

## Kliniczne zastosowanie warfaryny w kardiologii

### *Clinical use of warfarin in the cardiology*

**Edyta Sidłowska, Dariusz Kozłowski**

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Akademia Medyczna w Gdańsku

#### Streszczenie

Antykoagulanty podawane doustnie są antagonistami witaminy K. Wszystkie, w tym również warfaryna, są pochodnymi dikumaryn. W obecnym leczeniu stanowią podstawowe leczenie przeciwkrzepliwie w grupie pacjentów kardiologicznych. Dotyczy to chorych: z migotaniem przedsionków utrwalonym, jak i napadowym, a także posiadających sztuczną zastawkę serca. Warfaryna, ze względu na siłę działania i stabilny poziom w surowicy krwi, stanowi lek z wyboru w powyższych jednostkach chorobowych. Ostatnio zainteresowano się mechanizmami genetycznymi odpowiedzialnymi za zjawisko nadwrażliwości i oporności na właściwości antykoagulacyjne warfaryny. *Geriatrics 2008; 2: 169-176.*

*Słowa kluczowe: leczenie doustnym antykoagulantem, genetyczna nadwrażliwość i oporność, migotanie przedsionków, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wada zastawkowa serca*

#### Summary

Warfarin is the main anticoagulant treatment in the group of the cardiologist patients. Lately it has been revealed the genetic mechanisms for the hypersensitivity and resistance to the anticoagulant warfarin.

The anticoagulant treatment performs the important role in prevention of the thromboembolism events in the atrial fibrillation. It's a basic treatment in the patients with the mechanical prosthetic valves, too. *Geriatrics 2008; 2: 169-176.*

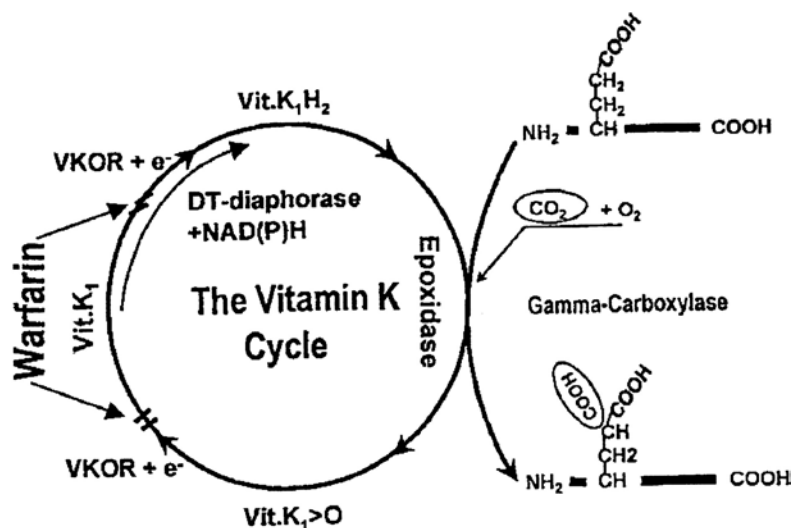
*Keywords: anticoagulant treatment, genetic hypersensitivity and resistance, atrial fibrillation, thromboembolism events, valvular heart disease*

#### Wstęp

Układy fizjologiczne kontrolujące płynność krwi są bardzo skomplikowane. Krew musi bowiem pozostawać w stanie płynnym będąc w naczyniu, ale musi szybko krzepnąć w miejscach jego uszkodzenia. Tę delikatną równowagę u zdrowego człowieka regulują bardzo skomplikowane mechanizmy wpływając na równowagę pomiędzy procesami zakrzepowymi a przeciwzakrzepowymi [1]. Istnieje wiele jednostek chorobowych, które wymagają działania przeciwzakrzepowego celem całkowitego zniwelowania lub chociaż zminimalizowania wynikających z nich powikłań. Leki, które mają za zadanie kontrolować

płynność krwi można podzielić na cztery główne grupy: antykoagulanty parenteralne (pochodne heparyny), antykoagulanty doustne (pochodne kumaryny), czynniki fibrynolityczne (pochodne plazminogenu) i leki przeciwplatekcyjne (pochodne aspiryny).

Antykoagulanty podawane doustnie są antagonistami witaminy K. Wszystkie są pochodnymi 4-hydroksykumaryny: warfarynian sodu, fenoprokumon, acenokumarol, dikumarol, anisondion, indandion. Tylko jednak pochodne kumaryny, które posiadają tzw. asymetryczny atom węgla, są w powszechnym użyciu leczniczym, bo tylko takie posiadają właściwości przeciwkrzepliwie [2]. Tak więc tylko trzy pierwsze wymienione stanowią podstawę komercyjnych preparatów.



Rycina. 1 Cykl metaboliczny witaminy K z uwzględnieniem działania warfaryny

Warfaryna wydaje się, że była pierwszą, która zaintrygowała świat naukowy już na początku lat 40-tych ubiegłego wieku, kiedy wyizolowano ją z rośliny o tajemniczej nazwie *Galium odoratum*. W latach 20-tych XX wieku zauważono, że bydło pasące się na pastwiskach północnej Kanady ginie z powodu krwawień wewnętrznych. Jak się miało wkrótce okazać, przyczyną wszystkich nieszczęść hodowców bydła była być niepozorna roślina o białych kwiatkach, a zawierająca w swym składzie, jak stwierdzono 20 lat później, związek zakwalifikowany do dikumaryn.

Nazwa leku pochodzi od skrótu *WARF*, czyli *Wisconsin Alumni Research Foundation*, gdzie chemicy z Uniwersytetu w Wisconsin, profesor Karl Paul Link wraz ze swoim studentem Haroldem Campbell'em badali ów związek. Zaś końcówkę „-arin” dodano dla podkreślenia jej związku z grupą kumaryn. Po raz pierwszy została zarejestrowana jako lek przeciwkrzepliwy w Stanach Zjednoczonych na początku lat 50-tych XX wieku [3].

Jaki wiadomo warfaryna jest antagonistą witaminy K, która jest niezbędna do produkcji w wątrobie „pełnowartościowych” czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Do tych czynników należą czynnik II, czyli protrombina, czynnik VII, IX oraz X. Z witaminą K są też silnie związane białka S i C. Antagoniści witaminy K zaburzają karboksylację białek regulatorowych - białka C i białka S, mających działanie antykoagulacyjne i dlatego mogą wywierać efekt prokoagulacyjny. Mechanizm działania warfaryny polega na konkurencji z witaminą K o miejsce receptorowe w hepatocycie

(rycina 1). Powoduje to efekt awitaminozy K. Przy braku witaminy K pojawiają się nieaktywne czynniki krzepnięcia zwane w skrócie białkami PIVKA. Terapeutyczne dawki warfaryny zmniejszają o 30-50% całkowitą ilość każdego zależnego od witaminy K czynnika krzepnięcia. Szybkość wystąpienia działania przeciwkrzepliwego zależy od czasu przeżycia danego czynnika krzepnięcia. Na początku leczenia działanie to jest związane ze zmniejszoną aktywnością czynnika VII (o czasie przeżycia 5 godz.), a dopiero po 3-5 dniach występuje hipoproteinemia (czynnik II cechuje się 100 godz. czasem przeżycia) [4]. Zatem czas potrzebny do osiągnięcia pełnego działania dla każdego z czynników jest indywidualny: czynnik VII – 6 godzin, czynnik IX – 24 godziny, czynnik X – 36 godzin, czynnik II – 50 godzin. To samo zresztą dotyczy białek przeciwkrzepliwych: białko C – 8 godzin, białko S – 30 godzin. Z powodu długiego okresu półtrwania niektórych czynników (zwłaszcza II) pełny efekt przeciwzakrzepowy warfaryny jest uzyskiwany dopiero w ciągu kilku dni. Dzieje się tak pomimo faktu, że czas protrombinowy może ulec wydłużeniu krótko po podaniu leku z powodu szybszej redukcji czynników o krótkim czasie półtrwania (czynnik VII) [1].

### Farmakokinetyka i farmakodynamika warfaryny

Warfaryna stanowi racemiczną mieszaninę dwóch optycznie czynnych izomerów: forma S-WAR (s - silny) i R-WAR (r - słaby) w niemal równych pro-

porcjach. Enancjomer S-WAR jest 4-5-krotnie silniej działający i odgrywa decydującą rolę w odpowiedzi klinicznej. Obie postacie różnią się między sobą czasem połowicznego rozpadu ( $t_{1/2}$ ) oraz szlakiem metabolicznym, przez który są metabolizowane. Co dodatkowo ważne, S-warfaryna jest przekształcana do nieaktywnych metabolitów przez cytochrom CYP2C9, zaś R-warfaryna przez CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 [5]. Czas połowicznego rozpadu  $t_{1/2}$  dla izomeru S-WAR to 33 godziny a dla izomeru R to 45 godzin. Warto tutaj zaznaczyć, że  $t_{1/2}$  dla bardziej istotnego izomeru R - acenokumarolu to zaledwie 6,6 godziny, zaś dla izomeru S-acenokumarolu tylko 1,8 godziny. Czy ma to jakieś implikacje kliniczne? Owszem. Dłuższy czas połowicznego rozpadu dla warfaryny decyduje o jej bardziej stabilnym poziomie w surowicy.

Warfaryna cechuje się dużą dostępnością biologiczną. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie we krwi osiąga po 90 minutach.  $T_{1/2}$  warfaryny racemicznej, a takie są produkowane, wynosi 33-45 godzin. We krwi wiąże się głównie z albuminami. Gromadzi się w wątrobie, gdzie każdy izomer jest metabolizowany przez inny szlak metaboliczny. I tak izomer S jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP2C9, który odpowiada za jego utlenianie i przekształcenie do nieczynnego metabolitu.

Oprócz jej właściwości farmakokinetycznych, jeszcze inne czynniki wpływają na jej ewentualny efekt dawki i skuteczność kliniczną. Oczywiście towarzyszące choroby (przewlekła niewydolność serca, niewydolność wątroby, hipoproteinemia), leki, wiek, rodzaj spożywanych pokarmów oraz...jak się niedawno okazało czynniki genetyczne [6]. Ostatnio przypatrywano się mutacjom jednego z wątrobowych enzymów CYP2C9 należącego do cytochromu P450. Enzym ten jest odpowiedzialny za utlenianie izomeru S warfaryny. Mutacja w genie kodującym enzym 2C9 prawdopodobnie jest sprawcą różnego zapotrzebowania na warfarynę. Jak dotąd poznano 3 allele genu kodującego P4502C9: CYP2C9 1, CYP2C9 2 i CYP2C9 3. Nietrudno się domyśleć, że białka kodowane przez te geny różnią się strukturą i funkcją. Jednakże nie to jest kwestią, którą chcemy tutaj poruszyć. Bardziej interesujące dla klinicysty okazały się badania Furuya, podczas których dowiedziono, że pacjenci heterozygotyczni (średnio ok. 10% pacjentów) dla CYP2C9 2 o genotypie CYP2C9 1 / CYP2C9 2 wymagali redukcji dawki warfaryny o 20% (do 5-15 mg warfaryny na tydzień) w celu utrzymania INR w zakresie 2,0-4,0.

Zaobserwowano też, że chorzy, u których zapotrzebowanie tygodniowe na warfarynę było zdecydowanie większe i wynosiło >55 mg byli homozygotami o genotypie CYP2C9 1 / CYP2C9 1. Ci badani stanowili zdecydowaną większość (> 80%).

Jak dotąd, wiadomo o dwóch potencjalnych przyczynach wrodzonej oporności na warfarynę. Jedną z nich jest prawdopodobna duplikacja genu CYP2C9, która w niewyjaśniony sposób być może wpływa na farmakokinetykę warfaryny poprzez zwiększenie jej klirensu. Mechanizm ten nie do końca jest poznany. Drugim potencjalnym mechanizmem oporności na warfarynę jest mechanizm związany z genem kodującym reduktazę epoksydową dla witaminy K. Stwierdzono, że mutacja w genie VCORC1 (*Vitamin K 1 Epoxide Reductase*) może być odpowiedzialna za oporność na warfarynę [3]. Także leki, poprzez różne mechanizmy, mogą istotnie wpływać na efekt antykoagulacyjny warfaryny. Lista tych leków jest dość obszerna. Z tych, które w istotny sposób potęgują jej działanie należy pamiętać o amidaronie, który upośledza metabolizm obu izomerów warfaryny. Do leków potęgujących działanie warfaryny należą także steroidy anaboliczne, które prawdopodobnie zmniejszają stężenie witaminy K, zmniejszają syntezę czynników krzepnięcia oraz powodują wzrost katabolizmu tychże czynników. Inne leki, które także nasilają działanie warfaryny to: L-tyroksyna i szerokie spektrum antybiotyków, wśród nich amoxicylina, tetracyklina, niektóre cefalosporyny. Stosując te leki należy pamiętać o zwiększonym ryzyku krwawienia. Powodują one bowiem eliminację naturalnej flory jelitowej. Bakterie jelitowe syntetyzują witaminę K i są jej ważnym źródłem. Dodatkowo cefalosporyny zawierają łańcuchy hamujące bezpośrednio etapy syntezy witaminy K.

Natomiast leki, które osłabiają działanie warfaryny to kortykosteroidy (które powodują zwiększoną produkcję czynników krzepnięcia), spironol, barbiturany, doustne środki antykoncepcyjne, gryzeofulwina oraz dieta bogata w witaminę K. Leki wpływające na czynność płytek (klopidogrel, kwas acetylosalicylowy, tiklopidyna, dipirydamol, większość niesteroidowych leków przeciwzapalnych) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych. Jeżeli podczas stosowania warfaryny konieczne jest leczenie przeciwbólowe, zaleca się stosowanie paracetamolu lub opioidów. Warfaryna może zwiększać działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika.

Tabela 1. Wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z AF

Kategoria ryzyka	Zalecane leczenie	
Bez czynników ryzyka	ASA 81-325 mg dziennie	
1 umiarkowany czynnik ryzyka	ASA 81-325 mg dziennie lub warfaryna INR 2,0-3,0; docelowo 2,5 *)	
Jakikolwiek duży czynnik ryzyka lub więcej niż 1 umiarkowany czynnik ryzyka	warfaryna INR 2,0-3,0; docelowo 2,5 *	
Czynniki ryzyka		
Mniej potwierdzone lub słabsze	Umiarkowane	Duże
płeć żeńska	wiek >75 lat	przebyty udar mózgu, TIA lub zator
wiek 65-74 lata	HA	stenoza mitralna
choroba wieńcowa	CHF	proteza zastawki serca*
tyreotoksykoza	LVEF ≤35%	
	DM	

\* u chorych z zastawką mechaniczną docelowe wartości INR >2,5

Należy też wspomnieć o alkoholu, który w kardiologii coraz częściej jest polecany w prewencji pierwotnej. Wiadomo, że długotrwałe picie alkoholu aktywuje cykle oksydacyjne w wątrobie i poprzez to może wpływać na przyspieszenie usuwania warfaryny z ustroju. Jedno z badań wykazało, że wypijanie stosunkowo dużych ilości wina nie wpływało jednak znacząco na PT u pacjentów leczonych warfaryną. U chorych z niewydolnością wątroby alkohol nasila działanie warfaryny [1].

### Standardy postępowania dotyczące zastosowania warfaryny w schorzeniach sercowo-naczyniowych

Jedną z podstawowych jednostek w kardiologii, w której antykoagulanty mają pełne zastosowanie jest migotanie przedsionków (AF). Prewencja powikłań zakrzepowo-zatorowych jest istotnym elementem farmakologicznego leczenia tej bardzo powszechnej arytmii przedsionkowej [7]. Leczenie przeciwzakrzepowe w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych zaleca się wszystkim chorym z AF, z wyjątkiem przypadków izolowanego AF lub gdy występują przeciwwskazania. (Klasa: I, poziom wiarygodności: A). Wybór leku przeciwzakrzepowego powinien opierać się na ocenie całkowitego ryzyka udaru i krwawienia oraz względnego ryzyka i potencjalnych korzyści u konkretnego pacjenta. (Klasa: I, poziom wiarygodności: A). U chorych bez mechanicznych zastawek serca obciążonych wysokim ryzykiem udaru mózgu przewlekłe leczenie doustnym lekiem z grupy anta-

gonistów witaminy K należy prowadzić pod kontrolą międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), tak by utrzymywał się w zakresie 2,0-3,0, pod warunkiem braku przeciwwskazań. Do czynników wysokiego ryzyka udaru u chorych z AF należy przebycie incydentu zatorowo-zakrzepowego (udar mózgu, przemijającego ataku niedokrwienego - TIA – lub zatoru obwodowego) oraz poreumatyczne zwężenie zastawki dwudzielnej. (Klasa: I, poziom wiarygodności: A) (Tabela 1.).

Leczenie przeciwkrzepliwe antagonistą witaminy K jest wskazane u chorych z więcej niż jednym umiarkowanym czynnikiem ryzyka. Do czynników tych należą: wiek >75 lat, nadciśnienie tętnicze, HF, upośledzona czynność skurczowa LV (frakcja wyrzutowa <35% lub frakcja skracania <25%) oraz cukrzyca. (Klasa: I, poziom wiarygodności: A). Na początku leczenia należy oznaczać INR przynajmniej raz w tygodniu, później, po ustabilizowaniu terapii przeciwzakrzepowej, w odstępach miesięcznych. (Klasa: I, poziom wiarygodności: A). U chorych niskiego ryzyka lub w razie przeciwwskazań do stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, jako alternatywne dla antagonistów witaminy K, zaleca się leczenie aspiryną (kwasem acetylosalicylowym, ASA) w dawce 81-325 mg dziennie. (Klasa: I, poziom wiarygodności: A).

W przypadku chorych z AF i mechanicznymi zastawkami serca intensywność leczenia przeciwzakrzepowego powinna zależeć od typu protezy, przy czym wskazane jest utrzymywanie INR na poziomie przynajmniej 2,5. (Klasa: I, poziom wiarygodności: B). U chorych z trzepotaniem przedsionków (AFL) zaleca

się takie samo postępowanie przeciwzakrzepowe jak u chorych z AF. (Klasa: I, poziom wiarygodności: C).

Istotnym zagadnieniem klinicznym jest również właściwe przygotowanie przeciwkrzepliwe chorego do kardiowersji oraz leczenie przeciwkrzepliwe w okresie po kardiowersji [7].

W przypadku chorych z AF trwającym 48 godz. lub dłużej, albo gdy czas utrzymywania się AF jest nieznan, zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych (INR 2,0-3,0) co najmniej przez 3 tygodnie przed i 4 tygodnie po kardiowersji, niezależnie od metody przywrócenie rytmu zatokowego (elektro- lub farmakoterapia). (Klasa: I, poziom wiarygodności: B). U chorych z AF trwającym dłużej niż 48 godz., którzy wymagają natychmiastowej kardiowersji z powodu niestabilności hemodynamicznej, należy zastosować heparynę w dożylnym wlewie ciągłym, po uprzednim jednorazowym podaniu dawki wstępnej, utrzymując wartość aktywowanego częściowego czasu trombolastynowego (aPTT) na poziomie 1,5-2 razy wyższym od wartości prawidłowej (o ile nie ma przeciwwskazań). Następnie przez co najmniej 4 tygodnie należy stosować doustne leczenie przeciwzakrzepowe (INR 2,0-3,0), podobnie jak w przypadku kardiowersji planowej. Przydatność podskórnego podawania z tych samych wskazań heparyny drobnocząsteczkowej potwierdzają nieliczne badania. (Klasa: I, poziom wiarygodności: C).

U chorych z AF trwającym krócej niż 48 godz., niestabilnych hemodynamicznie (dławica piersiowa, zawał serca, wstrząs lub obrzęk płuc) kardiowersję należy wykonać niezwłocznie, nie czekając na wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego. (Klasa: I, poziom wiarygodności: C). W okresie pierwszych 48 godz. AF potrzebę leczenia przeciwzakrzepowego przed i po kardiowersji można określić na podstawie oceny indywidualnego ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych. (Klasa IIA, poziom wiarygodności: C). Przed podjęciem próby przywrócenia rytmu zatokowego alternatywnym postępowaniem do leczenia przeciwzakrzepowego jest wykonanie echokardiografii przezprzełykowej (TEE) w celu wykrycia ewentualnych skrzeplin w lewym przedsionku (LA) i uszku lewego przedsionka (LAA). (Klasa: IIA, poziom wiarygodności: B). U chorych bez skrzepliny w TEE kardiowersję można wykonać bezpośrednio po wdrożeniu leczenia heparyną niefrakcjonowaną, np. dożylnie jednorazowa dawka wstępna, następnie wlew ciągły z prędkością korygowaną wg oznaczeń aPTT tak, by był on 1,5-2-krotnie wydłu-

żony, do czasu uzyskania skutecznej antykoagulacji doustnym antagonistą witaminy K (np. warfaryną), to znaczy osiągnięcia INR >2,0. (Klasa: IIA, poziom wiarygodności: B). Następnie należy kontynuować doustne leczenie przeciwzakrzepowe przez przynajmniej 4 tygodnie, tak samo jak w przypadku chorych poddawanych planowej kardiowersji. (Klasa: IIA, poziom wiarygodności: B). Przydatność podskórnego podawania z tych samych wskazań heparyny drobnocząsteczkowej potwierdzają nieliczne badania. (Klasa: IIA, poziom wiarygodności: C). U chorych, u których badaniem TEE potwierdzono obecność skrzepliny, doustne leczenie przeciwzakrzepowe (INR 2,0-3,0) należy stosować przez co najmniej 3 tygodnie przed i 4 tygodnie po przywróceniu rytmu zatokowego. Nawet po w pełni skutecznej kardiowersji uzasadnione jest kontynuowanie takiego leczenia przez dłuższy czas, ponieważ ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych często pozostaje u takich chorych podwyższone. (Klasa: IIA, poziom wiarygodności: C). U chorych z AFL poddawanych kardiowersji leczenie przeciwzakrzepowe jest równie korzystne jak u chorych z AF. (Klasa: IIA, poziom wiarygodności: C).

Ponadto europejskie wytyczne dodają, że leczenie przeciwkrzepliwe jest zalecane u wszystkich chorych z wywiadem zakrzepowo-zatorowym, w przypadku obecności skrzepliny w świetle lewej komory, AF napadowym lub utrwalonym. Leczenie przeciwkrzepliwe należy także rozważyć w przypadku rozległego zawału ściany przedniej, tętniaka lewej komory, napadowych tachyarytmii a także CHF po MI [8].

Kolejne zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego warfaryną dotyczą chorych z nieoperowanymi wadami zastawkowymi [9]. Dotyczy to przede wszystkim chorób zastawki mitralnej. W niedomykalności zastawki mitralnej leczenie doustnymi antykoagulantami powinno być zastosowane u chorych z niedomykalnością zastawki mitralnej i towarzyszącym napadowym lub utrwalonym AF, z wywiadem zakrzepowo-zatorowym, w przypadku obecności skrzepliny w jamie lewego przedsionka oraz po plastyce zastawki mitralnej przez okres 3 miesięcy. Zalecane wartości INR 2,0-3,0. Z kolei w stenozie zastawki dwudzielnej leczenie doustnymi antykoagulantami powinno być zastosowane u chorych z równocześnie występującą stenozą zastawki mitralnej i towarzyszącym napadowym lub przewlekłym AF.

U pacjentów z rytmem zatokowym i stenozą mitralną leczenie przeciwkrzepliwe powinno być włą-

Tabela 2. Zalecane wartości INR u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca

Trombogenicność mechanicznej zastawki	Ryzyko zakrzepowo-zatorowe	
	Brak czynników ryzyka	≥1 czynnik ryzyka
Niska	2,5	3,0
Umiarkowana	3,0	3,5
Duża	3,5	4,0

czony w przypadku wywiadu zakrzepowo-zatorowego i/lub obecności skrzepliny w jamie lewego przedsionka (*Klasa: I, poziom wiarygodności: C*).

Powinno być także zastosowane u chorych, u których w TEE stwierdza się echogenną krew lub u pacjentów z powiększonym LA >50mm (*Klasa: IIA, poziom wiarygodności C*). Zalecane wartości INR: 2,0-3,0.

Na koniec chcielibyśmy poruszyć dość istotne zagadnienie leczenia przeciwkrzepliwego chorych po operacjach zastawek serca [10].

Zaleca się, aby do czasu zatwierdzenia nowych bezpośrednich inhibitorów trombiny, w leczeniu przeciwzakrzepowym chorych po zabiegach na zastawkach serca, w doustnej terapii przeciwzakrzepowej stosować antymetabolity witaminy K.

Doustne leczenie przeciwzakrzepowe zaleca się w następujących sytuacjach:

1. do końca życia u wszystkich chorych z zastawkami mechanicznymi, niezależnie od typu wszczepionych protez i daty ich wprowadzenia do użycia,
2. do końca życia u chorych z protezami biologicznymi lub po zabiegach naprawczych zastawki mitralnej, u których obecne są inne wskazania do takiego leczenia, np. AF, HF i upośledzona funkcja LV (LVEF <30%),
3. przez pierwsze 3 miesiące u wszystkich chorych z protezami biologicznymi lub po zabiegach naprawczych zastawki mitralnej z wszczepieniem pierścienia do anuloplastyki. I chociaż u takich chorych, jeżeli nie mają dodatkowych wskazań do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, powszechnie stosuje się kwas acetylosalicylowy zamiast antymetabolitów witaminy K, trzeba pamiętać, że bezpieczeństwo takiego postępowania nie znajduje oparcia w badaniach z randomizacją. Chorzy z protezami biologicznymi lub po zabiegach naprawczych zastawki mitralnej nie otrzymujący leków przeciwzakrzepowych wymagają ścisłej kontroli prowadzonej także pod kątem ewentualnego wystąpienia AF. Schematy rozpo-

czyniania leczenia przeciwzakrzepowego tuż po operacjach zastawek serca są bardzo różne [11]. Jak dotąd nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego z randomizacją, na którym można by się oprzeć, formułując odpowiednie zalecenia. Do czasu uzyskania nowych informacji z badań tego typu trzeba zakładać, że strategia polegająca na dożylnym podawaniu heparyny niefrakcjonowanej pod kontrolą APTT utrzymywanego w zakresie 1,5–2,0 x norma do momentu uzyskania terapeutycznego zakresu INR w wyniku stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, jest prawdopodobnie bezpieczniejsza od strategii podskórnego podawania heparyny drobnocząsteczkowej (*low molecular weight heparin, LMWH*) lub niefrakcjonowanej. W razie stosowania LMWH w celu potwierdzenia adekwatnego stopnia antykoagulacji należy monitorować aktywność czynnika anty-Xa, szczególnie u chorych z niewydolnością nerek lub otyłych, u których trudno określić należną dawkę leku.

Ustalając optymalny zakres INR podczas leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, należy uwzględnić czynniki ryzyka ze strony chorego oraz trombogenicność samej protezy zastawkowej (Tabela 2.).

Ryzyko poważnego krwawienia zaczyna wzrastać, gdy INR przekracza wartość 4,5; powyżej 6,0 krzywa wzrostu tego ryzyka przebiega bardzo stromo, w sposób wykładniczy. Chory, u którego INR wynosi ≥6,0, wymaga zatem leczenia zmniejszającego intensywność efektu przeciwzakrzepowego. Osobom z protezami zastawkowymi, u których nie występuje aktywne krwawienie, nie należy podawać dożylnie witaminy K ze względu na ryzyko zakrzepicy zastawki podczas gwałtownego obniżania się INR. Wymagają oni natomiast hospitalizacji, przerwania leczenia przeciwzakrzepowego i obserwacji, podczas której INR powoli obniża się. Jeżeli INR przekracza 10,0, należy rozważyć przetoczenie świeżo mrożonego osocza.

W przypadku krwawienia u chorego z wysokim INR konieczna jest ocena ryzyka z uwzględnieniem nasilenia, miejsca pochodzenia i możliwości kontrolowania krwotoku. Jeżeli zagrożenie dla życia, wynikające z utrzymywania się krwawienia, które nie poddaje się miejscowemu leczeniu (np. krwawienie śródczaszkowe), jest większe niż ryzyko związane z zakrzepicą zastawki, oprócz odstawienia leku przeciwzakrzepowego należy przetoczyć koncentrat kompleksu protrombiny. W razie utrzymywania się krwawienia konieczne może być również dożylnie podanie witaminy K, ponieważ czas półtrwania czynnika VII wynosi zaledwie 5-6 godz. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę z tego, że koncentraty obu tych czynników oraz witamina K zwiększają ryzyko zakrzepicy zastawki. W każdym przypadku krwawienia śródczaszkowego, a w szczególności domózgowego, odwrócenie działania przeciwzakrzepowego jest obowiązkowe. Moment ponownego rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego pozostaje dyskusyjny, zaleca się jednak, by terapię podjąć ponownie po tygodniowej przerwie, gdyż wówczas ryzyko kolejnego krwawienia śródczaszkowego jest mniejsze niż ryzyko zakrzepicy zastawki [12].

Podjmując decyzję o dołączeniu leku przeciw-płytkowego do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z protezami zastawek należy rozróżnić potencjalne korzyści wynikające z wpływu tego leku na patologię naczyniową i efekty swoiście związane z zastawkami. Oprócz dypirydamolu, każdy lek przeciw-płytkowy stosowany w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym zwiększa ryzyko poważnego krwawienia. Szczególnie zagrożone są osoby z wygórowaną reakcją na kwas acetylosalicylowy (nadmierne wydłużenie czasu krwawienia). Dlatego leków przeciw-płytkowych nie należy zalecać wszystkim chorym po wszczepieniu protez zastawkowych lecz ograniczyć ich stosowanie tylko do określonych przypadków. U każdego chorego trzeba zbilansować potencjalne korzyści i zwiększone ryzyko krwawienia, zwłaszcza śródczaszkowego, ponieważ to ostatnie powikłanie wiąże się z bardzo dużym ryzykiem zgonu. Prawdopodobnie jedynie poza wszczepieniem stentów do tętnic wieńcowych wszystkie inne wskazania do terapii przeciw-płytkowej mają charakter względny. Wskazania względne do stosowania leków przeciw-płytkowych w skojarzeniu z doustnym leczeniem przeciwzakrzepowym:

1. współistnienie choroby tętnic,

2. stan po wszczepieniu stentu do tętnicy wieńcowej,
3. nawrotowa zatorowość - jednak dopiero po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki, skorygowaniu zidentyfikowanych czynników ryzyka i zoptymalizowaniu leczenia przeciwzakrzepowego, gdy podjęte środki zaradcze nie zdołały zapobiec kolejnym incydentom,
4. u chorych z protezami kulkowymi należy rozważyć przede wszystkim zastosowanie dipirydamolu, a nie kwasu acetylosalicylowego, mając na uwadze jego ewidentną skuteczność w odniesieniu do zastawek o tej szczególnej konstrukcji przy mniejszym ryzyku krwawienia niż w przypadku kwasu acetylosalicylowego.

Przeciwwskazania względne do jednoczesnego stosowania leków przeciw-płytkowych:

1. krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie w wyniku choroby wrzodowej lub angiodysplazji,
2. wygórowana reakcja na kwas acetylosalicylowy z nadmiernym wydłużeniem czasu krwawienia,
3. niezadowolająco kontrolowane nadciśnienie tętnicze ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku domózgowego oraz nieskuteczność kwasu acetylosalicylowego w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z nadciśnieniem,
4. chorzy w podeszłym wieku, zwłaszcza kobiety >75. roku życia,
5. stosowanie wielu leków jednocześnie, osoby wymagające częstych kuracji antybiotykami oraz bardzo duże wahania INR, mimo podejmowania wszelkich wysiłków, by temu zapobiec.

Choć w większości przypadków krótkotrwałego przerwania leczenia przeciwzakrzepowego nie dochodzi do TE czy zakrzepicy zastawki, w rzeczywistości jednak większość przypadków zakrzepicy protezy poprzedza okres zaniechania leczenia z powodu krwawienia lub konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Dlatego też konieczne jest bardzo uważne postępowanie przeciwzakrzepowe u chorych poddawanych operacjom pozasercowym, oparte na ocenie ryzyka zakrzepicy. Do chorych wysokiego ryzyka zalicza się osoby należące do następujących kategorii:

1. chorzy obciążeni czynnikami ryzyka TE, szczególnie kilkoma naraz, np. z AF, incydentami zatorowości w przeszłości, niewydolnością serca, upośledzoną funkcją LV (LVEF≤30%) i nadkrzepliwością;

2. chorzy z mechanicznymi protezami zastawki mitralnej;
3. chorzy z zastawkami mechanicznymi określonych typów, o których wiadomo, że często dochodzi do ich zakrzepicy przy niskich wartościach INR;
4. chorzy poddawani zabiegom chirurgicznym z powodu choroby nowotworowej lub procesu zakaźnego, ponieważ w obu tych przypadkach dochodzi do rozwoju stanu nadkrzepliwości krwi.

Ryzyko związane z przerwaniem leczenia przeciwzakrzepowego wzrasta proporcjonalnie do liczby czynników w opisanych powyżej kategoriach. W przypadku chorych bardzo wysokiego ryzyka należy za wszelką cenę unikać przerw w terapii. Wiele małych zabiegów chirurgicznych (także ekstrakcję zębów) oraz operacji, podczas których łatwo jest kontrolować hemostazę, można wykonać bez rezygnacji z leczenia przeciwzakrzepowego. INR należy wówczas obniżyć powoli do wartości 2,0, hemostazę chirurgiczną przeprowadzić bardzo skrupulatnie, a tam, gdzie to możliwe, stosować drenaż pooperacyjny w celu zapobieżenia powstaniu krwaka. W przypadku dużych zabiegów chirurgicz-

nych ryzyko krwawienia zależy od rodzaju i lokalizacji operacji. Jeżeli przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego uznane zostanie za niezbędne, chorego należy przyjąć do szpitala z odpowiednim wyprzedzeniem i podczas stopniowego obniżania się wartości INR podawać dożylnie heparynę niefrakcjonowaną (aPTT 1,5–2,0 x norma). Bezpieczeństwo podskórnego leczenia LMWH w warunkach domowych, jako postępowania alternatywnego w przygotowaniu chorego do zabiegu, nie zostało dotychczas określone. Dożylnie podawanie heparyny pod kontrolą aPTT należy podjąć możliwie najszybciej po zabiegu chirurgicznym i prowadzić je do czasu uzyskania terapeutycznej wartości INR.

Adres do korespondencji:

Dariusz Kozłowski  
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7  
E-mail: dkzol@amg.gda.pl

## Piśmiennictwo

1. Brunon LL, Lazo JS, Parker KL. Farmakologia Goldmana i Gilmana. Wydanie XI. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007, tom II: 1571-85.
2. Kostowski W, Kubikowski P. Farmakologia - podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej. Wyd. V. Warszawa: PZWL; 1996: 452-5.
3. Rauhala P. Anticoagulants and antyplatelets-focus on warfarin. Touhilampi 2006.
4. Dzida G. Farmakogenetyka w terapii antykoagulantami doustnymi. Kardiologia Pol 2006; 64: 4.
5. Kessler P. Pharmacogenetic aspects of warfarin therapy.
6. Linder MW. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant warfarin. Clinica Chimica Acta; 308(1-2): 9-15.
7. ACC/AHA/ ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, Europace (2006)8: 651-745.
8. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007; 14(suppl 2): 86-87.
9. Wytyczne dotyczące postępowania w zastawkowych wadach serca. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. Postępowania w zastawkowych wadach serca. Kardiologia 2007; dobra.qxp 2007-05-29; 15(58): 516.
10. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf Ch, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Leport C, Hall RJC, Vahanian A, w imieniu grup roboczych ds. Zastawkowych Wad Serca, ds. Zakrzepicy oraz ds. Rehabilitacji i Fizjologii Wysiłku Fizycznego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Postępowanie z chorymi po operacjach zastawek serca. Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kardiologia Pol 2006; 64: 282-94.
11. Guidelines on the management of valvular heart diseases The Task Force of the Management of Valvular Heart Diseases of the European Society of Cardiology. EHJ 2007; 28: 230-268.
12. Caliendo FJ, Halpern VJ, Marini CP, Nathan IM, Patel D, Faust G, Cohen JR i wsp. Warfarin anticoagulation in the perioperative period: Is it safe? Annals of Vascular Surgery 1999; 13(1): 11-16.