Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem

Doporučení pro klinickou praxi

Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

J.Gumulec, P.Kessler*, M.Penka**, D.Klodová, S.Králová, M.Brejcha, M.Wróbel, E.Šumná, J.Blatný**, K.Klaricová, P.Riedlová, Z.Lasota

Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J.G.Mendela Nový Jičín, *Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice v Pelhřimově, **Centrum pro trombózu a hemostázu při Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno

Odborná recenze: Doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

vydáno 28:11:2005

dostupné na www.thrombosis.cz

k dispozici také jako přehledná příručka vydaná s podporou firmy Orion – yhtymä Oyj

Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem

J.Gumulec, P.Kessler, M.Penka**, D.Klodová, S.Králová, M.Brejcha, M.Wróbel, E.Šumná, J.Blatný**, K.Klaricová, P.Riedlová, Z.Lasota*
*Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J.G.Mendela Nový Jičín, *Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice v Pelhřimově, **Centrum pro trombózu a hemostázu při Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno*

Souhrn

Krvácení je pravděpodobně nejvýznamnější komplikací antikoagulační léčby antagonisty vitaminu K, dnes u nás především warfarinu. Mezi hlavní rizikové faktory hemoragických komplikací warfarinizace patří intenzita a nestabilita antikoagulační léčby, individuální vlastnosti pacienta, interakce warfarinu s jinými léky a délka antikoagulační terapie.
Vážné krvácení u pacientů na warfarinu je nejúčinněji zajištěno rychlým a kompletním zrušením antikoagulačního efektu léku pomocí koncentrátu protrombinového komplexu a pomalé i.v. infuze vitaminu K_1 nezávisle na důvodu pro antikoagulaci. Tento přístup může zajistit minimalizaci následků krvácení. Méně vážné krvácení a/nebo asymptomatické vystupňování mezinárodního normalizovaného poměru může být účinně léčeno vynecháním nebo snížením dávky warfarinu a/nebo perorálním podáním vitaminu K_1 (i.v. podáním jen ve vybraných rizikových případech), které sice vede jen k částečné úpravě koagulopatie, nicméně takové, kterou vyžaduje stupeň rizika rekurence trombotické příhody.
Text si klade za cíl přispět ke standardizaci péče o pacienty s předávkováním warfarinu a nebo s hemoragickými komplikacemi léčby warfarinem. Doporučení je rozděleno do tří částí. V první části je problematika zpracována podrobně s cílem poskytnou maximum významných informací. Druhou část textu tvoří přehledný souhrn doporučení pro praxi. Plný text doporučení je k dispozici na www.thrombosis.cz. Třetí částí doporučení je příruční leporelo, které má sloužit pro bezprostřední, velmi rychlou orientaci v klinické praxi.

Krvácení je pravděpodobně nejvýznamnější komplikací antikoagulační léčby antagonisty vitaminu K, dnes u nás především warfarinu. Mezi hlavní rizikové faktory hemoragických komplikací warfarinizace patří intenzita a nestabilita antikoagulační léčby, individuální vlastnosti pacienta, interakce warfarinu s jinými léky a délka antikoagulační terapie. Při rozhodování o zahájení a ukončení antikoagulační terapie je nezbytné vedle rizika trombózy velmi pečlivě zvažovat přítomné rizikové faktory hemoragických komplikací.

Závažnost krvácení

Pro řešení hemoragických komplikací léčby antagonisty vitaminu K (AVK) je mimo jiné nezbytné zhodnotit tíži krvácení./1-3/

Mezi <u>těžké krvácivé komplikace</u> antikoagulační léčby patří:

- krvácení vedoucí ke smrti
- nitrolební krvácení
- retroperitoneální krvácení
- nitrooční krvácení
- nitrosvalové krvácení a kompartmentový syndrom
- krvácení stavitelné pouze invazivním výkonem
- aktivní krvácení z jakéhokoli zdroje + hypotenze *(systolický krevní tlak pod 90 mm Hg)*, oligurie nebo pokles koncentrace hemoglobinu větší než 20 g/l
- krvácení vynucující hospitalizaci
- krvácení vyžadující podání krevních převodů

Z této skupiny je vhodné vyčlenit podskupinu <u>život ohrožujícího krvácení</u> (ŽOK). To lze definovat dosažením určité velikosti krevní ztráty, přítomností klinických a laboratorních známek tkáňové hypoperfuze a selháním tzv. standardních postupů stavění krvácení (kontrola zdroje, substituce plazmou, koncentrátem trombocytů nebo fibrinogenem)./4/ Za život ohrožující krvácení může být u dospělého pacienta považována např. jedna z uvedených situací:

- ztráta celého objemu krve v průběhu 24 hodin (ekvivalent cca 10 transfuzních jednotek erytrocytů)
- ztráta 50% objemu krve během 3 hodin
- pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/minutu
- pokračující krevní ztráta větší než 1,5 ml/kg/minutu po dobu delší než 20 minut
- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí, např. krvácení do centrálního nervového systému (CNS)

Za <u>neztišitelné život ohrožující krvácení</u> lze označit krvácení neřešitelné standardními postupy.
<u>Mírnější hemoragické projevy</u> pochopitelně nejsou zanedbatelné, přinejmenším vedou ke snížení kvality života pacienta. Jejich výskyt by neměl být příčinou ukvapeného přerušování terapie nebo překotného snižování dávky warfarinu.
Pro posouzení závažnosti krvácení a poruchy koagulace je rozhodující <u>klinický stav</u> spolu s <u>výsledky laboratorních vyšetření.</u> Soubor testů provedených v této situaci musí obsahovat krevní obraz, protrombinový test (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT) a fibrinogen. Při podezření na současnou poruchu primární hemostázy je třeba vyšetřit dobu krvácení (metody – Duke, Soulier nebo Ivy) nebo lépe vyšetření plné krve na přístroji PFA-100™ (firma Dade Behring) nebo vyšetření agregace trombocytů. Indikaci těchto testů je dobré konsultovat s hematologem a při hodnocení

výsledků je třeba vzít k úvahu jejich ovlivnění již započatou léčbou. Existence normálních laboratorních hodnot krevního srážení nevylučuje závažnou klinickou poruchu hemostázy.

Intenzita antikoagulační terapie

Zcela jednoznačně bylo prokázáno, že spolu s intenzitou antikoagulační léčby roste riziko hemoragických komplikací warfarinizace. Výskyt vážného krvácení je u pacientů s PT mezi 2,0-3,0 INR více než dvakrát menší, než ve skupině s PT nad 3,0 INR./5-8/ Především výskyt nitrolebního krvácení dramaticky roste při PT mezi 4,0-5,0 INR. Vzestup PT o 1,0 INR představuje u tohoto typu krvácení dvojnásobný nárůst rizika./9-11/
Warfarin vede podle analýzy pěti randomizovaných studií u pacientů s fibrilací síní (FS) k výraznému snížení rizika iktu (1,4% ve skupině warfarinizovaných s cílovým PT 2,0-3,0 INR resp. 4,5% ve skupinách, kterým bylo podáváno placebo, tj. redukce rizika o 68%) bez nárůstu výskytu vážného krvácení (1,3% u osob warfarinem vs 1,0% ve skupinách s placebem)./12/
Zvýšení intenzity antikoagulační léčby z PT 2,0-3,0 INR na PT 3,1-4,0 INR nevedlo v souboru 114 pacientů s antifosfolipidovým syndromem (APS) a anamnézou hluboké žilní trombózy (HŽT) ke snížení rekurence HŽT (3,4% u osob s PT 2,0-3,0 INR vs 10,7% ve skupině s PT 3,1-4,0 INR). Výskyt vážného krvácení byl v obou skupinách srovnatelný (3,0% u osob s PT 2,0-3,0 INR vs 2,7% ve skupině s PT 3,1-4,0 INR). PT mezi 2,0-3,0 INR je tedy optimální intenzita antikoagulace u osob s APS a s HŽT./13/
Ve snaze snížit výskyt vážných hemoragických komplikací byly prováděny studie se sníženou intenzitou antikoagulace. Velmi nízce dávkovaný warfarin (1 mg denně) vedl ve skupině 82 onkologických pacientů s centrálním žilním katetrem (CŽK) zavedeným do podklíčkové žíly k významnému snížení výskytu trombóz v oblasti CŽK (9,5% ve skupině s warfarinem vs 37.5% ve skupině bez léčby, p<0,001) bez zvýšení výskytu vážného krvácení./14/ Ve skupině 152 žen s metastatickým karcinomem prsu vedl velmi nízce dávkovaný warfarin (6 týdnů v dávce 1 mg denně, dále s cílovým PT 1,3-1,9 INR po dobu chemoterapie) ke snížení výskytu trombóz ve srovnání se skupinou 159 žen, kterým bylo místo warfarinu podáváno placebo (0,7% vs 4,4%, p=0,031). Významné krvácení se vyskytlo u 2 žen v placebové a 1 ženy ve warfarinové skupině. Velmi nízce dávkovaný warfarin je účinná a bezpečná možnost tromboprotekce u žen léčených chemoterapií pro pokročilý karcinom prsu./15/ V obou citovaných studiích byl warfarin podáván jako profylaxe trombózy, nešlo o léčbu. V léčbě žilního tromboembolismu u onkologických pacientů je podle studie CLOT velmi pravděpodobně účinnější a bezpečnější nízkomolekulární heparin./16/
Konvenční dávkování warfarinu (2,0-3,0 INR) je v dlouhodobé prevenci rekurence žilního tromboembolismu podstatně účinnější než velmi nízce dávkovaný warfarin (1,5-1,9 INR), přičemž snížení intenzity léčby nevede ke snížení výskytu klinicky významného krvácení. Tato skutečnost byla prokázána v souboru 738 pacientů s anamnézou idiopatické HŽT léčené tři nebo více měsíců obvyklým dávkováním s cílovým PT 2,0-3,0 INR. Při pokračování byl soubor rozdělen na skupinu léčenou dále stejně intenzivně (369 osob) a na skupinu s intenzitou antikoagulace sníženou na hodnoty 1,5-1,9 INR (369 osob). Sledování trvalo průměrně 2,4 let. Recidiva HŽT se objevila u 0,7% osob léčených standardně resp. u 1,9% osob léčených velmi nízce dávkovaným warfarinem (p=0,001) a významné krvácení u 0,9% resp. 1,1% pacientů./17/
Velmi nízce dávkovaný warfarin (1,5-2,0 INR) je v dlouhodobé prevenci rekurence žilního tromboembolismu podstatně účinnější než placebo a to bez nárůstu rizika krvácení. Srovnání bylo provedeno ve skupině 508 pacientů s idiopatickou HŽT, kteří byli iniciálně léčeni standardní dávkou warfarinu s cílovým PT mezi 2,0-3,0 INR. Poté 255 pacientů dostávalo warfarin ve snížené dávce s cílovým PT 1,5-2,0 INR a 253 osob placebo. Sledování trvalo až 4,3 let (průměrně 2,1 roku). Recidiva HŽT se objevila u 2,6% osob léčených velmi nízce dávkovaným warfarinem resp. u 7,2% osob užívajících placebo (p<0,001) a významné krvácení u 0,9% resp. 0,4% pacientů (p=0,25)./18/

Stabilita antikoagulační léčby

Vystupňované kolísání intenzity antikoagulační léčby, manifestované významným kolísáním hodnoty INR, vede k podstatnému zvýšení rizika hemoragických komplikací antikoagulace nezávisle na průměrné hodnotě INR./19-21/ Je to nejspíše dáno skutečností, že pacient je velmi často (dlouhou dobu) v situaci se značně zvýšenou hodnotou INR. V této souvislosti byla studována řada cest, jak dosáhnout co možná největší stability antikoagulace, kdy pacient je většinu času v terapeutickém rozmezí.
Celou řadou prací bylo prokázáno, že péče tzv. antikoagulačních klinik nebo ambulancí je lepší než běžná péče./22-25/ Některé práce toto ale nepotvrzují./26, 27/
Další možností je různé využití metod point-of-care testování (POCT) s využitím příručních přístrojů jako je např. Coagu Chek S (firma Roche).
Jednou z možností je, že poučený pacient si sám ve svém vlastním prostředí měří PT z kapilární krve a výsledek konsultuje se svým lékařem (self-testing). Tento přístup může být lepší než běžná péče /28/ a srovnatelný s péčí v antikoagulační ambulanci /29, 30/.
Druhou možností, použitelnou jen u velmi dobře spolupracujících a spolehlivých pacientů, je self-management, kdy si pacient sám měří PT i upravuje dávku warfarinu. Podle několika prací může být tento přístup lepší než obvyklá péče /31-33/ a dokonce lepší než péče antikoagulační kliniky /34-36/.

Individuální vlastnosti pacienta

Riziko krvácení je zcela jednoznačně ovlivňováno širokým spektrem individuálních vlastností pacienta. Mezi nejvýznamnější patří věk nad 65 let. Vážné krvácení se objevuje u pacientů starších 75 let v 5,1% za rok, zatímco u mladších osob jen v 1%./37/
Mnohé práce upozorňují na rostoucí riziko hemoragických komplikací u osob s anamnézou předchozích hemoragických komplikací antikoagulace, jiné to negují nebo nepotvrzují. Například anamnestický údaj o peptickém vředu bez hemoragických komplikací nemusí ve srovnání s anamnézou krvácejícího vředu znamenat zvýšené riziko krvácení./20, 38, 39/
Významná komorbidita je další rizikový faktor hemoragických komplikací antikoagulace warfarinem. Mezi sledovaná onemocnění v tomto smyslu patří neléčená hypertenze, cerebrovaskulární onemocnění, ischemický iktus, těžké

onemocnění srdce, insuficience ledvin, těžké jaterní onemocnění a alkoholismus, nádorové onemocnění, stavy spojené s poruchou hemostázy (trombocytopenie pod $50x10^9$/l, trombocytopatie, koagulopatie, těžká vaskulární porucha). Významné jsou z tohoto pohledu i skryté patologické léze, které se manifestují krvácením až v průběhu antikoagulační léčby (nádory, ulcerace, střevní záněty…)./40/

V poslední době se množí informace o genetických změnách manifestujících se zvýšenou citlivostí jejich nosiče na warfarin. Zatím byly identifikovány dva stěžejní geny, jejichž polymorfismus hraje zásadní roli v individuální senzitivitě vůči warfarinu. První z nich (CYP450 2C9) ovlivňuje biotransformaci warfarinu /41-45/, druhý (VKORC1) determinuje cílový enzym metabolického cyklu vitaminu K_1, který je blokován warfarinem /46, 47/. Naštěstí vzácná mutace genu propeptidu faktoru IX způsobuje v situaci nedostatku vitaminu K_1 (léčby warfarinem) poruchu karboxylace faktoru IX s jeho poklesem až na hodnoty kolem 1-3%, což je manifestováno krvácením u pacientů s PT v terapeutickém rozmezí./48/

Stratifikace rizika krvácení u ambulantních pacientů léčených warfarinem

S cílem stanovit individuální riziko vzniku hemoragických komplikací antikoagulační léčby na základě známých anamnestických dat bylo vypracováno několik stratifikačních indexů. Jedním z nich je model navržený skupinou kolem Beythové./28, 49/

Riziko hemoragických komplikací léčby warfarinem je dáno přítomností hlavních rizikových faktorů:

- věk nad 65 let
- anamnéza krvácení z gastrointestinálního traktu
- anamnéza iktu

a přídatných rizik *(přidružených onemocnění)*:

- nedávný infarkt myokardu
- renální insuficience *(kreatinin nad 133 μmo/l)*
- těžká anemie *(hematokrit pod 0,30)*
- diabetes mellitus

Zařazení do skupin nízkého, středního nebo vysokého rizika se řídí počtem přítomných rizikových faktorů.

Rizikové faktory	Riziko krvácení	Incidence vážného krvácení za 48 měsíců
3-4	vysoké	53%
1-2	střední	12%
žádný	nízké	3%

Autoři tohoto modelu stratifikace rizika krvácení uvádějí, že index umožňuje spolehlivější stanovení rizika krvácení než náhodný odhad lékařů, a že řadě krvácivých komplikací u pacientů s vysokým rizikem lze předejít soustředěnou péčí, víme-li že pacient je vysoce rizikový. Jedním z preventivních opatření je velmi uvážlivé podávání nesteroidních antirevmatik vysoce rizikovým pacientům léčeným warfarinem za současné protekce žaludeční sliznice blokátory protonové pumpy.

Užívání léků interferujících s hemostázou

Významným faktorem podílejícím se na nestabilitě antikoagulační léčby jsou lékové interakce. Jejich počet i závažnost je naštěstí možné významně snížit při respektování těchto pravidel./92, 93/

1. polymorbidního pacienta užívajícího větší množství různých léků nebo s nutností častých změn medikace je třeba považovat za rizikového z hlediska lékových interakcí, což je nutno zohlednit i při zvažování indikace, plánování délky a intenzity antikoagulační léčby
2. u pacientů užívajících AVK je vhodné pokud možno se vyhnout podávání léků se známou, často se vyskytující a klinicky významnou lékovou interakcí
3. při nevyhnutelném nasazení léku, který významně inhibuje biodegradaci antikoagulancia (amiodaron, co-trimoxazol, metronidazol, ornidazol, imidazolová antimykotika) je nutno od počátku snížit dávkování antikoagulancia na cca 70% a kontrolovat INR 2-3x týdně
4. po nasazení i vysazení kteréhokoli enzymatického induktoru (barbituráty, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, benzodiazepiny) je nutno kontrolovat INR po dobu několika týdnů aspoň 1x týdně
5. při nasazení, vysazení nebo změně dávkování ostatních léků se známou interakcí s antikoagulancia je nutné kontrolovat INR 1x týdně
6. při jakékoli jiné změně medikace je nutné rovněž předpokládat možnou lékovou interakci a kontrolovat INR v kratších časových intervalech než obvykle
7. pacienta užívajícího warfarin je nutné poučit o interakcích AVK s léky i s vitaminem K_1 v potravě a zainteresovat ho na dobré kontrole antikoagulační léčby

Délka antikoagulační terapie

Čtyři studie popisují vyšší výskyt krvácení na počátku antikoagulační léčby./20, 38, 50-55/ Podle jedné z nich je výskyt vážného krvácení během prvního měsíce léčby kolem 3,0%, během dvanáctého měsíce léčby (tj. poslední měsíc prvního roku terapie) 0,8% a později jen 0,3%./50/ Mnohé studie tuto skutečnost potvrzují /38, 53-55/, jiné ne /56, 57/. Příčinou je celá řada výše diskutovaných faktorů.

Z tohoto pohledu je zvláštní pozornost potřeba věnovat pacientům s indikací krátkodobé antikoagulační léčby warfarinem, kde může být relativní zvýšení četnosti hemoragických komplikací. Patří sem:/92/

- provokovaná žilní trombóza nebo plicní embolie
- akutní tepenný uzávěr
- kardioverze u fibrilace síní trvající déle než 2 dny
- rekonstrukční výkony na hlubokých žilách
- profylaxe žilní trombózy po ortopedických operacích
- chlopenní bioprotéza
- akutní infarkt myokardu s dalšími rizikovými faktory
- centrální žilní katetr u onkologických pacientů
- chemoterapie metastatického karcinomu prsu

U pacientů s indikací dlouhodobé antikoagulace warfarinem může četnost hemoragických komplikací narůstat díky faktu, že se v průběhu času dostávají do nejrůznějších klinických situací, které ovlivňují stabilitu léčby. Mezi dlouhodobé indikace léčby patří:/92/

- umělé chlopně
- idiopatická žilní tromboembolická nemoc
- homozygotní nebo smíšená heterozygotní trombofilie s anamnézou tromboembolické příhody

- systémová embolizace při známé přetrvávající příčině
- mitrální vada s levou síní dilatovanou na 55 mg a více
- fibrilace síní při mitrální vadě
- nerevmatická fibrilace síní s rizikovými faktory
- primární plicní hypertenze
- paraneoplatická žilní tromboembolická nemoc *(zde v poslední době narůstá význam nízkomolekulárního heparinu)*

Příčiny předávkování nebo nestability antikoagulace warfarinem

Ke kolísání INR může vést:
- chyba v preanalytické fázi vyšetřování *(odběr a transport vzorku do laboratoře)*
- laboratorní chyba
- změny v příjmu vitaminu K_1
- změny ve vstřebávání vitaminu K_1 nebo warfarinu
- změny v metabolismu warfarinu
- změny syntézy / metabolismu vitamin K_1 závislých faktorů
- lékové interakce
- noncompliance pacienta

V praxi jsou nejčastějšími příčinami náhlého, klinicky významného předávkování warfarinu horečka, průjem, alkoholový exces a změna medikace. Při řešení situace s vysokým antikoagulační efektem warfarinu je nutné zhodnotit, který z výše uvedených faktorů se na této skutečnosti podílí.

Možnosti řešení předávkování nebo nestability antikoagulace warfarinem

Řešení klinické situace s vysokým antikoagulační efektem warfarinu závisí na:
- přítomnosti krvácení *(rozhoduje tíže, typ a lokalizace)* nebo stupni rizika krvácení *(nízké, střední nebo vysoké podle Beythové a spol.)*
- aktuální hodnotě INR
- aktuální klinické situaci
- individuálních vlastnostech pacienta

Možnosti řešení jsou následující: /58/
- častější laboratorní monitorování beze změny dávky warfarinu
- úpravou dávky warfarinu o 5-20% na podkladě vypočtené týdenní kumulativní dávky
- aktivním snižováním INR cestou podání vitaminu K_1, infuzí koncentrátu protrombinového komplexu, infuzí plazmy nebo podáním rekombinantního aktivovaného faktoru VII

Možnosti úpravy vysokého INR /59/	
Typ úpravy zvýšeného INR	**Léčebná metoda**
Velmi rychlá a kompletní úprava za 10-15 minut	koncentrát protrombinového komplexu plus i.v. infuze vitaminu K_1
Rychlá, ale neúplná úprava	plazma
Poměrně rychlá úprava dosažená za 4-6 hodin	pomalá i.v. infuze vitaminu K_1
Pomalá úprava za 24 hodin	perorální aplikace vitaminu K_1
Velmi pomalá (řádově dny)	vynechání dávky warfarinu (bez vitaminu K_1)

Častější laboratorní monitorování beze změny dávky warfarinu

Častější laboratorní monitorování PT beze změny udržovací dávky warfarinu je možné v následujících případech:/60/
- pacient nekrvácí a riziko krvácení není vysoké
- zvýšení INR mírné *(maximálně do 10% horní hranice doporučeného terapeutického rozmezí)*
- návrat INR do terapeutického rozmezí beze změny dávky warfarinu je pravděpodobný

Úprava dávky warfarinu

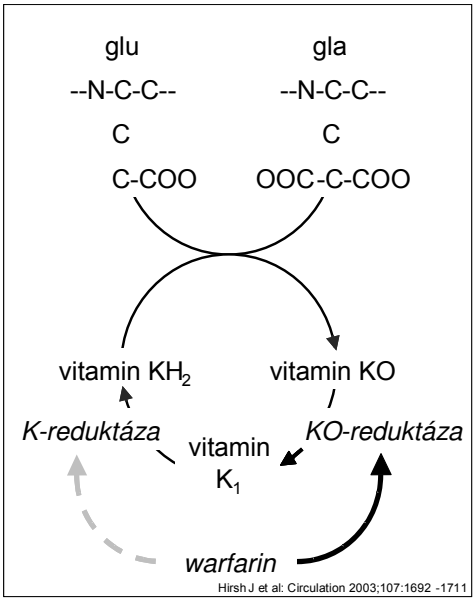
Je-li při rozkolísání INR je třeba změnit dávku warfarinu, je výhodné nejprve vypočítat kumulativní týdenní dávku, tu snížit o 5-20% a teprve poté vypočítat průměrnou denní dávku antikoagulancia. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu warfarinu je možné ob den podávat různě velkou dávku, rozdíl by však neměl být větší, než-li je polovina 1 tablety. Při dělení tablet je třeba dbát na to, aby půlení bylo co nejpřesnější. Takto lze v případě předávkování warfarinu intenzitu antikoagulace snižovat a v případě poddávkování zvyšovat plynule. Ukvapené, časté a nepřiměřeně velké zásahy do dávkování warfarinu mohou destabilizaci léčby ještě zvýraznit.
Je-li PT mezi 4,0-10,0 INR a pacient nekrvácí, je možné podávání warfarinu na 1 nebo více dní přerušit a antikoagulaci častěji laboratorně monitorovat. Paralelně je třeba zhodnotit příčinu vystupňování antikoagulace a následně stanovit strategii další péče. K léčbě sníženou dávkou warfarinu se vracíme zpravidla poté, co INR klesne do terapeutického rozmezí./61/ Obvykle dojde k poklesu PT 24-48 hodin po vysazení warfarinu. V některých situacích dochází k opožděnému návratu vystupňovaného INR do léčebného rozmezí./62/ K tomuto fenoménu dochází:
- u pacientů s nízkou udržovací dávkou warfarinu *(např. u nosičů polymorfismu CYP450 2C9…)*
- u starších osob
- u pacientů s extremně vystupňovanou hodnotou INR
- u pacientů s dekompenzovanou městnavou srdeční slabostí
- u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním
- při interakci s inhibitorem CYP450 2C9

Aktivní snižování INR

Vitamin K_1

KANAVIT inj sol nebo gtt je vitamin K_1 (phytomenadion) v tucích rozpustný vitamin.
V organismu je vitamin K_1 rychle redukován vitamin K-reduktázou (chinonreduktázou) na vitamin KH_2 (hydrochinon), který je nutný pro hladký průběh γ-karboxylace glutamových zbytků K vitamin dependentních koagulačních faktorů VII, IX, X a II, resp. proteinů C a S. Karboxylace je nezbytná pro jejich prokoagulační aktivitu. Vitamin KH_2 je při tom oxidován na vitamin K epoxid (vitamin KO) a ten je vitamin K-epoxid reduktázou zpátky redukován na vitamin K_1. Touto reakcí se cyklus uzavírá.

Warfarin je antikoagulans zasahující do metabolismu vitaminu K_1 inhibicí vitamin K-epoxid reduktázy a částečně i chinon reduktázy. Díky tomu nedochází k recyklaci vitaminu K_1 a tedy ani KH_2 nezbytného pro uvedenou aktivaci koagulačních faktorů. Výsledkem je jaterní produkce částečně dekarboxylovaných proteinů s redukovanou koagulační aktivitou.



Antikoagulační efekt warfarinu může být narušen podáním vitaminu K_1. Díky skutečnosti, že vitamin K-reduktáza je jen relativně rezistentní k působení warfarinu, může i malé množství podaného vitaminu K_1 působit jako bypass vitamin K-epoxid reduktázy. Takřka bezprostředně vzniká vitamin KH_2 a díky tomu může probíhat i karboxylace glutamových zbytků koagulačních faktorů. Antikoagulační efekt warfarinu je narušen.

Dávkování vitaminu K_1 u warfarinizovaných pacientů

Pacienti léčení velkými dávkami vitaminu K_1 se mohou stát rezistentní k další léčbě warfarinem po dobu několika týdnů i měsíců.

Tento fakt je dán skutečností, že větší množství podaného vitaminu K_1 se ukládá v játrech./58, 63/ Riziková je z tohoto pohledu dávka větší než 10 mg. Tomuto množství odpovídá jedna amp KANAVIT inj (5x1 ml/10 mg) resp. 10 kapek KANAVIT gtt (1 kapka obsahuje 1 mg phytomenadionu). Podle některých autorů k dosažení rezistence na warfarin stačí dávka větší než 5 mg.

Větší množství vitaminu K_1 je možné warfarinizovanému pacientovi podat jen v případech, kdy chceme zrušit efekt warfarinu a kdy další warfarinizace již nebude nutná./63/

Ideální dávka vitaminu K_1 by měla snížit vystupňované INR dostatečně rychle a neměla by vést k dosažení subterapeutických hodnot PT nebo dokonce fenoménu rezistence na warfarin./64/

Efekt se rozvíjí během 6-24 hodin, tedy až v okamžiku, kdy se v játrech začnou syntetizovat funkční koagulační faktory. Podání vitaminu K_1 lze chápat jako investici do budoucna, kdy se spotřebují koagulační faktory podané pacientovi plazmou nebo v koncentrátem protrombinového komplexu./59, 65/

Intravenózní podání, ale jiné cesty parenterální aplikace léku mohou vést k anafylaktické reakci./66, 67/ Nejčastější vedlejší projevy jsou ale kožní erupce (asi 0,2-0,4% pacientů) a reakce v místě vpichu – zánět, palčivá bolest (asi u 0,2% pacientů).

Bezpečnější by se mohla zdát aplikace s.c. Její efekt však nastupuje opožděně a ve srovnání s perorální cestou podání je efekt daleko hůře předvídatelný./68-70/

Aplikace i.m. je u antikoagulovaných pacientů, pro riziko rozvoje velkého hematomu, kontraindikovaná./71/

Bezpečnější by mohla být pomalá i.v. infuze léku /58/, což ovšem některé práce zpochybňují./67/ Přes to je tato možnost doporučována v urgentních situacích, kdy by perorální podání vedlo k neadekvátně pomalému zrušení efektu warfarinu./68, 72/ Pro tento účel se KANAVIT inj ředí v poměru 1:5 ml Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebná dávka se injikuje velmi pomalu, rychlostí asi 1 ml za 20 s.

Nejlépe předvídatelná a současně nejvíce bezpečná je ovšem aplikace per os./70, 73-76/

Podání může vést u novorozenců k hyperbilirubinemii a k hemolytické anemii při deficitu G-6-PDH, může zvýšit riziko hemolytických účinků jiných léků (např. fenacetinu, sulfonamidu, chininu aj.) a u novorozenců zvýšit riziko žloutenky až jádrového ikteru v interakci s léky vytěsňujícími bilirubin z vazby na bílkoviny (např. sulfonamidy). KANAVIT inj je kontraindikován u pacientů s cholestatickým ikterem a u novorozenců.

KANAVIT je neúčinný při krvácivých stavech způsobených jinými příčinami, než je nedostatek faktorů protrombinového komplexu.

Infuze koncentrátu protrombinového komplexu

PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 inj sic 200 IU + solv nebo 600 IU + solv je kombinovaný přípravek obsahující 200 IU nebo 600 IU faktoru IX, 200 IU nebo 600 IU faktoru II, 170 IU nebo 500 IU faktoru VII a 200 IU nebo 600 IU faktoru X.

Používání koncentrátu protrombinového komplexu (KPK) v situacích s těžkým krvácením při zavedené léčbě warfarinem je založeno na poznatku, že tradiční přístup s použitím plazmy podstatně méně účinně koriguje warfarinem navozenou koagulopatii (úprava INR nebo normalizace aktivity K-vitamin dependentních koagulačních faktorů)./65, 77/ Kromě toho platí, že potřebné množství plazmy lze podat podstatně pomaleji než KPK, a že objemové přetížení může zkomplikovat podání adekvátní dávky plazmy./78-80/ KPK jsou, oproti plazmě, protivirově ošetřeny. Nevýhodou je vyšší cena, trombogenicita a skutečnost, že nelze vyloučit přenos prionů a neznámých patogenů.

Vybrané indikace koncentrátu protrombinového komplexu

Léčba a prevence krvácení u pacienta s nedostatkem faktorů protrombinového komplexu navozeným perorálními antikoagulancii, těžkým onemocněním jater, deficitem vitaminu K_1 (malabsorpční syndromy, léčba antibiotiky, cholestáza, dlouhodobá parenterální výživa).

U pacientů s akutní diseminovanou intravaskulární koagulací je podání přípravku indikováno pouze po zvládnutí život, končetiny nebo zrak ohrožujícího krvácení a pouze po zahájení náležité antitrombotické léčby.

U pacientů s infarktem myokardu, s onemocněním koronárních cév a s jinými rizikovými faktory trombózy musí být použití

přípravku omezeno na situace spojené s život, končetiny nebo zrak ohrožujícím krvácením.
Vzhledem k obsahu heparinu mohou být tímto lékem léčeni pacienti s prokázanou přecitlivělostí na heparin nebo s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) v anamnéze pouze pokud není dostupná žádná jiná léčba.
Nežádoucí účinky se vyskytují vzácně. Může jít o teploty, urtiku, nauzeu, výjimečně anafylaktický šok. Během léčby koncentráty protrombinového komplexu může dojít k rozvoji nebo progresi tromboembolických příhod, obzvláště po podání vysokých dávek nebo u pacientů s rizikovými faktory pro vznik trombózy. Krvácející pacienti s trombofofilní anamnéze musí být od určitého okamžiku (po zvládnutí krvácení) antitromboticky zajištěni nízkomolekulárním nebo nefrakcionovaným heparinem a pacienti s anamnézou HIT jiným vhodným lékem (fondaparinux, lepirudin, argatroban).

Dávkování koncentrátu protrombinového komplexu
Dávkování léku je individuální. Dávka, frekvence podání trvání léčby závisí na typu závažnosti poruchy koagulace a na místě a rozsahu krvácení. Optimální dávkování KPK nutné ke zrušení efektu warfarinu nebylo doposud stanoveno.
Dávkování lze nastavit podle hodnoty INR./65, 81-83/

Hodnota INR	Dávka KPK
2,0-3,9	25 IU/kg
4,0-5,9	35 IU/kg
> 6	50 IU/kg

Lyofylizát se smí rozpustit přiloženým solvens (Aqua pro inj) až těsně před aplikací a podává se pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximálně rychlostí 5 ml za minutu.

Transfuze plazmy

Plazma je připravena z odběru plné krve nebo odebrána metodou aferézy, šokově zmražena na teplotu pod -30°C a následně skladována při teplotě pod -25°C (doba použitelnosti 2 roky).
Pro klinické použití se plazma uvolňuje po splnění podmínek „karantény“ *(skladování nejméně 6 měsíců, poté odběr nového vzorku krve dárci – pro uvolnění z karantény jsou požadovány negativní výsledky předepsaných vyšetření).*

Vybrané indikace transfuze plazmy
Plazmu lze podat u poruch srážlivosti, zejména v těch klinických situacích, kdy došlo k celkovému deficitu hemostázy. Podle doporučení Rady Evropy v oblasti krevní transfuze lze u definovaného deficitu jednotlivých koagulačních faktorů plazmu použít pouze případech, kdy nejsou dosažitelné žádné vhodné produkty koncentrovaných specifických koagulačních faktorů, v nichž byly inaktivovány viry./84/
Krvácení nebo sklon ke krvácení vyvolané nadměrným působením terapie warfarinem se přednostně léčí koncentrátem protrombinového komplexu, který obsahuje faktory II, VII, IX a X. Podání plazmy je indikováno pouze při nedostupnosti koncentrátu protrombinového komplexu./84/
V případě potřeby podání masivní transfuze je podání plazmy výhodné i u pacientů s warfarinovou koagulopatií. Masivní transfuze je definovaná jako náhrada celkového objemu krve pacienta krví dárce nejvýše do 24 hodin nebo jako náhrada 50% krevního objemu do 3 hodin a/nebo jako transfuze, kterou se mají kompenzovat krevní ztráty přesahující 150 ml/minutu.
Existují pochopitelně další indikace pro podání plazmy, ty však nejsou v přímé souvislosti s probíraným tématem.

Dávkování plazmy
Celkové množství plazmy u dospělého člověka je asi 40 ml/kg. Biologický poločas a minimální hemostatická aktivita K-vitamin dependentních koagulačních faktorů jsou uvedeny v tabulce.

Koagulační faktor	Biologický poločas	Hemostatické minimum
FII	60-96 hodin	40%
FVII	4-6 hodin	10%
FX	30-48 hodin	20%
FIX	18-30 hodin	20-30%

Optimální dávkování plazmy je 10 nebo spíše 15 ml/kg. Touto dávkou lze dosáhnout, pokud nepokračuje konsumpční koagulopatie, vzestupu koagulačních faktorů a jejich inhibitorů o 20-25%, což obvykle stačí pro dosažení jejich hemostatického minima. Objem jedné transfuzní jednotky (TU) plazmy se obvykle pohybuje mezi 180-300 ml. Optimální dávka pro dospělého člověka o hmotnosti 75 kg je tedy 750-1125 ml, tj. 4-6 TU.
Otázku množství a načasování podání plazmy u masivních krevních ztrát je třeba řešit podle klinického obrazu a výsledků testů hemokoagulace. Plazmu lze transfundovat se záměrem udržet poměr protrombinového času a aktivovaného parciálního tromboplastinového času do hodnoty 1,5 a zachovat koncentraci fibrinogenu v plazmě na hodnotách přesahujících 1,0 g/l./84/

Injekce rekombinantního aktivovaného faktoru VII

NOVOSEVEN inj pso lqf – rekombinantní biosynteticky aktivovaný koagulační faktor VII, 60 tis. IU (1,2 mg), 120 tis. IU (2,4 mg) nebo 240 tis. IU (4,8 mg) v 1 lahvičce s práškem pro přípravu injekčního roztoku.
rFVIIa vytváří v místě poranění na membránách krevních destiček bohatých na fosfolipid komplex s tkáňovým faktorem a v této podobě aktivuje FIX na FIXa a FX na FXa. Takto nově vzniklý protrombinázový komplex (FXa + FVa + fosfolipid + Ca^{++}) vede k přeměně protrombinu na trombin (FII na FIIa), který přeměňuje fibrinogen na fibrinové koagulum. Protože je při poranění nakupení fosfolipidů lokalizované na místo poškození cévní stěny, probíhá i hemostáza lokálně bez systémových důsledků.

Vybrané indikace rFVIIa
Původní indikací rFVIIa byla hemofilie s inhibitorem. V současnosti se však množí zprávy o rozšíření indikace podávání rVIIa včetně zrušení antikoagulačního efektu warfarinu. rVIIa byl v této indikaci studován několika studiemi. rVIIa normalizuje INR u warfarinizovaných dobrovolníků./85/ Podání rVIIa vede k velmi rychlé úpravě i významně zvýšeného INR u 13 pacientů s retroperitoneální krvácením (90 µg/kg), s těžkou profúzní epistaxí (70 µg/kg), s lacerací jazyka (20 µg/kg), s progresí krvácení v orofaciální oblasti a kardiální insuficiencí (12 µg/kg), s extrémně vysokým INR a potřebou invazivního výkonu (15-85 µg/kg) a nebo s kriticky vysokým INR a rizikem krvácení (12-85 µg/kg)./86/ Nejvíce prací se týká úspěšného

podání rFVIIa u warfarinizovaných pacientů s intrakraniálním krvácením./87-90/

Podle jedné práce dokáže sice rFVIIa normalizovat vystupňované INR, nevede však ke kompletnímu zrušení koagulopatie navozené warfarinem./91/ Současně je však třeba si uvědomit:

1. že rFVIIa je podáván, vzhledem k poměrně nízké fyziologické hladině FVII, ve vysokých dávkách a pro dosažení hemostázy pak stačí i velmi malé množství FII a destiček
2. že hlavním cílem podání rFVIIa u pacienta s ŽOK je rychlá zástava krvácení, kterou lze jeho podáním dosáhnout

Neoddiskutovatelnou výhodou rFVIIa proti KPK a ČZM je lokalizace hemostázy do místa poranění bez systémových následků, tedy bez vystupňované systémové trombogenicity, bezprostřední efekt při standardním dávkování, bezpečnost i hlediska přenosu infekce a snadné použití./97/

Hlavním cílem podání rFVIIa je rychlé zastavení život, končetiny nebo zrak ohrožujícího krvácení./58, 97/ Podle doporučení 7. konference ACCP je rFVIIa považován za alternativu koncentrátu protrombinového komplexu./58/

Není doposud známá interakce NOVOSEVEN s koncentráty koagulačních faktorů. NOVOSEVEN se nemá aplikovat současně s KPK, protože by se tím mohl potencovat protrombogenní potenciál KPK.

Frekvence výskytu nežádoucích účinkuje nízká. Nejčastější závažné nežádoucí účinky jako arteriální nebo žilní trombotické epizody nebo krvácení se vyskytly v rizikových skupinách pacientů nebo při nedodržení doporučeného dávkovacího režimu.

Dávkování rFVIIa

Podle řady informací z literatury ke stavění krvácení asociovaného s léčbou warfarinem stačí menší dávka. Jde-li však o těžké, život, končetiny nebo zrak ohrožující krvácení, doporučuje se podávat standardní dávku 90 µg/kg formou i.v. injekce.

Modelové klinické situace s vysokým INR a/nebo s hemoragickými komplikacemi warfarinizace /58, 59, 63, 92, 94/

- rozhodnutí o tom, bude-li konkrétní případ řešen ambulantně nebo za hospitalizace záleží na řadě medicínských i nemedicínských okolností, které je třeba zodpovědně zvážit

Hodnota INR nad terapeutickým rozmezím, ale pod 5,0 bez známek krvácení

Nepatrné zvýšení INR

- do 10% horní hranice terapeutického rozmezí
- není vysoké riziko krvácení *(maximálně 2 body dle Beythové a spol.)*
- zhodnocení příčiny předávkování
- návrat INR do terapeutického rozmezí beze změny dávky warfarinu je pravděpodobný

Terapeutický algoritmus

- ponechat stávající dávku warfarinu
- častější laboratorní monitorování

Výraznější zvýšení INR

- zhodnocení příčiny předávkování
- snížení dávky warfarinu o 5-20% *(na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)* nebo vynechání dávky warfarinu
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat během několika dní

Hodnota INR mezi 5,0 až 9,0 bez známek krvácení

Nízké riziko krvácení *(maximálně 2 body dle Beythové a spol.)*

- zhodnocení příčiny předávkování
- vynechání jedné nebo dvou dávek warfarinu
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat během několika dní

Vysoké riziko krvácení *(3 a více bodů dle Beythové a spol.)*

- zhodnocení příčiny předávkování
- vynechání jedné nebo dvou dávek warfarinu
- 1-5 kapek KANAVIT gtt podat per os
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat během 24 hodin

Hodnota INR nad 9,0 bez známek krvácení

Nízké riziko krvácení *(maximálně 2 body dle Beythové a spol.)*

- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- 2-5 kapek KANAVIT gtt podat per os
- časté laboratorní kontroly *(nejpozději následující den)*
- v případě potřeby další KANAVIT gtt
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat během 24 hodin

Vysoké riziko krvácení *(3 a více bodů dle Beythové a spol.)*

- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- 5-10 kapek KANAVIT gtt podat per os event. pomalá i.v. infuze s ½-1 amp KANAVIT inj *(naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)*
- časté laboratorní kontroly *(v intervalu 6-24 hodin)*
- při středně vysokém a vysokém riziku trombotické komplikace v době zrušení tromboprotekce warfarinem nutno zajistit farmakologickou prevenci adekvátní dávkou nízkomolekulárního heparinu (LMWH) nebo nefrakcionovaného heparinu (UFH)
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat
  - během 24 hodin po perorální aplikaci KANAVIT gtt
  - 4-6 hodin po i.v. infuzi KANAVIT inj
  - promptně při substituční léčbě

Život, končetiny nebo zrak ohrožující krvácení při léčbě warfarinem

Obecně je přijímám pochopitelný konsensus, že potenciálně život ohrožující krvácení vyžaduje velmi rychlé zrušení efektu warfarinu. Tento postoj vychází z klinických situací prudkého krvácení, kdy jednoznačnou prioritou je zástava krvácení bez ohledu na důvod zavedené antikoagulace.

- intrakraniální krvácení

Warfarinizovaní pacienti s prudkým rozvojem neurologické symptomatologie vyžadují urgentní provedení PT a CT mozku (během 1 hodiny). Je-li PT nad 4,5 INR a není-li možné provést urgentní CT, je nezbytné urgentní zrušení koagulopatie (PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 nebo NOVOSEVEN).

- retroperitoneální krvácení
- nitrooční krvácení
- nitrosvalové krvácení s rozvojem kompartmentového syndromu
- hemoperikard
- aktivní krvácení + hypotenze, oligurie nebo pokles hemoglobinu větší než 20 g/l

Terapeutický algoritmus

- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- pomalá i.v. infuze s ½-1 amp KANAVIT inj *(naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)* +
- současně je nutná bezprostřední substituční léčba
  - PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25-50 IU/kg
    - při PT 2,0-3,9 INR 25 IU/kg
    - při PT 4,0-5,9 INR 35 IU/kg
    - při PT nad 6,0 INR 50 IU/kg
    - lyofylizát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo infuzí max. rychlostí 5 ml za minutu
  - NOVOSEVEN inj pso lqf v dávce 90 µg/kg podat formou i.v. injekce je možné považovat za alternativu koncentrátu protrombinového komplexu s výhodou lokalizované hemostázy bez systémové trombogenicity
- bezprostřední kontrola PT, APTT a fibrinogenu
- koncentrát protrombinového komplexu podávat do poklesu PT pod 5,0 INR a zastavení krvácení
- je-li korekce dostatečná, je indikované pravidelné laboratorní monitorování *(první za 4-6 hodin)*
- není-li korekce PT a APTT dostatečná, je třeba konsultovat hematologa
- LMWH nebo UFH nebo kompresivní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese podle stupně rizika tromboembolie v době zrušení tromboprotekce warfarinem
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*

Vážné krvácení při léčbě warfarinem, které není život ohrožující

Péče o pacienty s vážným krvácením, které ale bezprostředně neohrožuje život, končetinu nebo jejich zrak představuje jakousi šedou zónu, která je ovšem v klinické praxi dosti častá. Patří sem například gastrointestinální krvácení bez hemodynamických důsledků nebo prudká epistaxe vyžadující nosní tamponádu. Mnozí lékaři se v těchto situacích jen velmi neochotně uchylují k indikaci koncentrátu protrombinového komplexu. Perorální aplikace vitaminu K_1 bohužel působí příliš pomalu, ale i.v. infuze vitaminu K_1 je obvykle adekvátní. Mnozí by rádi indikovali plazmu, tento přístup však není v literatuře jednoznačně podporován./59/ Z uvedeného je zřejmé, že přístup je nutné individualizovat.

- zhodnocení příčiny event. předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- pomalá i.v. infuze s ½-1 amp KANAVIT inj *(naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)* +
- substituční léčba (podle naléhavosti)
  - PLAZMA v dávce 10-15 ml/kg formou i.v. infuze
  - PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25-50 IU/kg
    - při PT 2,0-3,9 INR 25 IU/kg
    - při PT 4,0-5,9 INR 35 IU/kg
    - při PT nad 6,0 INR 50 IU/kg
    - lyofylizát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximálně rychlostí 5 ml za minutu
- časté laboratorní kontroly *(v intervalu 6-24 hodin)*
- vitamin K_1 může být opakován po 12 hodinách
- LMWH nebo UFH nebo kompresivní punčochy podle stupně rizika tromboembolie v době zrušení tromboprotekce warfarinem
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*

Potřeba rychlého zrušení antikoagulačního efektu warfarinu před urgentní operací…

- přerušení léčby warfarinem
- pomalá i.v. infuze s ½-1 amp KANAVIT inj *(naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)*
- substituční léčba *(podle naléhavosti)*
  - PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25-50 IU/kg
    - při PT 2,0-3,9 INR 25 IU/kg
    - při PT 4,0-5,9 INR 35 IU/kg
    - při PT nad 6,0 INR 50 IU/kg
    - lyofylizát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximálně rychlostí 5 ml za minutu
  - PLAZMA v dávce 10-15 ml/kg formou i.v. infuze
  - NOVOSEVEN inj pso lqf v dávce 90 µg/kg podat formou i.v. injekce je možné považovat za alternativu koncentrátu protrombinového komplexu s výhodou lokalizované hemostázy bez systémové trombogenicity
- bezprostřední kontrola PT, APTT a fibrinogenu
- operaci lze začít při PT 1,3-1,5 INR
- LMWH nebo UFH v dávce a načasování podle stupně rizika tromboembolismu (žilního nebo tepenného), v případě velmi vysokého rizika v kombinaci s použitím kompresivních punčoch nebo intermitentní pneumatické komprese
- návrat k warfarinu po stabilizaci stavu po operaci

Jakékoli krvácení u warfarinizovaných pacientů se subterapeutickým INR

Všechna krvácení u pacientů léčených warfarinem musí být brány se vší zodpovědností. Krvácení se však může objevit i v situaci, kdy INR je v terapeutickém rozmezí. Je-li INR v subterapeutickém rozmezí (např. pod 1,5), může být krvácení zapříčiněné jinými faktory než je warfarinizace a rušení antikoagulačního efektu warfarinu může být nepatřičné. Při pochybnostech je třeba konsultovat hematologa./59/

Léčba warfarinem u dětí a krvácivé komplikace s ní spojené

Princip a indikace léčby warfarinem jsou u dětí obdobné, jako u dospělých. Iniciální dávka 0,2 mg/kg je doporučovaná bez ohledu na věk dítěte, avšak udržovací dávka warfarinu se s ohledem na věk liší a to od 0,09 mg/kg/den u adolescentů po 0,32 mg/kg/den u kojenců. U dětí je rovněž nutno daleko častěji léčbu monitorovat (8 x za měsíc u dětí do 1 roku; 3,8 x za měsíc u dospívajících). U kojenců mimo to ve více než 61% kontrolních měření je INR mimo požadovaný rozsah./95/ Na vině je zejména nerovnoměrná resorpce ze zažívacího traktu těchto dětí. To je důvodem, proč dle doporučení Perinatal/Pediatric SSC ISTH z roku 2005 je u novorozenců a malých kojenců warfarin v podstatě kontraindikován a bývá nahrazen nízkomolekulárním heparinem v terapeutické dávce. Riziko krvácení se tak podstatně snižuje. Podobný přístup je uplatňován obecně i u větších dětí v době zvýšeného rizika krvácení (např. onkologičtí pacienti, děti s trombózami CNS apod.)

V případě, že dojde ke krvácení, které je způsobeno předávkováním kumariny, je léčebný postup obdobný jako u dospělých. Nejčastěji je lékem volby plazma v dávce 10-20 ml/kg, při život ohrožujícím krvácení pak může být podán koncentrát protrombinového komplexu či rFVIIa, který se zdá být v poslední době preferován. Podání vitaminu K_1 je indikováno za stejných okolností jako u dospělých, lékem volby je však pouze u intoxikací superkumariny. V případě, že je podán, je jeho dávka při život ohrožujícím krvácení doporučovaná s ohledem na hmotnost dítěte od 2 do 10 mg a to s.c., i.v. či p.o. Jedná se v tomto případě o vitamin K_1./96/ V našich podmínkách je lék většinou aplikován p.o. či i.v.

Závěr

Vážné krvácení u pacientů na warfarinu je nejúčinněji zajištěno rychlým a kompletním zrušením antikoagulačního efektu léku pomocí koncentrátu protrombinového komplexu a pomalé i.v. infuze vitaminu K_1 nezávisle na důvodu pro antikoagulaci. Tento přístup může zajistit minimalizaci následků krvácení. Méně vážné krvácení nebo asymptomatické vystupňování INR může být účinně léčeno vynecháním nebo snížením dávky warfarinu a/nebo perorálním podáním vitaminu K_1 (i.v. podáním jen ve vybraných rizikových případech), které sice vede jen k částečné úpravě koagulopatie, nicméně takové, kterou vyžaduje stupeň rizika rekurence trombotické příhody.

Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem: souhrn

J.Gumulec, P.Kessler, M.Penka**, D.Klodová, S.Králová, M.Brejcha, M.Wróbel, E.Šumná, J.Blatný**, K.Klaricová, P.Riedlová, Z.Lasota*
*Centrum pro trombózu a hemostázu při Onkologickém centru J.G.Mendela Nový Jičín, *Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice v Pelhřimově, **Centrum pro trombózu a hemostázu při Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno*

Krvácení je pravděpodobně nejvýznamnější komplikací antikoagulační léčby antagonisty vitaminu K, dnes u nás především warfarinu.

Těžké krvácivé komplikace
- krvácení vedoucí ke smrti
- nitrolební krvácení
- retroperitoneální krvácení
- nitrooční krvácení
- nitrosvalové krvácení vedoucí ke kompartmentovému syndromu
- krvácení stavitelné pouze invazivním výkonem
- aktivní krvácení z jakéhokoli zdroje + hypotenze *(systolický krevní tlak pod 90 mm Hg)*, oligurie nebo pokles koncentrace hemoglobinu větší než 20 g/l
- krvácení vynucující hospitalizaci
- krvácení vyžadující podání krevních převodů

Život ohrožující krvácení
- ztráta celého objemu krve v průběhu 24 hodin *(ekvivalent cca 10 transfuzních jednotek erytrocytů)*
- ztráta 50% objemu krve během 3 hodin
- pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/minutu
- pokračující krevní ztráta větší než 1,5 ml/kg/minutu po dobu delší než 20 minut
- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí *(např. krvácení do CNS)*

Neztišitelné život ohrožující krvácení
- krvácení neřešitelné standardními postupy

Pro posouzení závažnosti krvácení a poruchy koagulace je rozhodující klinický stav spolu s výsledky laboratorních vyšetření. Soubor testů provedených v této situaci musí obsahovat:
- krevní obraz
- protrombinový test (PT)
- aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT)
- fibrinogen
- event. další vyšetření podle indikace hematologa

Stratifikace rizika krvácení u ambulantních pacientů léčených warfarinem

Riziko hemoragických komplikací léčby warfarinem je dáno přítomností hlavních rizikových faktorů:
- věk nad 65 let
- anamnéza krvácení z gastrointestinálního traktu
- anamnéza iktu

a přídatných rizik *(přidružených onemocnění)*:
- nedávný infarkt myokardu
- renální insuficience *(kreatinin nad 133 μmo/l)*
- těžká anemie *(hematokrit pod 0,30)*
- diabetes mellitus

Zařazení do skupin nízkého, středního nebo vysokého rizika se řídí počtem přítomných rizikových faktorů.

Rizikové faktory	Riziko krvácení	Incidence vážného krvácení za 48 měsíců
3-4	vysoké	53%
1-2	střední	12%
žádný	nízké	3%

Příčiny předávkování nebo nestability antikoagulace warfarinem
- chyba v preanalytické fázi vyšetřování *(odběr a transport vzorku do laboratoře)*
- laboratorní chyba
- změny v příjmu vitaminu K_1
- změny ve vstřebávání vitaminu K_1 nebo warfarinu
- změny v metabolismu warfarinu
- změny syntézy nebo metabolismu vitamin K_1 závislých koagulačních faktorů
- lékové interakce
- noncompliance pacienta

Při řešení situace s vysokým antikoagulační efektem warfarinu je nutné zhodnotit, který z výše uvedených faktorů se na této skutečnosti podílí.

Sledovaná hlediska
- přítomnost krvácení *(rozhoduje tíže, typ a lokalizace)* nebo stupeň rizika krvácení *(nízké a střední versus vysoké)*
- aktuální hodnota PT vyjádřená jako INR
- aktuální klinická situace
- individuální vlastnosti pacienta

Možnosti řešení předávkování nebo nestability antikoagulace warfarinem
- častější laboratorní monitorování beze změny dávky warfarinu
- úpravou dávky warfarinu o 5-20% na podkladě vypočtené týdenní kumulativní dávky
- aktivním snižováním INR cestou podání vitaminu K_1, infuzí koncentrátu protrombinového komplexu, infuzí plazmy nebo podáním rekombinantního aktivovaného faktoru VII

Pro volbu optimální možnosti je nezbytné přesně definovat cíl:
- návrat zvýšeného INR do terapeutického rozmezí nebo
- rychlé a kompletní zrušení antikoagulačního efektu warfarinu nebo
- rychlé, ale jen částečné zrušení antikoagulačního efektu warfarinu

Možnosti úpravy vysokého INR /59/	
Typ úpravy zvýšeného INR	**Léčebná metoda**
Velmi rychlá a kompletní úprava za 10-15 minut	koncentrát protrombinového komplexu plus i.v. infuze vitaminu K_1
Rychlá, ale neúplná úprava	plazma
Poměrně rychlá úprava dosažená za 4-6 hodin	pomalá i.v. infuze vitaminu K_1
Pomalá úprava za 24 hodin	perorální aplikace vitaminu K_1
Velmi pomalá (řádově dny)	vynechání dávky warfarinu (bez vitaminu K_1)

Častější laboratorní monitorování beze změny dávky warfarinu
- pacient nekrvácí a riziko krvácení je mírné
- zvýšení INR mírné (do 10% horní hranice doporučeného terapeutického rozmezí)
- návrat INR do terapeutického rozmezí beze změny dávky warfarinu je pravděpodobný

Úprava dávky warfarinu
- při změně dávky warfarinu z důvodu nestability antikoagulace je výhodné pracovat s kumulativní týdenní dávkou
- úprava dávky by měla být podle naléhavosti v intervalu 5-20%
- ukvapené, časté a nepřiměřeně velké zásahy do dávkování warfarinu mohou destabilizaci léčby ještě zvýraznit

Informace upozorňující na vysokou pravděpodobnost opožděné úpravy INR po přerušení léčby warfarinem
- u pacientů s nízkou udržovací dávkou warfarinu *(např. u nosičů polymorfismu CYP450 2C9…)*
- u starších osob
- u pacientů s extremně vystupňovanou hodnotou INR
- u pacientů s dekompenzovanou městnavou srdeční slabostí
- u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním
- při interakci s inhibitorem CYP450 2C9

Aktivní snižování INR

Vitamin K_1
- Cave rezistence na warfarin!
- riziková je dávka větší než 10 mg
- tj. 1 amp KANAVIT inj resp. 10 kapek KANAVIT gtt *(1 kapka obsahuje 1 mg phytomenadionu)*
- větší množství vitaminu K_1 jen v případech, kdy další warfarinizace již nebude nutná

Farmakokinetika, farmakodynamika, cesty aplikace
- efekt se rozvíjí během 6-24 hodin, podání vitaminu K_1 investice do tohoto období
- aplikace i.v., ale i non-i.v. cesty parenterální aplikace léku mohou vést k analfylatické reakci
- efekt s.c. aplikace je opožděný a hůře předvídatelný
- aplikace i.m. je u antikoagulovaných pacientů kontraindikovaná
- v urgentních situacích je doporučovaná pomalá i.v. infuze
- obsah ampule naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat i.v. injekcí nebo lépe infuzí rychlostí 1 ml za 20 s
- nejlépe předvídatelná a současně nejvíce bezpečná je ale aplikace per os

Infuze koncentrátu protrombinového komplexu
PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 (inj sic 200 IU + solv nebo 600 IU + solv) je kombinovaný přípravek obsahující 200 IU nebo 600 IU faktoru IX, 200 IU nebo 600 IU faktoru II, 170 IU nebo 500 IU faktoru VII a 200 IU nebo 600 IU faktoru X.
- použití plazmy podstatně méně účinně koriguje warfarinem navozenou koagulopatii
- potřebné množství plazmy lze podat podstatně pomaleji než koncentrát protrombinového komplexu
- objemové přetížení může zkomplikovat podání adekvátní dávky plazmy
- koncentráty protrombinového komplexu jsou, oproti plazmě, protivirově ošetřeny
- nevýhodou je vyšší cena, trombogenicita a skutečnost, že nelze vyloučit přenos prionů a neznámých patogenů

Dávkování koncentrátu protrombinového komplexu
Optimální dávkování KPK nutné ke zrušení efektu warfarinu nebylo doposud stanoveno. Dávkování léku je individuální. Dávka, frekvence podání trvání léčby závisí na typu závažnosti poruchy koagulace a na místě a rozsahu krvácení
- dávkování lze nastavit podle hodnoty INR

Hodnota INR	Dávka KPK
2,0-3,9	25 IU/kg
4,0-5,9	35 IU/kg
> 6	50 IU/kg

- lyofylizát se smí rozpustit přiloženým solvens (Aqua pro inj) až těsně před aplikací a podává se pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximálně rychlostí 5 ml za minutu

Plazma
- plazmu lze podat u poruch srážlivosti, zejména v těch klinických situacích, kdy došlo k celkovému deficitu hemostázy
- u definovaného deficitu jednotlivých koagulačních faktorů lze plazmu použít pouze případech, kdy nejsou dosažitelné žádné vhodné produkty koncentrovaných specifických koagulačních faktorů, v nichž byly inaktivovány viry

Krvácení nebo sklon ke krvácení vyvolané nadměrným působením terapie warfarinem
- přednostně se léčí koncentrátem protrombinového komplexu, který obsahuje faktory II, VII, IX a X
- podání plazmy je indikováno pouze při nedostupnosti koncentrátu protrombinového komplexu
- optimální dávkování plazmy je 10 nebo spíše 15 ml/kg
- optimální dávka pro dospělého člověka o hmotnosti 75 kg je tedy 750-1125 ml, tj. 4-5 TU

Masivní transfuze
- v případě potřeby podání masivní transfuze je podání plazmy výhodné

- masivní transfuze je náhrada celkového objemu krve pacienta krví dárce nejvýše do 24 hodin nebo jako náhrada 50% krevního objemu do 3 hodin anebo jako transfuze, kterou se mají kompenzovat krevní ztráty přesahující 150 ml/minutu
- plazmu lze transfundovat se záměrem udržet poměr PT a APTT do hodnoty 1,5 a zachovat koncentraci fibrinogenu v plazmě na hodnotách přesahujících 1,0 g/l

Injekce rekombinantního aktivovaného faktoru VII

NOVOSEVEN inj pso lqf

- podání rVIIa vede k velmi rychlé úpravě i významně zvýšeného INR
- rFVIIa dokáže normalizovat vystupňované INR, nemusí však vést ke kompletnímu zrušení koagulopatie navozené warfarinem
- rFVIIa je podáván ve srovnání s fyziologickou hladinou FVII ve vysokých dávkách a k dosažení hemostázy tedy stačí i malé množství FII a destiček
- hlavním cílem podání rFVIIa je rychlé zastavení život, končetiny nebo zrak ohrožujícího krvácení
- rFVIIa považován za alternativu podání PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 s výhodou lokalizované hemostázy bez systémové trombogenicity
- lék se podává formou i.v. injekce v dávce 90 µg/kg, nedojde-li k zastavení krvácení, je třeba po dvou hodinách stejnou dávku opakovat

Lékové interakce s warfarinem

Výskyt i závažnost následků interakcí různých léků s warfarinem je naštěstí možné významně snížit při respektování těchto pravidel.

1. polymorbidního pacienta užívajícího větší množství různých léků nebo s nutností častých změn medikace je třeba považovat za rizikového z hlediska lékových interakcí, což je nutno zohlednit i při zvažování indikace, plánování délky a intenzity antikoagulační léčby
2. u pacientů užívajících AVK je vhodné pokud možno se vyhnout podávání léků se známou, často se vyskytující a klinicky významnou lékovou interakcí
3. při nevyhnutelném nasazení léku, který významně inhibuje biodegradaci antikoagulancia (amiodaron, co-trimoxazol, metronidazol, ornidazol, imidazolová antimykotika) je nutno od počátku snížit dávkování antikoagulancia na cca 70% a kontrolovat INR 2-3x týdně
4. po nasazení i vysazení kteréhokoli enzymatického induktoru (barbituráty, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, benzodiazepiny) je nutno kontrolovat INR po dobu několika týdnů aspoň 1x týdně
5. při nasazení, vysazení nebo změně dávkování ostatních léků se známou interakcí s antikoagulancia je nutné kontrolovat INR 1x týdně
6. při jakékoli jiné změně medikace je nutné rovněž předpokládat možnou lékovou interakci a kontrolovat INR v kratších časových intervalech než obvykle
7. pacienta užívajícího warfarin je nutné poučit o interakcích AVK s léky i s vitaminem K_1 v potravě a zainteresovat ho na dobré kontrole antikoagulační léčby

Modelové klinické situace s vysokým INR a/nebo s hemoragickými komplikacemi warfarinizace

Hodnota INR nad terapeutickým rozmezím, ale pod 5,0 bez známek krvácení

Nepatrné zvýšení INR
- do 10% horní hranice terapeutického rozmezí
- není vysoké riziko krvácení *(maximálně 2 body)*
- zhodnocení příčiny předávkování
- návrat INR do terapeutického rozmezí beze změny dávky warfarinu je pravděpodobný

Terapeutický algoritmus
- ponechat stávající dávku warfarinu
- častější laboratorní monitorování

Výraznější zvýšení INR
- zhodnocení příčiny předávkování
- snížení dávky warfarinu o 5-20% *(na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)* nebo vynechání dávky warfarinu
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat během několika dní

Hodnota INR mezi 5,0 až 9,0 bez známek krvácení

Nízké riziko krvácení *(maximálně 2 body)*
- zhodnocení příčiny předávkování
- vynechání jedné nebo dvou dávek warfarinu
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat během několika dní

Vysoké riziko krvácení *(3 a více bodů)*
- zhodnocení příčiny předávkování
- vynechání jedné nebo dvou dávek warfarinu
- 1-5 kapek KANAVIT gtt podat per os
- častější laboratorní monitorování
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat během 24 hodin

Hodnota INR nad 9,0 bez známek krvácení

Nízké riziko krvácení *(maximálně 2 body)*
- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- 2-5 kapek KANAVIT gtt podat per os
- časté laboratorní kontroly *(nejpozději následující den)*
- v případě potřeby další KANAVIT gtt
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat během 24 hodin

Vysoké riziko krvácení *(3 a více bodů)*
- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- 5-10 kapek KANAVIT gtt podat per os event. pomalá i.v. infuze s ½-1 amp KANAVIT inj *(naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)*
- časté laboratorní kontroly *(v intervalu 6-24 hodin)*
- při středně vysokém a vysokém riziku trombotické komplikace v době zrušení tromboprotekce warfarinem nutno zajistit farmakologickou prevenci adekvátní dávkou nízkomolekulárního heparinu (LMWH) nebo nefrakcionovaného heparinu (UFH)
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*
- úpravu INR lze čekat
  - → během 24 hodin po perorální aplikaci KANAVIT gtt
  - → 4-6 hodin po i.v. infuzi KANAVIT inj
  - → promptně při substituční léčbě

Život, končetiny nebo zrak ohrožující krvácení při léčbě warfarinem

Potenciálně život, končetiny nebo zrak ohrožující krvácení vyžaduje velmi rychlé zrušení efektu warfarinu.

→ intrakraniální krvácení

Warfarinizovaní pacienti s prudkým rozvojem neurologické symptomatologie vyžadují urgentní provedení PT a CT mozku *(během 1 hodiny)*. Je-li PT nad 4,5 INR a není-li možné provést urgentní CT, je nezbytné urgentní zrušení koagulopatie (PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 nebo NOVOSEVEN).

→ retroperitoneální krvácení

→ nitrooční krvácení

→ nitrosvalové krvácení s rozvojem kompartmentového syndromu

→ hemoperikard

→ aktivní krvácení + hypotenze *(systolický krevní tlak pod 90 mm Hg)*, oligurie nebo pokles hemoglobinu větší než 20 g/l

Terapeutický algoritmus

- zhodnocení příčiny předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- pomalá i.v. infuze s ½-1 amp KANAVIT inj *(naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)* +
- současně je nutná bezprostřední substituční léčba
  - ∗ PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25-50 IU/kg
    - → při PT 2,0-3,9 INR 25 IU/kg
    - → při PT 4,0-5,9 INR 35 IU/kg
    - → při PT nad 6,0 INR 50 IU/kg
    - → lyofylizát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo infuzí max. rychlostí 5 ml za minutu
  - ∗ NOVOSEVEN inj pso lqf v dávce 90 μg/kg podat formou i.v. injekce *(alternativa s výhodou lokalizované hemostázy)*
- bezprostřední kontrola PT, APTT a fibrinogenu
- koncentrát protrombinového komplexu podávat do poklesu PT pod 5,0 INR a zastavení krvácení
- je-li korekce dostatečná, je indikované pravidelné laboratorní monitorování *(první za 4-6 hodin)*
- není-li korekce PT a APTT dostatečná, je třeba konsultovat hematologa
- LMWH nebo UFH nebo kompresivní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese podle stupně rizika tromboembolie v době zrušení tromboprotekce warfarinem
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*

Vážné krvácení při léčbě warfarinem, které není život ohrožující

- zhodnocení příčiny event. předávkování
- přerušení léčby warfarinem
- pomalá i.v. infuze s ½-1 amp KANAVIT inj *(naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)*
- substituční léčba (podle naléhavosti)
  - ∗ PLAZMA v dávce 10-15 ml/kg formou i.v. infuze
  - ∗ PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25-50 IU/kg
    - → při PT 2,0-3,9 INR 25 IU/kg
    - → při PT 4,0-5,9 INR 35 IU/kg
    - → při PT nad 6,0 INR 50 IU/kg
    - → lyofylizát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximálně rychlostí 5 ml za minutu
- časté laboratorní kontroly *(v intervalu 6-24 hodin)*
- vitamin K_1 může být opakován po 12 hodinách
- LMWH nebo UFH nebo kompresivní punčochy podle stupně rizika tromboembolie v době zrušení tromboprotekce warfarinem
- pokračování v menší dávce warfarinu, je-li INR v terapeutickém rozmezí *(snížení dávky warfarinu o 5-20% na základě vypočtené kumulativní týdenní dávky)*

Potřeba rychlého zrušení antikoagulačního efektu warfarinu před urgentní operací…

- přerušení léčby warfarinem
- pomalá i.v. infuze s ½-1 amp KANAVIT inj *(naředit v poměru 1:5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku pomalu aplikovat rychlostí 1 ml za 20 sekund)*
- substituční léčba *(podle naléhavosti)*
  - ∗ PROTHROMPLEX TOTAL TIM 4 v dávce 25-50 IU/kg
    - → při PT 2,0-3,9 INR 25 IU/kg
    - → při PT 4,0-5,9 INR 35 IU/kg
    - → při PT nad 6,0 INR 50 IU/kg
    - → lyofylizát rozpustit až těsně před aplikací a podat pomalou i.v. injekcí nebo infuzí maximálně rychlostí 5 ml/minutu
  - ∗ PLAZMA v dávce 10-15 ml/kg formou i.v. infuze
  - ∗ NOVOSEVEN inj pso lqf v dávce 90 μg/kg podat formou i.v. injekce *(alternativa s výhodou lokalizované hemostázy)*
- bezprostřední kontrola PT, APTT a fibrinogenu
- operaci lze začít při PT 1,3-1,5 INR
- LMWH nebo UFH v dávce a načasování podle stupně rizika tromboembolismu (žilního nebo tepenného), v případě velmi vysokého rizika v kombinaci s použitím kompresivních punčoch nebo intermitentní pneumatické komprese
- návrat k warfarinu po stabilizaci stavu po operaci

Jakékoli krvácení u warfarinizovaných pacientů se subterapeutickým INR

- je-li INR v subterapeutickém rozmezí (např. pod 1,5), může být krvácení zapříčiněné jinými faktory než je warfarinizace a rušení antikoagulačního efektu warfarinu může být nepatřičné
- při pochybnostech je třeba konsultovat hematologa

Literatura

1. Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. Chest 1986; 89:16-25
2. Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. Chest 1989; 95:26-36
3. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation.Br J Haematol 2001; 114:271-80
4. Černý V, Cvachovec K, Kasal M, Blatný J, Penka M, Višňa P, Salaj P. Zásady podpory koagulace u život ohrožujícího a neztišitelného krvácení; dostupné na www.thrombosis.cz
5. Hull R, Hirsh J, Jay R et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1982; 307:1671-1681
6. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. Lancet 1988; 1:1242-1245
7. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 1990; 322:428-432
8. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:427-431
9. Algra A, Franke CL, Koehler PJJ et al. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997; 42:857-865
10. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Eng J Med 1995; 333:11-17
11. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. Ann Intern Med 1994; 120:897-902
12. Arial 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
13. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 2003; 349:1133-1138
14. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central vein catheters: a randomized prospective trial. Ann Intern Med 1990; 112:423-428
15. Levine M, Hirsh J, Gent M et al. Double-blind randomized trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet 1994; 343:886-889
16. Lee AYY, Levine MN. Venous Thromboembolism and Cancer: Risk and Outcomes. Circulation 2003; 107:I-17-I-21
17. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349:631-639
18. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 348:1425-1434
19. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Arial Fibrillation III randomized clinical trial. Lancet 1996; 348:633-638
20. Fihn SD, McDonnel M, Martin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-centre study. Ann Intern Med 1993; 118:511-520
21. Casais P, Luceros AS, Meschengieser S et al. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. Am J Hematol 2000; 63:192-196
22. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient's outcomes, health care costs. Arch Intern Med 1998; 158:1641-1647
23. Cortelazzo S, Finazzi P, Viero P et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. Thromb Haemost 1993; 69:316-320
24. Garabedian-Rufalo SM, Gray DR, Sax MJ et al. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. Am J Hosp Pharm 1985; 42:304-308
25. Wilt VM, Gums JG, Ahmed OI et al. Pharmacy operated anticoagulation service: improved outcomes in patients on warfarin. Pharmacotherapy 2003; 15:732-779
26. Anderson DR, Wilson JE, Wells PS et al. Anticoagulant clinic vs family physicians based warfarin monitoring: a randomized controlled trial [abstract]. Blood 2000; 96:846a
27. Matcher D, Samsa G, Cohen S et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of managing anticoagulation services trial. AmJ Med 2002; 113:42-51
28. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2000; 133:687-695
29. Elston-Lafata J, Martin SA, Kaatz S et al. The cost effectiveness of different management strategies for patients on chronic warfarin therapy. J Gen Intern Med 2000; 15:31-37
30. White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H et al. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy: a randomized, prospective study. Ann Intern Med 1989; 111: 730-737
31. Hasenkam JM, Kimose II, Knudson L et al. Self-management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11:935-942
32. Sawicki PT. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 281:145-150
33. Korke 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
34. Ansell J, Patel N, Ostrovsky D et al. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. Arch Intern Med 1995; 155:2185-2189
35. Watzke HH, Forberg E, Svolba G et al. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. Thromb Haemost 2000; 83:661-665
36. Cromheecke ME, Levi M, Coly LP et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. Lancet 2000; 356:97-102
37. Pengo V, Legnani C, Noventa F et al on behalf of the ISCOAT Study Group. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. Thromb Haemost 2001; 85:418-422
38. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996; 348:423-428
39. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM et al. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1995; 70:725-733
40. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:287-310
41. Dickman LJ, Rettie AE, Kneller MB et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. Mol Pharmacol 2001; 60:382-387
42. Kidd RS, Cury TB, Gallagher S et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African American exhibiting toxicity of fenytoin. Pharmacogenetics 2001; 11:803-808
43. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGEnet systematic review and meta-analysis. Genet Med 2005; 7:97-104
44. Peyvandi F, Spreafico M, Siboni M et al. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. Clin Pharmacol Ther 2004; 75:198-203
45. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA 2002; 287:1690-1698
46. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. Blood 2005; 105:645-649
47. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. Hum Mol Genet 2005; 14:1745-1751
48. Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptidu: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. Br J Haematol 1997; 98:240-244
49. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 1998; 105:91-99

50. Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med 1989; 87:144-152
51. Petitti D, Strom B, Melmon K. Duration of warfarin anticoagulation therapy and the probalities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. Am J Med 1986; 81:255-259
52. McInnes GT, Helenglass G. The performance of clinics for outpatient control of anticoagulation. J R Coll Physicians Lond 1987; 21:42-45
53. Fuller JA, Melb MB. Experiences with long-term anticoagulant treatment. Lancet 1959; 2:489-491
54. Mosley DH, Schatz IJ, Breneman GM et al. Long-term anticoagulant therapy. JAMA 1963; 186:914-916
55. Torn M, Algra A et al. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. Neurology 2001; 57:1933-1939
56. Lundstrom R, Ryden L. Hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. J Intern Med 1989; 225:137-142
57. Forfar JC. A 7-year analysis of hemorrhage in patients in long-term anticoagulant treatment. Br Heart J 1979; 42:128-132
58. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:204-233
59. Hanley JP. Warfarin reversal. J Clin Pathol 2004; 57:1132-1139
60. Gunneman T, Ruybalid RL, Jacobson AK et al. Frequent prothrombin time testing reduces inappropriate warfarin dose changes [abstract]. Thromb Haemost 1999; 82(suppl):676
61. Lousberg TR, Witt DM, Beall DG et al. Evaluation of excessive anticoagulation in a group model health maintenance organization. Arch Intern Med 1998; 158:528-534
62. Hylek EM, Regan S, Go AS et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. Ann Intern Med 2001; 135:393-400
63. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al. Warfarin reversal: consensus guidelines on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 2004; 181:492-497
64. Shetty HG, Backhouse G, Bentley OP et al. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. Thromb Haemost 1992; 67:13-15
65. Makris M, Graves M, Phillips WS et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Thromb Haemost 1997; 77:477-480
66. Martin JC. Anaphylactoid reactions and vitamin K [letter]. Med J Aust 1991; 155:851
67. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE et al. Anaphylactoid reactions to vitamin K. J Thromb Thrombolysis 2001; 11:175-183
68. Whitling AM, Bussey HI, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytomenadione for reversing excessive anticoagulation. Arch Intern Med 1998; 158:2136-2140
69. Raj G, Kumar R, McKinney P. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytomenadione. Arch Intern Med 1999; 159:2721-2724
70. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. Ann Intern Med 2002; 137:251-254
71. Roche Products Konakion. Australian product information. Sydney: Roche Products Pty Ltd, 12 February 1998 (tablets and MM ampoules); 18 October 2000 (MM Paediatric)
72. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. Br J Haematol 2001; 115:145-149
73. Pengo V, Banzato A, Garelli E et al. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytomenadione (vitamine K1) compared with warfarin discontinuation. Blood Coagul Fibrinolysis 1993; 4:739-741
74. Cosgriff SW. The effectiveness of an oral vitamin K1 in controlling excessive hypoprothrombinaemia during anticoagulant therapy. Ann Intern Med 1956; 45:12-22
75. Shirger A, Spittel JAQ, Ragen PA et al. Small doses of vitamin K1 for correction of reduced prothrombin activity. Proc Mayo Clin 1959; 34:453-458
76. Weibert RE, Le DT, Kayser SR et al. Correction of excessive anticoagulation with low dose oral vitamin K1. Ann Intern Med 1997; 125:959-962
77. Nitu IC, Perry DJ, Lee CA. Clinical experience with the use of clotting factor concentrates in oral anticoagulation reversal. Clin Lab Haematol 1998; 20:363-367
78. Fredrikson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. Stroke 1992; 23:972977
79. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999; 45:1113-1119
80. Cartmil M, Dolan G, Byrne JL et al. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg 2000; 14:458-461
81. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42patients. Br J Haematol 2002; 116:619-624
82. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. Br J Haematol 2001; 115:998-1001
83. Yasaka M, Oomura M, Ikeno K et al. Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. Ann Haematol 2003; 82:121-123
84. Optimal Use Of Blood: Summaries Of Component Characteristics. Council of Europe Publishing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components 11th edition. Strasbourg, Council of Europe Publishing, 2005
85. Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne et al. The effect of recombinant factor VIIa (Novoseven) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an international normalized ratio above 2,0. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9:741-748
86. Deveras RAE, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. Ann Intern Med 2002; 137:884-888
87. Veshchev I, Elran H, Salame K. Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural haematoma. Med Sci Manit 2002; 8:98-100
88. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL et al. Reversal of the international normalized ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14:469-477
89. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M et al. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. J Neurosurg 2003; 98:737-740
90. Brody DL, Aiyagari V, Shackleford AM, Diringer MN. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. Neurocritical Care 2005; 2:263-267
91. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. Br J Haematol 2001; 114:271-280
92. Kessler P. Léčba orálními antikoagulancii. Orion – yhtymä Oyj, Orion Pharma 2002
93. Matýšková M, Penka M. Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. Přehledný článek. Interní medicína pro praxi. 2000; 5:29-33
94. Penka M, Matýšková M, Bulíková A et al. Příprava nemocného s dlouhodobou antikoagulační léčbou v ambulantní praxi k chirurgickému výkonu. Přehledný článek. Interní medicína pro praxi 2000; 5:20-23
95. Monagle P. Reply to rebuttal: A problem of calibration in the paper "Pont of care monitoring of oral anticoagulant therapy in children". Thromb Haemost 2005; 93:623
96. Nathan and Oski's Hematology of Infanty and Childhood. 6th edition. David G. Nathan, Elsevier 2003
97. Makris M, Watson HG. Reversal of coumarin-induced over-anticoagulation: reply to Escobar. Br J Haematol 2002; 118:926