

ÚSKALÍ ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY WARFARINEM U NEMOCNÝCH S FIBRILACÍ SÍNÍ – LÉKOVÉ A POTRAVINOVÉ INTERAKCE

Kateřina Lefflerová

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Fibrilace síní je nejčastější poruchou rytmu. Ztráta koordinované kontraktility srdečních síní představuje rizikový faktor vzniku cévní mozkové příhody (CMP) a dalších tromboembolických komplikací. Prevence CMP u nemocných s fibrilací síní patří ke klíčovým terapeutickým cílům v péči o nemocné s touto arytmií.

Kontrolované klinické studie prokázaly, že antikoagulační léčba warfarinem snižuje riziko CMP o 68 %. Tato léčba je účinnější než léčba kyselinou acetylsalicylovou. V běžné praxi je však z antikoagulační léčby warfarinem obava jednak z důvodů zvýšeného rizika krvácení, dále pro nutnost častých kontrol hladiny úrovně antikoagulace a úpravy dávkování a v neposlední řadě jsou popisovány interakce s řadou léků a potravin. Dávkování warfarinu je třeba vždy individuálně upravit podle věku, přidružených onemocnění a současně podávaných léků k optimální hodnotě INR 2.0–2.5. Warfarinová dieta neexistuje, vhodná je vyvážená racionální strava. Nemocné je nutné poučit o možných interakcích s léky, potravinou a přírodními preparáty i s eventuální nutností častějších kontrol INR. Přes veškerá úskalí spojená s léčbou warfarinem zatím neexistuje žádná účinnější a spolehlivější alternativa perorální antikoagulační léčby.

Klíčová slova: fibrilace síní, tromboembolické komplikace, warfarin, lékové a potravinové interakce.

DIFFICULTY OF ANTICOAGULANT THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION – INTERACTIONS OF WARFARIN WITH DRUGS AND FOOD

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia, which promotes thrombus formation particularly in the left atrium and increases the overall risk of stroke five-fold. One of the main objectives of treating patients with atrial fibrillation is to prevent thrombo-embolism and reduce risk of stroke. Meta-analysis of large randomized trials showed risk reduction of 68 %, adjusted-dose oral anticoagulation is more effective than aspirin against stroke. The optimal intensity of oral anticoagulation in atrial fibrillation is the value of INR 2.0–2.5. Although effective, vitamin K antagonists have narrow therapeutic window, over-anticoagulation increases risk of bleeding, anticoagulant effect is affected by drugs and food containing vitamin K. There is no special „warfarin“ diet, we must recommend diet with constant vitamin K1 content, edify about possible interactions and necessity of more frequent control of INR.

In spite of difficulty, vitamin K antagonists, such as warfarin still remain the only oral anticoagulants currently recommended for the prevention of stroke in patients with a moderate to high risk of stroke.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, warfarin, drug and food interactions.

Interv Akut Kardiolog 2008; 7(6): 220–224

Úvod

Fibrilace síní je rizikovým faktorem vzniku cévní mozkové příhody a dalších tromboembolických komplikací. Ztráta koordinované síníové kontrakce při fibrilaci síní (FS) vytváří předpoklad pro vznik trombu uvnitř srdečních síní, zejména pak v ošku levé síně, a tak zásadním způsobem zvyšuje riziko vzniku embolické cévní mozkové příhody až k 5 % ročně. Cabin⁽¹⁾ v analýze rizika tromboembolických komplikací u nemocných s fibrilací síní prokazuje, že embolizace do centrálního nervového systému představují 85 % embolizačních příhod, zatímco periferní embolizace (převážně do periferních cév) se podílí na 15 %. Cévní mozkové příhody (dále CMP) jsou druhou nejčastější neúrazovou příčinou mortality a staly se problémem nejen medicínským, ale i sociálním a ekonomickým. Prevence CMP u nemocných s fibrilací síní patří ke klíčovým terapeutickým cílům v péči o nemocné s touto arytmií.

Kontrolované klinické studie prokázaly, že antikoagulační léčba warfarinem snižuje riziko CMP v průměru o 68 % a tato léčba je účinnější než léčba kyselinou acetylsalicylovou^(2–6). V běžné praxi je však z antikoagulační léčby warfarinem obava jednak z důvodů zvýšeného rizika krvácení, jednak pro nutnost častých kontrol hladiny úrovně antikoagulace a úpravy dávkování. V neposlední řadě jsou popisovány interakce s řadou léků a potravin.

Kumarinové deriváty = antagonisté vitamínu K (AVK)

Antikoagulanty jsou látky, které snižují srážlivost krve. V prevenci tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní se léčba opírá o kumarinové deriváty.

Kumarinové deriváty zasahují do metabolismu vitamínu K blokadou cyklické interkonverze vitamínu K a jeho 2,3-epoxidu. Koagulační faktory závislé na vitamínu K – II, VII, IX a X potřebují ke svému biologickému působení γ -karboxylaci vitamínem K (obrázek 1). Klíčovou úlohu v působení warfarinu hraje enzym vitamín K epoxide reduktáza (VKOR)⁽⁷⁾. Warfarin však současně ovlivňuje i inhibitory koagulace – proteiny C, S a Z.

Warfarin vyvinul Karl Paul Link ve 40. letech minulého století, název zvolil na počest pracoviště ve Wiskonsinu (Wisconsin Alumni Research Foundation)⁽⁸⁾. Přípravek se původně užíval jako jed na krysy a do humánní medicíny byl schválen r. 1954. V České republice je hlavním prostředkem perorální antikoagulační léčby warfarin (Warfarin Orion tablety á 3 a 5 mg, Lawarin Pliva tablety á 2 a 5 mg). Warfarin má příznivé farmakokinetické vlastnosti. Poměrně spolehlivě se vstřebává z trávicího traktu, má dlouhý poločas v plazmě (36–42 hodin), který umožňuje dávkování v jedné denní dávce. Vylučuje se ledvinami. Maximálního účinku je dosaženo za 72–96 hodin a účinek pře-

MUDr. Kateřina Lefflerová, CSc.

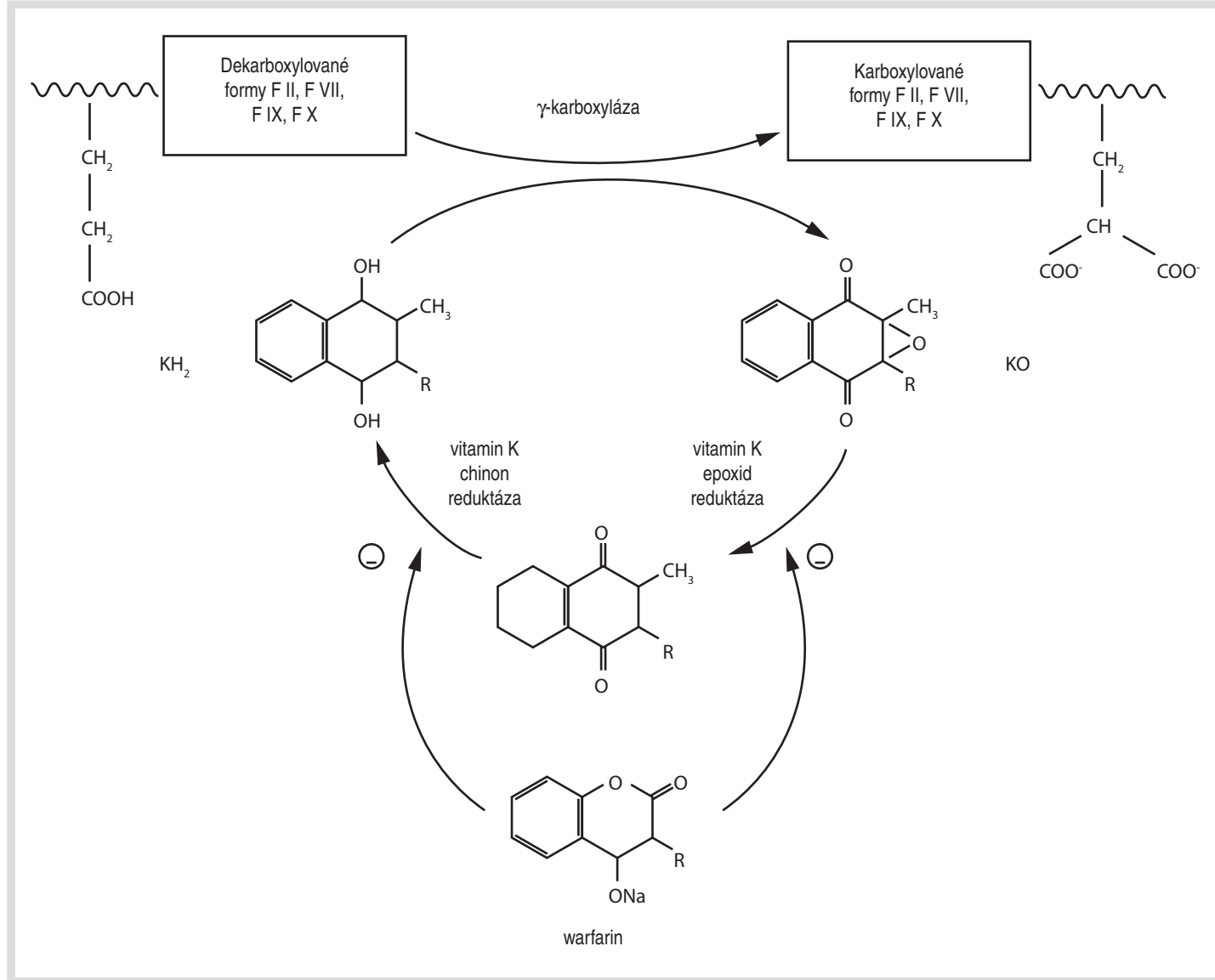
Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: kale@medicon.cz

Článek přijat redakcí: 15. 9. 2008

Článek přijat po přepracování: 20. 11. 2008

Článek přijat k publikaci: 24. 11. 2008

Obrázek 1. Schéma účinku warfarinu



trvá 96–120 hodin. Zásadním problémem léčby warfarinem je vysoce individuální dávka účinné látky pro konkrétního pacienta. Tato dávka rozhodně nezávisí na hmotnosti nemocného^(7, 9–11). Vztah mezi dávkou warfarinu a antikoagulačním efektem je ovlivňován mutací genu cytochrom P450 (enzym odpovědný za oxydativní metabolismus S izomeru warfarinu). Schwarz se spolupracovníky recentně prokázal, že klíčovým je polymorfismus VKOR. Byly popsány genetické polymorfismy těchto enzymů, které jsou spojeny s vyšším rizikem krvácivých komplikací⁽¹²⁾.

U nemocných s fibrilací síní s vysokým rizikem tromboembolické cévní mozkové příhody je antikoagulační léčba warfarinem jednoznačně indikovaná^(1–7). Většina kontraindikací (s výjimkou gravidity) je relativní. Kontraindikace jsou uvedeny v tabulce 1.

Úskalí léčby warfarinem

Ačkoliv existuje řada dokladů o příznivém dopadu podávání warfarinu na riziko embolických cévních mozkových příhod u nemocných s fibrilací síní, ukazuje se, že antikoagulační léčbu má zavedenu necelých 70 % nemocných s vysokým rizikem příhody (obrázek 2)^(13, 14). Nevýhody léčby warfarinem jsou známy: riziko krvácení, interakce s léky a potravinami, nízký terapeutický index a nutnost poměrně častých laboratorních kontrol účinnosti léčby. Warfarinu je rovněž vytýkáno

pomalý nástup účinku a na druhé straně dlouhé přetrvávání efektu i po přerušení léčby, což představuje reálný problém v chirurgických oborech.

Účinek perorálně užívaných kumarinů je závislý na

1. klinické situaci konkrétního nemocného (věk, přidružená onemocnění (tabulka 2))
2. příjmu vitamínu K v potravě
3. resorpci vitamínu K ze střeva
4. současném užívání jiných léků.

Úskalí antikoagulační léčby

Rizika a nežádoucí účinky

Časným nežádoucím účinkem je **warfarinová kožní nekróza**, ke které může dojít v prvním týdnu léčby při užití vyšší nasycovací dávky. Histopatologicky jde o trombozu drobných cév nejčastěji v místech s nadbytkem podkožního tuku. Patogeneticky je vznik kožní nekrózy vysvětlován rozdílným poločasem proteinu C a ostatních prokoagulačních faktorů II, IX a X. Tím paradoxně vzniká úvodní hyperkoagulační stav u nemocných s heterozygotním nedostatkem proteinu C. Prevencí vzniku warfarinové kožní nekrózy je současné podání parenterálních antikoagulačních či nižší úvodní dávka warfarinu, která by neměla překročit 10 mg.

Daleko častějším a klinicky závažnějším nežádoucím účinkem léčby antagonisty vitamínu K jsou krvácivé komplikace. Za hlavní rizikové faktory krvácení jsou považovány vyšší věk a vysoká intenzita antikoagulační léčby. V metaanalýze 5 studií uvádí Hart⁽¹⁵⁾ výskyt závažných krvácivých komplikací (tj. vyžadujících hospitalizaci, transfuzi či chirurgickou intervenci nebo vedoucích k trvalému poškození nemocného či úmrtí) 1,2 % (obrázek 3). K obdobným závěrům došel i Palareti a kol.⁽¹⁶⁾ ve studii ISCOAT. Tato prospektivní studie hodnotila výskyt krvácivých komplikací u 2745 nemocných. Celkový výskyt všech krvácivých komplikací činil 7,6 %, výskyt závažného krvácení 1,1 % a výskyt fatálních komplikací 0,25 %. U smrtelného krvácení se jednalo vždy o nejobávanější komplikaci, a to o intrakraniální krvácení. Je zajímavé, že z 5 případů se ve 4 jednalo o ženy. V tabulce 3 jsou uvedeny rizikové faktory krvácivých komplikací ve studii ISCOAT. Kromě výše uvedených rizik jako je věk a zejména vysoká intenzita antikoagulační léčby je zajímavý a klinicky důležitý údaj, že většina krvácivých komplikací se vyskytuje v prvních 3 měsících po zahájení léčby, kdy je dávka warfarinu titrována.

Lékové a potravinové interakce

Velkým problémem léčby warfarinem jsou jeho interakce s léky a potravinami.

Wells a kol.⁽¹⁷⁾ analyzoval publikovaná data týkající se lékových a potravinových interakcí warfarinu. Je uveden celý seznam léků, u kterých je popsána interakce s warfarinem. Je však třeba si uvědomit, že se jedná převážně o malé soubory nemocných či kazuistická sdělení a mnohdy i extrapolaci výsledků experimentálních studií na zvířatech.

Tabulka 2 uvádí nejčastější příčiny vedoucí k ovlivnění INR. U nemocných chronicky léčených warfarinem je nutné při nasazení nové léčby vždy zvážit i možnost lékových interakcí. Kupříkladu některá antibiotika a antimikrobiální léky INR zvyšují, zatímco jiné snižují. Kontrolu INR je nutno provést v časnějším termínu.

Z praktického hlediska je důležitá interakce s amiodaronem, který je u pacientů s fibrilací síní často podáván a potenciální účinek antikoagulační léčby je možno očekávat až v odstupu 3 týdnů. U některých skupin léků (hormonální kontraceptiva a glukokortikoidy) jsou pouze ojedinělé údaje a interakce je pravděpodobně vzácná. Z klinického hlediska je důležité, aby při zahájení léčby, která může ovlivnit účinek warfarinu, byla ověřena stabilní hodnota INR. Zhodnocení možné interakce je nutné provést v určitém časovém odstupu, kdy se již efekt může projevit.

Je však třeba počítat i s možností, že interakce příslušného léku nebyla dosud popsána. To ovšem neznamená, že neexistuje. V každém případě je nutné s tímto problémem počítat a při změně medikace plánovat častější kontroly. Nejrizikovější skupinou jsou starší nemocní, u kterých samotný pokročilý věk představuje riziko krvácení. Rovněž nemocní, kteří mají další přidružené choroby s poruchou jaterních a renálních funkcí a užívají větší počet léků, vyžadují zvýšenou opatrnost.

Samostatnou kapitolou a „strašákem“ nemocných je pak ovlivnění úrovně antikoagulace dietou. Nemocní indikovaní k chronické antikoagulační léčbě bývají často polymorbidní. Mají-li dodržovat například diabetickou dietu s omezením živočišných tuků a s nutností redukce hmotnosti, je pro ně velmi těžké jídelníček sestavit, pokud by se měli zcela striktně vyhnout zelenině a ovoci. Právě v zelenině a ovoci je obsažen nejdůležitější přirozený antagonist warfarinu – vitamín K. Zdrojem vitamínu K 1 (fylochinonu) jsou zelené části rostlin, vitamín K2 (menachinon) je produkovan střečními bakteriemi. Hygieniky je denní doporučený příjem vitamínu K potravou pro děti 15–30 µg, pro muže 80 µg a pro ženy 65 µg (odpovídá to zhruba 1 µg/kg hmotnosti). Uvádá se, že dlouhodobý vyšší obsah vitamínu K dietou než 250–500 µg/denně může ovlivnit úroveň efektu kumarinů^(18–20).

Nejdůležitější potravinové zdroje vitamínu K jsou v listové zelenině (tabulka 4).

Jednorázový i excesivní příjem těchto potravin úroveň antikoagulace neovlivní. Terapeutická dávka vitamínu K je 20 mg Kanavitu jednorázově a 40 mg Kanavitu v denní dávce. Tuto dávku tedy podáváme s cílem změny INR. Pokud bychom si představili, že bychom chtěli dosáhnout dávky 32 mg vitamínu K například požitím

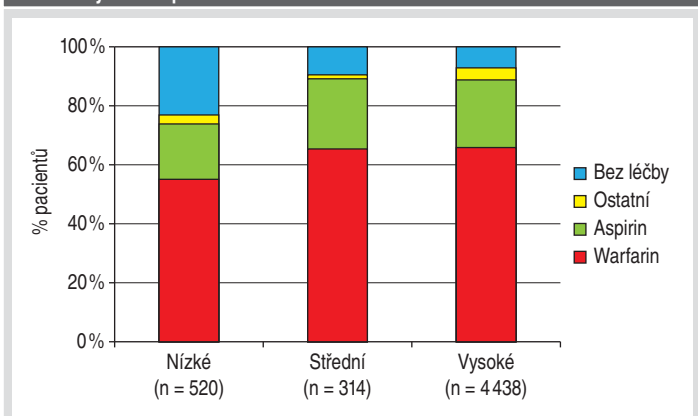
Tabulka 1. Kontraindikace perorální antikoagulační léčby

• těhotenství (1. a 3. trimestr)
• hrozící potrat, eklampsie, preeklampsie
• onemocnění jater
• vrozené či získané krvácivé stavy
• čerstvé operační zákroky, stavy bezprostředně po operaci
• přítomnost krvácení
• chronický alkoholismus, demence, nespolupráce nemocného
• nekontrolovaná hypertenze, anamnéza nitrolebního krvácení, dispozice k úrazu hlavy, anamnéza závažného krvácení při terapeutické dávce kumarinových derivátů

Tabulka 2. Příčiny ovlivňující INR

Zvýšení INR	Snížení INR
Lékové interakce	Lékové interakce
nesteroidní antiflogistika – ASA, heparin, amiodaron, chinidine, cimetidine, omeprazol, cizaprid, dipyridamol, kortikosteroidy, erytromycin, tetracyklin, neomycin, cotrimoxazol, isoniazid, 3. generace cefalosporinů, fluvastatin, simvastatin, tamoxifen, thyroxin, alopurinol, alkohol	barbituráty, haloperidol, aldacton, vitamin K, rifampicin, griseofulvin, cholestyramin, antihistaminika, anti-thyreoidální léky, cyklosporin
Vnitřní příčiny	Vnitřní příčiny
vyšší věk, jaterní nedostatečnost, obstrukční žloutenka, hypermetabolické stavy, pravostranné srdeční selhání, horečka, infekce, malabsorpční stavy	hypometabolické stavy, urémie, vrozená rezistence, strava bohatá na vitamín K

Obrázek 2. Výsledky studie Euro Heart Survey, která hodnotila používání antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní s různým rizikem tromboembolických komplikací^(13, 14)

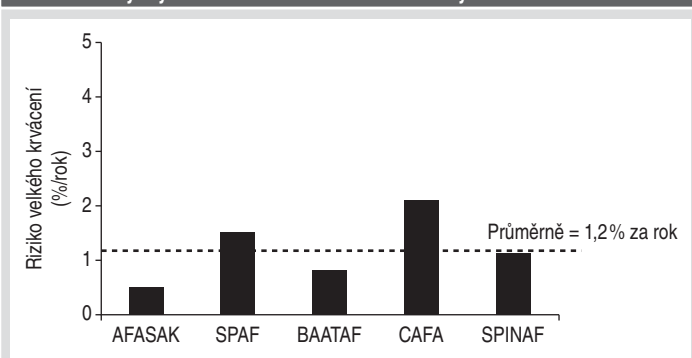


Tabulka 3. Rizikové faktory krvácení (studie ISCOAT)

Rizikový faktor krvácení	Relativní riziko (95 % CI)
Pohlaví (ženy vs. muži)	1,21 (0,86–1,70)
Věk (> 70 vs. < 70 let)	1,69 (1,21–2,37, p < 0,001)
Cílové INR (< 2,8 vs. > 2,8)	0,83 (0,56–1,22)
Indikace (arteriální onemocnění vs ostatní)	1,72 (1,17–2,54, p < 0,001)
Aktuální INR (> 4,5 vs. < 4,5)	5,96 (3,68–9,67, p < 0,0001)
Doba vzniku krvácení (< 90 vs. > 90 dní)	2,5 (1,4–3,3, p < 0,001)

špenátu, musel by ho pacient sníst 10 kilogramů (tabulka 5). Látky užívané se v alternativní medicíně mohou ovlivnit hladinu warfarinu, Schulman⁽²⁰⁾ upozorňuje, že například třezalka, ženšen a česnek mohou snížit koncentraci warfarinu, zatímco ginkgo vede ke zvýšení hladiny. U tzv. přírodní medicíny si nemocní a mnohdy ani léčitelé možná rizika interakcí vůbec neuvědomují. Nemocné je třeba upozornit na to, že při zásadnější dlouhodobé změně diety s vysokým obsahem listové zeleniny je třeba úroveň antikoagulace kontrolovat častěji.

Cílem u nemocných léčených warfarinem jistě není vyloučit z potravy zeleninu a ovoce, ale dodržování stabilní zdravé životosprávy s aktuální úpravou dávkování warfarinu.

Obrázek 3. Výskyt závažného krvácení – metaanalýza studií⁽¹⁵⁾

Tabulka 4. Zdroje vitamínu K v potravě

- **Nízký obsah < 10 µg/100 mg** – mléčné produkty, cereálie, pečivo, rýže, maso, ryby, vejce (koncentrovaným zdrojem vitamínu K je slupka), sladkosti, zmrzlina, nápoje včetně piva a vína (obojí méně než 0,01 µg), zelenina: rajská jablka, ředkvičky, kukuřice, cibule, brambory tuhy – máslo, slunečnicový olej
- **Střední obsah 10–40 µg/100 g** – zeleninová šťáva, fazolky, zelí, mrkev, míchaná zelenina, olivový olej, majonéza
- **Vysoký obsah > 40 µg/100 g** – brokolice, kapusta, špenát, salát, sojový olej, zelený čaj, avokádo

Tabulka 5. Obsah vitamínu K v některých potravinách

brokolice	88 µg/100 g	26 mg = 30 kg brokolice
kapusta	73 µg/100 g	22 mg = 30 kg kapusty
špenát	324 µg/100 g	32 mg = 10 kg špenátu

Tabulka 6. Alternativy léčby warfarinem u fibrilace síní

Dipyridamol + ASA	ESPS II trial	?
Clopidogrel + ASA	ACTIVE W	?
Ximelagatran	SPORTIF	?
Idraparinux	AMADEUS	?
Rivaroxaban	ROCKET	?
Dabigatran	RE-LY	?
Apixaban	ARISTOTLE	?

Opakem zvýšeného přívodu vitamínu K v potravě je jeho nedostatek, který může provázet některé typy redukční diety, podávání vysokých dávek antibiotik či průjemové onemocnění.

Intenzita antikoagulační léčby a dávkování

Dávkování perorální antikoagulační léčby je zcela individuální a řídí se výsledkem laboratorní kontroly INR, obvyklá denní udržovací dávka kolísá v rozmezí 1,5–10,0 mg warfarinu denně.

Pokud zahajujeme léčbu při hospitalizaci se současným podáváním parenterální antikoagulační léčby, je možno podat úvodní vyšší dávku warfarinu (10 mg denně), pokud léčbu zahajujeme v ambulantním režimu doporučuje se podávat 5 mg warfarinu z obavy možného prokoagulačního stavu. Následně pak léčbu upravujeme dle výsledku INR. Velmi důležité je správné rozmezí intenzity antikoagulační léčby tj. INR v rozmezí 2,0–3,0. Hylek⁽²¹⁾ uvádí, že optimální úroveň antikoagulace u nemocných s fibrilací síní je v rozmezí 2,0–2,5, kdy je nízké riziko tromboembolické příhody a současně nestoupá riziko nejobávanější komplikace – intrakraniálního krvácení (obrázek 4). Hodnota INR nižší než 2,0 je spojena s vyšším rizikem cévní mozkové příhody, hodnota vyšší než 3,0 naopak s rizikem krvácení, a to zejména u osob starších 75 let věku. Kromě absolutní hodnoty INR je nebezpečné i kolísání hodnot INR, kdy se může uplatňovat „rebound fenomen“ hyperkoagulace.

Dávkování kumarinových derivátů se řídí laboratorním monitorováním. Tradičně se užívá **tromboplastinový test (Quickův protrombinový test)**.

Jedná se o základní test zachycující mechanismus tvorby protrombinového komplexu, hodnoty se vyjadřují v INR (international normalized ratio). INR se stanovuje jako poměr koagulačního času vyšetřovaného vzorku v sekundách k tromboplastinovému času normální plazmy s použitím mezinárodní kalibrační konstanty. U zdravého jedince je pak normální hodnota INR 0,8–1,2. Před zahájením antikoagulační léčby je vždy indikováno vyšetření INR. Prodloužené INR je přítomno u jaterních onemocnění, koagulopatií, deficitu fibrinogenu. Naopak zkrácené INR je pozorováno u aktivace hemostatického systému, hyperkoagulačních stavů – trombóza, plicní embolie a v graviditě. Při zahájení léčby kumariny se doporučuje kontrola INR 2. až 3. den, dále zpočátku 2–3× týdně do stabilizace léčebné úrovně, tj. INR 2,0–2,5. V dalším období, pokud se nemění klinický stav nemocného, jsou kontroly možné za 6–8 týdnů. V poslední době se objevila možnost sledování INR pomocí přístroje CoaguCheck či jiných přístrojů, tzv. point of care (POC), které zpracovávají kapilární krev, výsledky poskytují okamžitě a jsou srovnatelné s laboratorním sledováním INR. Výsledky randomizované studie Early Self-Controlled Anticoagulation Study – ESCAT⁽²²⁾ prokázaly, že nemocní, kteří si léčbu řídili sami, měli častěji INR v terapeutickém rozmezí a současně i méně krvácivých komplikací než pacienti, kteří byli léčeni obvyklým způsobem. Je však třeba zdůraznit, že zatím nelze zcela zaměnit tento druh monitorace antikoagulační léčby za laboratorní sledování ve standardizované laboratoři.

Dočasné přerušení léčby warfarinem

Nemocní bez mechanické chlopně mohou v případě potřeby (stomatologický zákrok, operační výkon) přerušit perorální antikoagulační léčbu maximálně na 1 týden. Pokud je třeba přerušit antikoagulační léčbu na delší dobu, je třeba toto období překrýt nízkomolekulárním heparinem. Při krátkodobém vynechání kumarinu není nutno lék vysazovat postupně. Uvádí se, že při hodnotě INR 1,5 a nižším je antikoagulační efekt prakticky nulový. V dávkování warfarinu je pokračováno co nejdříve po zastavení krvácení spojeného s provedeným výkonem⁽²⁾.

Postup při předávkování antagonistů vitamínu K

Postup při předávkování antagonistů vitamínu K se řídí přítomností krvácivých příznaků a aktuální hodnotou INR. Terapeutické hodnoty INR při krvácení svědčí obvykle pro nepoznanou vředovou či nádorovou lézi. Na předávkování warfarinu je nutno myslet při krvácení z dásní, při hemoptýze, při hematurii a je třeba na tuto možnost pacienta upozornit.

Pokud nemocný nekrváčí a hodnota INR nepřesahuje 5,0, stačí snížit podávanou dávku warfarinu. V současné době se v tomto případě ustupuje od podávání vitamínu K, který pak v následujícím období brání optimálnímu nastavení antikoagulační léčby. V případě hodnoty INR 5,0–9,0 je třeba warfarin na 1–2 dny zcela přerušit a pokračovat pak redukovanou dávkou za kontroly INR. Přítomnost závažných krvácivých komplikací (nejobávanější jsou mozkové a retroperitoneální krvácení) představuje indikaci hospitalizace s nutností intravenózní léčby: podávání vitamínu K, čerstvé plazmy a koncentráty protrombinového komplexu. Přístup k nemocným s vysokými hodnotami INR a krvácivými komplikacemi je detailně uveden v práci Hirshe⁽⁷⁾ a v českém písemnictví v práci Kesslera⁽²³⁾.

Alternativy léčby warfarinem (tabulka 6)

Antiagregační léčba

a kombinace protidestičkových látek u fibrilace síní

Metaanalýza 5 randomizovaných studií s kyselinou acetylsalicylovou prokázala snížení výskytu cévních mozkových příhod o 19%⁽²⁴⁾. Zajímavé je, že v primárně preventivních studiích bylo dosaženo snížení cévních mozkových příhod o 33%, v sekundárně preventivních studiích tento efekt činil pouze 11%. U nemocných s nízkým rizikem (tj. nemocní mladší 60 let, bez dalších rizikových faktorů) je možno podat antiagregační léčbu či je ponechat zcela bez medikace. Kontroverzní

je však tato indikace u nemocných se středním rizikem (3–5% riziko CMP ročně u nemocných s fibrilací síní a jedním středně závažným rizikovým faktorem tromboembolie), kdy je možno podávat k. acetylsalicylovou v dávce 100–325 mg či alternativně warfarin (2–5, 24). S velkým zájmem byly očekávány výsledky studie ACTIVE W porovnávající kombinaci clopidogrelu v dávce 75 mg denně v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (75–100 mg denně) s léčbou warfarinem u nemocných s fibrilací síní. Studie však byla předčasně ukončena pro téměř dvojnásobné riziko cévní mozkové příhody ve větvi léčené kombinací clopidogrelu a aspirinu⁽²⁵⁾.

Přímé inhibitory trombinu a nová antikoagulační léčba⁽²⁶⁾

Perspektivními léky jsou přímé inhibitory trombinu. V minulosti byla pozornost věnována zejména ximelagatranu. Výhodou je možnost standardního dávkování (2 × 36 mg denně) bez nutnosti monitorace intenzity antikoagulační léčby. Ve studiích SPORTIF⁽²⁷⁾ byla ověřena jeho účinnost ve srovnání s warfarinem při nižším riziku krvácení. Lék byl stažen z klinické praxe pro závažné nežádoucí účinky, a to několikanásobné zvýšení jaterních testů.

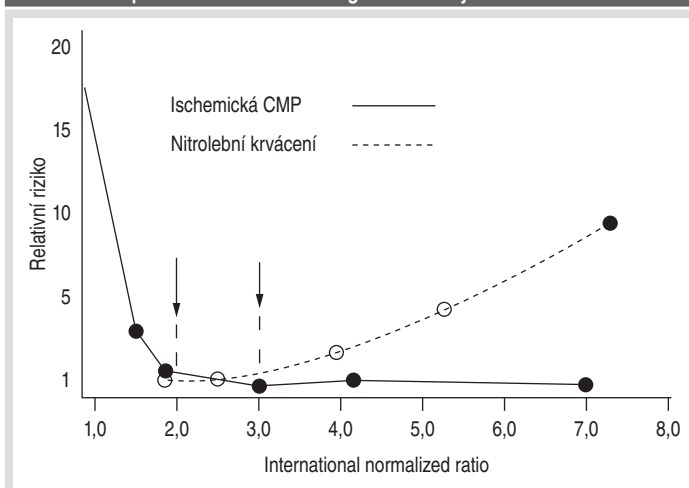
Nyní je ověřována účinnost a bezpečnost dabigatranu, přímého inhibitoru trombinu. Příznivá data jsou již k dispozici pro nemocné po ortopedických výkonech v prevenci tromboembolických komplikací. Na výsledky studie RE-LY u nemocných s fibrilací síní je třeba vyčkat do příštího roku. Stejná situace je i u dalšího perorálního léku – inhibitoru faktoru Xa – rivaroxabanu a apixabanu^(28, 29).

Ve studii AMADEUS⁽³⁰⁾ byl studován i idraparinu – inhibitor faktoru Xa – s možností subkutánního podání 1 × týdně, studie však byla předčasně ukončena pro vyšší výskyt klinicky závažných krvácivých komplikací u nemocných léčených idraparinem, zejména u starších osob a u nemocných s renální insuficiencí.

Kombinace antikoagulační léčby warfarinem a antiagregační léčby

Perkutánní koronární intervence zejména s použitím potahovaných stentů představují indikaci dlouhodobé kombinované léčby clopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou. U nemocných s indikací antikoagulační léčby warfarinem pro fibrilaci síní je pak podávána trojkombinace protisrážlivých látek. Jistě nepřekva-

Obrázek 4. Optimální úroveň antikoagulační léčby⁽²¹⁾



pí, že riziko krvácivých komplikací je u těchto nemocných 1,9krát větší. Pokud je nemocným přerušena antikoagulační léčba warfarinem, neúměrně vzrůstá riziko tromboembolické komplikace. Dle recentní práce Karjalainena⁽³¹⁾ je nejvhodnější podávat medikaci clopidogrelem co nejkratší dobu a především zvážit zavedení potahovaného stentu a použít spíše klasický metalický stent. Antikoagulační léčba u nemocných užívajících trojkombinaci musí být velmi pečlivě monitorována⁽³²⁾.

Závěr

Antikoagulační léčba warfarinem je jednoznačně indikována u nemocných s fibrilací síní s vysokým rizikem tromboembolické cévní mozkové příhody. Dávkování warfarinu je třeba vždy individuálně upravit podle věku, přidružených onemocnění, současně podávaných léků s optimální hodnotou INR 2,0–2,5. Warfarinová dieta neexistuje, vhodná je vyvážená racionální strava. Nemocné je nutné poučit o možných interakcích s léky, potravinami a přírodními preparáty s eventuální nutností častějších kontrol INR. Přes veškerá úskalí spojená s léčbou warfarinem neexistuje zatím žádná účinnější a spolehlivější alternativa perorální antikoagulační léčby.

Literatura

- Cabin HS, Clubb KS, Hall C, et al. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1112–1116.
- Čihák R, Heinc P. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa* 2004; 46(5): K 67–77.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–1457.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Europace* 2006; 8: 651–745.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
- Rockson SG, Albers GW. Comparing the Guidelines: Anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 929–935.
- Hirsh J, Futer V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1633–1652.
- Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959; 19: 97–107.
- Šumský J a kolektiv. Antikoagulační léčba. Praha: Grada Publishing a.s., 2005: 220 s.
- Malý J, Matýšková M, Penka M. Antikoagulační léčba. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. 1. vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2005: 8 s.
- Lefflerová K. Současná strategie antikoagulační léčby. *Postgraduální medicína* 2007; 9: 986–992.
- Schwarz UI, et al. Genetic determinants of response to warfarin therapy during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358(10): 999–1008.
- Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018–3026.
- Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Members Countries. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–2434.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348(9025): 423–428.

- Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676–683.
- Booth SL, Chantley JM, Sadowski JA, et al. Dietary vitamin K₁ and stability of oral anticoagulation: Proposal of a diet with constant vitamin K₁ content. *Thromb Haemostasis* 1997; 77(3): 504–509.
- Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutrition Reviews* 1999; 57: 288–296.
- Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675–683.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–1029.
- Kortke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 44–48.
- Kessler P. Antikoagulační léčba warfarinem v roce 2006. *Kardioforum* 2006; 4(1): 43–51.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
- The ACTIVE Steering Group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
- Turpie AG. New oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 155–165.
- Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–1698.
- Halperin JL. Ximelagatran: Oral Direct Thrombin Inhibition as Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1–9.
- Weitz JI. New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2004; 110(9): 19–26.
- The Amadeus Investigators. Comparison of idraparinu with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: A randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315–321.
- Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28(6): 726–732.
- Sinnaeve PR. The good, the bad, and the ugly: triple therapy after PCI in patients requiring chronic anticoagulation. *Eur Heart J* 2007; 28(6): 657–658.