

Léčba a profylaxe warfarinem v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

Hluboká žilní trombóza (flebotrombóza, FT) představuje závažný stav, který je systematicky řazen pod širší pojem tromboembolické nemoci (TEN). Flebotrombózou bývají nejčastěji postiženy hluboké žíly dolních končetin a pánve. Roční incidence FT v Evropě se pohybuje kolem 1 případu na 1 000 osob, na celkové úmrtnosti se toto onemocnění podílí přibližně 12 procenty.

Flebotrombóza – etiologie, komplikace

V trombogenezi hrají zásadní roli tři faktory: poškození žilní stěny, zpomalení krevního proudu a zvýšená krevní srážlivost. Porucha celistvosti cévní stěny (například zánětem) vede k lokálnímu uvolnění a aktivaci koagulačních faktorů. Zpomalení krevního proudu může vzniknout následkem dlouhodobé imobilizace a přispívá ke vzniku FT tím, že způsobuje zvýšenou permeabilitu cévní stěny a zvýšení srážlivosti. Flebotrombóza je spojena s rizikem závažných akutních komplikací, jako je plicní embolie (která může mít fatální průběh) a pozdních následků, mezi které patří rekurence trombózy a chronická žilní insuficience. Uvedené komplikace vedou k invalidizaci nemocného, ale mohou být i příčinou úmrtí.

Rizikové faktory

Z rizika nebezpečných následků žilní trombózy vyplývá důležitost její profylaxe. Známe řadu rizikových faktorů, za jejichž přítomnosti hrozba vzniku trombózy stoupá. Patří mezi ně například trombofilní a hyperkoagulační stavy, varixy dolních končetin, trombóza či plicní embolie v anamnéze, věk nad 40 let, gravidita, delší imobilizace, dlouhodobá estrogenová léčba (hormonální substituční terapie, antikoncepce), větší chirurgické výkony na dolních končetinách a v oblasti břicha, cévní mozkové příhody.

Možnosti léčby a profylaxe

K léčbě a profylaxi flebotrombózy jsou k dispozici dvě skupiny metod. Do první skupiny patří mechanické metody, například komprese, které mají za účel zabránit žilní stáze. Druhou skupinu tvoří podávání antikoagulancií. Podle mechanismu účinku se antikoagulancia dělí na nepřímé inhibitory trombinu a faktoru X (nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny - LMWH), nepřímé selektivní inhibitory faktoru X (fondaparinux), přímé selektivní inhibitory trombinu (dabigatran), přímé selektivní inhibitory faktoru X (například rivaroxaban) a antagonisty syntézy koagulačních faktorů, jejichž představitelem je široce užívané léčivo - warfarin. Více než 80% warfarinizovaných pacientů dostává tuto léčbu u praktických lékařů, jejichž informovanost o zásadách léčby warfarinem má proto zásadní význam.

Warfarin

Charakteristika

Warfarin je léčivo, inhibující syntézu koagulačních faktorů závislých na vitamínu K (faktorů II, VII, IX, X). Warfarin dosahuje plného účinku za 2-7 dnů od počátku podávání. V tomto počátečním období se vylučují koagulační faktory již dříve syntetizované, a proto je při urgentní antitrombotické léčbě třeba terapii zahájit heparinem a podávat jej ještě 2-3 dny souběžně s warfarinem. Účinek warfarinu přetrvává po dobu 3-5 dnů po skončení léčby.

Indikace

K indikacím warfarinu patří léčba tromboembolické nemoci, resp. FT a profylaxe TEN a embolizace do plicnice při FT, zejména u pacientů s chronickou fibrilací síní, u pacientů po akutním infarktu myokardu, u pacientů s náhradou srdeční chlopně a u pacientů s tromboembolickou nemocí v anamnéze. Nejběžnějšími indikacemi tromboprofylaxe v primární péči jsou pooperační stavy, fibrilace síní a stav po FT.

Dávkování a vedení léčby

Účinnost léčby warfarinem se monitoruje pomocí protrombinového testu, vyjadřovaného jako INR (International Normalised Ratio). Správně vedená léčba se vyznačuje stabilitou – udržení INR v požadovaném rozmezí. Počáteční dávka warfarinu je u dospělých obvykle 5 mg denně, u dětí 0,09-0,12 mg/kg denně. Od 3.-4. dne léčby se dávka postupně upravuje dle hodnot INR až do jejich ustálení na hodnotě 2,0-3,0; u velmi rizikových osob má být hodnota INR mezi 2,5-3,5. Délka trvání terapie je individuální, léčení by mělo trvat do doby, kdy nebezpečí trombózy nebo embolie pomine. Ukončení léčby musí být pozvolné, dávka se snižuje postupně po dobu tří až čtyř týdnů.

Pro profylaxi je vhodné pomalé zahájení antikoagulace. Léčba akutní trombózy se obvykle zahajuje podáváním LMWH. Současně po několik dní se podává warfarin do dosažení cílového rozmezí INR. Heparin by se měl vysadit nejdříve 2. den po dosažení cílového INR (2,0-3,0), pokud byl podáván nejméně 5 dní a je patrné klinické zlepšení.

Hodnotu INR je třeba od 3.-4. dne terapie kontrolovat denně až do stabilizace v cílovém rozmezí. Poté se interval mezi kontrolami INR postupně může prodlužovat až na 4 týdny. Po každé změně dávky warfarinu je třeba další kontrolu provést za 1 týden.

Rizika léčby

Při léčbě warfarinem je třeba brát v úvahu jeho interakce. K potenciaci antikoagulační aktivity warfarinu může dojít například při současném podávání salicylátů, co-trimoxazolu, metronidazolu, některých makrolidů, doxycyklinu, imidazolových antimykotik. Účinek warfarinu snižují například vitamin K, barbituráty, rifampicin, karbamamazepin, griseofulvin, cholestyramin, azathioprin. Je třeba, aby pacient hlásil užívání warfarinu při každé návštěvě jiného lékaře a aby hlásil změny ostatní medicíny lékaři řídícímu antikoagulační léčbu (včetně volně prodejných léků a doplňků stravy). Z nefarmakologických faktorů zvyšuje účinek warfarinu například horečka, průjem, alkoholový excès, tyreotoxikóza, malnutrice, účinek warfarinu snižuje hypotyreóza a potrava s vysokým obsahem vitamínu K (například špenát, zelí, květák).

Závažná je problematika invazivních výkonů u warfarinizovaných pacientů, kdy je třeba zvážit riziko trombotických komplikací při přerušení antikoagulační terapie a riziko krvácivých komplikací spojených při jejich potenciaci antikoagulační terapií. Zvažuje se přitom bazální riziko, které vyplývá z indikace antikoagulační léčby a riziko perioperační, související se samotným výkonem.

Závěr

Warfarin je u nás nejrozšířenějším antikoagulačním léčivem. Nejčastějšími indikacemi tromboprofylaxe warfarinem v primární péči jsou pooperační stavy, fibrilace síní a stav po flebotrombóze. Pro správné vedení terapie jsou důležité validní hodnoty INR, znalost možných interakcí a alternativ antikoagulační léčby. Při řešení komplikací u warfarinizovaných pacientů je důležitá týmová spolupráce specialistů včetně lékaře, který má s problematikou antikoagulační terapie dostatečné zkušenosti.

Literatura

Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160:769-774.

Currie CJ, McEwan P, Emmas C, et al. Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: an evaluation of stability and early factors that predict longer-term stability on warfarin in a large UK population. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1905-13.

Laňková J. Nové kompetence PL v péči o nemocného s tromboembolismem. *Practicus* 2009;8(5):14-19.

Další literatura u autora.