

LÉKY OVLIVŇUJÍCÍ KOAGULACI V UROLOGII

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU

Urologické oddělení ÚVN, Praha

Léky ovlivňující srážení krve se stále více používají v prevenci a léčbě cévních a hematologických onemocnění. Nemocní léčení těmito léky potom představují problém v případě potřeby invazivního výkonu. Neexistuje konsenzus o odpovídající péči o tyto nemocné před výkonem a po něm. Článek obsahuje přehled dostupných údajů v péči o tyto nemocné a poskytuje určitá doporučení založená na současných poznatcích. Do doby, než bude k dispozici více informací, je potřeba, aby lékaři, indukující léčbu ovlivňující srážlivost krve, komunikovali s lékaři provádějícími výkony formou týmové spolupráce.

Klíčová slova: koagulace, operace, warfarin, heparin, antiagregancia.

DRUGS INFLUENCING COAGULATION IN UROLOGY

Drugs affecting blood coagulation have been increasingly used to prevent and treat many vascular and haematologic diseases. Patients on these medication present management problems when attending for urological invasive procedures. There is no consensus of opinion on the appropriate management of these patients before and after surgery. In this article we review existing data on the management of these patients and we make some recommendations based on current knowledge. Until more information is available, those prescribing anticoagulants and those performing surgery must communicate with each other and team approach is crucial in order to achieve this.

Key words: coagulation, surgery, warfarin, heparin, antiplatelet drugs.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(2): 64–68

Úvod

Léky ovlivňující koagulaci krve se používají v prevenci a léčbě mnoha interních, onkologických a hematologických onemocnění. I když existuje mnoho doporučených postupů týkajících se péče o tyto nemocné před invazivními výkony a po nich, nebyl zatím dosažen obecný konsenzus. Nedostupnost jasných doporučení vychází z komplexnosti problematiky a z toho, že je převážně vytvořili lékaři interních oborů s neúplnou znalostí urologické praxe, včetně určitých specifíků urologických výkonů. Článek obsahuje přehled dostupných údajů o léčbě těchto nemocných a poskytuje určitá doporučení, vyplývající ze současných poznatků. V textu je podrobně rozebrána klinická farmakologie látek ovlivňujících koagulaci tak, aby bylo možné pochopit mechanismus jejich účinku a řešit různé situace související s jejich užíváním.

Antiagregační látky

Cílem působení antiagregačních léků jsou trombocyty (10). Mechanismus jejich účinku je na obrázku 1. Jelikož většina z nich působí nevratnou poruchu funkce destiček, je obnovení trombocytární funkce závislé na rychlosti obnovy jejich populace (poločas 10–12 dnů). Díky neúplné blokádě stačí při normální funkci kostní dřeně zhruba 7–10 dnů na to, aby se normalizovala srážlivost krve závislá na trombocytech. Konkrétní údaje doporučované výrobci jsou uvedeny u jednotlivých látek.

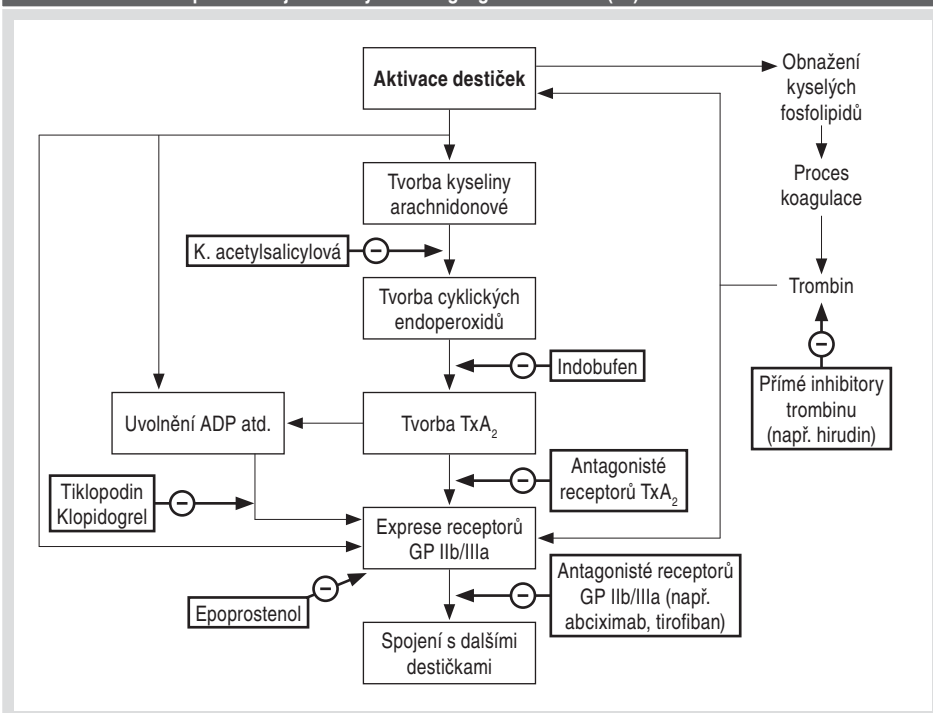
Kyselina acetylsalicylová

Léky obsahující kyselinu acetylsalicylovou jsou jedny z nejčastěji předepisovaných vůbec. Ta je obsažena ve specialitách Acylpyrin®, Anopyrin®, Aggrenox®, Aspirin®, Godasal® a Kardegic®, a kromě

uvedených v několika volně prodejných lécích. Látka způsobuje inhibici cyklooxygenázy (COX), jež vede k útlumu biosyntézy prostanooidů prostaglandinu E_2 , prostacyklinu (prostaglandinu I_2) a tromboxanu A_2 . Oba její izoenzymy inhibuje ireverzibilní acetylací, přičemž na izoenzym I (COX-1) působí 50–100× silněji než na izoenzym II (COX-2). Antiagregační účinek má zprostředkovaný inhibicí COX-1 a analgetický, antipyretický a antiflogistický účinek inhibicí COX-2. Jelikož je COX-1 zejména v trombocytech, megakaryocytech a endotelu, používají se v antiagregační léčbě nižší dávky než v jiných indikacích.

Obvyklá dávka je 100 mg denně, ale 75 mg kyseliny acetylsalicylové denně stačí na rozvoj úplného účinku. Ten se projevuje prodlouženou krvácivostí. Uvedená dávka se ještě snižuje při koagulopatiích, renální insuficienci nebo užívání léků ovlivňujících koagulaci. Působení na COX-1 v žaludeční sliznici, bronších a ledvinách způsobuje nežádoucí účinky (ulcerace a krvácení v žaludku, astmatické potíže, zhoršení funkce ledvin při delším užívání). I když má látka velmi krátký poločas (15–20 min), dokáže utlumit COX-1 v trombocytech natolik, že ztratí schopnost agregace. Pět až šest dní po zahájení léčby

Obrázek 1. Schéma působení jednotlivých antiagregačních látek (12)



funguje normálně zhruba 50 % trombocytů. Malá molekula kyseliny acetylsalicylové navíc umožňuje rychlý průnik do trombocytu. Nevratná blokáda COX-1 trvá po celou dobu jejich existence (10–12 dní) díky tomu, že trombocyty, na rozdíl od ostatních buněk, nemají jádro a nedokáží obnovit potřebné množství enzymu. Před plánovaným invazivním výkonem je proto nutno léky, obsahující kyselinu acetylsalicylovou vysadit. Doporučená doba vysazení je 7–10 dnů. V případě, že je nutno provést výkon dříve, je potřeba konzultovat hematologa ohledně přípravy nemocného jen při zvýšeném krvácení, což se málokdy vyskytuje při samostatné nízké dávce bez současné potence jinými léky (interakcí na úrovni vazby na plazmatické bílkoviny – antikoagulační nebo antidiabetika – deriváty sulfonurey).

Tablety se mají užívat pokud možno po jídle, polykají se a zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny. Po vstřebání se látka metabolizuje na kyselinu salicylovou a biotransformace je kapacitně limitovaná. Eliminační poločas kyseliny acetylsalicylové činí jen několik minut, ale eliminační poločas po perorálním užití 0,5 g acetylsalicylové kyseliny činí 2 hodiny, po aplikaci 1 g pak 4 hodiny. Metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami. U nemocných se zhoršenou funkcí ledvin není kyselina acetylsalicylová kontraindikována, ale je potřeba pečlivě sledovat laboratorní hodnoty kvůli působení na COX-1 v ledvinných kanálcích (ischemie, retence vody, iontů a kyseliny močové). Kyselina acetylsalicylová snižuje účinek antihypertenziv, diuretik (furosemid, spironolakton) a urikosurik. Omezuje vylučování kyseliny močové a u predisponovaných pacientů to podle okolností může vyvolat i dnavý záchvat. Kromě jiného zvyšuje účinek antagonistů vitaminu K a sulfonamidů. Ostatní nesteroidní antiflogistika nemají tak významný antiagregační účinek. Jejich současné podávání spíše snižuje antiagregační a kardioprotektivní účinek kyseliny acetylsalicylové a může vzniknout i rezistence. Je to způsobeno vytěsněním látky z kanálu COX-1 v trombocytech díky jejich větší afinitě k enzymu, reverzibilní částečné blokáde COX-1 pro nedostatečný průnik do destiček a jejich velkou biosyntetickou kapacitu pro tromboxan. Pacienti, kteří trpí astmatem, sennou rýmou, nebo jinými projevy alergie, nosními polypy, chronickými respiračními infekcemi, pacienti přecitlivělí na analgetika a antirevmatika jsou při užívání kyseliny acetylsalicylové zvýšenou měrou ohroženi astmatickým záchvatem.

Indobufen

Indobufen (Ibustrin®) je silný reverzibilní inhibitor COX-1 v destičkách. Má stejné biochemické, funkční a klinické účinky jako kyselina acetylsalicylová. Nástup účinku indobufenu je rychlý a za několik hodin

po podání dochází k inhibici 95 % produkce destičkového tromboxanu. Tento účinek zůstává neměnný i během opakovaného přívodu látky dvakrát denně (jednotlivá dávka 200 mg). Biologický poločas je přibližně 8 hodin a vysazení před invazivním výkonem tak nemusí být delší než 1–2 dny. Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost léku. Indobufen neovlivňuje plazmatické koagulační faktory. Čas krvácivosti je jen lehce prodloužen a po vysazení léčby se rychle vrací k normálu. Indobufen se vylučuje především ledvinami a je proto event. nutné snížit dávku úměrně stavu renálních funkcí. Výrobce doporučuje snížení dávky podle hodnoty clearance kreatininu na 100 mg dvakrát denně při clearance 30–70 ml/min a 100 mg jedenkrát denně při nižších hodnotách. Rychlost eliminace při předávkování léčiva lze podpořit forsírovanou diurézou, hemodialýza však není schopna indobufen odstranit z oběhu. Je to i pro to, že indobufen se téměř úplně váže na bílkoviny krevní plazmy. Existuje tudíž možnost vytěsnění jiných léků z jejich vazby a může dojít například ke zvýšení účinnosti perorálních antikoagulancií (kumarinových derivátů) a heparinu. Mezi indobufenem a ostatními nesteroidními protizánětlivými léky je možná zkřížená senzibilizace.

Tiklopidin

Tiklopidin (APO-Tic®, Ipaton®, Tagren®, Ticlid®, Ticlopidin-Ratiopharm®) je inhibitor agregace destiček. Způsobuje ireverzibilní inhibici agregace destiček, závislou na dávce, prostřednictvím inhibice vazby fibrinogenu na destičkovou membránu. Společně s klopidogrelem patří mezi thienopyridinové deriváty, které jsou selektivními antagonisty ADP-receptorů destiček a inhibují vazbu na specifický receptor P2Y₁₂. Nevývolává inhibici cyklooxygenázy jako kyselina acetylsalicylová, s níž má aditivní účinek a při současném užívání lze snížit dávku obou léků. V terapeutické dávce (250 mg 2x denně) působí na agregaci destiček z 50 až 70 %. Inhibice agregace destiček je detekována během dvou dní a maximálního účinku je dosaženo po 5 až 8 dnech. Po přerušení léčby se doba krvácení a destičkové funkce u většiny pacientů vracejí k normálu během týdne. Díky dlouhému poločasu (30–50 hodin) se doporučuje vysazení léku 10–14 dní před očekávaným výkonem. V případě neodkladného výkonu doporučuje výrobce tři možnosti snížení rizika krvácení nebo prodloužené doby krvácivosti, které je možno kombinovat. Je to opakované intravenózní podání metylprednisolonu v dávce 0,5 až 1 mg/kg, desmopresin v dávkování od 0,2 do 0,4 µg/kg a transfuze krevních destiček. Po perorálním podání následuje rychlá absorpce s maximem plazmatické hladiny přibližně 2 hodiny po podání. Absorpce je prakticky kompletní a podávání po jídle zlepšuje biologickou

dostupnost léku. Tiklopidin je extenzivně metabolizován v játrech, u pacientů s porušenými jaterními funkcemi se proto podává se zvýšenou opatrností. Ledvinami se vyloučí 50 až 60 % léku a zbytek stolici. Zkušenosti s podáváním tiklopidinu u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou omezené. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří neutropenie a trombocytopenie. Díky unikátnímu mechanismu účinku potencuje působení všech ostatních léků ovlivňujících srážlivost.

Klopidogrel

Látku obsahují speciality Iscover® a Plavix®. Klopidogrel selektivně inhibuje vazbu adenosindifosfátu (ADP) na destičkový receptor jeho ireverzibilní modifikací. V doporučené dávce (75 mg 1x denně) ovlivní funkci destiček z 40 až 60 %. Účinek lze zjistit již po první dávce (2–4 h) a maximální účinek nastává po 3–4 dnech. Pět dnů po přerušení léčby se normalizuje krvácivost a funkce trombocytů a klopidogrel se tudíž vysazuje 7–10 dnů před invazivním výkonem.

Antikoagulační látky

Léky ovlivňující srážlivost krve působí na koagulační faktory přímo (heparin) nebo nepřímo (warfarin). Používají se v primární nebo sekundární prevenci trombózy a embolie. Kromě nemocných, kteří užívají tyto látky dlouhodobě, se lze velmi často setkat s přechodnou léčbou nebo kombinací obou. To nastává zejména v případě potřeby provést invazivní vyšetření nebo operaci, kdy samotný výkon přináší riziko krvácení a zároveň před i po výkonu se u predisponovaných nemocných zvyšuje riziko zvýšené srážlivosti krve. Jelikož se často jedná o multifaktoriální stav, je potřeba, aby se i urolog orientoval v této problematice a mohl tak přispět k potřebné úrovni péče. U pacientů se mohou kumulovat rizikové faktory uvedené v tabulce 1. Kromě nich se vyskytují vrozené a získané poruchy jednotlivých součástí koagulační kaskády. Z klinického hlediska je důležité, zda se jedná o odstranitelnou nebo trvalou poruchu či rizikový faktor. U každého pacienta s hlubokou žilní trombózou bez jednoznačných rizikových faktorů je navíc potřeba vyloučit maligní nádor, jelikož kromě zvýšeného rizika trombózy existuje možnost vyléčení po záchytu v časném stadiu. Naopak pacienti s již prokázaným nádorem mají několikrát vyšší pravděpodobnost primární tromboembolické příhody a její recidivy ve srovnání se zdravou populací.

Heparin

Heparin je heterogenní směs sulfonovaných mukopolysacharidů, jejichž biologická aktivita je podmíněna přítomností plazmatického antitrombinu

III. Ten inhibuje proteolytické působení aktivovaných faktorů srážení, především trombinu (faktor IIa) a aktivovaného Stuartova faktoru (Xa). Tvoří s nimi stabilní komplexy a urychluje jejich tvorbu asi tisíckrát. Tak blokuje více stupňů koagulačního procesu a brání přeměně fibrinogenu na fibrin. Nemá fibrinolytickou aktivitu, ale ovlivňuje i funkci krevních destiček. Označuje se jako nefrakcionovaný heparin (UFH, unfractionated heparin).

Heparin se podává pouze parenterálně. Intramuskulární podání heparinu nebo jiných léků při léčbě heparinem se nedoporučuje pro možnost vzniku modřin. Subkutánní aplikace se používá hlavně v prevenci. Biologický poločas je po intravenózním podání přibližně 1 hodina, po podkožním podání přibližně 2 hodiny. Eliminace probíhá dvěma způsoby. Rychlé vylučování aktivní vazbou na makrofágy a endotel je závislé na dávce. Nezávisle na dávce se pomalu vylučuje ledvinami a biologický poločas se prodlužuje při poruše renálních funkcí. Léčebné dávky jsou individuální dle povahy onemocnění a dle stavu pacienta a účinnost se monitoruje pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT). Odběry krve na aPTT se do stabilizace hodnoty v terapeutickém rozmezí provádějí po 4–6 hodinách. Dále pak jednou denně, pokud se nemění klinický stav nemocného nebo dávování. Profylakticky se obvykle používá dávka 5 000 mezinárodních jednotek 2–3× denně s. c., která má maximum účinku po 4–6 hodinách a biologický poločas 12 hodin. Při preventivním podání se aPTT měří jen při projevech krvácení a u nemocných s renální insuficiencí, zejména při hladině kreatininu nad 450 µmol/l. Poslední dávka před invazivními výkony se podává podle rizika trombembolie a rozsahu výkonu. Při nízkém a středním riziku a výkonech s vysokým rizikem krvácení se podává 8–12 hodin před výkonem. Při vysokém riziku trombembolie nebo výkonu s nízkým rizikem krvácení 4–6 hodin.

Rozsáhlejší krvácení vyžaduje podání antidota protaminsulfátu, který váže heparin. Dávka je závislá na podaném množství, které je nutné neutralizovat a závisí na způsobu a době uplynulé od aplikace. Doporučuje se titrace dle aPTT. Protože je heparin nepřetržitě vylučován, dávku protaminsulfátu je nutno snížit, jestliže uplynulo více než 15 minut od nitrožilního podání heparinu. V jednotlivé dávce protaminsulfátu nemá být podáno více než 50 mg. Je-li zapotřebí dalších dávek, je nutné pacienta pečlivě monitorovat. K neutralizaci se podává 1 mg protaminsulfátu na 100 mezinárodních jednotek heparinu. Je nutné se vyhnout nadměrné dávce protaminsulfátu, která má antikoagulační účinek.

Protože je heparin živočišného původu, podává se opatrně u alergiků, a to zejména u nemocných po aplikaci inzulínu obsahujícího protamin, po vasoligatuře nebo u pacientů s alergií na ryby. U nich je indi-

Tabulka 1. Obecné rizikové faktory vzniku trombózy (7)

Neovlivitelné	Ovlivnitelné
Věk	Obezita
Velká operace	Imobilizace
Gravidita a šestinedělí	Dehydratace
Trombóza nebo embolie v anamnéze	Křečové žíly
Infarkt myokardu v anamnéze	Chronická žilní nedostatečnost
Ischemická mozková příhoda v anamnéze	Zhoubný nádor
	Kouření
	Substituční hormonální léčba
	Hormonální antikoncepce
	Hyperlipidemie

kována velmi pomalá aplikace a u nemocných s největším rizikem se profylakticky podávají antihistaminika a glukokortikoidy. Trombocytopenie indukovaná hepariny (HIT, heparin induced thrombocytopenia) je důsledkem buď přímého působení heparinu (I. typ) nebo imunopatologického mechanismu (II. typ) (9). Trombocytopenie I. typu se objevuje 3.–5. den, je způsobena hyperagregabilitou destiček a není klinicky závažná. Druhý typ je vyvolán protilátkami a mezi klinická diagnostická kritéria patří normální počet destiček před zahájením léčby, trombocytopenie 5.–21. den po zahájení léčby a tromboembolické komplikace při léčbě heparinem způsobené hyperkoagulačním stavem. Při dlouhodobém podávání vzniká osteoporóza se spontánními frakturami jako následek kolagenolýzy.

Nízkomolekulární heparin

Nízkomolekulární frakce heparinu (LMWH, low-molecular-weight heparin) vznikají chemickou nebo enzymatickou depolymerizací ze standardního heparinu (6). Se snižující se molekulovou hmotností se progresivně snižuje vliv na aPTT, což je způsobeno poklesem vlivu na trombin při zachování inhibice faktoru Xa. Navíc zvyšují fibrinolýzu, snižují inhibici aktivátoru plasminogenu (PAI) a zvyšují inhibitor zevní cesty krevního srážení (TFPI). Výhodou je, že se snížením podílu části vázané na plazmatické bílkoviny, endotel a makrofágy má nízkomolekulární heparin mnohem předvídatelnější dávování, vysokou biologickou dostupnost při podkožním podání (> 90 %), delší biologický poločas umožňující podání 1–2× denně a vylučuje se převážně ledvinami. Omezení vazby na krevní destičky snižuje riziko trombocytopenie a minimalizace vazby na osteoblasty zpomaluje vznik osteoporózy při dlouhodobém použití. Po subkutánním podání je maximální hladina dosažena za 3–5 hodin po podání.

V současnosti je k dispozici řada firemních preparátů získávaných odlišnými technologickými postupy, jejichž síla se udává v mezinárodních jednotkách anti-Xa (Clexane®, Clivarin®, Fluxum®, Fraximin®, Fraxiparine®, Zibor®). Mezinárodní jednotky u jednotlivých preparátů nelze srovnávat, jelikož

se liší molekulovou hmotností, biologickým poločasem, aktivitou a poměrem anti-Xa/anti-IIa. Navíc dosavadní studie neprokázaly jednoznačně lepší vlastnosti některého z preparátů oproti ostatním. Ke sledování účinku nízkomolekulárního heparinu se stanovuje aktivita anti-Xa. Pokud je indikována, odebírá se 4 hodiny po aplikaci. Profylaktická hladina se pohybuje kolem 0,3 IU/ml a terapeutická v rozmezí 0,5–1,1 IU/ml. V běžné praxi se nepoužívá a doporučuje se jen v případě výrazného krvácení, při nadváze nebo podvýživě, u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a v těhotenství. Při předávkování dochází k prodloužení aPTT a jeho kontrola je nejdostupnějším a nejrychlejším orientačním způsobem, jak potvrdit podezření na překročení dávky zejména, pokud máme výchozí hodnotu z doby před vznikem krvácení.

Při předávkování není k dispozici jednoznačná metoda k neutralizaci účinku, jelikož protaminsulfát neutralizuje zhruba 60 % aktivity anti-Xa. Vždy je vhodné konzultovat hematologa. V případě, že je potlačen účinek nízkomolekulárního heparinu indikováno do 8 hodin od jeho podání, podává se 1 mg protaminu na 100 mezinárodních jednotek anti-Xa v intravenózní infuzi a při přetrvávajícím krvácení se doplňuje 0,5 mg protaminu na stejný počet jednotek anti-Xa. Po uplynutí více než 8 hodin se podává 0,5 mg protaminu na 100 mezinárodních jednotek anti-Xa v intravenózní infuzi.

Při perioperační profylaxi se obvykle používají dva druhy dávování podle rizika trombembolie (4, 5, 13, 14). Kategorizace nemocných do jednotlivých rizikových skupin v citovaných doporučeních je arbitrární a postup je potřeba individualizovat. To platí zejména pro uváděnou věkovou hranici 40–50 let a délku trvání operace 40–60 minut. Pro všechny nemocné platí nefarmakologická profylaktická opatření – bandáže dolních končetin, dostatečná hydratace, časná mobilizace a kompenzace krevního tlaku. Nízké riziko trombembolie mají mladší nemocní bez rizikových faktorů při krátkém výkonu, u nichž není potřeba použít farmakologickou profylaxi. Naopak vysoké riziko mají starší pacienti s několika rizikovými faktory nebo při dlouhotrvajících,

rozsáhlých nebo komplikovaných operacích. Tito nemocní potřebují zvýšenou profylaktickou dávku nebo zvláštní dávkovací a aplikační režim, stanovený ošetřujícím internistou nebo hematologem. Za samostatné vysoké riziko se považuje trombembolická příhoda v anamnéze, potřeba antikoagulační léčby, přítomnost zhoubného nádoru nebo peroperační a perioperační porucha hemostázy (velké krvácení, rozsáhlé koagulované plochy, diseminovaná intravaskulární koagulace, reoperace pro krvácení nebo embolie atd.). Kromě rizikových faktorů rozhoduje o profylaxi i charakter, rozsah a předpokládaná délka výkonu. Obecně platí, že čím více rizikových faktorů a čím komplexnější, invazivnější a delší výkon, tím vyšší riziko trombembolie. Mezi urologické výkony s nízkým rizikem, vyplývajícím ze samotné operace, patří výkony na zevních pohlavních orgánech kromě rekonstrukčních (uretroplastiky) a ablačních (amputace penisu, emaskulinizace) operací. Dále jsou to diagnostické laparoskopické nebo extraperitoneoskopické výkony, endoskopie močových cest kromě nefroskopie a perkutánní, transrektální či transvaginální biopsie nebo punkce. Naopak mezi výkony s vysokým rizikem patří jakékoliv operace pro zhoubný nádor. Případná lymfadenektomie dále zvyšuje riziko trombembolie. Výjimkou jsou transuretrální resekce (TUR) povrchových nádorů dolních močových cest nebo ureteroskopické operace. Při rozsáhlejší a dlouhotrvající TUR se ale doporučuje profylaxi použít. Mezi velmi rizikové operace patří i perkutánní operace ledvin a horních močových cest, rozsáhlejší rekonstrukční výkony (derivace moče bez cystektomie, resekční pyeloplastika, reimplantace močovodu, plastiky píštělí dolních močových cest apod.) a transuretrální nebo otevřené operace pro benigní hyperplazii prostaty. Případné použití minimálně invazivních metod riziko trombembolie nemění. Předpokládá se, že nízkomolekulární heparin se vstřebává i lymfatickými cévami a díky svému účinku může zhoršovat lymforeu po operaci. Proto se po výkonech na lymfatických cestách v břiše, malé pánvi nebo třísech doporučuje jeho aplikace do paže.

Pokud má nemocný střední riziko trombembolie, podává se obvyklá dávka doporučená výrobcem nejčastěji večer před operací (mezi 18.–24. hodinou) a následně jednou denně ve stejnou dobu. Pacientům s vysokým rizikem se aplikuje tzv. zvýšená profylaktická dávka jednou nebo dvakrát denně. Postup při podání zvýšené dávky jednou denně je stejný jako při běžné profylaktické dávce. Pokud se podává dvakrát denně, tak poslední dávku před operací dostane nemocný stejně, po operaci se pokračuje večerní dávkou a dále po 12 hodinách. Při výrazném krvácení je kromě odložení aplikace další dávky potřeba zkontrolovat i srážli-

vost krve, jelikož se může vyskytnout další porucha vyžadující jiné řešení.

Warfarin

Warfarin nebo 4-hydroxykumarin je antikoagulační látka, která brání syntéze koagulačních faktorů, závislé na vitaminu K. Z izomerů warfarinu je S-warfarin zhruba 5krát účinnější než R-warfarin. Účinek warfarinu je založen na jeho schopnosti meziť redukci a působení vitaminu K při syntézách koagulačních faktorů II, VII, IX a X a proteinu C a S. V terapeutických dávkách warfarin brání v syntéze koagulačních faktorů o 30 až 50 % a současně redukuje i jejich biologickou aktivitu. Warfarin dosahuje plného účinku po 2 až 7 dnech, během nichž dochází k eliminaci koagulačních faktorů již přítomných v cirkulaci. Léčba nemá přímý vliv na již vytvořenou sraženinu a nezabrání ischemickému poškození tkáně. Brání zvětšování trombu a působí preventivně na sekundární tromboembolické komplikace.

Biologická dostupnost perorálně podávaného warfarinu přesahuje 90 % a maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,2 hodiny. Podání warfarinu se s jidlem zpomaluje, avšak nesnižuje jeho vstřebávání. V určité míře dochází k enterohepatálnímu oběhu. Warfarin se silně váže na sérový albumin (volná frakce kolísá mezi 0,5 a 3 %) a je eliminován játry. Je metabolizován CYP2C9 (S-warfarin) a CYP1A2 a CYP3A (R-warfarin) na neaktivní metabolity, které jsou vylučovány do moči. Eliminační poločas S-warfarinu je 18 až 35 hodin a R-warfarinu 20 až 70 hodin (1). Delší poločas znamená, že nejvýhodnější podání warfarinu je 1x denně. Ke kontrole účinnosti léčby se používá Quickův protrombinový test, který odráží aktivitu tří ze čtyř faktorů závislých na vitaminu K (II, VII a X). Nejpresnějším vyjádřením výsledku Quickova testu je index INR (International Normalised Ratio), jelikož umožňuje srovnání výsledků mezi laboratořemi. Vypočítá se jako poměr protrombinového času nemocného a normální plazmy vynásobený ISI. Právě ISI (International Sensitivity Index) slouží ke kalibraci přístrojů jako poměr používaného a referenčního tromboplastinu, který se přidává s vápníkem k citrátové plazmě, aby se zjistil Quickův čas. Pokud se používá čas v sekundách nebo poměr času pacienta a zdravého kontrolního subjektu, není sledování standardní.

V současné době se nikdy nezahajuje léčba warfarinem bez předchozího podání heparinu. Na začátku se hospitalizovaným pacientům s normální hmotností a hodnotami INR $\leq 1,2$ podává 10 mg warfarinu jednou denně během dvou po sobě jdoucích dnů. Ambulantům a nemocným s dědičným nedostatkem proteinu C nebo S se doporučuje podávat zahajovací dávku 5 mg warfarinu jednou denně. To platí i u starších pacientů (> 60 let), nemocných

Tabulka 2. Charakteristika koagulačních faktorů závislých na vitaminu K (7)

Bílkovina	Plazmatický poločas
Faktor II (protrombin)	60–72 hodin
Faktor VII (prokonvertin)	4–6 hodin
Faktor IX (Christmas)	18–30 hodin
Faktor X (Stuart)	40–48 hodin
Protein C	6 hodin
Protein S	60 hodin

malého vzrůstu, při INR > 1,2 nebo onemocnění či užívání dalších léků ovlivňujících účinnost antikoagulační léčby. Po operacích se podává 5 mg jednou denně při velkém riziku krvácení. V dávkování se pokračuje podle hodnot INR naměřených druhý až čtvrtý den, kdy dochází ke stabilizaci koagulačního systému a hladiny warfarinu. Kontrola INR se pak provádí denně, dokud se hodnota minimálně po dva dny neustálí na cílové úrovni. Po dobu nastavení léčby warfarinem musí nemocný dostat nízkomolekulární nebo nefrakcionovaný heparin, jelikož nástup účinku antikoagulační léčby má latenci několika dnů. Kromě toho, že se musí dosáhnout ustálené hladiny léku v organizmu, je potřeba, aby se odbouraly již vytvořené koagulační faktory jenž mají rozdílný poločas (tabulka 2). Při urychleném nastavení léčby vysokými úvodními dávkami warfarinu dochází k nerovnoměrnému úbytku koagulačních faktorů závislých na vitaminu K. Rychlým poklesem faktoru VII s nejkratším biologickým poločasem narůstá hodnota INR, ale k rozvoji plného antikoagulačního účinku se musí snížit i hladina faktorů ostatních. Dochází tak k diskrepanci laboratorní kontroly a skutečného klinického účinku. Po vysazení heparinu tak může dojít k hyperkoagulačnímu stavu, což je ještě více vystupňováno u pacientů s deficitem antikoagulačního proteinu C s krátkým biologickým poločasem. Stav se může projevit jako zhoršení projevů trombózy, vznik trombózy v jiné lokalizaci, diseminovaná intravaskulární koagulace nebo vzácněji jako kumarinová kožní nekróza. Proto musí být heparin a warfarin podáván aspoň 4–5 dnů a heparin vysazujeme po opakovaném nálezu INR $\geq 2,0$.

Intenzita sledování po nastavení dlouhodobé léčby warfarinem pomocí INR je individuální. Zařazení nového nebo vysazení stávajícího léku, změna dietního režimu nebo celkového stavu vyžaduje častější stanovení hodnoty INR. Kromě krvácení se na začátku léčby může vyskytnout tzv. kumarinová nekróza. Je vzácnou komplikací (< 0,1 %) léčby a objevuje se většinou u žen (až 90 % případů). Zpočátku se projevuje otokem a ztmavými kožními ložisky obvykle na místech s nadbytkem podkožního tuku (stehna, hýždě, prsa), mohou se však objevit i na jiných místech. Později dochází k jejich nekróze. Ložiska se objevují od 3. do 10. dne a jejich etiologie

zahrnuje relativní nedostatek antitrombotických prostředků C a S.

Pravděpodobnost krvácení se zvyšuje s výrazným růstem hodnoty INR nad cílové rozmezí. Vyskytne-li se u pacientů krvácení, i přesto, že hodnota je v terapeutickém rozmezí, existuje zpravidla další přidružený stav, který je nutné vyšetřit. Bez ohledu na INR je potřeba došetřit etiologii krvácení. Například při hematurii je důležité, že pravděpodobnost nálezu zhoubného nádoru u nemocných, kteří užívají léky ovlivňující srážlivost krve, je stejná jako u ostatních nemocných (2).

Užil-li pacient nadměrnou dávku, nedoporučuje se výplach žaludku nebo opakované podání aktivovaného živočišného uhlí pro riziko krvácení. Po případném podání živočišného uhlí se vitamin K musí podat parenterálně (i. v.). Při krvácivých komplikacích je možné zvrátit účinek warfarinu podáním vitaminu K, koncentráty koagulačního faktoru nebo čerstvé zmražené plazmy. Při nepřítomnosti závažného krvácení se dle klinického nálezu odebrá INR (min. 1× denně) do stabilizace nebo normalizace hodnot. Omezí se nebo přeruší podávání warfarinu. Účinek vysazení se projeví za 4–5 dnů. Podle potřeby se warfarin nahradí nízkomolekulárním heparinem a podle hodnoty INR se jednorázově podá 1–5 mg vitaminu K p. o. (Kanavit® gtt), jenž působí do 24 hodin. Při krvácení nebo nutnosti invazivního výkonu se kromě vysazení warfarinu podává 5 mg vitaminu K p. o. nebo 10 mg v pomalé intravenózní infuzi (Kanavit® inj). Podle potřeby lze stejnou dávku zopakovat po 12 hodinách. Maximální jednotlivá dávka je 20 mg a maximální denní dávka je 40 mg. Není vhodná podkožní nebo intramuskulární aplikace. Je-li perorální antikoagulace indikována také do budoucna, je nutné vyhnout se velkým dávkám vitaminu K. V opačném případě dojde k jeho kumulaci v játrech a rezistenci na warfarin trvající až několik týdnů. Léčba se doplňuje o mraženou plazmu nebo podání rekombinantních koagulačních faktorů.

Warfarin se vysazuje 4 až 5 dnů před invazivním výkonem (3, 11). U pacientů se zjištěným vysokým rizikem trombózy se jako profylaxe používá subku-

Tabulka 3. Přehled nejdůležitějších stavů, léků a potravin ovlivňujících účinek warfarinu (8)

	Snížení účinku	Zvýšení účinku
Stav		horečka, seps, průjem, malnutrice, dlouhotrvající obstrukce žlučových cest
Potraviny	třezalka tečkovaná, avokádo, brokolice, kapusta, zelí, hlávkový salát, špenát, řepkový olej, olivový olej, sójový olej, pažitka, jarní cibulka, koriandr, čekanka, kiwi, mástové listy, petržel, hrášek, pistácie, sójové boby, čajové lístky (nikoliv však čaj), řeřicha	
Léky	perorální antidiabetika, estrogeny, antacida, azathioprin, barbituráty, karbamazepin, chlortalidon, cyklosporin, disopyramid, griseofulvin, merkaptopurin, mesalazin, mitotán, primidon, spironolakton, trazodon, vitamin C	kyselina acetylsalicylová, lopidogrel, tiklopidin, dipyridamol, nesteroidní antiflogistika, cefalosporiny, tetracykliny, fluorochinolony, cotrimoxazol, metronidazol, alopurinol, amiodaron, cimetidin, kodein, digoxin, fenofibrát, fluorouracil, flutamid, fluvastatin, gemfibrozil, vakcíny proti chřipce, interferon alfa a beta, ifosfamid, itraconazol, ketokonazol, lovastatin, omeprazol, propafenon, propranolol, chinin, chinidin, simvastatin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfafenazol, sulfapyrazon, sulfofenur, sulindac, anabolické a androgenní steroidní hormony, tamoxifen, trastuzumab, kyselina valproová, vitamin A a E, zafirlukast

tánně aplikovaný nízkomolekulární heparin. Indikaci stanovuje lékař provádějící předoperační vyšetření. Výchozí hodnota INR se stanovuje týden před plánovaným výkonem a pak po 4–5 dnech. Při INR $\geq 1,8$ se pak v závislosti na charakteru a rozsahu výkonu kontroluje 1× denně po aplikaci 1–5 mg vitaminu K. Náklady na postupné snižování dávky na polovinu až třetinu chronické dávky warfarinu nejsou jednotné a k problému je potřeba přistupovat individuálně.

Díky výrazné vazbě na plazmatické bílkoviny může být warfarin vytěsněn z plazmatických vazeb, což zvyšuje jeho volnou frakci, a pokud nedojde k jaternímu selhání pacienta, zrychlený metabolismus a eliminace warfarinu vedou k snížení účinku. Při insuficienci ledvin a při nefrotickém syndromu dochází ke zvýšení volné frakce warfarinu v plazmě, což v závislosti na přidružených onemocněních pacienta vede buď ke zvýšení nebo ke snížení účinku warfarinu. Za těchto okolností je nutné pečlivě monitorovat klinický stav pacienta a hodnoty INR. Na účinek warfarinu má vliv mnoho faktorů uvedených v tabulce 3.

Kromě známých interakcí je nutno připomenout další údaje. Pokud je nutné poskytnout pacientovi, který se léčí warfarinem, dočasnou úlevu od bolesti,

doporučuje se použít paracetamol nebo opiáty. Je důležité, že intramuskulární podání léků se nedoporučuje pro možnost vzniku modřin. Snížená absorpce vitaminu K způsobená např. průjemem může zesilovat účinek warfarinu. Pacienti s nepřiměřeným příjmem potravin s obsahem vitaminu K jsou závislí na vitaminu K₂ produkovaném střevními bakteriemi. U těchto pacientů může řada antibiotik redukovat syntézu vitaminu K₂ vedoucí k zvýšenému účinku warfarinu.

Účinek warfarinu může být snížen i při současném užívání rostlinných přípravků z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Je to kvůli indukci enzymů metabolizujících léky, způsobené třezalkou. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se proto nesmí kombinovat s warfarinem. Indukční účinek může přetrvávat až po dobu 2 týdnů po ukončení léčby. Nejbohatším zdrojem vitaminu K je zelená a listová zelenina; jeho příjem má být během léčby warfarinem maximálně vyrovnaný.

MUDr. Kamil Belej, FEBU

Urologické oddělení ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Střešovice
e-mail: belejka@uvn.cz

Literatura

1. 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: 204S–233S.
2. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. Urology 2000; 55: 22–24.
3. Daniels PR. Therapy insight: management of urology patients taking long-term warfarin anticoagulation therapy. Nat Clin Pract Urol 2005; 2(7): 343–350.
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S–400S.
5. Gumulec J, Penka M, Bezděk R, et al. Prevence žilní trombózy a plicní embolizace v chirurgii, v laparoskopické chirurgii, v cévní chirurgii a v urologii. Vnitř. Lék. 2006; 52(S1), 35–40.
6. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 188S–203S.
7. Chlumský J, et al. Antikoagulační léčba. Praha: Grada Publishing 2005: 220 s.
8. Matýšková M, Penka M. Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. Interní med. 2005; 5: 29–33.

9. Meyer JP, Gillatt DA, Lush R, et al. Managing the warfarinized urological patient. BJU Int 2003; 92(4): 351–354.
10. Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, et al. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 234S–264S.
11. Penka M, Bulíková A, Gumulec J, et al. Příprava nemocných na dlouhodobé antikoagulační léčbě kumariny k invazivním zákrokům. Vnitř. Lék. 2006; 52(S1), 41–50.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Haemostasis and thrombosis. In: Rang and Dale's Pharmacology. Churchill Livingstone Elsevier Philadelphia, 2007: 341 s.
13. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. BMJ 1992; 305: 567–574.
14. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT II) Consensus – Second Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Phlebology 1998; 13: 87–97.

Pozn.: Summary of product characteristics (SPC) jednotlivých látek a léků jsou k dispozici na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz/modules/medication/search.php).