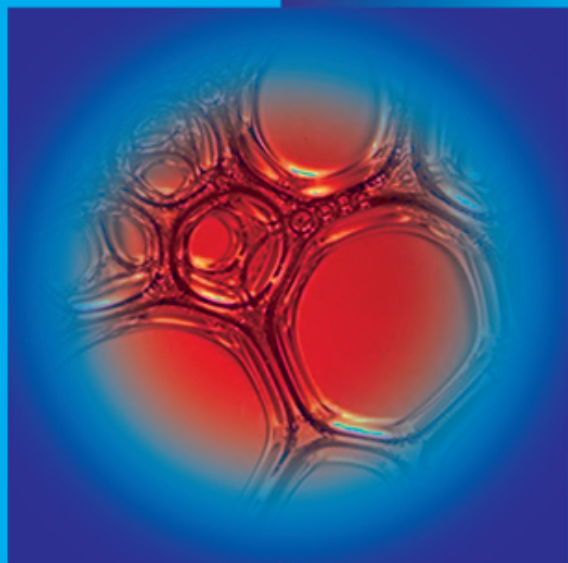


MM

MALÁ
MONOGRAFIE

Jaromír Chlumský a kolektiv

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA



 GRADA

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

OBSAH

Seznam použitých zkratk a značek	8
Předmluva	9
Úvod	11
1 Klinické aspekty antikoagulační léčby	13
1.1 Antikoagulační léky	13
1.1.1 Přímá antikoagulancia – heparin	13
1.1.2 Nepřímá antikoagulancia	20
2 Trombofilie	35
2.1 Syndrom antifosfolipidových protilátek	35
2.2 APC rezistence	37
2.3 Zvýšená koncentrace koagulačního faktoru VIII	37
2.4 Nádory	38
2.5 Sticky platelet syndrom	38
2.6 Deficit proteinu C	38
2.7 Deficit proteinu S	39
2.8 Homocysteinemie	39
2.9 Deficit antitrombinu III	40
2.10 Poruchy fibrinolýzy	41
2.11 Protrombin G 20210	42
2.12 Ostatní syndromy trombofilie	42
3 Laboratorní diagnostika při poruchách srážení krve	44
3.1 Principy hemokoagulačního vyšetření	49
3.2 Testy používané k diagnostice poruch hemostázy a trombózy	51
3.2.1 Nespecifické testy	52
3.2.1.1 Globální testy	52
3.2.1.2 Skupinové testy	53
3.2.1.3 Korekční testy	56
3.2.2 Testy specifické	56
3.3 Inhibitory krevního srážení	59
4 Trombofilní stavy a jejich diagnostika	64
5 Laboratorní kontrola antikoagulační léčby	66
5.1 Monitorování léčby nefrakcionovanými hepariny	66
5.2 Monitorování léčby nízkomolekulárními hepariny	67

5.3	Monitorování léčby kumarinovými preparáty	68
5.4	Monitorování fibrinolytické terapie	70
6	Základní klinické stavy vyžadující antikoagulační léčbu	71
6.1	Akutní koronární syndrom	71
6.2	Fibrilace síní	74
6.3	Kardioverze fibrilace síní	80
6.4	Hluboká žilní trombóza	84
6.5	Plicní embolie	93
6.5.1	Úvod	93
6.5.2	Patogeneze žilní trombózy a plicní embolie	94
6.5.3	Patofyziologie plicní embolie	96
6.5.4	Klinický nález	97
6.5.5	Výšetřovací metody	98
6.5.6	Léčba plicní embolie	103
6.5.7	Prevence plicní embolie	108
6.6	Chlopenní vady	109
6.7	Chlopenní náhrady	112
6.8	Embolizace ze srdce	118
6.9	Akutní infarkt myokardu a riziko embolizace	121
6.10	Srdeční selhání	122
6.11	Nádory a antikoagulační léčba	125
6.12	Antikoagulační léčba u starších nemocných	127
7	Kontraindikace antikoagulační léčby	129
8	Jak postupovat v praxi	130
9	Předávkování warfarinem	132
10	Ukončení léčby warfarinem	133
11	Kombinační léčba warfarinem	134
12	Komplikace antikoagulační léčby	136
12.1	Krvácení	136
12.2	Kožní nekróza	139
13	Optimalizace dávkování antikoagulační léčby warfarinem pomocí počítače, nomogram pro odhad dávkování warfarinu	140
14	Prevence tromboembolie v perioperačním období	146
14.1	Riziko a výskyt tromboembolie	146

14.2	Prevence tromboembolie	150
14.3	Předoperační vyšetření pacienta se zaměřením na prevenci TEN ..	156
15	Interakce warfarinu	160
15.1	Lékové interakce	160
15.1.1	Přehled nejvýznamnějších lékových interakcí warfarinu	162
15.2	Nelékové interakce	182
15.2.1	Interakce warfarinu s příjmem potravy	182
15.3	Přehled nejvýznamnějších nelékových interakcí warfarinu	184
16	Antikoagulační léčba v těhotenství	188
16.1	Úvod	188
16.2	Fyziologické změny hemostázy v těhotenství	188
16.3	Přehled antikoagulancií užívaných v těhotenství	190
16.4	Antikoagulace u pacientek se srdeční vadou, chlopenní náhradou, fibrilací síní nebo tromboembolickou chorobou	194
16.5	Závěry a doporučení v antikoagulační léčbě těhotných	199
	Použitá literatura	202
	Rejstřík	215

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A ZNAČEK

APC rezistence	rezistence na aktivovaný protein C
aPTT	aktivovaný parciální trombinový čas
ASA	kyselina acetylosalicylová
AT III	antitrombin III
CABP	aortokoronární by-pass
CMP	cévní mozková příhoda
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulopatie
DM	diabetes mellitus
EF	ejekční frakce
FDP	fibrin degradační produkty
FW	sedimentace krve
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
HŽT	hluboká žilní trombóza
INR	international ratio
ISI (isi)	index senzitivity
IU	mezinárodní jednotky
KO	krevní obraz
LSK	levá srdeční komora
LMWH	nízkomolekulární heparin
Lpa	lipoprotein a
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu
PC	protein C
p.o.	perorální
PSK	pravá srdeční komora
PT	protrombinový čas
s.c.	podkožní
TEE	jícnová echokardiografie
TEN	tromboembolická nemoc
TF	tkáňový faktor
TT	trombinový čas
TTE	transtorakální echokardiografie
UFH	nefrakcionovaný heparin

PŘEDMLUVA

Antikoagulační léčba je na velkém vzestupu. Důvodů je několik – populace stárne a zdravotní komplikace vyššího věku ji často potřebují. Moderní medicína ovšem v každé věkové kategorii stále přesněji identifikuje situace, jež antikoagulační léčbu vyžadují, a rozsáhlé multicentrické studie přinášejí přesvědčivé důkazy její úspěšnosti i v nejpřesvědčivějším parametru, jakým je snížení mortality.

Aplikace dikumarolových antikoagulancií má již jeden vrchol použití za sebou. Pamětníci si vzpomenou, že v šedesátých a sedmdesátých letech minulého století byli standardně léčeni Pelentanem prakticky všichni nemocní akutním infarktem myokardu. Bylo to v dobách před revaskularizační léčbou, kdy v selhávající levé komoře vznikaly nad infarktovým ložiskem nástěnné tromby, dilatace levé síně vedla ke vzniku fibrilace síní a ke vzniku trombů v levé síni a kdy dále nemocní ležící obvykle v klidu na lůžku 3 – 4 týdny často trpěli hlubokou žilní trombózou a umírali embolizací do plicnice. Jako ve všech ostatních oblastech medicíny, i v nauce o antikoagulanciích byly v té době naše vědomosti velmi omezené – o heparinu jsme se začínali dozvídat z literatury a nízkomolekulární hepariny neexistovaly vůbec.

Další vývoj přinesl stále širší a častější používání heparinu, nejprve nefracionovaného, ale v posledních 10 – 15 letech jeho nízkomolekulárních frakcí z preventivních i léčebných indikací. Konečně objevení warfarinu s jeho výhodným biologickým poločasem a stabilním léčebným účinkem zlepšilo bezpečí a komfort antikoagulační léčby. Té je třeba stále častěji tak, jak přibývá nemocných s chlopenními náhradami, s fibrilací síní, zejména u diabetiků se selhávající levou komorou, dále u nemocných s recidivující hlubokou žilní trombózou a plicními embolizacemi a u nemocných s defektem antitrombinu, proteinu C a s přítomností Leydenské mutace faktoru V jako rizikových faktorů vzniku žilní trombózy. Ale pozor: prokázaný teratogenní účinek dikumarolů vylučuje jejich podávání gravidním, zejména v prvním trimestru těhotenství, a přirozeně v období porodu. V těchto obdobích je třeba převést pacientky na některý z nízkomolekulárních heparinů stejně jako před chirurgickým výkonem u kteréhokoli nemocného léčeného warfarinem.

Je zřejmé, že v současnosti se s antikoagulační léčbou setkává stále širší okruh lékařů různých specializací. Proto je záslužné, že tým zkušených internistů, kardiologů i hematologů předkládá lékařské veřejnosti příručku, která velmi podrobně pojednává o antikoagulanciích a probírá literární údaje i vlastní zkušenosti s an-

tikoagulační léčbou, s výběrem přípravků, kontrolou léčby, a to i s použitím výpočetní techniky. Kniha je i bohatým přehledem praktických zkušeností, návodů k řešení méně obvyklých situací a komplikací této léčby. Jak čtenáři uvidí, je text doplněn řadou přehledných tabulek a použitelných návodů.

Ze všech těchto důvodů přeji čtenářům – lékařům, aby v knize našli odpovědi na řešení problémů svých nemocných, a knize zasloužený zájem odborné veřejnosti.

Praha, srpen 2004

prof. MUDr. František Kölbel, DrSc.

Významné rozšíření antikoagulační léčby v České republice nastalo počátkem 90. let minulého století. Měli jsme štěstí, že v těchto letech bylo ve Fakultní nemocnici v Motole konstituováno kardiologické oddělení, které využívalo kardiologické oddělení interní kliniky jako svou lůžkovou základnu. Zde jsme měli možnost získat zkušenosti s antikoagulační léčbou u celého spektra nejen interních a kardiologických nemocných, ale i nemocných po všech typech kardiologických operací. Náš upřímný dík patří profesorovi MUDr. Františku Kölbelovi, DrSc., za podporu, bez níž bychom naše zkušenosti nezískali.

Děkujeme recenzentům, profesorovi MUDr. Penkovi, DrSc., a docentu MUDr. Petru Cieslarovi, CSc., za pečlivé pročtení rukopisu a za cenné připomínky, které výrazně zlepšily kvalitu publikace.

odb. as. MUDr. Jaromír Chlumský

■ ÚVOD

S antikoagulační léčbou se dnes setkáváme prakticky ve všech klinických oborech; někdy je léčebnou metodou, jindy je prevencí tromboembolických komplikací nebo faktorem ovlivujícím načasování a průběh operačního výkonu. Pohled na antikoagulační léčbu je v různých oborech odlišný a je závislý na zkušenostech jednotlivých lékařů. Je známo, že antikoagulovaní nemocní mají nejméně krvácivých komplikací, pokud jsou v ambulantní péči internisty nebo kardiologa. V některých zahraničních centrech jsou dlouhodobě antikoagulovaní nemocní sledováni v antikoagulačních ambulancích a dávku warfarinu často určuje jen zkušená sestra; tento postup ale v České republice nebude ani v budoucnu masově rozšířen. Většina našich ambulantně léčených nemocných bude i nadále v péči praktických lékařů nebo specialistů na poliklinických pracovištích. Naši knihu jsme se z těchto důvodů snažili pojmut prakticky a stručně, bez zbytečných teoretických údajů. Maximálně jsme omezili výčet výsledků klinických studií, které uvádíme pouze na podporu nových nebo méně vžitých postupů. Snažili jsme se i rozsah publikace omezit na rozumnou míru, aby sloužila jako rychlý a snadno dostupný zdroj informací v praxi. Tím jsme vynechali některé raritní a okrajové oblasti antikoagulační léčby, což, doufejme, nebude na škodu věci.

1 KLINICKÉ ASPEKTY ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

1.1 Antikoagulační léky

Antikoagulancia jsou látky, které snižují srážlivost krve. Používají se především k prevenci a léčbě žilní, nitrosrdeční a vzácněji tepenné trombózy a při pooperační prevenci vzniku trombů. Již vytvořený trombus antikoagulancia neovlivní, protože nemají vlastní fibrinolytickou aktivitu.

Antikoagulancia se tradičně dělí na přímá a nepřímá. Hlavním představitelem první skupiny je heparin. Představitelem nepřímo působících látek (perorální antikoagulancia) jsou tzv. kumarinová antikoagulancia.

Přímá antikoagulancia vedou k inhibici koagulačních enzymů aktivací antitrombinu III; proto jejich účinek nastává ihned po styku s krví (působí antikoagulačně také *in vitro*) a jejich použití je vhodné u urgentních případů.

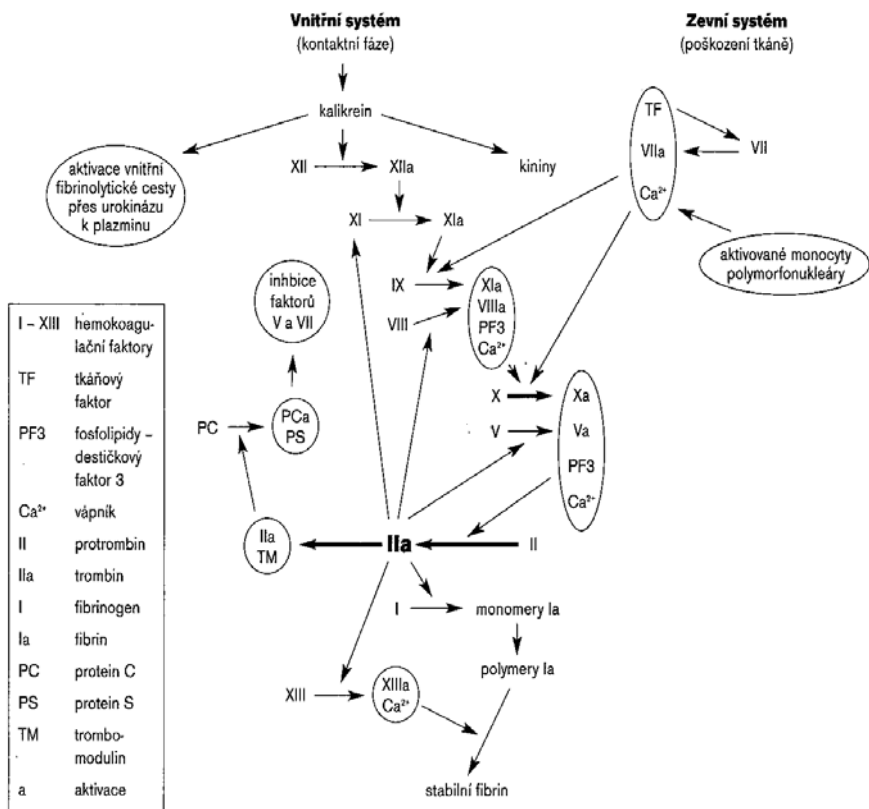
Nepřímá antikoagulancia vedou k inhibici jaterní syntézy koagulačních faktorů, které jsou závislé na přítomnosti vitamínu K; vedou ke vzniku nefunkčních faktorů krevního srážení. Jejich antitrombotický účinek nastává s určitou latencí (několik dnů), která vyplývá z normálního dozívání účinnosti koagulačních proenzymů vzniklých před podáváním antikoagulačního léku. Jejich antagonistou je vitamin K.

Protože účinná léčba antikoagulačními látkami přináší vždy nebezpečí krvácení, je nutné provádět monitorování krevního srážení. Při terapii heparinem se provádí aPTT test a při terapii p.o. antikoagulancii se měří protrombinový čas (PT test, Quickův test).

1.1.1 Přímá antikoagulancia – heparin

Heparin je přirozený glykosaminoglykan, který se získává ze zvířecích sliznic a jiných tkání na něj bohatých (například hovězí plíce nebo vepřové sliznice). Používá se buď jako

1. **nefrakcionovaný heparin** – UFH – unfractionated heparin, nebo jako
2. **frakcionovaný – nízkomolekulární heparin** – LMWH – low-molecular-weight-heparin.



Obr.1 Vnitřní cesta aktivace začíná kontaktní fází, při níž jsou aktivovány faktory XII a XI; faktor XIa pak vede k aktivaci faktoru IX (vnitřní aktivací se současně spouští vnitřní fibrinolytická cesta přes urokinázu k plazminu). Zevní cesta začíná uvolněním tkáňového faktoru (TF) z poškozené cévní stěny. TF pak aktivuje faktor VII, s nímž za spoluúčasti kalcia vytváří komplex aktivující faktor IX a X. Aktivovaný faktor IX vytváří spolu s aktivovaným faktorem VIII, kalcie a destičkovými fosfolipidy komplex s proteolytickou aktivitou štěpící (a tak aktivující) faktor X. Aktivovaný faktor X pak spolu s aktivovaným faktorem V, fosfolipidy a kalcie vytváří komplex s protrombinázovou aktivitou štěpící protrombin za vzniku trombinu (f. IIa). Trombin zaujímá v systému hemostázy centrální postavení. Štěpí fibrinogen za vzniku fibrinopeptidů, vznikají tak fibrin monomery, které polymerizují za tvorby solubilního fibrinu. Aktivuje též faktor

XIII nutný ke stabilizaci fibrinové sítě. Zároveň pozitivní zpětnou vazbou aktivuje f. VIII a f. V, čímž urychluje sám svůj vlastní vznik. Trombin však má po vazbě na trombomodulin i regulační funkci při aktivaci systému proteinů C. Trombin patří také k nejvýznamnějším aktivátorům trombocytů, které zase poskládají své fosfolipidy (PF3) pro vznik komplexů hemokoagulačních kaskád.

I. UFH má poločas po intravenózní aplikaci asi 1–2 hodiny a odbourává se především heparinázou v játrech.

Jeho účinek je namířen zejména proti trombinu, jemuž brání v přeměně fibrinogenu na fibrin a tím vede ke snížení až zábráně krevního srážení. Tento antikoagulační efekt je umožněn vazbou na antitrombin (AT, dříve nazývaný antitrombin III.) – přirozený inhibitor serinových proteáz. Skrze něj je heparin schopen ovlivňovat všechny serinové proteázy, tedy všechny faktory krevního srážení s výjimkou kofaktorů krevního srážení, k nimž náleží faktory V a VIII.

UFH se aktivně váže na endoteliální buňky a na makrofágy a tím rychle mizí z cirkulace. K udržení účinné plazmatické hladiny je v klinické praxi nutná trvalá infuze nebo opakované podávání heparinu. UFH se také váže na různé plazmatické bílkoviny, jako jsou fibronektin, vitronektin, destičkový faktor 4 a von Willebrandův faktor. Tak je dále omezováno množství heparinu, které je schopné vázat se s antitrombinem, čímž se dále snižuje antikoagulační účinek UFH. Dále se heparin váže na proteiny akutní fáze, které jsou zvýšeny i při tromboembolické nemoci. Tato skutečnost také částečně vysvětluje rezistence na antikoagulační léčbu heparinem při fixovaných dávkách heparinu. Ke sledování účinku i.v. nefrakcionovaného heparinu se používá vyšetření aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) s jeho cíleným prodloužením na 1,5 až dvojnásobek normálních hodnot.

K neutralizaci heparinu je možné použít protamin (sulfát či chlorid). Adekvátní dávkou k neutralizaci 100 jednotek (1 mg) heparinu je 1 mg protaminu. K neutralizaci přistupujeme zejména u kardiovaskulárních výkonů, kdy je třeba podat krátkodobě působící dávku heparinu, jejíž účinek musí být k určitému okamžiku zrušen.

UFH lze užít i k nízkodávkovaným režimům, kdy celková dávka UFH zpravidla nepřesahuje 15 000 j/24 hodin. V tomto případě bývá podáván heparin většinou v jednotkách po 5000 j 2–3x za 24 hodin subkutánně. Poločas odbourání heparinu zde činí přibližně 12 hodin s kulminací účinku za 4 hodiny po podání. Heparin se i s metabolity vylučuje močí.

2. LMWH se získávají z nativního heparinu depolymerací a frakcionací. LMWH obsahují vysoké procento polysacharidových řetězců menší molekulové hmotnosti než 5400 daltonů, které nemají schopnost se vázat na trombin. Pentasacharidová sekvence přítomná na těchto krátkých řetězcích umožňuje jen inaktivaci faktoru Xa prostřednictvím antitrombinu III. Pro biologickou účinnost LMWH je rozhodující počet sacharidů v jednotlivých řetězcích, který určuje délku řetězce a tím i molekulovou hmotnost. LMWH inhibují relativně více faktor Xa než trombin (faktor IIa), jejich antitrombinový účinek je snížen. Jinak řečeno – při relativně nižší antitrombinové aktivitě (anti-IIa) vykazují relativně vyšší aktivitu anti-Xa, která se vyjádřena v anti-Xa IU užívá převážně jako měřítko při dávkování a při farmakokinetických studiích LMWH. Jestliže u UFH je poměr anti-Xa / anti-IIa 1:1, pak u LMWH je přibližně 2:1 až 4:1. Jejich antitrombotický účinek je tedy potenciálně vyšší a inhibice malého množství faktoru Xa jako výsledek kaskádové povahy koagulačního systému zabraňuje tvorbě podstatně většího množství trombinu. S lepším pochopením mechanismů působení LMWH se však objasnilo, že k jejich antitrombotickému efektu přispívá mnoho dalších vlivů. Nyní je skutečně známo, že až 70–80 % látky obsažené v dávce LMWH působí prostřednictvím mechanismů, které jsou nezávislé na antitrombinu. Patří k nim: uvolňování inhibitoru zevní cesty krevního srážení (tissue factor pathway inhibitor = TFPI), interakce s kofaktorem heparinu II, inhibice prokoagulačních účinků leukocytů, podpora fibrinolýzy, vazba na proteiny a účinky na cévní endotel.

Nová zjištění o efektivitě heparinu prostřednictvím zvýšení TFPI ukazují na to, že heparin ovlivňuje nejen vnitřní systém aktivace koagulace, ale zasahuje výrazně i do zevního systému. Koagulace je patofyziologicky zahajována dvěma mechanismy:

- a) aktivací kontaktem ve vnitřním systému,
- b) uvolněním tkáňového aktivátoru v zevním systému.

Vzniká labilní rovnováha mezi koagulačním systémem proteáz, aktivními koagulačními faktory a proteinovými inhibitory koagulace, která zajišťuje kvalitní funkci koagulačního systému.

Zatímco ve vnitřním systému aktivace koagulace je dlouho a dobře známa celá řada inhibitorů udržujících tuto rovnováhu, odpovídající inhibitor zevního systému aktivace (TFPI) byl popsán teprve v roce 1987. Tkáňový faktor (TF), jehož uvolnění zahajuje aktivaci v zevním systému, je transmembránový buněčný receptor, který se za normálních podmínek v cirkulaci nevyskytuje. Do krevního oběhu se uvolňuje při poškození stěny cévní nebo

z povrchu stimulovaného mononukleáru. Dále se vytváří komplex TF a faktoru VIIa. Tento komplex se účastní koagulace aktivací f. IX a f. X. TFPI má dvojnásobný inhibiční efekt: jednak inhibuje f. Xa vazbou na jeho aktivní část a jednak inhibicí TF pomocí kvarterního komplexu sestávajícího z TFPI, TF, f. VII a f. Xa. Tento komplex reverzibilně inhibuje f. Xa a není závislý na Ca iontech, zatímco vazba TF f. VIIa na TFPI a f. Xa je na vápníku závislá. Znalost vlastností inhibitoru tkáňového aktivátoru koagulace má velký význam v objevech posledních let týkajících se patogeneze, léčby a prevence trombózy. TFPI je protein, který obsahuje 276 aminokyselin a má hmotnost 32 000 daltonů. V plazmě se prakticky nevyskytuje, váže se na LDH a HDL. Význam TFPI je především v tom, že dokáže inhibovat malá množství TF, která mají pravděpodobně zásadní úlohu pro udržení hemostatické rovnováhy. Uvolnění TFPI a zvýšení jeho inhibiční aktivity po podání heparinu se považuje za jeden z hlavních momentů pro vysvětlení antikoagulační aktivity endotelu. TFPI je účinný při léčbě diseminované intravaskulární koagulace, sepse a trombózy. TFPI a deriváty TFPI mohou být účinné u nemocných s aktivací hemostázy a trombotickými a pretrombotickými stavy. TFPI se uvolňuje do plazmy a jeho obsah je závislý na heparinu. LMWH zvyšuje plazmatickou hladinu TFPI asi 10x. TFPI se dále váže na destičky a na endotel. Podání LMWH vede ke snížení inhibitoru aktivátoru plazminogenu a výrazně zvyšuje TFPI. Podání LMWH kromě zvýšení TFPI vede i k selektivní inhibici faktoru Xa, a to bez nutnosti vazby na antitrombin, tj. přímou blokadou zevní cesty aktivace hemostázy. Antitrombotický efekt LMWH vzniká při podkožním podání více mechanismy:

- významně se váže na AT III a tím selektivněji inhibuje faktor Xa,
- zvyšuje fibrinolýzu,
- snižuje inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI),
- zvyšuje TFPI a tím inhibuje TF a zevní koagulační systém.

• **Výhody LMWH ve srovnání s UFH:**

1. předvídatelný efekt, neboť vazba na plazmatické proteiny, endotel a monocyty je u LMWH daleko menší a tím i méně variabilní
2. mají vynikající biologickou dostupnost, při s.c. podání nad 90 %
3. delší plazmatický poločas, což umožňuje s.c. podání 2x denně (a v profylaktickém užití i 1x denně)
4. jsou eliminovány výhradně renální cestou
5. lze je podávat s.c. (subkutánně), což je jednodušší pro ošetřující personál, ale umožňuje i ambulantní léčbu
6. méně ovlivňují funkci destiček a mají velmi malé riziko trombocytopenie