

Obsah

Farmakologická prevence tromboembolické nemoci – 1. část 1

FARMAKOLOGICKÁ PREVENCE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

1. část

Tromboembolická nemoc (TEN) je časté a závažné onemocnění. Tuto skutečnost potvrzuje údaj, že TEN je třetí nejčastější příčinou úmrtí. V užším a obvykle užívaném slova smyslu TEN vzniká na podkladě přítomnosti *trombu v žilním řečišti*, kde působí částečnou nebo úplnou obstrukci žilního toku. Obávanou komplikací je embolizace trombu vedoucí k obstrukci plicního tepenného řečiště nebo vzácná paradoxní embolizace defektem septa síní do systémového tepenného řečiště.

Plicní embolie a hluboká žilní trombóza jsou součástí jediného onemocnění. Termín „nemoc“ vyjadřuje, že se může jednat o trvalou dispozici ke vzniku trombózy (například u vrozených hyperkoagulačních stavů – trombofilii), kdy při současném působení faktorů se může trombóza v průběhu života vícekrát opakovat. Klinicky lze členit tuto nemoc na dvě nosologické jednotky: *flebotrombózu (FT) a plicní embolii (PE)*. Flebotrombóza může, ale nemusí vést k plicní embolii, naopak plicní embolie může mít i jiné příčiny než žilní trombózu, může vycházet například z pravé srdeční síně.

Symptomatická flebotrombóza je relativně častým onemocněním s frekvencí 1-2 případů na 1 000 osob obecné populace ročně, daleko nejvyšší incidenci však pozorujeme u chirurgických nemocných - bez tromboprofylaxe byla pozorována u 10-15 % gynekologických, u 20-30 % abdominálně-chirurgických a u 45-60 % nemocných po operaci velkých nosných kloubů^{1/}. Incidence asymptomatických forem FT je ještě vyšší. Plicní embolie komplikuje flebotrombózy proximálních žil až v 50 %, mortalita na ni se pohybuje kolem 10-20 %. V Evropské unii s více než 450 miliony obyvatel se symptomatická plicní embolie objevuje až u půl milionu nemocných ročně, od 7. věkové dekády pak incidence stoupá o celý řád^{2/}.

Tromboprofylaxe zcela zásadně redukuje nejen výskyt flebotrombóz, ale i plicních embolií či post-trombotických syndromů. Z dat jednoznačně vyplývá důležitost účinné profylaxe – jak primární prevence (zejména v perioperačním období, u chronicky nemocných), tak sekundární prevence embolizace u nemocných s již vzniklou flebotrombózou, případně prevence recidiv této nemoci v rizikových životních situacích. K odhadu rizika trombotické příhody a určení optimální profylaxe lze užít tabulku 1. Jednotli-

vá rizika se kumulují, tak například laparotomie u osoby s vrozenou trombofilii může být zatížena vysokým rizikem.

Součástí profylaxe jsou vždy fyzikální metody, u některých kategorií nemocných v nízkém riziku jsou i postačující. Jde o mobilizaci, cvičení zejména dolními končetinami, dechovou rehabilitaci, graduovanou elastickou kompresi nebo dokonce intermitentní pneumatickou kompresi dolních končetin.

1. Zavedené farmakologické postupy užívané k profylaxi a léčbě TEN

Antitrombotickou léčbou inhibujeme přirozený průběh srážení krve, cílem je buď zabránit tvorbě trombu nebo zastavit růst trombu již vzniklého. Vzhledem k tomu, že v patogenezi flebotrombóz a plicní embolie hraje rozhodující úlohu aktivace sekundární hemostázy, čili hemokoagulace, jsou *antikoagulanty* základem léčby. Destičková hemostáza se uplatňuje minimálně, podávání protidestičkové léčby tak není racionální, její indikace je podmíněna koincidencí TEN s aterosklerotickým postižením. V takové situaci kombinujeme zpravidla antikoagulanty s protidestičkovými léky.

Antikoagulanty lze dělit podle místa hlavního účinku: na *inhibitory trombinu, inhibitory aktivovaného X. koagulačního faktoru (f. X) a inhibitory krevních faktorů závislých na vitamínu K – antivitaminy K*. Jak inhibitory trombinu, tak inhibitory faktoru Xa dále členíme na *přímé* nebo *nepřímé* – nepřímé inhibitory ke svému působení potřebují plazmatický kofaktor – antitrombin, přímé inhibují uvedené koagulační faktory přímo. Pouze *sulodexid* inhibuje trombin aktivací heparinového kofaktoru II, tato cesta sekundární hemostázy je však méně účinná a sulodexid tak nelze považovat za plně účinné antikoagulanty. *Antivitaminy K* (v ČR je dostupný pouze *warfarin*) inhibují aktivaci řady *koagulačních* (tj. trombinu, f. VII, IX a X) i *antikoagulačních faktorů* (proteinu C a S), závislých na přítomnosti redukované formy vitamínu K. Všechny skupiny dělíme dále z praktických důvodů na *parenterální* – převážně nepřímé inhibitory trombinu (hepariny) či faktoru Xa (*nízkomolekulární hepariny a pentasacharidy*) a *perorální* léky – přímé inhibitory trombinu (*gatran*), přímé inhibitory faktoru Xa (*xabany*) a antivitaminy K.

Tabulka 1. Rizikové faktory pro TEN v obecné populaci a po chirurgických výkonech

malé riziko	střední riziko	velké riziko
<ul style="list-style-type: none"> – věk > 60 let – obezita (BMI > 30) – varixy DK – chronická onemocnění: kardiiovaskulární, CHOPN, nespecifické střevní záněty, myeloproliferativní stavy, nefrotický syndrom – drobnější chirurgické zákroky (mimo abdominálních) 	<ul style="list-style-type: none"> – hormonální léčba estrogeny (HRT, antikoncepce) – dokumentovaný trombofilní stav či anamnéza trombofilie v rodině – onkologická onemocnění – sepse – gravidita a šestinedělí – thorakotomie, laparotomie, abdominální hysterektomie 	<ul style="list-style-type: none"> – imobilita (> 72 hod) – anamnéza FT/PE – traumatické postižení DK či páteře – ortopedické výkony na velkých kloubech DK

a) Nefrakcionovaný heparin

Nefrakcionovaný heparin (UFH) je nepřímým inhibítorem trombinu. Komplex heparinu s antitrombinem inaktivuje kromě trombinu ještě faktory Xa, IXa, XIa a XIIa, nicméně z farmakodynamického pohledu je rozhodující inhibice trombinu. Nefrakcionovaný heparin má řadu nevýhod: prvním problémem je *nedostatečná resorpce po podkožní aplikaci*, nutná je proto kontinuální nitrožilní aplikace (infuze). Druhým je *nemožnost predikce účinné dávky* při nestandardní vazbě na bílkoviny i buňky a variabilní biodegradaci v ledvinách i makrofágy. Při vysoké koncentraci plazmatických zánětlivých proteinů (molekul akutní fáze) je vazba na proteiny tak vysoká, že se setkáváme s rezistencí na heparin; flebotrombóza je přitom zpravidla provázána akutní zánětlivou reakcí. Poslední výhodou je neschopnost heparinů inaktivovat trombin vázaný na fibrinová vlákna, po uvolnění z této vazby tak zůstává trombin aktivní a po vysazení heparinu se může objevit závažný prokoagulační stav. Z těchto důvodů je léčba FT nefrakcionovaným heparinem nevýhodná. Díky vysoké interindividuální i intraindividuální variabilitě je nutná přísná monitorace intenzity antikoagulace pomocí aPTT, nicméně ani tak není vždy zaručen žádoucí efekt a dostatečná bezpečnost. Nespolehlivost účinku, nutnost kontinuální infuze, potřeba opakovaného monitorování efektu (á 6-12 hodin) a riziko závažné *trombocytopenie typu HIT* (Heparin Induced Thrombocytopenia) vedlo k preferenci výhodnějších léčebných postupů.

Ani v profylaxi TEN se v dnešní době nefrakcionovaný heparin, byť v retardované podobě a s možností subkutánního podání, prakticky nepoužívá.

b) Nízkomolekulární hepariny

Jednou ze základních možností tromboprofylaxe i léčby TEN jsou stále nízkomolekulární (frakcionované) hepariny (Low Molecular Weight Heparins – LMWH). Depolymerizací heparinu se zvyšuje afinita komplexu LMWH/antitrombin k faktoru Xa, trombin je inhibován výrazně méně. Rozdíly ve velikosti molekuly mezi jednotlivými LMWH vedou k různé inhibici trombinu a f. Xa, nelze tak vztahovat účinek jednoho přípravku na druhý. Významné rozdíly jsou také v délce účinku, z tohoto pohledu má nejdelší dobu působení bemiparin (ZIBOR inj.sol.) a enoxaparin (CLEXANE inj. sol.). Z uvedených důvodů neplatí ve skupině

LMWH „class effect“, naopak klinické studie dokumentují rozdíl z meta-analýzy dokládají, že například enoxaparin je u akutních koronárních příhod výhodnější než jiné LMWH, resp. v některých indikacích má jako jediný doklad o efektu^{3/}.

Výhodou nízkomolekulárních heparinů je spolehlivá resorpce po podkožním podání, nízká intra- i interindividuální variabilita účinku bez nutnosti monitorace, dostatečně dlouhá doba účinku umožňující aplikaci 1x až 2x denně a nízké riziko trombocytopenie typu HIT. Tyto vlastnosti vedly k rozšíření LMWH v prevenci i v léčbě TEN. Závažným nedostatkem však je neschopnost inhibovat trombin již vázaný na fibrinovou síť a neúčinnost při nízké hladině antitrombinu. První nevýhodu řešíme zpravidla převedením na jiný typ antikoagulační léčby před vysazením heparinů. Deficienci antitrombinu, která je možná například v graviditě, řešíme monitorováním aktivity antiXa či přímo vyšetřením hladiny antitrombinu, substitucí antitrombinového koncentrátu či volbou jiného typu antikoagulace.

Na rozdíl od nefrakcionovaného heparinu se LMWH eliminují z organismu rozhodující měrou renální cestou, jejich biologický poločas je prodloužen u nemocných s renálním selháním. Eliminační poločas LMWH po podkožní injekci se u jednotlivých přípravků mnoho neliší a pohybuje se kolem 3 – 6 hodin, je nezávislý na dávce. Nízkomolekulární hepariny nepronikají placentou a ve významné koncentraci ani do mléka, a jsou proto vhodnými léky i v graviditě a při laktaci.

Dávkování se řídí hmotností nemocného a léčebně se používá u většiny přípravků aplikace 2x denně subkutánně, u některých heparinů, např. u nadroparinu (FRAXIPARINE inj.sol.) nebo enoxaparinu (CLEXANE FORTE inj.sol.) či bemiparinu lze podávat i v jedné denní dávce. Aplikované množství se liší u jednotlivých LMWH i v jednotlivých indikacích, tj. podle výše rizika TEN v profylaxi či jedná-li se již o léčbu přítomné TEN. Dávkování LMWH v prevenci TEN u rizikových pacientů je uvedeno v tabulce 2. Obvyklá délka podávání nízkomolekulárního heparinu v prevenci je individuální dle doby trvání rizika, léčebně podáváme LMWH 5-10 dnů. V léčbě současně s heparinem zahajujeme podávání warfarinu a LMWH vysazujeme teprve po dosažení INR nad 2,0 ve dvou po sobě jdoucích dnech, resp. dvou následujících měření. V praxi není nutné sledování účinku, pouze

Tabulka 2. Obvyklé dávky LMWH a fondaparinuxu v jednotlivých indikacích

	enoxaparin	bemiparin	dalteparin	nadroparin	parnaparin	reviparin*	fondaparinux
profylaxe u středního operačního rizika a u chronicky ležících nemocných či v prevenci cestovní trombózy	20 mg/2 kIU á 24 hod	2,5 kIU á 24 hod	2,5 kIU á 24 hod	2,85 kIU á 24 hod	3,2 kIU á 24 hod	1,43 kIU á 24 hod	2,5 mg á 24 hod
profylaxe u vysokého operačního rizika (ortopedické operace) a u akutních ležících nemocných	40 mg/4 kIU á 24 hod	3,5 kIU á 24 hod	5,0 kIU á 24 hod či 2,5 kIU á 12 hod	3,85 až 5,7 kIU á 24 hod	6,4 kIU á 24 hod	3,44 kIU á 24 hod	2,5 mg á 24 hod
léčba flebotrombózy (s či bez PE)	100 až 150 mg/10 až 15 kIU á 24 hod či 80 až 100 mg/80 až 10 kIU á 12 hod	9,2 kIU	10 až 15 kIU (max. 16 kIU) á 24 hod či 8 až 10 kIU á 12 hod	7,6 kIU á 12 hod	6,4 kIU á 12 hod	5,15 kIU á 12 hod	7,5 mg á 24 hod

Pozn.: Dávka je počítána na hmotnost pacienta 70-80 kg. Při poklesu renální glomerulární filtrace pod 0,5 ml/sec redukuje dávku o 25 až 33 %, při poklesu pod 0,25 ml/sec snižujeme o 33 až 50 %. U nemocných s nižší či vyšší hmotností dávku přiměřeně upravujeme. Je-li indikací preventivního podání chirurgický výkon, pak první dávku zpravidla aplikujeme 12 hodin před vlastním výkonem. Profylaxi bemiparinem a fondaparinuxem lze zahájit též postoperačně.

* V současné době není v ČR zaregistrován žádný léčivý přípravek s touto léčivou látkou (pozn.red.).

u gravidních žen a u nemocných v renální nedostatečnosti kontrolyme efekt sledováním hladiny titru antiXa. Dávka LMWH by nikdy neměla být podána nitrosvalově pro riziko vzniku hematomu, podobně v průběhu antikoagulační léčby hrozí vznik hematomu při aplikaci jakékoliv intramuskulární injekce.

Každá antikoagulační léčba může být komplikována krvácením. Při podávání heparinů se s ním setkáváme relativně vzácně, důvodem je relativně krátká doba léčby. Nicméně, objeví-li se závažné krvácení, máme možnost účinek zastavit podáním antidota – protaminu. Protamin plně neutralizuje efekt nefrakcionovaného heparinu a částečně heparinů frakcionovaných.

c) Pentasacharidy – fondaparinux

Pentasacharidy, konkrétně jediný dosud registrovaný pentasacharid – fondaparinux (ARIXTRA inj.sol.) – patří do skupiny nepřímých inhibitorů faktoru Xa. Na rozdíl od LMWH a UFH, které jsou organopreparáty, jsou pentasacharidy syntetické a představují přirozenou koncovou sekvenci části heparinu s vysokou afinitou k antitrombinu. Ve srovnání s LMWH je společná nutnost parenterální aplikace, dobrá resorpce po podkožním podání a eliminace renální cestou. Výhodou je delší doba účinku umožňující podání jedenkrát denně. Pro podávání v graviditě nemáme data. Srovnáme-li klinický účinek, pak ve srovnání s LMWH je fondaparinux výhodnější po stránce větší účinnosti i lepší tolerance. Větší efekt byl prokázán na základě klinických studií – v prevenci TEN u ortopedických pacientů dosáhl až o 50 % výraznějšího snížení relativního rizika trombotické komplikace při srovnatelné či lepší toleranci^{4/}. Fondaparinux je schválen k užití v řadě indikací, největší přínos byl dokumentován v tromboprophylaxi u ortopedických nemocných, řada studií jasně demonstrovala potenciál fondaparinuxu také v prevenci trombembolických komplikací v ostatních odvětvích, zejm. v obecné chirurgii (u pacientů podstupujících operaci v oblasti břicha, včetně abdominálních nádorů), ve vnitřním lékařství (u pacientů imobilizovaných kvůli akutnímu onemocnění) či v onkologii. Velký efekt léčby byl zaznamenán i v léčbě akutní fáze žilní trombózy a v léčbě akutních koronárních příhod. Plicní embolie nebyla ve fondaparinuxové větvi zaznamenána vůbec, naopak v placebové se objevilo 5 fatálních plicních embolií. Navzdory jeho příznivým vlastnostem, fondaparinux je v léčbě a v profylaxi neprávem nedostatečně využíván, hlavním důvodem je vyšší cena a nedostupnost všech dávek na našem trhu.

V profylaxi TEN užíváme fixní dávku 2,5 mg fondaparinuxu, v léčbě žilní trombózy a plicní embolie zvyšujeme dávku na 7,5 mg při tělesné hmotnosti 50 – 100 kg, při hmotnosti pod 50 kg je doporučena dávka 5 mg, při hmotnosti nad 100 kg 10 mg. Při nutnosti rychlého nástupu účinku je možno aplikovat první dáv-

ku nitrožilně. Antidotum, které by neutralizovalo antikoagulační efekt fondaparinuxu, není známo.

d) Antivitaminy K – warfarin

Parenterálně užívaná antikoagulancia jsou pro chronické užívání nevhodná, proto jsou k dlouhodobé léčbě užívána antikoagulancia perorální. Po mnoho desítek let byly jedinými perorálními antikoagulancii antivitaminy K, v ČR v posledních letech warfarin. Nicméně, jak bude ukázáno, je jen málo léků s tak problematickými vlastnostmi, abychom se s nimi mohli trvale smířit. Proto v posledním desetiletí přicházejí nová, výrazně výhodnější antitrombotika typu přímých inhibitorů trombinu či faktoru Xa. Farmakodynamické vlastnosti antivitaminů K, tedy i warfarinu, jsou dány inhibicí enzymu – reductázy vitamínu K, resp. podjednotky tohoto enzymu VKORC1. Díky depleci redukované formy vitamínu K vážne karboxylace kyseliny glutamové, která je nutná pro syntézu aktivní formy řady koagulačních faktorů (f. II, VII, IX, X) i antikoagulačních faktorů (proteinu C a proteinu S).

Biologický poločas neaktivovaných prokoagulačních a antikoagulačních proteinů je rozdílný – antikoagulační protein C má plazmatický poločas 4-6 hodin, zatímco protrombin kolem 72 hodin či faktor X 36 hodin. Deplece proteinu C a S se tak objeví daleko dříve, než deplece koagulačních faktorů. Proto je třeba počítat s tím, že zpočátku po zahájení léčby warfarinem zprvu klesá hladina proteinů C a S, což může vést v prvních dvou dnech léčby ke vzniku *prokoagulačního stavu*. Předjetí mu lze tak, že po dobu prvních dnů podávání warfarinu bude zároveň nutné aplikovat jiný způsob antikoagulace, v praxi volíme zpravidla některý z nízkomolekulárních heparinů. Tato zásada platí také při převádění pacienta z terapie injekčními antikoagulancii na warfarin. Délka souběžné léčby se řídí aktuální hodnotou INR a teprve v okamžiku dosažení požadované hodnoty (INR nad 2) ve dvou následujících měřeních je možné aplikaci injekčního antikoagulancia ukončit.

Warfarin je racemát, tedy směs dvou enantiomerů, přičemž (S)-enantiomer je 2-5x účinnější než (R)-enantiomer; snižuje syntézu koagulačních faktorů II, VII, IX a X v játrech. Po perorálním podání se vstřebává 90-95 % dávky; biotransformuje se v játrech prostřednictvím oxidázy CYP2C9 na neúčinné metabolity; vylučuje se převážně žlučí ve formě metabolitů. Polymorfismus metabolizmu má výrazný praktický význam – zatímco u třetí čtvrtin populace (středně rychlých metabolizátorů) se účinná dávka pohybuje kolem 5 mg warfarinu denně, je u pomalých metabolizátorů potřeba dávku snížit na 1,5-3 mg denně a u rychlých metabolizátorů naopak zvýšit až k 10 mg denně. Druhým proble-

Tabulka 3. Srovnání základních parenterálně aplikovaných antikoagulancií

	nefrakc. heparin	frakc. hepariny	fondaparinux
prům. molekul. váha (kDa)	15	5	1,7
počet sacharidových jednotek	40–50	13–22	5
aktivita anti-Xa/anti-IIa	1:1	2:1 až 4:1	> 10:1
inhibice trombocytů	významná	střední	není
biologická dostupnost (sc.)	20–50 %	92–100 %	95-100 %
eliminační poločas (hod):			
nitrožilně	1	2-4	9-16
podkožně	2	3-7	13-21
vazba na buněčné elementy	ano	ne	ne
eliminace závislá na dávce	ano	ne	ne
eliminace	játry > ledvinami	ledvinami	ledvinami
riziko HIT	vyšší (≈ 1-3 %)	nízké (< 0,1 %)	není
riziko osteoporózy	vyšší	nízké	není
monitorování efektu	APTT	anti-Xa	anti-Xa
antidotum	protamin	protamin (část.)	není známo
kontraindikace v graviditě	ano	ne	ano

matickým místem je *polymorfismus reduktázy vitamínu K*, resp. jeho podjednotky VKORC1, tj. enzymu, který je cílovým místem působení warfarinu. Tento polymorfismus významně ovlivňuje léčebnou odpověď na warfarin. U přibližně čtvrtiny populace je tento enzym warfarinem ovlivněn slabě a jeho dávky nutné k překonání rezistence je nutno zvýšit, u další přibližně čtvrtiny populace lze naopak pozorovat zvýšenou citlivost tohoto enzymu na warfarin, a jeho dávky je proto nutné redukovat.

Vedle interindividuálních rozdílů v účinku i v biodegradaci se na výsledném účinku uplatňuje i vliv *lékových a potravinových interakcí*. Prvním typem interakcí je *blokáda resorpce* warfarinu ve střevě. V praxi je tento typ interakce reprezentován prakticky jen pryskyřicí – cholestyraminem – na jehož povrch se warfarin váže. Zdaleka nejčastější typ klinicky nejvýznamnějších interakcí je *blokáda či stimulace metabolismu* warfarinu. *Klinický význam* má zejména komedikace s antimykotiky typu flukonazolu, s antiarytmikem amiodaronem, s nesteroidními antirevmatiky, s fenofibrátem, s řadou steroidních hormonů (s anaboliky a estrogeny), některými antibiotiky a chemoterapeutiky (zejm. s azithromycinem, amoxicilinem či s kombinací trimethoprim/ sulfamethoxazol), kdy je potřeba předpokládat *prodloužení a zvýšení efektu warfarinu*. Po zahájení podávání inhibitorů CYP2C9 je třeba hodnoty INR kontrolovat nejméně jednou týdně a zároveň počítat s nutností snížení dávky warfarinu. Obdobně je třeba postupovat při ukončování podávání inhibitorů CYP2C9 s tím rozdílem, že dávku warfarinu je zpravidla nutné zvýšit. Také některá fytofarmaka a složky potravy mohou interferovat s biotransformací warfarinu. Významná potenciace účinku byla popsána po inhibici oxidázy CYP2C9 grapefruitovou šťávou (stačí 500 ml po dobu 2 dnů), po česneku v kapslích ke snížení krevního tlaku, po mangu, či po extraktu z heřmánku. Díky zvýšení expozice warfarinem po zpomalení biotransformace se zvyšuje antikoagulační efekt i riziko krvácení.

S opačným účinkem, tj. s navozením indukce metabolických systémů a *snížením účinku*, se setkáváme vzácněji. Z léků je nutno uvést barbituráty, rifampicin, merkaptopurin, bosentan, dikloxacilin či azathioprim. Z fytofarmak je mohutným induktorem třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). V neposlední řadě také *přísun vitamínu K potravou* snižuje účinnost warfarinu.

Warfarin má velmi úzké terapeutické okno, proto by měl být uvážlivě dávkován. Bohužel určit jeho optimální dávku je obtížné, protože u části pacientů může být obvykle podávaná dávka nedostatečně účinná, zatímco u jiné části pacientů může tátáž dávka vyvolat klinicky významné krvácení. Velká interindividuální variabilita léčebné odpovědi i skutečnost, že na jedné straně je pacient vystaven nebezpečí trombotických a trombembolických komplikací a na straně druhé hrozí krvácení, vyžaduje velmi dobrou spolupráci s poučeným nemocným, stejně jako častou

laboratorní monitoraci účinku. Při odhadu optimální dávky je možno užít programy, které na základě řady údajů určí nejvýhodnější postup, jedním z nich je například server <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>.

Účinnost antikoagulační léčby musí být velmi pečlivě *monitorována*. Užíváme stanovení protrombinového času (PT), který odráží redukcí účinku koagulačních faktorů. V současnosti je zavedeným standardem hodnocení účinnosti antikoagulace stanovení *INR* (International Normalized Ratio). Terapeutické rozmezí hodnoty INR se u většiny indikací pohybuje mezi 2,0 a 3,0. Zejména v úvodu léčby je nutné opakovaně stanovení INR k titrování adekvátní dávky warfarinu (v akutní fázi stanovujeme za hospitalizace denně, v ambulantní léčbě 2-3x týdně), posléze stačí obvykle stanovení 1x měsíčně. V případě změny chronické medikace, resp. při komedikaci s rizikem interakce, při úpravě diety nebo při celkové změně zdravotního stavu je též nutné častější stanovení INR.

Délka podávání antikoagulační léčby se řídí přetrváváním vlastního rizika. Je-li rizikový faktor reverzibilní (např. imobilizace) a přestane-li působit, pak se doba odvíjí od vlastní indikace. Při nízkém riziku – v obecné chirurgii – ukončujeme léčbu po mobilizaci nemocného, po ortopedickém výkonu na velkých kloubech je optimální délka léčby 4-6 týdnů (kolenní kloub), 6-8 týdnů (kyčelní kloub, proximální femur) a po prvé flebotrombotické příhodě by měla léčba trvat nejméně 3 měsíce. Přetrvává-li působení trombofilie, např. při vrozené trombofilii, může trvat antikoagulační léčba i celoživotně, záleží na vlastním riziku. Terapii warfarinem je třeba ukončovat postupně, aby bylo zabráněno rebound fenoménu (navození hyperkoagulačního stavu). Obvykle se denní dávka nejprve sníží na polovinu, posléze se odstup mezi podáváním jednotlivých dávek prodlouží na 48 hodin a teprve poté se terapie ukončí.

K *nejdůležitějším kontraindikacím* podávání warfarinu patří vedle klinicky významného krvácení též stavy se zvýšeným rizikem krvácení, jako jsou např. poruchy hemokoagulace, poranění nebo chirurgický zákrok v oblasti hlavy, uší nebo očí, rozsáhlý chirurgický zákrok, mozkové nebo aortální aneurysma, aktivní peptický vřed, dekompenzovaná nebo těžká hypertenze, bakteriální endokarditida či perikarditida.

Určitým problémem je nutnost antikoagulační léčby v *graviditě a laktaci*. Warfarin prochází placentární bariérou i do mateřského mléka, není však zakázáno při jeho užívání kojit. Při užití warfarinu v posledních týdnech gravidity hrozí riziko odloučení placenty. Warfarin je teratogenní – v období od 6. do 14. týdne gravidity může způsobit tzv. warfarinovou embryopatii (nazální hypoplasie a chondrodysplazie), v pozdějším období pak zvyšuje výskyt abnormalit plodu v oblasti CNS. Teratogenita je výrazně vyšší při podávání dávek nad 5 mg denně. Vzhledem k tomu, že warfarin neprechází do mateřského mléka není nutno během laktace přerušit léčbu.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. **dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali.** Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum. Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomačka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101