenosu infekce. Dále je nutno počítat s časovou prodlevou z důvodu ABO typi-
zace a nutnosti rozmražení ČZP [15].

Koncentráty protrombinového komplexu

Koncentráty protrombinového komplexu (prothrom-
bin complex concentrate – PCC) jsou koncentráty vi-
tamin K dependentních faktorů (tj. faktory II, VII, IX, X). Dále jsou v těchto koncentrátech obsaženy i protein C, protein S a heparin, ve variabilní koncentraci dle jednot-
livých výrobců. V našich podmínkách nejčastěji použí-
váme 4faktorové neaktivované PCC. Na rozdíl od ČZP jsou PCC virově inaktivované a podávají se v malém objemu, který je přibližně 25krát menší než při podání ČZP [15], nehrozí tedy oběhové přetížení pacienta. Dáv-
kování PCC se odvíjí od aktuální hodnoty INR, pohy-
buje se mezi 25–50 j/kg (tab) [17]. Maximální jednotlivá dávka PCC však nesmí překročit 3 000 j [18].

Korekce koagulopatie po podání PCC je velmi rychlá a efektivní, na druhé straně je však nutno mít na paměti nezanedbatelné riziko tromboembolických kompli-
kací. Nevýhodou je také pouze dočasný efekt PCC trva-
jící přibližně 6–8 hod, což je dáno poločasem obsažených koagulačních faktorů. Po podání je tedy nutností peč-
livá monitorace koagulačních parametrů a v případě potřeby opakovaná aplikace PCC. Při podání PCC by měla být samozřejmostí i současná aplikace vitamínu K, jehož účinek se začne projevovat právě asi za 4–6 hod od aplikace. Další aplikace PCC tedy ve většině případů nebývá nutná.

Při nedostupnosti PCC lze použít rekombinantní akti-
vovaný faktor VII (rFVIIa) v dávce 90 µg/kg. I v tomto pří-
padě je následně nutná opakovaná kontrola koagulač-
ních parametrů a dle potřeby další aplikace rFVIIa.

V každém případě je nutno po antagonizaci účinku warfarinu vždy myslet na pokračování antitrombotické profylaxe, jakmile to klinický stav pacienta dovolí. Ve většině případů je metodou volby heparin, a to nejčas-
těji nízkomolekulární, v dávkování odpovídajícím aktu-
álnímu klinickému stavu pacienta.

Příprava k operačnímu či jinému invazivnímu výkonu

Před plánovanými výkony warfarin vysazujeme 4–5 dní předem. Jakmile INR klesne < 2,0, pacienta převádíme na parenterální antikoagulans, v klinické praxi nejčas-
těji LMWH. Den před výkonem je vhodná kontrola INR, při hodnotě > 1,5 se doporučuje podat perorálně malou dávku vitamínu K (1–2 mg) a ideálně INR zkontro-
lovat ještě bezprostředně před zákrokem [19].

Uvedený postup přípravy k plánovaným výkonům s vysazením warfarinu a převedením na LMWH (tzv. bridging) se však v poslední době přehodnocuje. U pa-
cientů s fibrilací síní bylo prokázáno, že krátkodobé přerušení warfarinizace peroperačně bez převodu na LMWH nezvyšuje incidence arteriálních tromboembo-
lických komplikací. Navíc je v tomto případě menší výskyt závažných krvácení [20].

V případech výkonů s minimálním rizikem krvácení, jako jsou prosté zubní extrakce, operace katarakty, drobné kožní incize apod, není nutno léčbu warfarinem přeru-
šovat [21,22]. V poslední době byly do této skupiny za-
řazeny i další výkony s malým rizikem krvácení, a to radiofrekvenční ablace fibrilace síní a implantace kardio-
stimulátoru/ICD (implantabilní kardioverter-defibrilátor) [23].

Pokud se jedná o neodkladný invazivní výkon, tak je nutno postupovat vždy individuálně, po zvážení nále-

Tab. Dávkování PCC. Upraveno podle [17]

INR	PCC
2,0–3,9	25 j/kg
4,0–6,0	35 j/kg
> 6,0	50 j/kg

havosti výkonu, rizika krvácení, či naopak tromboembolických komplikací u konkrétního pacienta. Vždy je nutno přerušit podávání warfarinu, podat Kanavit i.v. a dále dle urgency stavu volíme mezi následujícími možnostmi: jestliže výkon lze alespoň o několik hodin odložit a klinický stav pacienta to umožní, podáváme ČZP v dávkování 10–15 ml/kg. Pokud je nutno operovat co nejdříve, rychlé antagonizace warfarinu docílíme podáním PCC v dávce 25–50 j/kg (dle aktuálního INR), případně pokud není PCC k dispozici, lze aplikovat rFVIIa v dávce 90 µg/kg. Aplikace PCC či rFVIIa s sebou však přináší určité riziko tromboembolických komplikací, proto je vždy nutno pečlivě zvážit přínos a riziko tohoto postupu. Všeobecně lze říci, že pacienta lze operovat při INR < 1,3–1,5, dle rizika krvácení při daném typu výkonu. I pooperačně je nutná pravidelná monitorace koagulačních parametrů, v některých případech je nutno podání PCC (ev. rFVIIa) opakovat.

V pooperačním období je nutno opět zahájit antitrombotickou profylaxi, jakmile to klinický stav pacienta umožní. Ve většině případů volíme profylaktické dávky LMWH, které lze individuálně navýšit dle stavu pacienta a rizika krvácení. Převod na warfarin zahájíme ve chvíli, kdy již není riziko pooperačního krvácení.

Edukace pacienta

Neméně důležitou kapitolou je nutnost řádné edukace pacientů, kteří užívají warfarin. Dostatečná informovanost pacientů je základním předpokladem pro bezpečnou a účinnou antikoagulační léčbu. Úroveň edukace pacientů je však v reálné klinické praxi často nedostatečná, a to především co se týká rizika krvácení jako nejzávažnější komplikace léčby [24]. Pacienti by měli být řádně poučeni ještě před zahájením léčby, a to minimálně v těchto bodech:

Poučení pacienta při léčbě warfarinem

- důvod podávání warfarinu
- nutnost dodržování doporučeného dávkování a pravidelných kontrol INR
- možné komplikace léčby, především riziko krvácení
- nutnost informovat vždy lékaře o užívání warfarinu, zejména před invazivními výkony
- riziko lékových interakcí, včetně volně prodejných léčiv (analgetika/antipyretika)
- dietní interakce, vliv doplňků stravy
- u žen reprodukčního věku – v případě gravidity nutnost co nejdříve ukončit warfarinizaci

Každý pacient užívající antikoagulační léčbu by měl být vybaven průkazkou, jejíž součástí je údaj o diagnóze, doporučené rozmezí INR, pravidelné záznamy o naměřených hodnotách INR a data kontrol. Je vhodné pacientovi předat i edukační materiální o léčbě v tištěné podobě.

Postavení warfarinu v současnosti

Jaké je tedy aktuální postavení warfarinu na poli antikoagulační léčby? Nabízí se zde především otázka, do jaké

míry bude warfarin v blízké budoucnosti nahrazen stále rozšířenějšími DOAC. Tato moderní antitrombotika byla vyvinuta jako odpověď na četné limitace léčby warfarinem. I přes nesporné výhody oproti warfarinu není však léčba DOAC vhodná pro všechny pacienty. I do budoucnosti nelze tedy předpokládat, že by DOAC mohla kompletně nahradit warfarin. Zatím stále platí, že správně vedená terapie warfarinem zůstává důležitou možností antikoagulační léčby, a to zejména pro určité skupiny pacientů [25]. V následujících odstavcích blíže rozebereme jednotlivé indikace a specifické situace, v nichž je warfarin i v současnosti lékem první volby.

Tromboembolická nemoc

Dle doporučení Americké společnosti hrudních lékařů (American College of Chest Physicians – ACCP) by měla být pro léčbu žilního tromboembolizmu u pacientů bez nádorového onemocnění preferována DOAC před antagonisty vitamínu K [26]. V České republice je však v této indikaci léčba DOAC hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění maximálně po dobu 1 roku. V případě s nádorem asociovaného žilního tromboembolizmu jsou dle ACCP nadále preferovány LMWH před warfarinem i DOAC [26].

Fibrilace síní

Dle evropských doporučení jsou v indikaci antikoagulační terapie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní upřednostňována DOAC. Doporučení je založeno na celkovém klinickém přínosu podávání DOAC v této indikaci. V některých zemích (včetně České republiky) je však léčba DOAC indikována až v případě, že při terapii warfarinem není dosahováno účinné kontroly INR. Nevalvulární fibrilace síní je definována jako fibrilace síní vzniklá u pacientů bez mechanických chlopenních náhrad a bez středně těžké až těžké mitrální stenózy (nejčastěji revmatického původu) [23]. V případě valvulární fibrilace síní zůstává warfarin jediným schváleným perorálním antikoagulanciem.

Mechanické chlopenní náhrady

DOAC jsou v případě mechanických srdečních chlopní kontraindikována. K tomuto rozhodnutí vedla studie RE-ALIGN, která hodnotila účinnost dabigatranu v prevenci trombózy mechanických chlopenních náhrad ve srovnání s warfarinem. Studie však musela být předčasně ukončena pro zvýšený výskyt jak tromboembolických, tak krvácivých příhod u pacientů užívajících dabigatran. Příčiny neúspěchu této studie byly široce diskutovány. Na jedné straně je poukazováno na samotný design studie, který mohl vést ke znevýhodnění dabigatranu [27]. Na druhé straně bývá zmiňován mechanismus působení dabigatranu, potažmo všech přímých antitrombotik. Ukazuje se totiž, že cílená inhibice jednoho faktoru koagulační kaskády nemusí vždy být biologicky srovnatelná se situací, v níž je inhibováno několik faktorů současně, jak je tomu v případě warfarinu [28]. Ať již byla příčina neúspěchu studie RE-ALIGN jakákoli, je

třeba respektovat kontraindikaci podávání DOAC u pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi. Metodou první volby v dlouhodobé antikoagulační léčbě v této indikaci zůstává warfarin. V případě mechanické chlopní náhrady v aortální pozici bez dalších rizikových faktorů tromboembolizmu je doporučováno cílové INR 2,0–3,0. Pokud jsou však rizikové faktory přítomny (např. fibrilace síní, anamnéza tromboembolické příhody, dysfunkce levé komory srdeční, hyperkoagulační stav) a u aortálních mechanických chlopní starší generace (např. kulíčkové chlopně), je třeba INR udržovat mezi 2,5–3,5. U všech pacientů s mechanickými chlopněmi v mitrální pozici se také doporučuje vyšší terapeutické INR v rozmezí 2,5–3,5 [29].

Antifosfolipidový syndrom

V léčbě a prevenci rekurence trombotických příhod u pacientů s antifosfolipidovým syndromem je lékem první volby warfarin s cílovým INR 2,5 (2,0–3,0) [30]. Vyšší intenzitu warfarinizace s cílovým INR 3,5 lze doporučit v případech rekurentních trombóz a dle některých u trombóz tepenných, zde však nepanuje jednotný názor [31]. Problematická může být v některých případech monitorace INR z důvodu variabilní citlivosti tromboplastinů k lupus antikoagulans. Co se týká použití DOAC, dosud nejsou k dispozici dostatečná data, která by jasně zhodnotila účinnost a bezpečnost této léčby u pacientů s antifosfolipidovým syndromem. Antitrombotickou léčbu pomocí DOAC lze zvážit u pacientů s alergií na warfarin či s obtížným nastavováním terapeutického INR. Podávání DOAC však nelze doporučit u pacientů vysoce rizikových, v případě tepenných trombóz či rekurencí žilního tromboembolizmu při účinné warfarinizaci [9,31]. V současné době probíhají klinické studie hodnotící terapii rivaroxabanem či apixabanem ve srovnání s warfarinem u pacientů s antifosfolipidovým syndromem [32].

Atypické žilní trombózy

V případě atypických žilních trombóz (např. mezenterální trombóza, Budd-Chiariho syndrom, trombóza mozkových splavů) je dosud první volbou léčba hepariny s následným převedením na warfarin [33]. Pro použití DOAC pro tyto případy dosud nejsou dostatečná data, i když v některých indikacích již probíhají klinické studie.

Renální insuficience

Všechna DOAC jsou z větší či menší části vylučována ledvinami. Nejvýznamnější je renální eliminace u dabigatranu, který je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min. U rivaroxabanu a apixabanu je podíl renální eliminace nižší, obě tyto látky jsou kontraindikovány u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Závažným problémem však mohou být zejména u starších pacientů přechodné změny renálních funkcí, např. při dehydrataci, srdečním selhávání či změnách medikace (diuretika, nesteroidní antiflogistika apod). Navíc pro léčbu DOAC u pacientů s clearance kreatinu < 30 ml/min nejsou k dispozici dostatečná data. Proto některé odborné společnosti do-

poručují nepodávat žádná DOAC, tedy ani xabany, u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min. Pro tyto pacienty by preferovaným perorálním antikoagulanciem měl být warfarin. Na místě je zde však pečlivá monitorace INR a průběžné hodnocení rizika krvácení, protože u pacientů s chronickým onemocněním ledvin bylo zaznamenáno větší kolísání INR [9].

Jaterní onemocnění

U pacientů s onemocněním jater se popisuje horší kontrola warfarinizace a vyšší incidence krvácení. Warfarin by neměl být podáván u pacientů se závažným jaterním postižením, u kterých jsou současně přítomny četné či závažné komorbiditity. Pokud jsou přítomny jícnové varixy, je nezbytné jejich ošetření ještě před zahájením léčby. Pokud je warfarin u pacientů s jaterním onemocněním indikován, je nutno začínat s nízkými dávkami, které se pozvolna titrují za pečlivé monitorace léčby a klinického stavu [9].

Těhotenství, kojení

Warfarin prochází placentou, v období mezi 6.–12. týdnem gravidity způsobuje warfarinovou embryopatii (nazální hypoplazie, chondrodysplazie) a narušuje vývoj centrálního nervového systému plodu. Plod je také ohrožen krvácením, a to především peripartálně. Ve III. trimestru pak hrozí předčasné odlučování placenty i peripartální krvácení. Warfarin je proto kontraindikován v I. a III. trimestru gravidity. U těhotných ve II. trimestru lze warfarin ve zvláštních případech podávat, avšak po pečlivém zvážení přínosu léčby oproti rizikům [3]. Mezi tyto výjimečné situace patří např. ženy s deficitem antitrombinu či s mechanickou chlopní náhradou. Všechna dostupná DOAC jsou kontraindikována u těhotných i kojících žen. Antitrombotikem první volby v graviditě tedy zůstávají nízkomolekulární hepariny, které neprocházejí placentou. Naopak u kojících žen je možno warfarin podávat, protože se nevylučuje do mateřského mléka.

Pediatric

V současné době představuje warfarin jedinou schválenou možnost perorální antikoagulační léčby u dětských pacientů. Možnosti léčby DOAC u dětí jsou zatím hodnoceny v probíhajících klinických studiích [34], žádný přípravek z této skupiny nebyl dosud schválen pro použití v běžné klinické praxi.

Spolupráce pacienta

Je zřejmé, že u některých pacientů mohou pravidelné návštěvy u lékaře za účelem kontroly INR vést k lepší adherenci k léčbě [35]. Pomocí monitorace INR máme možnost sledovat, zdali pacient warfarin užívá [25]. Navíc vzhledem k dlouhému poločasu warfarinu nedojde při ojedinelém vynechání dávky k výraznému zvýšení rizika tromboembolické příhody. U pacientů s anamnézou horší spolupráce může tedy warfarin představovat určitou výhodu [9], vždy je však zapotřebí postupovat individuálně.

Lékové interakce

Četné lékové interakce jsou považovány za jednu z hlavních nevýhod terapie warfarinem, nicméně máme zde možnost titrace dávkování warfarinu dle INR. Warfarin může tedy být preferován v případech, pokud pacient užívá léky kontraindikované při podávání DOAC.

Ekonomická stránka

Nespornou výhodou warfarinu jsou nízké přímé ekonomické náklady na léčbu. Naopak při preskripci DOAC je třeba respektovat indikační omezení úhrady zdravotními pojišťovnami, která se liší pro jednotlivé indikace.

Závěr

V posledním desetiletí jsme byli svědky revoluce v antikoagulační léčbě, kterou přineslo zavedení DOAC do klinické praxe. I přes nesporné výhody oproti warfarinu a stále širší využívání v klinické praxi nelze počítat s tím, že by v příštích letech DOAC zcela nahradila warfarin.

Warfarin hraje i nadále důležitou roli v antikoagulační léčbě, v našich podmínkách je dosud převážná část chronicky antikoagulovaných pacientů léčena warfarinem. V určitých indikacích dokonce zůstává warfarin jedinou lege artis možností perorální antikoagulace, což platí zejména pro léčbu pacientů s mechanickými chloppenními náhradami či jinými přístroji. Pro lékaře je tedy stále zcela nezbytné ovládat zásady bezpečné a účinné léčby warfarinem, včetně řešení případných komplikací. Pro úspěch léčby je také velmi důležitá dostatečná edukace a spolupráce pacientů.

Podpořeno granty MUNI/A/1106/2016 a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

- Van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients* 2015; 7(11): 9538–9557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu7115479>>.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9): 1633–1652.
- Státní úřad pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku Warfarin Orion. 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC99992.pdf&type=spc&as=warfarin-orion-spc>>.
- Wen MS, Lee MT. Warfarin Pharmacogenetics: New Life for an Old Drug. *Acta Cardiol Sin* 2013; 29(3): 235.
- Moreau C, Loriot MA, Siguret V. Les antagonistes de la vitamine K: de leur découverte à la pharmacogénétique. *Ann Biol Clin* 2012; 70(5): 539–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1684/abc.2012.0740>>.
- Kessler P. Léčba orálními antikoagulanty. Orion: Praha 2000. ISBN 80–238–6017–8.
- White HD, Gruber M, Feyzi J et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167(3): 239–245.
- Dulíček P, Vašítková J. Zkušenosti se stanovením INR a APTT metodou POCT. *Practicus* 2015; 14(3): 23–25. Dostupné z WWW: http://www.quickseal.eu/img/qlabsaptt/Zkusenosti_se_stanovenim_INR_a_aPTT_metodou_POCT.pdf
- Witt DM, Clark NP, Kaatz S et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(1): 187–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1319-y>>.
- Čihák R, Heinc P, Haman L et al. Fibrilace síní: doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace. *Cor vasa* 2011; 53(Suppl 1): 27–52.
- Karetová D, Bultas J. Farmakoterapie tromboembolických stavů. 2. vyd. Maxdorf: Praha 2013. ISBN 978–80–7345–362–6.
- Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev* 2012; 26(1): 1–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.07.002>>.
- Matýšková M. Warfarin, potrava a potravinové doplňky. *Interní med* 2010; 12(2): 87–91.
- Kimmel SE. Warfarin pharmacogenomics: current best evidence. *J Thromb Haemost* 2015; 13(Suppl 1): S266–S271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jth.12978>>.
- Yates SG, Sarode R. New strategies for effective treatment of vitamin K antagonist-associated bleeding. *J Thromb Haemost* 2015; 13(Suppl 1): S180–S186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jth.12970>>.
- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013; 160(1): 35–46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12107>>.
- Gumulec J, Kessler P, Procházka V et al. Krvácivé komplikace antikoagulační léčby. *Vnitř Lék* 2009; 55(3): 277–289.
- Státní úřad pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku Ocplex. 2015. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC76551.pdf&type=spc&as=ocplex-spc>>.
- Brejcha M, Gumulec J, Penka M et al. Příprava pacientů s antikoagulační léčbou k invazivním zákrokům. *Vnitř Lék* 2009; 55(3): 272–275.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 823–833. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501035>>.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e326S–e350S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2298>>. Erratum in *Chest* 2012; 141(4):1129.
- Bulik O, Buliková A, Smejkal P et al. Příprava nemocných s poruchou hemostázy ke stomatochirurgickým výkonům. *Vnitř Lék* 2008; 54(4): 415–420.
- Čihák R, Haman L, Táborský M. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016; 58(6): e153–e174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.01.006>>.
- Urbánek K, Kohlová I, Úrge J et al. Informovanost, percepce rizik a compliance pacientů užívajících warfarin. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(1): 6–10. Dostupné z WWW: <<https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2008/01/02.pdf>>.
- Steffel J, Luscher TF. Vitamin K antagonists. Ready to be replaced? *Hamostaseologie* 2012; 32(4): 249–257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5482/ha-12050008>>.
- Kearon C, Akl EA, Ornella S et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest* 2016; 149(2): 315–352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>>.
- Hylek EM. Dabigatran and Mechanical Heart Valves – Not as Easy as We Hoped. *N Engl J Med* 2013; 369(13): 1264–1266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1310399>>.
- Arepally GM, Ortel TL. Changing Practice of Anticoagulation: Will Target-Specific Anticoagulants Replace Warfarin? *Annu Rev Med* 2015; 66: 241–253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024633>>.

29. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(23): e521–e643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000031>>. Erratum in *Circulation* 2014; 130(13): e120. Dosage error in article text. *Circulation* 2014; 129(23): e651.

30. Buliková A, Smejkal P, Kisořová J et al. Profylaxe a léčba antifosfolipidového syndromu – současné možnosti, úskalí a perspektivy do budoucna. *Vnitř Lék* 2012; 58(7–8): 110–122.

31. Arachchillage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2017; 178(2): 181–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14632>>.

32. Andrade D, Cervera R, Cohen H et al. 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends Report. In: Erkan D, Lockshin MD (eds). *Antiphospholipid Syndrome*. Springer: Cham 2017: 317–338. ISBN 978–3319554402.

33. Marongiu F, Tosetto A, Palareti G. Special indications for vitamin K antagonists: a review. *Intern Emerg Med* 2012; 7(1): 21–25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11739-011-0543-5>>.

34. von Vajna E, Alam R, So TY. Current Clinical Trials on the Use of Direct Oral Anticoagulants in the Pediatric Population. *Cardiol Ther* 2016; 5(1): 19–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40119-015-0054-y>>.

35. Jacobson A. Is there a role for warfarin anymore? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 541–546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.541>>.

MUDr. Jana Michalcová

✉ michalcova.jana2@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 28. 7. 2017

Přijato po recenzi 20. 9. 2017

ESVM & ANGIO 2018

4. kongres Evropské společnosti vaskulární medicíny
a 43. Angiologické dny

Praha, 18. – 20. 3. 2018

Informace a registrace www.angiology.cz