

SHORT COMMUNICATION

Anticoagulant treatment as the prophylaxis of thromboembolic complications in atrial fibrillation

Skrakova M, Sujanova Z

*Department of Hematology, St. Cyril and Method Hospital, Bratislava, Slovakia. skrakova@npba.sk***Abstract**

In recent years, atrial fibrillation has attracted much attention and has been studied intensively. It causes embolic strokes, which in 75 % are complicated by cerebrovascular strokes. The risk of embolisations depends on the presence and character of the basic heart disease. (Short communication)

Riziko CMP pri fibrilácii predsieni (FP) nereumatického pôvodu je zvýšené 5,6—17,5-násobne, ak FP vznikla pri reumatickom postihnutí srdca (najčastejšie srdcových chlopní). Analýza údajov z randomizovaných kontrolovaných štúdií ukázala, že typ FP (paroxysmálna alebo chronická) a čas, keď pacient mal FP, nemajú detegovateľný vplyv na výskyt CMP. Riziko embolizácie sa zdá najväčšie na začiatku FP, počas prvého roka a krátko po verzii na sínusový rytmus.

Rizikové faktory predisponujúce k CMP pri nereumatickej FP

vek >65 r; anamnéza embolických príhod, CMP, TIA; artériová hypertenzia; ženské pohlavie; diabetes melitus; stav po infarkte myokardu; dysfunkcia ľavej komory; dilatovaná LP >50 mm; trombus v ľavej predsieni alebo mechanická dysfunkcia ľavej predsieni.

Na základe týchto rizikových faktorov možno pacientov rozdeliť na vysokorizikovú alebo nízkorizikovú skupinu, čo je dôležité pre výber antikoagulačnej liečby (antikoagulanciá — warfarín; antiagreganciá (ASA) — aspirín, anopyrín).

Prevenčia embolických komplikácií je jedným z hlavných cieľov liečby FP.

Antikoagulačná liečba

Cieľ: umelé navodenie poruchy zrážania krvi, aby sa zabránilo vzniku trombozy, alebo aby sa zastavila progresia už vzniknutého trombu.

Druhy: parenterálna liečba heparínom (nefrakcionovaný heparín, nízkomolekulové heparíny) perorálna liečba derivátmi dikumarolu, u nás Warfarín, Pelentan (acenocoumarol, phenprocoumon, superwarfarín — potkanie jedy).

Klinické dôsledky farmakologického účinku kumarínových antikoagulancií

- Nástup účinku kumarínových antikoagulancií má dve zložky:
- nastavenie účinnej hladiny lieku v organizme,
 - zmetabolizovanie účinných hemokoagulačných faktorov,
 - najkratší polčas má faktor VII (4—6 h) a proteín C (6—12 h), (FIX 14—20 h, FX 45—70 h, FII 60-90 h, PS 42 h),
 - pri rýchlom nastavení účinnej hladiny kumarínových preparátov (ako to je pri pelentane) a pri vysokých úvodných dávkach warfarínu dochádza k nerovnomernému úbytku koagulačných faktorov, pričom rýchlo klesá aktivita faktora VII s následným predĺžením PT. S tým nekorešponduje adekvátny pokles faktorov IX, X a II. Pretože na dosiahnutie dostatočného antikoagulačného efektu je nevyhnutné zníženie všetkých vitamínovo K-dependentných faktorov a hlavne faktora II — protrombínu, dochádza pri rýchlom nasýtení kumarínovými preparátmi k diskrepancii medzi laboratórnym efektom (terapeutické rozmedzie INR) a nedostatočným klinickým efektom. Ak je v tomto období liečby akútnej trombozy vysadený heparín na základe dosiahnutia cieľového INR, môže dôjsť k novej progresii trombotického procesu,
 - pri rýchlom nasadení kumarínového preparátu dôjde k ďalšiemu poklesu aktivity proteínu C, súčasne dostatočne neklesá aktivita faktorov II, IX, X a môže dôjsť k paradoxnej situácii vychýlenia koagulačnej rovnováhy smerom k hyperkoagulač-

Address for correspondence: M. Skrakova, MD, HTO NsP St. Cyril and Method Hospital, Petralka, Antolska 11, SK-851 07 Bratislava 5, Slovakia.

This work was presented at the Meeting of the Slovak Medical Society which took place on 28 November 2000.

- nému stavu a z toho vyplývajúce zhoršenie prejavov trombozy, prípadne vzniku novej trombozy,
- tomuto nebezpečeniu možno predchádzať pomalým nastavením liečby nižšími úvodnými dávkami warfarínu za súčasného podávania heparínu najmenej 5 dní a ukončením heparinizácie 2. deň po dosiahnutí cieľového rozmedzia INR,
 - pokiaľ ukončujeme liečbu kumarínovými preparátmi plánovane, vysadzujeme liek postupne počas 3—4 týždňov a dávku znižujeme asi o 1/4—1/3 po 7—10 dňoch.

Kontrola antikoagulačnej liečby kumarínovými preparátmi

Quickov čas — protrombínový čas (PT) je laboratórna metóda, ktorou zisťujeme aktivitu faktorov II, V, X, VII a Fbg.

Princíp: meranie času od pridania tkanivového tromboplastínu s kalcium k citrátovej plazme až po vytvorenie fibrínu. Čím nižšia je aktivita uvedených faktorov, tým je čas merania dlhší.

PT môže byť vyjadrený v sekundách, v percentách, ako protrombínový index (pomer času reakcie pacientovej plazmy a času reakcie kontrolnej plazmy), novým vyjadrením výsledku je INR (International Normalized Ratio), čo je protrombínový index pri použití štandardizovaného tromboplastínu:

$$\text{INR}' = \text{PI ISI}$$

(ISI International Sensitivity Index).

Vhodné je používať tromboplastín s ISI približne 1,0 od renomovaného výrobcu s medzinárodným certifikátom. U nás používame Thromborel S s ISI 1,04, kogulometre BCT, prípadne CA 5000.

Indikácie antikoagulačnej liečby

Krátkodobé indikácie — týždne až mesiace — pred plánovanou verziou by mali byť pacienti liečení warfarínom 3—4 týždne. V antikoagulačnej liečbe je potrebné pokračovať ešte 4 týždne.

Dlhodobé indikácie — roky, často celý život — FP pri mitrálnej chybe, nereumatická FP s ďalšími rizikovými faktormi.

Dlhodobé indikácie individuálne — ťažká chronická pravostraná srdcová nedostatočnosť (časté komplikácie tromboembolické, ale na druhej strane časté ulcerácie gastroduodéna).

Odporúčané cieľové rozmedzie INR

Cieľové rozmedzie INR je rozmedzie, ktorého prekročením upravujeme dávkovanie warfarínu:

- pri nereumatickej FP sa odporúča INR 2,0—3,0 — nespája sa s výrazným rizikom krvácania,
- u pacientov s FP s vysokým rizikom tromboembolických príhod, napr. s chlopňovým ochoreniami a chlopňovými protézami, možno upraviť INR na 3,0—4,0 — riziko krvácaných komplikácií sa zvyšuje.

Nastavenie antikoagulačnej liečby

Existuje niekoľko návodov, ale liečba musí byť individuálna.

Pelentan sa odporúča 1. a 2. deň 3x300 mg, 3. deň 2x300 mg, ďalej dávka podľa laboratórnych parametrov v kombinácii a *Pelentanetiae* à 75 mg.

Warfarín sa odporúča podávať v nižších dávkach do 10 mg/deň, v 1 obednej dávke.

Všeobecné odporúčania

Pacienti s liečbou akútnej trombozy:

- heparín vysadiť 2. deň po dosiahnutí cieľového INR, ak bol podávaný najmenej 5 dní,
- po dosiahnutí cieľového INR ponechať dávku warfarínu z predchádzajúceho dňa a kontrolovať INR ďalšie 2 dni,
- ak nedosiahneme cieľové INR 6. deň, dávky warfarínu zvýšime o 0,5 tbl à 2 dni až do dosiahnutia optimálneho rozmedzia INR (vhodné pátrať po liekových interakciách, zvýšenom prijímaní vitamínu K v potrave),
- ak dosiahneme cieľové INR, kontrolujeme ho 2 dni po sebe, potom 1. týždeň — 3-krát, 2. týždeň 2-krát, ďalej raz za 3—4 týždne.

U pacientov bez nevyhnutnosti akútnej liečby:

- ako v uvedenej tabuľke, za podávania nízkomolekulového heparínu v profylaktickej dávke minimálne 5 dní,
- bez heparínu — dávka 1,5 mg warfarínu/deň, v intervaloch 4—7 dní kontrolujeme INR, ak nie je dosiahnuté cieľové rozmedzie, dávku warfarínu zvyšujeme o 1,5 mg až do dosiahnutia stabilizácie INR v cieľovom rozmedzí.

Vzhľadom na kolísajúce INR u pacientov liečených pelentanom odporúčame previesť ich na warfarín.

Nežiaduce účinky: krvavé komplikácie (integrita steny cievnej, funkcia trombocytov, funkcia plazmatických faktorov).

Liekové interakcie

Dôležitou negatívnou vlastnosťou kumarínových antikoagulantov je ich interakcia s liekmi, ale aj vplyv nefarmakologických faktorov na ich účinok (zvyšujú alebo znižujú).

Záver

Cieľom antikoagulačnej liečby je dosiahnuť najnižšiu incidencia tromboembolických komplikácií pri najnižšej incidencii krvácaných komplikácií. Kontrolované štúdie dokázali, že antikoagulačná liečba predstavuje najlepšiu dostupnú stratégiu pre prevenciu embolických udalostí. Redukuje riziko priemerne o 68 %, ale spája sa s rizikom závažného krvácania. Pri nereumatickej FP najlepším kompromisom je INR 2,0—3,0. U pacientov s FP s vysokým rizikom, napríklad s chlopňovým ochorením a chlopňovými protézami, môže byť potrebné vyššie cieľové rozmedzie INR 3,0—4,0. Užívanie warfarínu je spojené so zníženou mortalitou. U pacientov s vysokým rizikom CMP sa neodporúča kombinovaná terapia nízkodávkového warfarínu (INR 1,2—1,5) a kyseliny acetylosalicylovej, pretože mortalita a incidencia iktov bola vyššia ako v skupine liečenej warfarínom pri cieľovom rozmedzí INR 2,0—3,0.

Kyselina acetylosalicylová by sa mala používať vtedy, ak antikoagulačná liečba je kontraindikovaná, alebo ak riziko CMP je nízke, napríklad u pacientov vo veku pod 60 rokov bez ochorenia srdca.

Iné antikoagulačné a antitrombocytové stratégie neboli preskúmané.

Literatúra

Hricák V.: Antitrombotická liečba pri fibrilácii predsiení. *Cardiol.*, 6, 1997, č. 3, s. 99–103.

Kessler P.: Liečba orálnymi antikoagulanciami. Orion 2000.

Khand A.U., Rankin A.C., Kaye G.C., Cleland J.G.F.: Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Europ. Heart J.*, 2000, 21, s. 614–632.

Lévy S., Breithardt G. a spol.: Fibrilácia predsiení: aktuálne poznatky a odporúčania pre liečbu. Správa pracovnej skupiny. *Europ. Heart J.*, 1998, 19, s. 1294–1320.

Mayet J., More R.S., Sutton G.C.: Anticoagulation for cardioversion of atrial arrhythmias. *Europ. Heart J.*, 1998, 19, s. 548–552.

Do redakcie došlo 15.1.2001.

Abstrakt

Skraková M., Šujanová Z.:

Antikoagulačná liečba ako prevencia tromboembolických komplikácií pri fibrilácii predsiení
Bratisl. lek. Listy, 102, 2001, č. 5, s. 268–270

Fibrilácia predsiení je v posledných rokoch predmetom zvýšeného záujmu a intenzívneho výskumu. Je príčinou embolických príhod, ktoré sú v 75 % komplikované cerebrálnymi príhodami. Riziko embolizácie závisí od prítomnosti a charakteru základného srdcového ochorenia. (*Lit.* 5.)

Kľúčové slová: antikoagulačná liečba, fibrilácia predsiení.