

Указания за орална антикоагулантна терапия

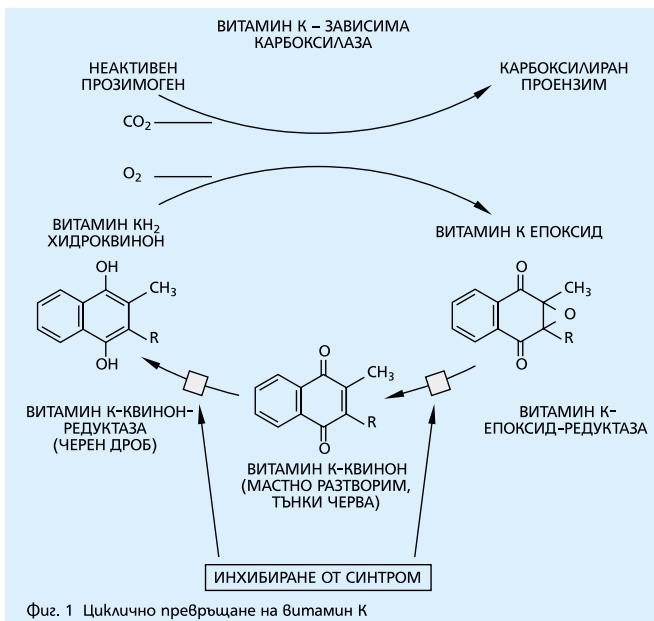
доц.г-р И.Паскалева, кмн

Секция по лабораторна диагностика, НЦССЗР

Фармакология

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

Оралните антикоагуланти или витамин К-антагонистите имат широко клинично приложение и упражняват ефекта си, намесвайки се в ензимното циклично превръщане на вит. К (quinone) до вит. КН₂ (hydroquinone). Вит.КН₂ е необходим кофактор за посттранслационното карбоксиране на глутаматните остатъци до гама-карбоксиглутамати в N-терминалния край на вит.К-зависимите съсирващите фактори II, VII, IX, X ; протеин С и протеин S . Гама-карбоксирането позволява съсирващите белтъци да претърпят конформационни промени, необходими за калций-зависимото комплексобразуване на вит.К-зависимите белтъци за фосфолипидните повърхности и за образуването на активни прокоагулантни ензими. Вит. К-антагонистите упражняват техния антикоагулантен ефект чрез инхибиране на вит. К-епоксид-редуктазата и вероятно вит. К-редуктазата (фиг.1). Този процес води до изчерпване на вит.КН₂ и ограничава гама-карбоксирането. В резултат, функцията на вит. К-зависимите съсирващи белтъци е нарушена (ф-р II, ф-р VII, ф-р IX и ф-р X). Като допълнителен ефект вит. К-антаго-



Фиг. 1 Циклично превръщане на витамин К

нистите намаляват карбоксирането на регулаторните белтъци (протеин С и протеин S) и вследствие на това нарушават функцията на тези антикоагулантни белтъци. Чрез инхибиране на цикличното превръщане на вит.К, оралните антикоагуланти водят до чернодробна продукция и секреция на частично карбоксилирани и декарбоксилирани и поради това дисфункционални белтъци, като активността на всеки фактор намалява с 10 до 40% от нормалната им активност. Скоростта на синтеза на вит. К-зависимите съсирващи фактори в черния дроб се модулира от фактори, повлияващи както чернодробната функция, така и наличието на вит. К (прием на вит.К с храната, прием на мазнини, жлъчна секреция, малабсорбция и други).

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтромът (асепосоитарол, 4-hydroxycoumarin) е най-широко използваният орален антикоагулант у нас. Приема се през устата, бързо се абсорбира от гастроинтестиналния тракт, достига максимална плазмена концентрация за 60-120 мин и има полуживот от 8 до 11 часа. Циркулира свързан за плазмените белтъци и бързо се натрупва в черния дроб. Тъй като дозо-зависимата връзка спрямо синтрома се различава значимо между отделните индивиди, дозата трябва да се контролира отблизо. Дозовият отговор се влияе от фармакокинетични фактори (различия в абсорбцията или метаболитния клирънс) и фармакодинамични фактори (различия в хемостазния отговор към давани концентрации). Технически фактори също участват в променливите дозови отговори; това включва неточности в лабораторното измерване, лоша взаимовръзка между болен и лекар.

СЪОБРАЖЕНИЯ ЗА ДОЗИРАНЕ

Приетият през устата синтром бързо се абсорбира, но наблюдавания антикоагулантен ефект се забавя докато декарбоксилираните вит.К-зависими фактори на съсирване не изместят нормалните фактори на съсирване. Първоначалното удължаване на РТ се дължи предимно на намаление на ф-р VII (активността му се намалява след 6 часа), на ф-р IX за 24 часа, на ф-р X за 36 часа и ф-р II до 72 часа. В зависимост от предписаната доза, за-

бавянето може да варира от 2 до 7 дни или повече. Синтромът също подтиска синтеза на карбоксилираните форми на протеин С и протеин S, естествени антикоагулантни белтъци. Тъй като протеин С има кратък полуживот - 8 часа (подобен на този на ф-р VII), съществува възможност за ранен протромботичен ефект, дължащ се на понижената активност на протеин С, по време на началните 24 или 48-часа на оралната антикоагулантна терапия (особено при пациенти с вроген дефицит на протеин С или S).

Терапията може да започне с поддържаща или натоварваща доза приблизително два пъти средната поддържаща доза. Ако терапията не изисква спешност, лечението може да започне с очаквана поддържаща доза - около 4 mg/ден. Тази доза може да доведе до устойчиви състояния на антикоагулантен ефект в 5 до 7 дни. При възрастни слаби жени, болни с чернодробна дисфункция, хронични заболявания, получаващи антибиотици, началната доза трябва да е по-ниска 2,0 mg дневно. По-малко рискова е дозата от 4 mg, предвид по-бавното намаление на протеин С. Ако антикоагулантния ефект е нужен по-бързо, трябва да бъде предписан хепарин, според показанията и синтром в поддържаща дозировка от 4 - 8mg. Хепаринът се прекъсва, когато INR е в терапевтичен обхват в 2 последователни дни.

Протромбиновото време трябва да се мониторира два до три пъти седмично за 1-2 седмици, докато INR влезе в терапевтичен диапазон, а при оперирани болни всеки ден в реанимационните отделения. Ако PT остане стабилно (промяна в INR < 0,2-0,3), честотата на изследването може да се намали на един път на 4 седмици. При промяна на дозата INR се проследява отново в рамките на 5 до 7 дни. Повечето пациенти на продължителна терапия поддържат стабилен дозов отговор, но някои имат неочаквани колебания в PT (промяна на INR с 0,5-1,0). Това може да се дължи на промени в диетата, използването на допълнителни медикаменти, самолечение, алкохолна консумация, съпътстващи заболявания и др.

МОНИТОРИРАНЕ НА АНТИКОАГУЛАНТНИЯ ЕФЕКТ

Протромбиновото време (PT) е най-често използваният метод за мониториране. PT се удължава в отговор на намаление на три от четирите вит.К-зависими прокоагулационни фактори (II, VII и X). Тромбопластин и калций се прибавят към цитратната плазма на болния и контролата. Тромбопластинът е фосфолипидно-белтъчен екстракт от тъкан (човешка, заешка или говежда) и съдържа тъканен фактор и фосфолипид, необходими да активират ф-р X чрез ф-р VII. Различните търговски тромбопластини варират значимо в отговора си към намалението на фактори VII и X, в зависимост от произхода на тъканта, метода

на приготвяне и др. Този проблем бе разрешен чрез адаптиране от СЗО на система, при която всички търговски тромбопластинови реактиви бяха сравнени от производителя с международен стандартен реактив с индекс на чувствителност 1,0 и изчислени съответните индекси на чувствителност (International Sensitivity Index, ISI).

По този начин клиничните лаборатории могат да съобщават техните резултати като Международно нормализирано отношение (INR), произлизащо от отношението на протромбиновото време (индивидуалното протромбиново време, разделено на протромбиновото време на контролата), степенувано на големината на ISI.

INR е единица за измерване, позволяваща сравнимост между резултатите от PT, получени при използването на тромбопластини с различни ISI. Рекомбинантни ДНК технологии се използват за производство на тромбопластин с ISI близо 1,0. Когато ISI е 1,0, PT-отношението и INR са еднакви. Повечето лаборатории използват анализатори, които автоматично изчисляват INR.

$$INR = \frac{\text{Време на съсирване на плазмата на болен}^{ISI}}{\text{Време на съсирване на плазмата на здрав}}$$

$$ISI = \frac{\text{секунди с работен тромбопластин}}{\text{секунди с референтен тромбопластин, СЗО}}$$

ОПТИМАЛЕН ТЕРАПЕВТИЧЕН ОБХВАТ

Две нива на големина на антикоагулация се препоръчват: по-нисък обхват, съответстващ на INR 2,0 до 3,0 и по-голям обхват, съответстващ на INR от 2,5 до 3,5 (American College of Chest Physicians and National Heart, Lung and Blood Institute, 1992). През 1995 към препоръките беше предложено прибавяне на ниска доза 80-100 mg аспирин. Дозировките и съответните INR са валидни за индивиди в стабилно състояние на антикоагулация, обикновено 4 до 5 седмици след започване на лечението.

Показания за прилагане на орални антикоагуланти

1. В първичната и вторична профилактика на венозния тромбемболитизъм.
2. В профилактиката на системния артериален емболитизъм при болни с :
 - 2.1. предсърно мъждене
 - 2.2. тъканни или механични клапи
 - 2.3. болни с периферна артериална болест и остър миокарден инфаркт
 - 2.4. повторни инфаркти или инсулт при болни с остър миокарден инфаркт
 - 2.5. клапни пороци
 - 2.6. дилатативна кардиомиопатия

Препоръчвани терапевтични граници за орална антикоагулантна терапия

ПОКАЗАНИЯ	INR
Профилактика на венозна тромбоза	2,0 - 3,0
Лечение на венозни тромбози	2,0 - 3,0
Лечение на белодробен емболизъм	2,0 - 3,0
Предпазване от системен емболизъм	2,0 - 3,0
остър миокарден инфаркт	
клапни пороци	
предсърдно мъждене	
дилатативна кардиомиопатия	
Клапно протезиране	
тъканни клапи	2,0 - 3,0
механични клапи	2,5 - 3,5
Антифосфолипиден синдром (повторни ДВТ или артер. тромбози)	2,3 - 3,5

Указания за антикоагулантно лечение при болни с клапно протезиране

АОРТНИ КЛАПИ	ПРИЦЕЛНО INR	ASPIRIN MG
Механични AVR (Medtronic-Hall)	2,5(2,5-3,0)	80-100
при болни с висок риск	3,5	
Тъканни AVR	2,5 за 3 мес.	325 след 3 мес.
възрастни:		325 непрек.
тромбембол.	2,5 непрек.	80
рискови ф-ри (предсърдно мъждене, тромб в предсърдията, системен емболизъм)		
МИТРАЛНИ КЛАПИ		
Механични MVR	3,0 (3,0-3,5)	80-100
Тъканни MVR, MV repair		
нисък тромбембол. риск	2,5 за 3-6 мес.	325 непр.
atr.fibr., thrombemb., left atr.s.>50мм	2,5 непрек.	80-100
AVR-MVR-механични	3,0-4,5 непрек.	80-100
AVR-MVR-тъканни	2,0-3,0 за 3 мес.	след 3 мес. 325 непр.
Предсърдно мъждене с една от горните опер. синтром непр.		

Рискови фактори за тромбоза, тромбемболизъм и кървене

Повишен риск от тромбоза и тромбемболизъм

- Двойно клапно протезиране
- Предсърдно мъждене
- Тежка ЛК дисфункция
- Предшестващ емболизъм
- Състояние на хиперкоагулация

Повишен риск от кървене

- Възраст над 70 години
- Предшестващо изразено кървене
- Стомашно-чревна нестабилност

Медикаменти и групи фактори, повлияващи действието на оралните антикоагуланти

МЕДИКАМЕНТИ, КОИТО УВЕЛИЧАВАТ АНТИКОАГУЛАНТНИЯ ЕФЕКТ

1. Инхибират метаболитния клирънс на синтрома

Phenylbutazone, Sulfonamides, Acetaminophen, Metronidazole, Cimetidine, Охепразол, Ranitidine, Amiodarone

2. Потенцират антикоагулантния ефект, без да повлияват плазмените нива на синтрома

Втора и трета генерация cephalosporins, Doxycycline, Clofibrate, Heparin, Ancord, streptokinase

3. Чрез неизвестен механизъм

Erythromycin, Anabolic steroids, Ketoconazole, Fluconazole, Isoniazid, Piroxicam, Tamoxifen, Allopurinol, Quinidine, Vit.E/megadose/, Propafenon

МЕДИКАМЕНТИ, КОИТО ИНХИБИРАТ АНТИКОАГУЛАНТНИЯ ЕФЕКТ

1. Нарушават абсорбцията

Cholestyramine

2. Повишават метаболитния клирънс

Барбитурати, Carbamazepine, Алкохол

ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ АНТИКОАГУЛАНТНИЯ ЕФЕКТ

1. Потенцират ефекта на синтрома

нисък прием на вит.К, малабсорбция, чернодробна дисфункция, хиперметаболитни състояния /висока температура, хипертироидизъм/

2. Намален антикоагулантен отговор към синтром

повишен прием на вит. К /растителен произход - зелените зеленчуци/

МЕДИКАМЕНТИ, ПОТЕНЦИРАЩИ АНТИХЕМОСТАЗНИЯ ЕФЕКТ ЧРЕЗ НАРУШЕНИЕ НА ТРОМБОЦИТНА ФУНКЦИЯ, БЕЗ ДА ПОВЛИЯВАТ АНТИКОАГУЛАНТНИЯ ЕФЕКТ

Aspirin, Ticlopidin, Нестероидни противовоспалителни медикаменти, Carbenicillin, Penicillins във високи дози, Монолактат

* Ниски дози на аспирин (около 100 mg) имат минимален гастроинтестинални страничен ефект, но добра антитромботична ефикасност

Тромбемболитни усложнения

В случаите на тромбемболитни усложнения, се препоръчва повишаване на антикоагулантното ниво от 0,5 до 1,0 INR или да се добави 160 mg/ден аспирин или 4 x 100 mg/ден дипиридамол към дозата на синтрома, ако тромбемболитните ус-

ложнения персистируют.

При висок риск от кървене, желаната терапевтична област може да бъде намалена от INR 2.0 - 3.0, с или без прибавяне на дупиридамол.

СТАНДАРТНА АНТИКОАГУЛАЦИЯ ПРЕДИ ОПЕРАЦИЯ

Синтромът се спира 4 дни преди планова операция при болни с механични клапи, предхождащо предсърдно мъждене или прекаран инсулт. Операцията може да бъде извършена, когато INR е пог 1.5. Счита се, че рискът от тромбемболизъм е нисък за този кратък период на антикоагулация. Лечението със синтром се възобновява, когато болният може да гълта през устата (1-3 ПОД).

АГРЕСИВНА АНТИКОАГУЛАЦИЯ ПРЕДИ ОПЕРАЦИЯ

При болни с повишен риск от тромбемболични усложнения след спиране на оралния антикоагулант, когато INR спадне пог 2.0, се включва интравенозна хепаринова инфузия. Мониторингът се извършва с проследяване на аРТТ, което трябва да бъде 1.5 до 2.5 пъти спрямо контролата. Операцията може да се извърши, когато INR спадне пог 1.5 и хепаринът може да се спре 4 - 6 часа преди операцията. При повечето болни с нестабилна стенокардия хепаринът се продължава до системната хепаринизация по време на ЕКК, особено в случаите на реоперация. Спирането на хепарина може да доведе до реактивиране на нестабилната ангина и да увеличи склонността към съсирване в стенозиралите графтове, до периперативна исхемия и инфаркт. При тези болни в постоперативния период след 12-ия час се започва инфузия с хепарин при контрол на аРТТ 1.5-2.5 пъти над контролата за около 3 дни и се възстановява отново оралната антикоагулация до терапевтични нива.

Потенциален риск от свръхантikoагулация

1. Ако болният кърви при увеличено INR, влива се прясно замразена плазма

2. Ако болният не кърви, се следват следните стъпки

2.1. при INR > 10 - спира се синтрома и се влива прясно замразена плазма

2.2. при INR > 6 -спира се синтрома за 1-2 дни и се започва отново при INR < 4

2.3. при INR < 4 се намалява дозата за няколко дни

3. При болни с механични клапи и свръхантikoагулация, вит. К трябва да се избягва, тъй като може да предизвика състояние на хиперкоагулация и по-нататък трудно отново да се антикоагулира. Ако болният обаче кърви при INR 10, може да се обсъди вит. К в малки дози 3 mg sc или iv и повторение след 8 часа, ако няма ефект. При INR над 20 се прилага вит.К 10 mg iv и преливане на

прясно замразена плазма или концентрат на протромбиновия комплекс.

СЪРДЕЧНИ КЛАПНИ ПРОТЕЗИ

Болни със сърдечни клапни протези имат повишен риск за развитие на системен емболизъм, най-честата клинична изява на който е инсулт. Рискът от системен емболизъм е по-висок при механичните клапи, отколкото при биологичните клапи и при митрални, в сравнение с аортни клапни протези. Рискът също се увеличава, ако има придружаващо предсърдно мъждене. При пациенти с тъканни клапни протези, които са в синусов ритъм, рискът от емболизъм е ограничен в голяма степен до първите 3 месеца след поставянето на клапната протеза; при болни с механични клапни протези рискът от системен емболизъм е доживотен.

Механични клапни протези

Рангомизирани клинични проучвания показаха, че оралните антикоагуланти са ефективни за намаляване на риска от системен емболизъм при болни с механични клапни протези, когато се назначава в по-ниско интензивния терапевтичен режим, в сравнение с използвания в миналото по-висок интензитет на антикоагулация. **Препоръчването INR при тези пациенти е 3,0 (2,5 до 3,5). Ако се яви емболично усложнение при препоръчвания интензитет, тогава се назначава допълнително към синтрома или 160 mg/ден аспирин или 400 mg/ден дупиридамол.** Ниските дози аспирин са по-евтини и имат по-малко странични ефекти, отколкото дупиридамол. Ако болните имат повишен риск от кървене, прицелната терапевтична област може да бъде намалена на INR 2.0-3.0, с или без прибавяне на дупиридамол.

Тъканни клапни протези

Рискът от тромбемболизъм е по-нисък при неусложнените клапни биопротези, в сравнение с механичните клапни протези. Синтромът е ефективен и по-безопасен, когато се използва при прицелно INR 2.5. Следователно, по-ниско интензивната терапевтична област е препоръчителна. Рискът от тромбемболизъм е ограничен главно в първите 3 месеца при болни без усложнения, но присъства непрекъснато при болни с предсърдни фибрилации. Ето защо, по-продължителна терапия е показана при болни с предсърдно мъждене, при тези с предсърдни тромби, установени ехокардиографски и при тези, които развиват системен емболизъм. Болните с неусложнени биоклапни протези в аортна позиция са с нисък риск от системен емболизъм и поради това не изискват антикоагулантна терапия, с изключение на първите три месеца след клапното протезиране.

Антитромбоцитни медикаменти

Аспиринът в ниски до умерени дози 80-160 mg е бе-

зопасен, когато се използва в комбинация с орални антикоагуланти при болни под 70-годишна възраст, ако няма други контраиндикации. Той има благоприятен ефект в профилактиката на исхемичните сърдечни заболявания и особено при болни с клапни протези и установена коронарна болест.

КЛАПНИ СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Пролапс на митрална клапа

Пролапс на митрална клапа е често заболяване, явяващо се при 4-6% от асимптоматичните пациенти. В повечето случаи е бенигно и неусложнените случаи не изискват антитромботично лечение. Обаче антитромботичното лечение е показано, ако се явят емболични усложнения или ако е свързано с предсърдно мъждене.

Парадоксален емболизъм

През последните години има редица съобщения за асоциация между foramen ovale и инсулта при млади пациенти. Въпреки че рискът от инсулт при индивиди с foramen ovale е неизвестен, установяването на дефекта при млади пациенти с инсулт от никоя друга съществуваща причина е показание или за затваряне на дефекта, или за продължителна антикоагулантна терапия.

Ревматични митрални клапни заболявания

Болни с ревматични митрални клапни заболявания имат повишен риск от системен емболизъм и резултатите от проучвания предполагат, че синтромът намалява този риск. Рискът от системен емболизъм е умерен дори при болни в синусов ритъм и които имат нормални размери на ляво предсърдие. При такива болни рискът от сериозно кръвене трябва да бъде балансиран с риска от емболизъм. Рискът от емболизъм се увеличава, ако има придружаващо предсърдно мъждене, прекаран системен емболизъм и уголемен диаметър на ляво предсърдие. Синтром (INR 2,0-3,0) е показан при всяко едно от тези усложнения. Ако се яви повторен емболизъм, независимо от адекватната антикоагулантна терапия, терапевтичната INR област може да се увеличи на 2,5-3,5 или алтернативно да се добави към синтрома 160 mg/ден аспирин.

Дилатативна кардиомиопатия

Доказаната ефикасност на ниска към умерена интензивност на антикоагулантна терапия при неклапното предсърдно мъждене и отсъствието на истинско рандомизирано проучване, допускът препоръчването на продължителна с нисък интензитет (INR 2,0-3,0) антикоагулантна терапия при болни с дилатативна кардиомиопатия.

ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Болни с неклапно предсърдно мъждене са с повишен риск от инсулт с обща честота от 5% годишно. Рискът от инсулт се увеличава с нарастване на възрастта и при придружаващи сърдечни заболя-

вания като предишен миокарден инфаркт, ангина пекторис, анамнеза за сърдечна недостатъчност, дилатация на ляво предсърдие, левокамерна дисфункция, митрална калцификация, артериална хипертония и анамнеза за прекаран тромбемболизъм. Обратно, рискът от инсулт е нисък (под 2% годишно) при болни под 60-годишна възраст, които нямат придружаващи сърдечни аномалии (само предсърдно мъждене). Болни с интермитентно предсърдно мъждене са свързани с риск от инсулт.

ИНФАРКТ НА МИОКАРДА

Ролята на оралните антикоагуланти при лечението на остър миокарден инфаркт остава противоречива. Системен емболизъм, вторичен на вътресърдечна тромбоза при болни с миокарден инфаркт на предната стена или при миокарден инфаркт с предсърдно мъждене, или застойна сърдечна недостатъчност и венозен тромбемболизъм при лежачо болни, са показани за ниско интензивен курс на лечение (INR 2,0-3,0) до 3 месеца. Самостоятелно оралните антикоагуланти са ефективни в първичната профилактика на коронарните сърдечни заболявания и мозъчния инсулт в ниско-интензивна доза, поддържаща INR над 1,4.

ЛЕЧЕНИЕ НА ВЕНОЗНИ ТРОМБОЗИ

И БЕЛОДРОБЕН ЕМБОЛИЗЪМ

Ако точна и обективна диагноза веднага е невъзможна, антикоагулантната терапия трябва да започне на базата на клиничната находка при болни съсиптени за венозни тромбози или белодробен емболизъм и да бъде прекъсната, ако диагнозата не се потвърди. **Лечението започва с назначаването на 5000 IU хепарин iv, последвано от постоянна инфузия от 1200 IU/h хепарин. Проследява се aPTT след 4-6 часа и инфузцията се променя, така че да се постигне удължаване на aPTT 1,5 до 2,5 пъти контролата.** Алтернативно могат да бъдат назначени по-високи начални дози на подкожен хепарин, като се стартира с 17500 IU на всеки 12 часа и след 4-ри часа се определя aPTT и се наглася дозата, за да се постигне същото удължаване на aPTT 1,5 до 2,5 пъти над контролата. Синтромът може да се започне още от първия ден на хоспитализацията в поддържащата дозировка от 4-8 mg, в зависимост от телесното тегло. PT се проследява ежедневно до достигане удължаване, съответстващо на INR 2,0-3,0. **Хепаринът може да бъде прекъснат, когато минимум 5 дни INR е в терапевтичен интервал. Синтромът остава от 6 седмици до 6 месеца. Подкожен хепарин в дозировка за удължаване на aPTT до 1,5 пъти контролата може да се прилага на всеки 12 часа за 3-6 месеца. Ниско молекулните хепарини са също безопасни и ефикасни без лабораторен контрол и могат да се използват, като най-често използваната начална доза е около 100 U anti-Xa/ kg тегло два пъти дневно sc. Следва 3 - 6 месечно лечение при един път дневно приложение на посочената доза.**