

Komentář k Doporučení American Heart Association/American College of Cardiology Foundation pro léčbu warfarinem

Autoři: Jack Hirsh, MD, FRCP(C), FRACP, FRSC, DSc; Valentin Fuster, MD, PhD; Jack Ansell, MD; Jonathan L. Halperin, MD.
Otištěno v Circulation 2003; 107: 1692–1711.

M. Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bobunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Publikace je dílem kolektivu, jehož hlavní autor patří dnes mezi nejvýznamnější odborníky v problematice poruch krevního srážení. Nepřekvapuje proto kompaktní charakter práce, věcné a logicky navazující uspořádání, výčet celého spektra oblastí zásadních otázek, především těch, které vyvolávají kontroverzní reakce a jejichž řešení může být rozporuplné. Dokumentace dostupnými studiemi, které mají určující vliv na řešení otázek spojených s použitím warfarinu, je nezbytnou součástí celé práce a dá se říci, že i jejím základem.

Z předložené publikace je třeba některé aspekty vyzvednout a komentovat.

Hned v počáteční kapitole je podtržen význam možného ovlivnění účinku warfarinu nižšími nebo vyššími dávkami vitamínu K, resp. vitamínu K₁. Jedná se zde především o problém restituce účinné warfarinizace po jejím předchozím ovlivnění vitamínem K. Podání vitamínu K – zejména vyšších dávek – nebývá vždy opodstatněno. Krvácení warfarinizovaného pacienta se po aplikaci vitamínu K sice zastaví, mnohdy však za cenu velmi obtížného navození pokračování antikoagulační léčby dosta-

tečné úrovně. Je vždy nutno zvažovat, co v daném případě ohrožuje nemocného více, zda krvácení nebo nebezpečí trombotických komplikací.

Posléze je uvedena důležitost dnes již vcelku dostupného vyšetření polymorfizmu cytochromu CYP450, který hraje významnou roli při odbourávání warfarinu. Při jeho odchylkách dochází k nesnadnému nastavení léčby warfarinem a jejím změnám za různých dalších okolností, jako je např. její dočasné přerušení. Je tedy třeba o dané odchylce vědět, a to především reaguje-li nemocný na warfarin přecitlivěle a přetrvává-li delší dobu jeho účinek. Vyšetření cytochromu může přispět k objasnění tohoto problému.

V oddíle o interakcích warfarinu by významné obohacení představoval podrobnější výklad možného ovlivnění účinku warfarinu dietou. Na jednu stranu může být podceňována, na druhou přeceňována. Jedná se o nejčastější problém, s nímž se lze setkávat, a mnohdy stačí k jeho řešení málo. Velmi často ale zůstává před pozorností ošetřujícího lékaře skryt, a pokud tomu tak není, je nejběžnějším opatřením řada zákazů přívo-
du některých potravin, jak se mylně

dnes problém řeší, protože jde především o nastavení dietního režimu.

Velmi závažným problémem je nedosažení požadovaného antikoagulačního účinku ani vysokou dávkou warfarinu. Tento fenomén není příliš častý, ale ani ojedinělý. Skutečností je, že se tímto problémem mnoho prací nezabývá. Lze tedy pokládat zmínku o tomto problému v práci prof. Hirshe za ojedinělou. Vysvětlení nedostatečné reakce na warfarin je v textu vztahováno k nedostatku receptorů jaterní buňky pro kumariny.

Problémem spíše kategorizačním je definice antitrombotického a antikoagulačního účinku. Za antikoagulační (protisrážlivý) účinek je všeobecně považován anti-IIa efekt, u něhož dochází k přímému ovlivnění přeměny fibrinogenu na fibrin, tedy k ovlivnění vzniku sraženiny, kdežto za antitrombotický efekt – namířený proti vzniku či narůstání trombu – je považována inhibice či zpomalení přeměny protrombinu na trombin – bez ovlivnění přeměny fibrinogenu na fibrin, bez přímého ovlivnění krevního srážení. Zde se jedná o především o snížení pohotovosti ke krevnímu srážení s omezením vzniku nadbytku trombinu.

Tento efekt nastupuje rychleji než antikoagulační, tedy spíše naopak, než jak je v textu popisováno.

Ke zdokonalení laboratorní kontroly úrovně antikoagulační terapie bylo vyvinuto značné úsilí a v současnosti je velmi významné a záslužné zavedení parametru INR, kterým je z globálního hlediska kontrola úrovně péče zajišťována. Ani toto řešení však není beze zbytku dokonalé, a je proto nutno velmi pozitivně hodnotit upozornění na řadu aspektů provádění testů laboratorní kontroly, včetně podrobností dotýkajících se koncentrace citrátu v odebraných vzorcích testované plazmy, přítomnosti lupus antikoagulans apod.

Klinické aspekty podávání warfarinu, zavádění této léčby a její pojištění souběžně podávaným heparinem včetně nízkomolekulárních heparinů jsou nesčetně opakovanými pravidly, ale pravidly až s podivem stále nedodržovanými.

Otázce sledování pacientů je proto věnována odpovídající pozornost. Interval sledování na začátku léčby nečiní větší problémy, ne vždy je ale dodržován interval dlouhodobého sledování – jak je doporučeno jednou za 4 týdny, je možno prolongovat i na 6 týdnů. Je však nutno podtrhnout, že je třeba tento interval dodržet. A to z důvodu praktických pro samotný cíl případné úpravy léčby, ale i z důvodu udržení kontaktu s nemocným, a tím i udržení nastaveného režimu. Dále z důvodu odstranění problémů přicházejících s postupně se měnící situací nemocného apod.

Jako výhodu vývoje péče lze označit možnost domácího sledování léčby a vytváření podmínek POCT (point-of-care testing) systému. V našich podmínkách se vyvíjí systém Coagu-Check. Zatím však není vyřešen způsob archivace výsledků v rámci tohoto programu, a tím ani systém jeho kontroly. Právě z tohoto důvodu se zmíněný program zatím u nás více nerozšířil. Je však jistě otázkou krát-

kého času, kdy se bude využívat více. Dosavadní studie ukazují, že je tento systém sledování nejen v mnoha ohledech pohodlnější, ale z odborného hlediska se ukazuje, že samosledování může přispět i k lepšímu nastavení antikoagulační léčby, může snížit výskyt krvácivých komplikací a dokonce i recidiv tromboembolických příhod. Stran výsledků dosavadních studií nutno poznamenat, že tyto na první pohled překvapivé a zároveň i nelichotivé údaje srovnávají výsledky samosledování a sledování všeobecně ve zdravotnických zařízeních, nikoliv ve specializovaných centrech. I zde se však např. v kolísání cílové hodnoty INR zatím ukazovalo, že by mohlo být při samosledování výhodnější. Novější studie však vyznívají ve prospěch specializovaných koagulačních pracovišť. Obdobné výsledky vyplývají z hodnocení a srovnávání počítačového zpracování laboratorní kontroly, zejména jsou-li vztaženy k pracovištím s nedostatečnými zkušenostmi.

Z klinického hlediska je dále řešena otázka délky podávání perorálních antikoagulancií a velmi významně se liší postup u nemocných s idiopatickou a sekundární příhodou, u nemocných s komplikacemi a u nemocných s trvajícím nebo pomíjivým rizikem vzniku trombózy. V poslední době je k dispozici řada studií hodnotících rozdíly v recidivách tromboembolických příhod na základě délky trvání perorální antikoagulační léčby (DURAC I, LAFIT, WODIT), které vesměs svědčí pro lepší výsledky při prolongovaném podávání perorálních antikoagulancií u žilního tromboembolismu. Výhody prolongovaného podávání jsou akcentovány pak zejména v těch případech, kdy jsou přítomny rizikové faktory, známky trombofilní zátěže, reziduální nález trombózy či přetrvává-li pozitivita D-dimerů (Agnelli, 2004).

Klinicky významným problémem řešeným dosud ne zcela systematic-

kým způsobem může být přístup k nemocným s kolísajícími a vysokými hodnotami ukazatelů laboratorní kontroly, a to zejména v souvislosti s chirurgickými výkony či jinými intervenčními zákroky. Zde se stále dominantně objevuje aplikace K vitamínu a navíc namnoze v neadekvátně vysokých dávkách, které blokují další možnosti úspěšného pokračování nutné či přímo životně důležité antikoagulační léčby. Velmi cennou součástí článku je proto poukaz na praktickou cenu hodnoty INR, při níž lze udržovat bezpečnou antikoagulační úroveň za současného snížení rizika recidivy trombózy, a také pak zejména i přístup k nemocným se zvýšenou hodnotou INR a nutností jejího snížení. Ke korekci INR lze využít řady způsobů, a pokud je nutné podání K vitamínu, pak by to mělo být snížení antikoagulační úrovně k mezím účinného antikoagulačního efektu a nikoliv, pokud to není naprosto nezbytně nutné, pod terapeuticky účinnou hodnotu INR. Co se týče cesty aplikace vitamínu K, je třeba postupovat dle požadavků rychlosti dosažení jeho účinku a lze počítat s tím, že hodnota INR by měla být po jeho podání ovlivněna do 24 hodin, ať již po injekční či perorální aplikaci. Výhodné je v tomto smyslu použít propracovaná doporučení BCSH (British Committee for Standards in Haematology) nebo ACCP (American College of Chest Physician). Dá se také říci, že v ovlivnění úrovně antikoagulační léčby hrají roli i věkové hledisko či primární příčina nasazení antikoagulační léčby (mechanická chlopenní náhrada, antifosfolipidový syndrom apod).

Krom zmíněných existuje ještě jeden významný klinický problém. Je to zajištění adekvátního alternativního režimu v okamžiku či situacích, kdy nelze perorální antikoagulační léčbu podávat, jako je tomu v určitém období gravidity nebo v době operací apod, a zejména teh-

dy, kdy je plná antikoagulační terapie žádoucí nebo nutná. Je k dispozici celá řada studií, která řeší zmíněné aspekty, většinou však z pohledu srovnání plně perorální antikoagulační léčby na straně jedné a „pouze“ profylaktické léčby hepariny – ať již nefrakcionovanými (UFH – unfractionated heparin) nebo nízkomolekulárními (LMWH – low-molecular-weight heparin) – na straně druhé. Současné výsledky a z nich plynoucí doporučení jsou tedy výsledkem charakteru uspořádání studie než srovnání adekvátní úrovně antikoagulačního zabezpečení. Ukazuje se, že alternativou antikoagulační léčby by měla být plná léčebná heparinizace (LMWH či UFH), což je také v předloženém článku postulováno a je nutno toto doporučení velmi

vyzvednout. Zvláště významným klinickým problémem je nutnost antikoagulační léčby u nemocných s chlopenními náhradami v době těhotenství, kterou článek velmi zevrubně rozebírá a jeho doporučení jsou skutečně velmi zásadní.

Čemu by naopak mohla být věnována větší pozornost, je epidurální anestezie, resp. nabití páteřního kanálu, která u nemocných na antritrombotické profylaxi není jednoznačně nazírána. Doporučuje se zde zachovat nejméně 6–8hodinový interval pauzy od poslední aplikace heparinu (LMWH či UFH). Hodnota anti-Xa aktivity, která by neměla být přesahována u nemocných připravených k epidurální anestezii v době před jejím provedením, není v literatuře uváděna, ale nejspíše by neměla

přesáhnout limit profylakticky účinného rozmezí.

Skutečně příkladným způsobem je zpracován přehled a interpretace studií vedených k posouzení antikoagulační léčby nejen u pacientů s žilním tromboembolizmem, ale především u nemocných s tepennou – koronární nebo mozkovou – trombózou. I zde jsou podána doporučení vycházející z racionálního hodnocení výstupů studií a dosavadních poznatků. Je zde podtrženo, jak velké riziko vyplývá z podávání a nepodávání dostatečující léčby a jaké jsou možnosti její kombinace.

Podle mého názoru se jedná o exkluzivní článek hodnocení dosavadních literárních odkazů, včetně velmi erudovaného přístupu k nim, se současným doplněním celého textu

WARFARIN ORION

ORION
PHARMA



kvalita a spolehlivost

Adresa v ČR: Orion-yhtymä Oyj, Kykalova 1, 140 02 Praha 4, tel. 222 135 903, fax 222 135 910
e-mail: orion@orionpharma.cz, www.orionpharma.cz

Zkrácená informace o léku. Složení: Warfarinum natricum 3 mg nebo 5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** profylaxe a léčba tromboembolických stavů, riziko embolizace při fibrilaci síní, akutní IM, riziko embolizace po implantaci chlopenní náhrady, recidivující povrchní tromboflebitidy. **Kontraindikace:** přecitlivělost na složky přípravku, těhotenství, krvácivé stavy, těžké poškození jaterních nebo ledvinových funkcí, neléčená nebo nekontrolovaná těžká hypertenze, nedávné nitrolební krvácení, predispozice k nitrolebnímu krvácení, operace CNS nebo očí, predispozice ke krvácení gastrointestinálního traktu nebo močových cest, infekční endokarditida nebo krvácení do osrdečníku, demence, psychózy, alkoholismus. **Balení:** 100 tablet. **Dávkování a způsob podání:** dávkování individuální podle protrombinového času. V prvních 2–4 dnech se podává vyšší dávka (nejčastěji 8–10 mg warfarinu), která se zpravidla snižuje podle dosažených hodnot INR. Optimální hodnoty INR se pohybují podle závažnosti v rozmezí 2,0–3,5. Ukončení léčby musí být pozvolné pro možné riziko trombotických komplikací. **Časté a závažné lékové interakce:** účinek warfarinu zvyšují: salicyláty, co-trimoxazol, metronidazol, erythromycin a některé další makrolidy, doxycyklin, některé sulfonamidy, flukonazol, itraconazol, mikonazol, další imidazolové antimykotika, amiodaron, propafenon, chinidin, sotalol, sulfapyrazon, disulfiram, fenylbutazon, ostatní tetracykly, chloramfenikol, nifedrazid, chinolony, cefotetan, cefamandol, latamoxef, cefoperazon, vysoké dávky PNC, piroximam, allopurinol, benzbromaron, anabolika, danazol, tamoxifen, statiny, fibráty, 5-fluorouracil, tyroxin. Účinek warfarinu zesilují: vitamin K, koenzym Q10 (ubidecarenone) barbituráty, rifampicin, rifabutin, karbamazepin, nafcilin, dioxacin, griseofulvin, cholestyramin, chlorthalidoxid, glutethimid, metformin, diuretika, colestipol, rioprostil, vitamin E, antacida, sucralfat. Účinek warfarinu se snižuje požíváním velkého množství potravin bohatých na vitamin K. **Při předávkování:** podat vit. K perorálně nebo parenterálně, čerstvou krev, mraž. plasmu, koagulační faktory. **Nežádoucí účinky:** krvácivé stavy, nevolnost, zvracení a průjem. K dispozici v lékárnách na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Držitel registračního rozhodnutí:** Orion Corporation, P.O. Box 65, 02101 Espoo, Finsko. **Registrační číslo:** 16/011/89-S/C. **Datum poslední revize textu:** 1.12.2002

významnými osobními závěry a postojí vyplývajícími ze zkušeností autorů.

Postulovaná doporučení vyznívají velmi jasně a prakticky a i závěry studií, které nejsou souhlasné, použije autor k doporučení, jež má svoje logické východisko. Je dobře, že studie zde slouží nejen ke konstatování jejich vlastních závěrů, ale i k jejich rozboru v širším kontextu s následným vyvozením obecně platných principů, jež si může dovolit odborník Hirshova formátu. Práce má velkou klinickou i laboratorní cenu a váhu a je dobře, že máme k dispozici publikaci, která řeší i zatím prázdná místa nebo méně časté situace daného problému. Vykrývá rovněž ta místa, která zatím nemůžeme opřít o potřebné studie.

Literatura

1. Ansell J, Hirsh J, Dalen J et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22S–38S.
2. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on Oral Anticoagulation: 3rd Edition. *Brit J Haematol* 1998; 101: 374–387.
3. Chai SJ, Macik BG. Improving the Safety Profile of Warfarin. *Semin Hematol* 2002; 3(39): 179–186.
4. Gumulec J, Penka M, Radina M. Profylaxe hluboké žilní trombózy a plicní embolizace. *Antikoagulační léčba 2.0. CD Program*. Praha: Orion Pharma 2003.
5. DeLoughery TG. Anticoagulant therapy in special circumstances. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 74–77.
6. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132S–175S.
7. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. *Chest* 2001; 119: 122S–131S.
8. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* 2001; 119: 8S–21S.
9. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest* 2001; 119: 176S–193S.
10. Kessler P. Léčba orálními antikoagulanty. Praha: Orion 2002: 1–62.
11. Levine MN, Raskob G, Landefeld S et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *Chest* 2001; 119: 108S–121S.
12. Matýšková M, Penka M Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. *Interní medicína pro praxi* 2000; 5: 29–33.
13. Penka M, Matýšková M, Bulíková A et al. Příprava nemocného s dlouhodobou antikoagulační léčbou v ambulantní praxi k chirurgickému výkonu. *Interní medicína pro praxi* 2000; 5: 20–23.
14. Penka M. Perorální antikoagulační léčba a její ovlivnění dietou a souběžně podávanými léky. *Medinews* 2003; 4: 218–221.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 30. 7. 2004

Zdroj:

American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. *Circulation* 2003; 107: 1692–1771.

Doporučení American Heart Association/American College of Cardiology Foundation pro léčbu warfarinem byla přeložena a distribuována firmou Orion Pharma.