

PERORÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie FN Brno

Trombóza a embolie, resp. trombembolická nemoc je stále významným medicínským problémem. V jeho řešení představuje perorální antikoagulační léčba jeden z nejvýznamnějších prostředků. Perorální antikoagulační kumarinového typu – jako léky dominující v ambulantní péči – jsou využívána od 60. let minulého století po objevení dikumarolu Linkem. Od této doby se také řeší problém výše dávky léku, délka jeho podávání, možnosti laboratorní kontroly jeho účinku s případnou úpravou dávky. Bezpečnost léčby na jedné straně jsou s její účinností na straně druhé spolu s obavami z terapeutického selhání asi nejvýznamnějším problémem.

V současné době se ukazuje, že léčba, která dosahuje nižších hodnot terapeutického rozmezí, je dostatečně účinná a přitom významně bezpečnější, než když dosahuje hodnot vyšších. Jsou také vyjasněny nezbytné dlouhé intervaly sledování léčby a doba jejího celkového podávání. Jsou rovněž známy stavy a okolnosti, které vyžadují dlouhodobé nebo celoživotní podávání. Pracujeme se také k důvodům a příčinám nedostatečnosti a selhávání léčby.

Klíčová slova: trombóza, embolie, koagulace, antikoagulancia, kumariny.

ORAL ANTICOAGULANT THERAPY

Thrombosis and embolic events, thrombembolic disease respectively, represent important medical problem. Anticoagulant therapy using coumarins is the most important outcome of thrombembolic disease treatment. Coumarins have been introduced in 60 years of the past century. Questions concerning the doses, period of therapy duration, laboratory monitoring with dosage correction have been from this time resolved. The safety of the treatment on the one hand and their efficiency of the treatment on the other hand are the most important problems of the research on this topic.

It has been shown the treatment of lower dosage can be so effective and more safe than higher doses. It is also known how often must be monitoring provided in adequate manner and how long is the period of the whole time therapy necessary to be realised. We would be able to discover the causes of the insufficiency and failure of the treatment.

Key words: thrombosis, embolism, coagulation, anticoagulants, coumarins.

Úvod

Trombóza a embolie, resp. trombembolická nemoc (TEN) je v celém svém nejširším kontextu postižení tepenného, žilního a kapilárního cévního řečiště stále významný medicínský problém. Pokročili jsem v možnostech jejího odhalení, pokročili jsme i v její léčbě. Daří se snižovat mortalitu i morbiditu v důsledku této nemoci. Stále ale také přicházejí nové poznatky, nové alternativy rozšíření péče, které by měly zlepšit dosavadní výsledky. O opatřeních, která patří v medicíně k jednomu z nejrozšířenějších, bude pojednáno v následujícím textu.

Klinické podmínky vzniku trombózy se liší podle toho, zda se jedná o trombózu tepennou nebo žilní, popřípadě mikrovaskulární. Tento aspekt má také zásadní

vliv na výběr léčby. Zatímco rozvoj tepenné trombózy je spjat s poruchami lipidového metabolismu, s rozvojem aterosklerotických změn a změnami aktivity krevních destiček – tedy procesů primární hemostázy, pak ke vzniku žilní trombózy dochází za okolností, které jsou spojeny se systémovými nebo lokálními vlivy, jež vedou ke změnám zejména v plazmatických systémech krevního srážení (7).

Rizikové faktory vzniku jednotlivých typů trombózy lze rozčlenit podle toho, zda se jedná o obecně přitěžující stavy vedoucí k vyššímu riziku vzniku trombózy, nebo specifické predispozice, které se mohou – především za vhodných okolností – trombózou projevit (tabulka 2)(11).

To, co věští zvýšenou náchylnost či nebezpečí vzniku trombózy, a tudíž nutí provést v tomto směru podrobnější vyšetření, shrnuje tabulka 3.

Tabulka 1. Klinické podmínky vzniku trombózy

tepenná trombóza	žilní trombóza
ateroskleróza	všeobecná chirurgie
kouření cigaret	ortopedické zákroky, artroskopie
hypertenze	(poly)trauma
diabetes mellitus	porodnické komplikace
zvýšení LDL cholesterolu	sepsy
hypertriglyceridemie	postflebitický syndrom
pozitivní rodinná anamnéza	kongestivní srdeční vady
vada levého srdce	malignity
perorální kontraceptiva a estro- geny	perorální kontraceptiva a estro- geny
hyperlipoproteinemie (a)	obecné rizikové faktory
polyglobulie a hyperviskózní syndrom	specifické rizikové faktory

Tabulka 2. Rizikové faktory vzniku trombózy

obecné	specifické
narůstající stáří	předchází TEN (i v rodinné anamnéze)
nadváha	defekt antitrombinu
varikozita	defekt systému proteinu C
dlouhodobá imobilizace	defekt proteinu S
srdeční insuficience	Leidenská mutace faktoru V (FVL)
cévní onemocnění mozku	variantní protrombin (PT20210A)
infekce tlustého střeva	dysfibrinogenemie, defekty PAI-1
fraktury pánve a dolních končetin	antifosfolipidový syndrom
nefrotický syndrom	hyperhomocysteinemie

V případech hrozícího nebezpečí vzniku trombózy jsou čí-
něna preventivní či profylaktická opatření, v případě propuk-
nutí TEN její léčba. Po ní následuje sekundární prevence.

Cílem antikoagulačních (antitrombotických) opatření je:

1. normalizovat zvýšenou tendenci ke krevnímu srážení
2. snížit normální aktivitu krevního srážení za podmínek, za nichž ani normální aktivita není výhodná.

Antikoagulační či antitrombotické prostředky

K zajištění antitrombotických opatření existuje celá řa-
da možností, jež lze dělit takto:

Antikoagulační – namířené především nebo ve svém dů-
sledku proti účinku trombinu a bránící přeměně fibrinoge-
nu na fibrin. Hlavními léky této skupiny jsou nefrakciono-
vaný heparin (UFH) a kumariny,

Antitrombotické (v užším slova smyslu), v důsledku jejichž
účinku dochází k zábraně vzniku nadbytku trombinu inhibi-
cí přeměny protrombinu na trombin působením aktivované-
ho faktoru X (tzv. anti-Xa účinek). V této skupině jsou domi-
nantními léky nízkomolekulární hepariny (LMWH) a hepa-
rany (danaparoid, sulodexid) a nověji pentasacharidy,

Antiagregační (antitrombocytární) – zde se jedná o vy-
užití účinku namířeného proti shlukování (agregaci) krev-
ních destiček při výstavbě primárního trombu. K tomu-
to účelu je užívána kyselina acetylsalicylová (ASA) a řa-
da další látek.

K úplnosti výčtu je nutno zmínit i trombolytickou léč-
bu (streptokináza, t-PA a další) a léčbu substituční (kon-
centráty AT, PC; plazma). Stále častěji jsou používány ta-
ké kombinace shora uvedených postupů (13).

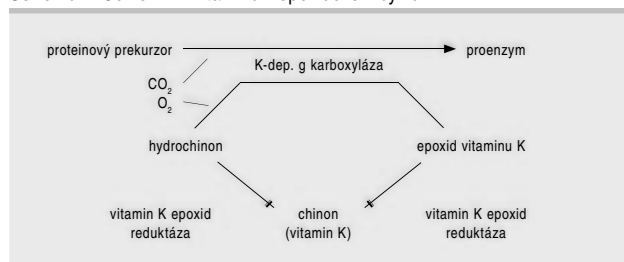
Kumariny, resp. antivitaminy K

Antivitaminy K jsou dlouhodobě (60. léta minulého
století) (12) a široce užívaným prostředkem protisrážlivé

Tabulka 3. Varovné signály dispozice k trombóze

trombóza neobvyklé lokalizace (např. mezenterální povodí, mozkové splavy...)
trombóza bez předcházející příčiny (bez delší imobilizace, předcho- zího poranění...)
trombóza v mladistvém věku (v dětství, pubertě, před 40. rokem věku...)
trombóza v rodinné anamnéze (trombotické projevy v pokrevním příbuzenstvu...)
recidivující trombóza (prokazatelně opakovaná trombóza!)
trombóza při zavedení antikoagulační léčbě s nastavením terapeuti- kého rozmezí

Schéma 1. Účinek K – vitamínu v epoxidovém cyklu



léčby. Jsou nejvýznamnějším lékem této skupiny v rá-
mci ambulantní péče o nemocné celé řady medicínských
oblastí.

Kumariny, přesněji 4-hydroxykumariny, brání karbo-
xylaci gamaglutamátových zbytků N-terminálních konců
aminokyselin faktorů protrombinového komplexu (FF II,
VII, IX, X) a proteinů C a S tím, že zasahují do metabo-
lizmu K-vitamin dependentních působků ovlivňujících re-
dukční pochody. Popsaný efekt je způsoben bloádou epo-
xid reduktázy a reduktázy (schéma 1). Tím je negativně
ovlivněna a snižována biologická účinnost zmíněných fak-
torů a inhibitorů krevního srážení (1).

Léčebný efekt kumarinů je závislý na poločasu faktorů
a inhibitorů plazmatické koagulace (tabulka 4).

Terapeuticky se fenoménu snížení biologické aktivi-
ty plazmatických bílkovin využívá ke snížení celkové ko-
agulační kapacity organismu v důsledku, snížení tvorby
fibrinu. Tento antikoagulační účinek závisí na dávce a na
poločasu přípravku a poločasu resp. obratu faktorů, kte-
ré ovlivňuje (14).

Kumarinových preparátů je celá řada a přehled základ-
ních přípravků poskytuje tabulka 5.

V současné době se upřednostňují spíše léky s delším po-
ločasem a nejrozšířenějším lékem je v našich podmínkách
warfarin. Farmakokinetické údaje warfarinu uvádí tabulka 6.

Tabulka 4. Biologický poločas K-dependentních faktorů a inhibitorů
koagulace

faktor/inhibitor	poločas v hodinách
FII	60–96
FVII	4–6
FIX	18–30
FX	30–48
PC	5–6
PS	60

Tabulka 5. Přehled používaných kumarinů

generický název	poločas
etylbiskumacetát (Pelentan)	2 hodiny
acenocumarol (Sintrom)	8 hodin
warfarin (Coumadine, Lawarin, Warfarin)	47 hodin
fenprokumon (Marcoumar)	160 hodin

Tabulka 6. Farmakokinetické údaje warfarinu

vstřebání	okamžité
vazba na albumin	99 %
nejvyšší hladina	do 90 minut
poločas	47 hodin
nástup účinku	do 60 hodin
doznívání účinku	72 hodin
odbourávání v játrech (~ dávce) až do 120 hodin	
dvě izomerické formy (S a R) s odlišným metabolismem	

Důležitý je fakt přítomnosti dvou racemických forem – tedy izomeru R a S. Z hlediska klinického je významnější a svým způsobem určující racemická forma R (10).

Ke sledování účinku léčby kumariny používáme nejčastěji protrombinového času (PT) prováděného podle metody známé jako Quickův test. Tímto testem sledujeme aktivitu faktorů II, V, VII a X, zatímco však účinek kumarinů ovlivňuje aktivitu faktorů II, VII, IX a X. Tato diskrepance efektu a jeho zachytu může přinášet určité problémy. Je jím např. mutace propeptidu faktoru IX, která se vyskytuje u asi 1–1,5 % populace a má za následek zvýšenou citlivost vůči kumarinům projevující se značným poklesem FIX. Tento efekt pomocí Quickova testu neodhalíme. Zmíněný fenomén může vysvětlit některé krvácivé epizody bez prodloužení protrombinového času.

Pro účely sledování antikoagulačního efektu je nejvýhodnější vyjadřování PT v INR (international normalized ratio) (3), kdy je hodnota poměru protrombinového času kontrolního a vyšetřovaného vzorku přepočítána pomocí mezinárodního indexu senzitivity (ISI). Citlivost testu je pak nejvyšší právě v rozmezí antikoagulačně účinných hodnot prodloužení (tedy 2,0–4,0 INR).

Indikacemi k podání perorálních antikoagulancií typu kumarinových preparátů je především žilní trombembolismus (8) a řada dalších stavů, které uvádí tabulka 7 spolu s požadovaným nastavením cílové hodnoty INR laboratorní kontroly.

Spolu s docílením antikoagulačního efektu však pozorujeme i celou řadu vedlejších – nežádoucích účinků,

Tabulka 7. Přehled indikací a nastavení podání warfarinu

TEN u netěhotných (INR 2,5)
vrozená trombofilie (INR 2,5)
antifosfolipidový syndrom (INR 2,5–3,5)
fibrilace síní (INR 2,5)
mitrální stenóza (INR 2,5)
kardiomyopatie (INR 2,5)
valvulární protéza (INR 2,5, u mechanické – 3,5)
ischemická cévní mozková příhoda (INR 2,5, sekund. profyl. ASA)
trombóza venae centralis retinae (INR 2,5)
koronární trombóza (INR 2,5, sekundární prevence ASA)
koronární angioplastika (primární ASA, sekundární prevence PAK?)

Tabulka 8. Riziko krvácení u nemocných na kumarinech v závislosti na hodnotě INR

studie	N°	INR	riziko (%)
Hull (1982)	96	3,0–4,05	22,4
		2,0–2,5	4,3
Turpie (1988)	210	2,5–4,0	13,9
		2,0–2,5	5,9
Saour (1990)	247	7,4–10,8	42,4
		1,9–3,6	21,3
Altmann (1991)	99	3,0–4,52	24,0
		2,0–2,9	6,0

k nimž patří především krvácení. To může být velmi závažné a je nejvýznamnějším důvodem vedoucím ke snižování dávek kumarinů a hodnot nastavení INR, přerušování léčby nebo její konverze antidoty. Riziko krvácení uvádí tabulka 8 (9).

Pokud bychom měli shrnout komplikace podávání kumarinů, pak nejvýznamnější je krvácení, jež se vyskytuje až v 7 %, fatální v 0,5 %. Může být způsobeno předávkováním kumarinů, mutací propeptidu FIX (5), či zvýšenou senzitivitou vůči kumarinům danou mutací cytochromu P450CYP2C9. Opačným problémem je selhání léčby, které lze pozorovat v některých případech nádorových onemocnění, při podávání léku nebo interference léčby (viz níže). Samostatným problémem je krvácení po tzv. superkumarinech, které obsahují některé deratizační přípravky a které jsou velmi závažným toxikologickým problémem.

Při podávání kumarinů se můžeme setkat také s kumariny indukovanou kožní nekrózou (obdobou purpura fulminans u novorozenců), která provází především již přítomný defekt proteinu C.

K teratogenním účinkům může dojít, pokud jsou kumariny podávány mezi 6.–12. týdnem těhotenství (6, 9).

Při výskytu krvácení je obvyklým opatřením podávání antidoty – tedy vitaminu K. Po jeho podání dochází k vytlačení kumarinů z epoxidového kruhu jejich působení a v dalším, pokud byly použity vyšší dávky vitaminu K, může dojít ke znemožnění obnovení účinku kumarinů. Nižší dávky vitamínu

Tabulka 9. Opatření při předávkování kumariny

INR 3,0–6,0	redukce či vynechání dávky do dosažení INR < 5,0
INR 6,0–8,0	vynechání dávky do INR < 5,0
INR > 8,0	vynechání dávky a p. o. vitamin K v dávce 0,5–2,5 mg
velké krvácení	protrombinový komplex, vitamin K 5 mg p. o. či i. v.

Tabulka 10. Skupiny a příklady interference léků podávaných souběžně s kumariny

zvýšení účinku warfarinu (NSAD)
snížení účinku warfarinu (barbituráty)
vliv na vstřebávání (antacida) a produkci (ATB)
vliv na cílový důsledek (ASA)

Tabulka 11. Přehled množství vitaminu K v µg na 100 g suroviny

brokolice	270	špenát	500
celer	300	kyselé zelí	1 540
list. kapusta	817	olivový olej	400
kopr	400	sojový olej	542
květák	300	sluneč. olej	10
petržel	700	kuřecí maso	300
pažitka	380	zelený čaj	712

Tabulka 12. Určení délky podávání kumarinů

nekomplikovaná první trombóza – 3 měsíce
komplikovaná trombóza (PE) – 6–12 měsíců
zjištěný trombofilní defekt – dlouhodobě (celoživotně)
zajištění kritické situace – přechodná cílená profylaxe

nu K k tomuto efektu nevedou, proto jsou doporučovány – na rozdíl od dávek vysokých (vyšších než 5 mg/24 hodin).

Dle doporučení britského výboru pro standardizaci v hematologii (BCSH) z roku 1998 platí při předávkování kumarinů následující režimové schéma (tabulka 9) (4).

Pro účinnost léčby kumariny, resp. bezpečnost jejich podávání má značný význam také interakce se souběžně podávanými léky a také se současně podávanými potravinami. Léky mohou vést jednak ke snižování, a jednak ke zvyšování účinku léčby, potraviny spíše ke snižování účinku (14). Příklady ovlivnění účinku warfarinu předkládají tabulky 10 a 11.

Perorálními antikoagulanty se dnes doporučuje léčit delší dobu a délku jejich podávání přizpůsobit také okolnostem rizika a predispozice vzniku trombózy, jak uvádí tabulka 12.

Stále častěji se také používají přípravky i ke kombinované léčbě (např. kumariny + ASA) (2) léčbě stavů, u nichž bylo jejich podávání dříve považováno za riskantní (např. onkologie), včetně možnosti využití tzv. minidávek (1 mg warfarinu denně) (16).

Významný je také správný převod nemocného z heparinu, kterým se většinou v léčbě začíná, na účinnou léčbu warfarinem:

- heparin + warfarin (1. den: 5–10mg, 2. den: 5–7,5 mg, 3.den: 5 mg, 4.den: dávka dle INR a heparin ex)
- warfarin – 1.–2. týden kontrola nejméně 2×, 3.–6. týden – kontrola nejméně 1× a dále kontrola 1× za 2–4 týdny.

Důležitá je také otázka úpravy léčby kumariny za rozličných okolností (6) vyžadujících přerušení zavedeného schématu léčby či revizi při plánovaných invazivních zákrocích pacienta:

1. je-li nutná vysoká úroveň antikoagulační terapie (AKT) a výkon spěchá: přerušení AKT, substituce faktory protrombinového komplexu (PPSB) či čerstvě zmraženou plazmou (FFP) a okamžité převedení nemocného na heparin (v plné, popř. profylaktické dávce)
2. je možná nižší úroveň AKT a výkon spěchá: snížení dávky AKT, substituce FFP, event. heparin v profylaktické dávce
3. je nutná vysoká úroveň AKT a výkon nespěchá: snížení AKT, podání malé perorální dávky vitaminu K (1,0–2,5 mg) a současně převedení na heparin v profylaktické dávce

4. je možná nižší úroveň AKT a výkon nespěchá: snížení AKT, minimální dávka vitaminu K (INR ke 2,0), profylaktický heparin možný
5. AKT není již z důvodu předchozí indikace nutná, pak je na místě zvážení, zda výkon sám nevyžaduje AKT a pokud ne, vysazení AKT.

Užití kumarinů lze shrnout do následujících zásad:

- začínat podávat kumariny raději spolu s heparinem a převádět léčbu na samotný warfarin společně s heparinem nejméně čtyři dny
- začínat pozvolna a spíše menší dávkou
- zajistit podmínky a informovanou spolupráci s nemocným a jeho dalšími ošetřujícími lékaři
- kontrolovat léčbu nejméně jednou za čtyři týdny
- uvážlivě měnit – snižovat, zvyšovat léčbu; pokud to není nutné, léčbu nepřerušovat
- ponechávat léčbu potřebně dlouhou dobu.

Pokud se má říci, co se změnilo v současné době, pak:

- rozšiřuje se spektrum léčebných možností (výběr léků, „low-dose“ režimy...)

- léčba se zjednodušuje a zdokonaluje (jediná denní dávka, možnost samosledování...)
- léčba je možná i v ambulantním režimu (nové přístupy k léčbě TEN...)
- doporučuje se profylaxe u širšího spektra nemocných (nádory, starší nemocní...)
- častější dlouhodobá profylaxe...)
- účinnější depistáž, dispenzarizace.

Literatura

1. Aken Hugo van, Bode Ch, Darius H, Diehm C, Encke A, Gulba DC, Haas S, Hacke W, Puhl W, Quante M, Ries H, Scharf R, Schellong S, Schror K, Schulte KL, Tebbe U. Anticoagulation: The Present and Future. State-of-the-Art Review. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2001; 7/3: 195–204.
2. Altman R, Rouvier J, Scazzioti A. Secondary Prevention of Myocardial Infarction: Beneficial Effect of Combining Oral Anticoagulant Plus Aspirin. State-of-the-Art Review. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2000; 6/3: 126–134.
3. Besselaar AMHP, van den: Monitoring Oral Anticoagulant Therapy by the Prothrombin Time: Reporting the Coagulation Activity or the International Normalized Ratio. Editorial 1994; 1–3.
4. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on Oral Anticoagulation: Third Edition. Brit J Haematol 1998; 101: 374–387.
5. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Basic Principles of Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia 2000: 1–1578.
6. DeLoughery TG. Anticoagulant therapy in special circumstances. Curr Cardiol Rep 2000; 2: 74–77.
7. Goodnight SH Jr, Hathaway WE. Disorders of Hemostasis & Thrombosis – a clinical guide. Second edition. McGraw-Hill Inc 2001: 3–622.
8. Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Medical Clinics of North America 1998; 82/3: 477–493.
9. Chai SJ, Macik BG. Improving the Safety Profile of Warfarin. Sem Hematol 2002; 39/3: 179–186.
10. Kroll MH. Manual of Coagulation Disorders. Blackwell Science 2001: 1–241.
11. Lee GR, Foerster J, Lukens JM, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Win-trobe's Clinical Hematology. 10th edition, vol. 2. Williams & Wilkins a Waverly Company 1999: 1–2763.
12. Owen Ch. A History of Blood Coagulation. Mayo Foundation. Rochester 2001: 1–355.
13. Penka M, Buliková A, Matýšková M, Zavřelová J. Hematologie I. Neonkologická hematologie. Praha: Grada Avicenum 2001: 9–201.
14. Penka M, Buliková A, Matýšková M, Zavřelová J. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). Praha Grada Avicenum 2003: 9–231.
15. Tefferi A. Primary Hematology, Humana Press, Totow, New Jersey 2001: 3–472.
16. Walenga JM, Hoppensteadt D, Pifarre R, Cressman MD, Hunninghake ML, Fox NL, Terrin ML, Probstfield JL. Post CAGB Studies Investigators: Hemostatic Effect of 1 mg Daily Warfarin on Post CAGB Patients. J Thromb Thrombolysis 1999; 7: 313–318.