

# Rozdział 6

## Leki przeciwzakrzepowe w kardiologii

### ANTAGONIŚCI WITAMINY K

Włodzimierz Gierlak, Marek Kuch

Leczenie przeciwzakrzepowe ma ponad 50-letnią historię. W tym okresie wskazania do stosowania przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego uległy znacznemu rozszerzeniu, zaś pochodne kumaryny były do niedawna jedyną grupą leków o działaniu przeciwzakrzepowym. Do pochodnych kumaryny należą warfaryna, acenokumarol oraz fenpropumon. Pochodne hydroksykumaryny nie wykazują bezpośredniego wpływu na krzepnięcie krwi. Efekt przeciwzakrzepowy zostaje osiągnięty poprzez wpływ na metabolizm witaminy K.

#### ▼ Mechanizm działania

Antagoniści witaminy K hamują karboksylację reszt glutaminowych, syntetyzowanych w wątrobie osoczowych czynników układu krzepnięcia zespołu protrombiny (cz. II, VII, IX i X), co warunkuje brak ich aktywności w procesie hemostazy. Leki te hamują również syntezę białek C i S, które charakteryzują się właściwościami antykoagulacyjnymi. Pochodne kumaryny cechują się dużą dostępnością biologiczną, wiążą się w 97% z białkami osocza i są metabolizowane w wątrobie. Różnice pomiędzy poszczególnymi preparatami zależą od czasu półtrwania, który wynosi 6-8 godzin dla acenokumarolu, 36-42 godzin dla warfaryny i 3-5 dni dla fenpropumonu. Pochodne kumaryny przenikają przez łożysko, ale nie przechodzą do mleka matki.

#### ▼ Wskazania do stosowania pochodnych kumaryny

- ▶ Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zapobieganie nawrotom.
- ▶ Leczenie zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotom.
- ▶ Leczenie przeciwzakrzepowe w przypadku skrzeplin wewnątrzsercowych.
- ▶ Zatory tętnicze.
- ▶ Po wszczępieniu zastawek mechanicznych serca.
- ▶ Leczenie przeciwzakrzepowe w wadach zastawkowych.
- ▶ Zapobieganie udarom niedokrwiennym w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków.

### ▼ Przeciwwskazania do stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych

- ▶ Do 12 hbd ciąży (organogeneza).
- ▶ Niewydolność wątroby.
- ▶ Alkoholizm.
- ▶ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- ▶ Skaza krwotoczna.
- ▶ Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.
- ▶ Aktywne krwawienie.
- ▶ Planowane leczenie zabiegowe.
- ▶ Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego.
- ▶ Wrodzona lub nabyta oporność na antykoagulanty doustne.
- ▶ Brak współpracy ze strony chorego.

### ▼ Działania niepożądane stosowania pochodnych kumaryny

- ▶ **Rzadko:** krwotoczna martwica skóry – występuje w początkowym okresie doustnej antykoagulacji i wynika z przejściowego stanu nadkrzepliwości, jest bezpośrednią konsekwencją tworzenia zakrzepów w naczyniach włosowatych tkanki podskórnej.
- ▶ **Bardzo rzadko:** cholestatyczne zapalenie wątroby, reakcje alergiczne, łysienie, priapizm, embriopatia.

### ▼ Dawkowanie

Algorytm dawkowania leku ustalany jest empirycznie. Lek przeciwzakrzepowy podaje się raz dziennie, o stałej porze, co zapewnia względnie stałą redystrybucję w organizmie. Leczenie rozpoczyna się w pierwszych dwóch dniach od zwiększonych dawek leków, pod kontrolą INR. Okres wysycenia lekiem, zanim osiągnięty zostanie pożądaný efekt przeciwzakrzepowy, wynosi 72 godziny w przypadku acenokumarolu i 5-7 dni w przypadku warfaryny. Dawka podtrzymująca ustalana jest indywidualnie zależnie od zapotrzebowania, pod kontrolą INR. We wstępnym ustaleniu dawkowania pochodnych kumaryny mogą być pomocne nomogramy opracowane dla poszczególnych preparatów. Dla przykładu warto przytoczyć wartości średnich dawek leków przeciwzakrzepowych potrzebnych dla utrzymania terapeutycznego INR w tej samej grupie pacjentów ( $n = 74$ ), na podstawie wyników badania SPORTIFF. Dla warfaryny średnia dawka wynosiła 5,0 mg, zaś dla acenokumarolu 2,5 mg na dobę (**tab. 6.1**).

Pożądaný przedział wartości INR dla dobrze kontrolowanego leczenia przeciwzakrzepowego wynosi dla większości wskazań terapeutycznych od 2,0 do 3,0. Wyjątkiem pozostają pacjenci po wszczepieniu sztucznych zastawek serca oraz z nawrotową zatorowością tętnic obwodowych, w których to przypadkach wskaźnik INR powinien mieścić się w przedziale 2,5-3,5. Szczególne warunki przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego wymagane są dla starych zastawek kulkowych (np. typu Starr-Edwards), o wysokiej trombogenności, zwłaszcza w pozycji aortalnej, bowiem w tej grupie pacjentów należy

■ **TABELA 6.1.** *Protokół dawkowania warfaryny*

Dzień	INR	Dawka warfaryny, mg/dzień
1.	–	10 (5*)
2.	–	10 (5*)
3.	< 2,0	10 (5*)
	2,0 do 2,4	5
	2,5 do 2,9	3
	3,0 do 3,4	2,5
	3,5 do 4,0	1,5
	> 4,0	Opuścić jeden dzień
4-6.	< 1,4	10
	1,4 do 1,9	7,5
	2,0 do 2,4	5
	2,5 do 2,9	4,5
	3,0 do 3,9	3
	4,0 do 4,5	Opuścić jeden dzień, następnie 1,5
	> 4,5	Opuścić dwa dni, następnie 1,5
7.-		<b>Tygodniowa dawka warfaryny</b>
	1,1 do 1,4	Zwiększyć o 20%
	1,5 do 1,9	Zwiększyć o 10%
	2,0 do 3,0	Utrzymać dawkę
	3,1 do 4,5	Zmniejszyć o 10%
	> 4,5	Opuszczać dawki do czasu INR < 4,5, następnie kontynuować z dawką zmniejszoną o 20%

wydłużyć INR do 4,0. Powszechne wprowadzenie w ostatnich latach wskaźnika INR zamiast wskaźnika protrombinowego umożliwiło porównywanie oznaczeń pomiędzy różnymi laboratoriami, bez względu na czułość stosowanej tromboloplastyny (tzw. standaryzacja oznaczeń).

$$INR = \left( \frac{\text{Czas protrombiny osocza badanego}}{\text{Czas protrombiny osocza kontrolnego}} \right)^{ISI}$$

gdzie: ISI to wskaźnik czułości tromboloplastyny.

Najpoważniejszym powikłaniem leczenia przeciwzakrzepowego są krwawienia. Częstość krwawień wzrasta wraz z wzrostem INR. Powikłania krwotoczne dotyczą 7-10% pacjentów przy okresie leczenia dłuższym niż 4 miesiące i obciążone są śmiertelnością 1%. Według rejestru ISCOAT krwotoki śródczaszkowe i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego stanowią 1-2% wszystkich powikłań krwotocznych, zwykle w grupie pacjentów powyżej 60. roku życia. Retrospektywna analiza wyników badania EAFT wykazała, że powikłania krwotoczne nasilają się, gdy wskaźnik INR jest większy od 4. Wyniki badań z 1996 roku opublikowanych przez Hylek wskazują, że w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmujących pochodne kumaryny wzrost INR do wartości 3,7-4,3 istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoków śródczaszkowych. Jednocześnie wykazano, że zbyt niskie wartości INR zwiększają ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego, np. dla wartości INR = 1,5 ryzyko wzrasta ponad trzykrotnie. Warto pamiętać, że połączenie leczenia przeciwplatekowego aspiryną i przeciwzakrzepowego