



ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE WARFARINEM VE FN v r. 2020



Petr Dulíček

**IV. Interní hematologická klinika
FN a LF**

HRADEC KRÁLOVÉ

1940

Link a spol. přírodní substanci : coumarin –oxidoval ve vlhkém jetelu oxidized -produkce 3,3'-methylene-bis(4-hydroxycoumarin),
Dicoumarol

1941

Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) - patent pro dicoumarol

1945

Link – použil jako rodenticidum, od roku 1948

1954

Warfarin transitioned into clinical use ... and was approved for use in humans in 1954" trade name Coumadin,

Prezident USA- Dwight D. Eisenhower, po IM v r. **1955**

KUMARINY

skupina perorálních antikoagulancií (Warfarin)



zasahují do metabolismu vitamínu K



Zajímavý účinek- KF i inhibitory



K1 vitamin dependentní F: **II,VII,IX,X**

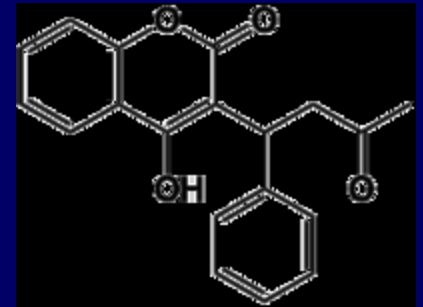
inhibitory: protein **C,S,Z**



funkci – nutná karboxylace zbytků kysel. glutamové
nutná k funkčnosti KF



vazba Ca^{++} a fosfolipidů



Ke karboxylaci nutná – CO_2 , O_2 , KH_2
(red. forma vitaminu K)

Kumariny – brání recyklaci KH_2 (epoxid reduktáza
vitamin K reduktáza)



VKOR (1974) VKORC1 (2004) – polymorfizmy

Farmakokinetika: Dobrá resorpce, předvídatelný
začátek a ↑ biolol. poločas

Odpověď individuální

nelze predikovat (kromě jedinců, kteří již Warfarin užívali)



za stejných podmínek

Prokazatelný v plazmě do 1h po požití a maximální hodnoty – 90 minut

- Biologický poločas v plazmě: 36 – 48 h
- V 97% vázán na albumin, biologicky účinná jen volná frakce
- Maximální antikoagulační (antitrombotický) efekt za 72 - 90 h

Biologické poločasy - *F VII (4h-6 h), F IX (20h-24h)*
- *F X (48h –56h), F II (72h-90)*

Délka trvání účinku: 96 – 120 h !

FARMAKOGENETIKA

klinicky významné polymorfizmy genů CYP2C9 a VKORC1

⇒ liší se dle etnika

⇒ *CYP2C9* metabolizuje kumariny na neaktivní metabolity

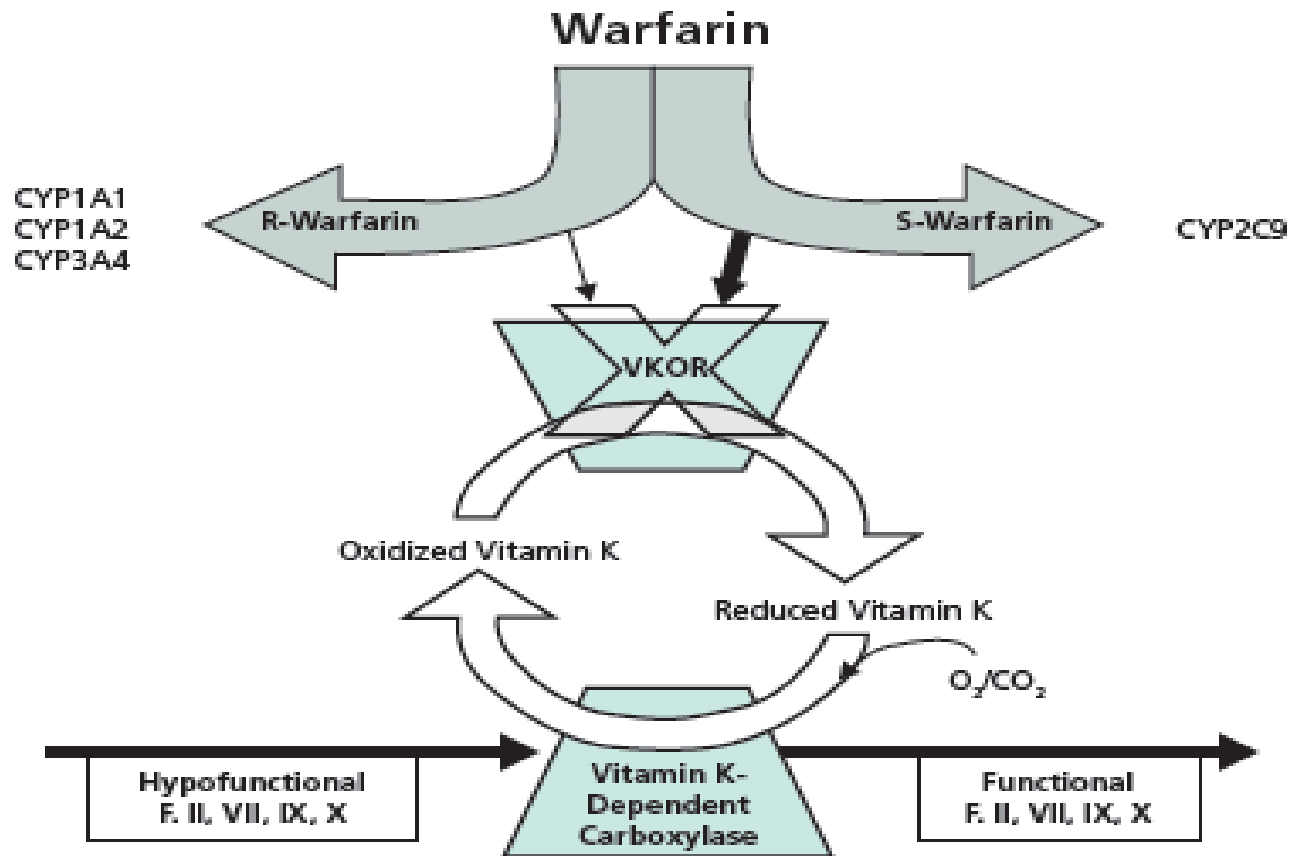
CYP2C9 1 je wild-type

CYP2C9 2 a *CYP2C9* 3 : pomalejší metabolismus warfarinu

VKORC1 kóduje reductázu vitamínu K

- několik polymorfizmů, které způsobují ↑ citlivost k warfarinu
- některé mutace v genu *VKORC1* však naopak mohou být příčinou rezistence na warfarin

FIGURE 2: WARFARIN METABOLISM



NETESTOVAT – není asociováno s ↓ morbidity a mortality (VTE, krvácení)
- vyrovnanější hodnoty v 1. měsíci od nasazení

Indikace Warfarinu dle SPC

- 1/ Léčba a prevence HŽT a plicní embolie
- 2/ Prevence tromboembolických komplikací u pacientů s FIS onemocněním srdečních chlopní nebo s náhradou srdečních chlopní

i následující indikace

Sekundární prevence IM a prevence tromboembolických komplikací po IM

Léčba a prevence CMP a TIA

Před nasazením: nutno znát a provést následující

!

Anamnéza : rodinná i osobní – krvácivé diatézy

: věk nemocného

: jaterní onemocnění

: abusus alkoholu

: současná medikace

: spolupráce s nemocným (edukace)

: vysvětlení nutnosti laborator.kontrol

: poučení o principu terapie – kartička

: nutno všude hlásit u lékaře

: poučení o nutnosti častějších kontrol

při změně medikace (vždy podívat na lék.interakci)

diety

Před nasazením: KO + PLt, INR, aPTT

Dávkování a způsob podání dle SPC

Dospělí:

Hospitalizovaným pacientům s normální hmotností a se spontánními hodnotami $INR < 1,2 \Rightarrow 10$ mg warfarinu během 3 po sobě jdoucích dnů

V dávkování se pokračuje podle uvedené tabulky na základě hodnot INR naměřených 4. den

U pacientů

Starších

Malého vzrůstu,

Se spontánním $INR \geq 1,2$

Komorbidity

Užívající léky ovlivňují účinnost antikoagulační léčby

Doporučujeme počáteční dávku 5 mg warfarinu ve 2 po sobě jdoucích dnech. V dávkování se pokračuje podle tabulky na základě hodnot INR naměřených 3. den

Den	INR	Dávka warfarinu v mg/den
1.	-	10 [5*]
2.	-	10 [5*]
3.	< 2,0	10,5 [5 *]
	2,0 až 2,4	5
	2,5 až 2,9	3
	3,0 až 3,4	2,5
	> 4,0	vynechat jeden den
4.-6.	< 1,4	10
	1,4 až 1,9	7,5
	2,0 až 2,4	5
	2,5 až 2,9	4,5
	3,0 až 3,9	3
	4,0 až 4,5	vynechat jeden den, poté 1,5
	> 4,5	vynechat dva dny, poté 1,5
7.-		Týdenní dávka warfarinu
	1,1 až 1,4	zvýšit o 20%
	1,5 až 1,9	zvýšit o 10%
	2,0 až 3,0	zachovat dávkování
	3,1 až 4,5	snížit dávku o 10%
	> 4,5	vynechat, až do INR < 4,5, poté pokračovat dávkou sníženou o 20%

Na IV. Interní klinice FN v HK

První 3 dny Warfarin 7,5 mg
4.den INR a dle INR dále

INR < 1,5	⇒ ↑ dávky
1,5-2	⇒ Pokračování v dávce 7,5 mg
2,0-2,5	⇒ 5 mg denně
2,5-3,0	⇒ 3 mg střídavě 4,5 mg
> 3,0	⇒ ↓ dávky (dle hodnoty INR)

Po úpravě dávky – další kontrola za 4.-6.dnů

Průměrná udržovací dávka: 5 mg ±2,5 mg (80% n.), po nastavení dávky kontroly za 5-6 týdnů

Příprava na operaci - elektivní

POSTUP – riziko trombózy/krvácení

1. Indikace léku – význam pro nemocného

2. Charakter výkonu – (délka, lokalizace, věk)



krvácení - prokrvenost
- aktivace fibrinolýzy
- komprese

trombóza – uvolnění TF
- stáza krve
- poranění

endotelu

3. Vysazení – délka přetrvávání účinku

4. Měřitelnost léku – monitorování

5. Podání antidota či substituce

Výkony, které lze dělat bez vysazení OAT

1. Extrakce zubu
2. Gastroskopie a koloskopie
3. Punkce kloubu
4. Operace katarakty
5. Kožní excize aj.
6. Individuálně u ostatních

Warfarin	Warfarin	LMWH
Mechanická náhrada chlopně	Fibrilace síní	
Mechanická náhrada mitrální chlopně Mechanická náhrada aortální chlopně CMP nebo TIA v posledních 6 měsících	CHADS ₂ skóre 5 nebo 6 CMP nebo TIA v posledních 3 měsících Postrevmatická srdeční vada	Terap.d.
2-cípá náhrada aortální chlopně a 1 nebo více rizikových faktorů FIS, anamnéza CMP či TIA, AH, DM, městnané srdeční selhávání, věk >75 l.	CHADS ₂ skóre 3 nebo 4	1/2 terap.
2-cípá náhrada aortální chlopně bez FIS a rizikových faktorů	CHADS ₂ skóre 0 až 2 bez CMP a TIA v anamnéze	Profyla ktická

Warfarin Interruption and Bridging

Patient bleeding risk factors? <ul style="list-style-type: none"> • major bleeding or ICH < 3 months ago • platelet abnormality (including aspirin use) • INR above range • Hx of bleeding during previous bridging 	Procedure Bleed Risk (see page 39 for bleed risk of common procedures)	Low thromboembolic risk AF: CHA ₂ DS ₂ -VASc ≤4 and no prior stroke/se VTE: VTE >12 months and no other risk factors MHV: Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation and no other stroke risk factors	Moderate thromboembolic risk AF: CHA ₂ DS ₂ -VASc 5-6 or prior stroke/se > 3 months ago VTE: VTE within past 3-12 months, non-severe thrombophilia ³ , recurrent VTE, active CA (within 6 months) MHV: Bileaflet aortic valve prosthesis and one or more risk factors ⁴	High thromboembolic risk⁶ AF: CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 7 or prior stroke/se < 3 months ago VTE: VTE < 3 months, severe thrombophilia ⁵ MHV: any mitral valve prosthesis, caged-ball or tilting disc aortic valve prosthesis, recent (within 6 months) stroke or TIA
No	Not clinically important or Low	Do not interrupt	Do not interrupt	Do not interrupt
	Inter./ high	-Interrupt -Do not bridge	-Interrupt -Do not bridge (unless prior TE event)	-Interrupt -Bridge
	Uncertain	-Likely interrupt ¹ -Do not bridge	-Likely interrupt ¹ -Do not bridge (unless prior TE event)	-Likely interrupt ¹ -Bridge
Yes	Not clinically important or Low	-Likely interrupt ¹ -Do not bridge	-Likely interrupt ¹ -Do not bridge	-Likely interrupt ¹ -Likely bridge ² (unless major bleed or ICH < 3 months ago)
	Inter./high	-Interrupt -Do not bridge	-Interrupt -Do not bridge	-Interrupt -Likely bridge ² (unless major bleed or ICH < 3 months ago)
	Uncertain	-Interrupt -Do not bridge	-Interrupt -Do not bridge	-Interrupt -Likely bridge ² (unless major bleed or ICH < 3 months ago)

Adapted from: Doherty et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.024 and Douketis et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. Chest. 2012;141(2_suppl):e326S-e350S. doi:10.1378/chest.11-2298

ICH – Intracranial hemorrhage; AF – Atrial Fibrillation; VTE – Venous Thromboembolism; MHV – Mechanical Heart Valve; TE – Thromboembolism

Footnotes: ¹ Use clinical judgment, insufficient data, consult proceduralists; ² Address any reversible patient risk factors such as high INR or aspirin use and consider bleed history before bridging; ³ heterozygous factor V Leiden or prothrombin gene mutation; ⁴ atrial fibrillation, prior stroke or TIA, HTN, Diabetes, CHF, or age>75; ⁵ eg. deficiency of protein C, protein S, or antithrombin; antiphospholipid antibodies; multiple abnormalities; ⁶ If TE within past 3 months, consider delaying procedure if possible.

Decisions about interruption and bridging should only be made after assessment of individual patient- and procedure-related factors and discussions with the patient, management team, and proceduralist.

Riziko

Vysoké	> 10%
Střední	1% - 10%
Nízké	< 1%

Dávka LMWH

Terapeutická
½ Terapeutické
Profylaktická

Riziko

Vysoké

- VTE (< 3 m.).
- **Závažná trombofilie:** *def PC, PS, AT, APS kombinované def.*

Střední

- VTE (3-12 m.)
- **nezávažné trombofilie**
F V Leiden, F II20210A v heterozygotní f.

Nízké

- **Rekurentní VTE**
- **Aktivní tu léčený (≤ 6 m.)**
- **VTE > 12 m bez RF**
- **paliativní terapie**

Převod na LMWH: 5-7 dnů před plánovaným zákrokem

INR

- a, v terapeutickém rozmezí (2-3) vysadit W. a 2. den LMWH v dávce dle míry rizika rekurence**
- b, > 3: lze převod odložit**
 - : Kanavit: 1-2 mg a 2. den INR**
- c, < 2: LMWH týž den**

- 2. Večer před operací: poslední dávka LMWH \geq 12 h**
 - ↑ riziko - krvácení – poslední dávka profylaktická**
 - vysazení LMWH 24 h před**

Elektivní chirurgie (SPC)

Preoperační, perioperační a pooperační antikoagulační léčbu je možné provádět dle následujícího rozpisu

INR se stanovuje týden před plánovaným chirurgickým zákrokem.

Warfarin se vysazuje 1 až 5 dnů před

Délka přerušení léčby warfarinem závisí na hodnotě INR. Warfarin se vysazuje

5 dnů před chirurgickým zákrokem, je-li INR > 4,0;

3 dny před chirurgickým zákrokem, je-li INR = 3,0 až 4,0;

2 dny před chirurgickým zákrokem, je-li INR = 2,0 až 3,0.

INR se stanovuje večer před chirurgickým zákrokem a podává se 0,5 až 1 mg vitamínu K perorálně nebo i.v. je-li hodnota INR > 1,8

V den operace je třeba zvážit nutnost podání infuze UFH nebo profylakticky LMWH

Následujících 5 až 7 dnů po chirurgickém zákroku se pokračuje v subkutánní aplikaci LMWH souběžně se znovu zavedením léčby warfarinem.

Příprava na operaci - urgentní

Před doporučením je nutno znát

1. Indikaci OAT

Riziko VTE či embolizace (VTE, chlopeň aj.)

2. Typ zákroku - závažnost, lokalizace

Riziko - krvácení (lokální komprese)
- VTE

3. Aktuální hodnotu INR (pokud lze čekat, kartačka, POCT)

4. Dávku kumarinu (Warfarinu)

(jak rychle nemocný metabolizuje → přetrvávání účinku)

Co máme k dispozici ?

1. Vynechání či ukončení kumarinu
2. K1 vitamin (Kanavit)
3. Plazmu
4. Koncentrát - F II, FVII, FIX, FX (OCPLEX)
5. NovoSeven (?)

Kanavit - per os: účinek ≥ 10 h

- i.v.: v krátké infúzi – 3-4, max. za 16 h

dávka: dle nutnosti další VKA: 3mg ... 5 mg
(vyšší dávky - rezistenci k další OAT)

Plazma - 10 - 15 ml/kg (dle INR a typu zákroku)

INR

```
graph TD; INR[INR] --- Mild[Mírné]; INR --- Moderate[Střední/závažné]; INR --- Severe[Život ohrožující];
```

Mírné

Snížit či přechodně
vynechat terapii

Střední/závažné

1. Vynechání či ukončení kumarinu
2. Kanavit 3 mg
3. PCC 25-50 IU/kg

Život ohrožující

1. Kanavit 5 mg i.v.
2. PCC: 30 - 50 IU/kg

ZÁVĚR

Warfarin je v medicíně používán 65 let (ale neodchází do důchodu)

Vzhledem k rozsáhlým zkušenostem, ceně a množství indikací jistě bude nadále v naší klinické praxi

Většině komplikací v reálné klinické praxi vychází z chyb v indikaci, dávkování a monitorování než z vlastností léku

Nový qLabs Q3



přístroj 3. generace

PT-INR

aPTT

PT/aPTT Combo

QUICKSEAL INTERNATIONAL, s.r.o.

qLabs® Q3 – přístroj 3.generace



Přenosný přístroj pro rychlé provádění testů **PT (INR)**
moderní design
ještě jednodušší a rychlejší provedení testu
s dotykovou barevnou obrazovkou
s možností dokoupení dokovací stanice s tiskárnou

Spolehlivé laboratorní výsledky
už za 60 vteřin pro test PT (INR)
4-7 minut na aPTT

Stačí 10 μ L plné krve, žilní nebo citrátové plné krve
Interní kontrola kvality zabudována v **každém testovacím proužku**
Vestavěná čtečka QR kódů

Děkuji za pozornost