

# Leczenie warfaryną: wskazówki i narzędzia ułatwiające kontrolę

David A. Garcia, MD<sup>1</sup>

Michael J. Schwartz, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Anticoagulation Clinic, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, Nowy Meksyk, USA

<sup>2</sup> Health Services at Columbia University, Nowy Jork, USA

(dr Schwartz jest na emeryturze)

Warfarin therapy: Tips and tools for better control

The Journal of Family Practice 2011;60(2):70-75

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik

*Monitorowanie przebiegu terapii warfaryną jest trudne. W tym celu przydatne mogą być narzędzia przedstawione w tym artykule – od internetowych forów dyskusyjnych i kalkulatorów dawek po materiały służące do edukacji pacjentów i urządzenia do samodzielnego monitorowania intensywności leczenia przeciwzakrzepowego.*

**P**rzewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe w prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań zakrzepowo-zatorowych stosują około 4 mln Amerykanów.<sup>1,2</sup> W miarę starzenia się populacji można oczekiwać zwiększania liczby pacjentów leczonych dożywno warfaryną, która do momentu zaaprobowania pod koniec ubiegłego roku przez amerykańską Food and Drug Administration dabigatranu była jedynym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym dostępnym w Stanach Zjednoczonych.<sup>3,4</sup>

Leczenie pacjentów warfaryną stanowi wyzwanie dla lekarzy rodzinnych. Warfaryna jest znana zarówno z wąskiego wskaźnika terapeutycznego, jak i z licznych interakcji z innymi lekami oraz z żywnością.<sup>5,6</sup> W celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentom leczonym warfaryną konieczne jest częste i dokładne monitorowanie przebiegu leczenia.

Jednym ze sposobów zmniejszenia zagrożeń związanych ze stosowaniem warfaryny jest większe zaangażowanie pacjentów w leczenie. W tym celu w niniejszym artykule przedstawiono wskazówki oraz narzędzia dla lekarzy i pacjentów dotyczące leczenia, a także omówiono niektóre podstawowe środki ostrożności.

## Leczenie warfaryną: jak zadbać o bezpieczeństwo?

Warfarynę, antagonistę witaminy K, stosuje się w celu zapobiegania zatorowości w krążeniu systemowym u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca, migotaniem przedsionków oraz wrodzonymi lub nabytymi trombofiliami, jako uzupełniającą metodę zapobiegania zatorowości w krążeniu systemowym u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, a także w celu zmniejszenia ryzyka ponownego zawału mięśnia sercowego oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.<sup>4,7</sup> Ze względu na małe, ale realne ryzyko (1-2% rocznie)<sup>8</sup> ciężkiego krwawienia w związku ze stosowaniem warfaryny leczenie to powinno być jednak rozpoczynane tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści jednoznacznie przeważają nad ryzykiem.

Ważnym przeciwwskazaniem do leczenia warfaryną jest wczesny okres ciąży. Ten lek przeciwzakrzepowy działa teratogennie,

## Zalecenia praktyczne

- Oznaczenia INR w ramach specjalistycznych programów leczenia przeciwzakrzepowego lub zlecane przez lekarza mogą być wykonywane co 4 tygodnie, ale gdy zmienia się dawkę leku, powinny być częstsze. **B**
- Cotygodniowe samodzielne oznaczanie INR przez pacjentów wiąże się z podobnymi klinicznymi wynikami leczenia jak dobrej jakości leczenie przeciwzakrzepowe prowadzone przez lekarza. **A**
- Pacjenci, którzy samodzielnie co tydzień oznaczają INR (i przekazują te wyniki lekarzowi), powinni zwiększać częstotliwość oznaczeń w przypadku zmian stosowanych leków (włącznie ze środkami ziołowymi i suplementami diety), zmian diety lub wystąpienia ostrej choroby. **C**

## Siła zaleceń (SOR – strength of recommendation)

**A** Zalecenia bezpośrednio oparte na danych z badań z randomizacją

**B** Zalecenia oparte na badaniach z grupą kontrolną bez randomizacji lub przeniesieniu danych z badań z randomizacją

**C** Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

wywołując zniekształcenia twarzy (zapadnięcie nasady nosa) i szkieletu (chondrodysplazja punktowa), drgawki u noworodków oraz poronienia samoistne. Jeżeli kobieta w pierwszym tryestrze ciąży wymaga leczenia przeciwzakrzepowego, zamiast warfaryny należy stosować heparynę drobnocząsteczkową.<sup>9</sup>

Warfaryna nie jest również zalecana w drugim i trzecim tryestrze ciąży, ponieważ stosowanie antagonistów witaminy K zwiększa ryzyko poronień, wad strukturalnych płodu i innych niepomysłnych wyników ciąży. Nie zaleca się też stosowania warfaryny u kobiet, które planują zajście w ciążę.

Warfaryna jest również przeciwwskazana u pacjentów, u których ryzyko poważnego krwawienia przeważa nad korzyściami. Do czynników ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem warfaryny należą niewydolność nerek oraz jednoczesne leczenie antyagregacyjne, a lekarze mogą wykorzystywać opublikowane kliniczne skale predykcyjne do przewidywania ryzyka krwawienia.<sup>10</sup>

### Rozważania dotyczące dawkowania

Gdy rozpoczyna się leczenie warfaryną, należy zadbać o to, aby stężenia terapeutyczne zostały osiągnięte w odpowiednim czasie, a ryzyko uzyskania zbyt dużych (supraterapeutycznych) oraz zbyt małych (subterapeutycznych) wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) czasu protrombinowego – czyli odpowiednio  $\geq 4,0$  i  $< 2,0$  – zostało zminimalizowane.<sup>6</sup>

Do czynników, które należy brać pod uwagę, ustalając początkową dawkę warfaryny, należą parametry swoiste dla danego pacjenta, takie jak wiek, wzrost i masa ciała, a także inne stosowane leki oraz choroby współistniejące. Starszy wiek, płeć żeńska oraz mały wskaźnik masy ciała wskazują na potrzebę zastosowania mniejszej dawki.<sup>11</sup> W internecie dostępnych jest wiele kalkulatorów dawkowania (tabela), które mogą pomóc klinicytom w oszacowaniu dawki terapeutycznej u pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie warfaryną.

Na zapotrzebowanie na warfarynę wpływa również czynność tarczycy.<sup>12</sup> Niedoczynność tarczycy powoduje, że pacjenci słabiej reagują na warfarynę,<sup>13</sup> natomiast nadczynność tarczycy zwiększa przeciwzakrzepowe działanie tego leku.<sup>14</sup> Zaproponowano kilka mechanizmów, które wyjaśniałyby ten efekt, w tym zmiany szybkości biodegradacji czynników krzepnięcia oraz zmiany metabolizmu warfaryny.<sup>15,16</sup>

### Częstotliwość monitorowania

U pacjentów ambulatoryjnych, niezależnie od początkowej dawki warfaryny, INR należy kontrolować co najmniej 2-3 razy w tygodniu przez pierwsze 7-10 dni leczenia lub do czasu uzyskania stabilnych wartości (w warunkach szpitalnych INR monitoruje się zwykle codziennie, aż do czasu gdy przez  $\geq 2$  dni wartości utrzymują się w przedziale terapeutycznym. Docelowy zakres wartości INR różni się w zależności od wskaźników klinicznych, ale u większości pacjentów wynosi 2-3, a u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca 2,5-3,5.<sup>17</sup>

Po uzyskaniu stabilnych wartości INR odstęp między kolejnymi oznaczeniami można zwiększyć nawet do 4 tygodni, chociaż dane wskazują, że częstsze monitorowanie prowadzi do zwiększenia odsetka czasu, w którym INR mieści się w przedziale terapeutycznym.<sup>18,19</sup> Jeżeli konieczne są modyfikacje dawkowania, cykl częstszego monitorowania należy powtórzyć aż do momentu ponownego uzyskania stabilnych wartości INR.

### Korzyści z zaangażowania pacjentów w leczenie

Pacjenci otrzymujący warfarynę mogą być monitorowani kilkoma metodami: 1) przez lekarza POZ; 2) w ramach specjalistycz-

nych programów leczenia przeciwzakrzepowego z udziałem lekarzy, farmaceutów lub pielęgniarek; 3) pacjent może też samodzielnie oznaczać INR za pomocą przenośnego urządzenia, które umożliwi monitorowanie tego parametru, i w porozumieniu z lekarzem modyfikować w pewnych granicach dawkowanie leku przeciwzakrzepowego.<sup>4</sup>

W wielu retrospektywnych badaniach bez randomizacji stwierdzono lepsze wyniki leczenia u tych pacjentów, u których było ono prowadzone w ramach specjalistycznych programów leczenia przeciwzakrzepowego, a nie przez samych lekarzy POZ lub specjalistów.<sup>7</sup> Wykazano, że w porównaniu ze zwykłym leczeniem specjalistyczne programy leczenia przeciwzakrzepowego umożliwiają znaczne zwiększenie odsetka czasu, w którym INR mieści się w przedziale terapeutycznym, co ogranicza występowanie krwawień i zakrzepicy w następstwie zbyt intensywnego lub subterapeutycznego leczenia.<sup>4,20,21</sup>

Samodzielne monitorowanie INR i podejmowanie decyzji terapeutycznych przez pacjentów – o ile są odpowiednio przeszkoleni – przynosi podobne korzyści: ułatwia częstsze monitorowanie i zwiększa możliwości wpływu pacjentów na leczenie, a także może poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.<sup>4</sup> Stwierdzono, że u osób, które stosują przenośne urządzenia do monitorowania INR i same modyfikują leczenie, zwiększa się odsetek czasu, w którym INR mieści się w przedziale terapeutycznym, a częstość występowania poważnych krwawień i zakrzepicy jest mniejsza niż wśród pacjentów leczonych w zwykły sposób.<sup>7,18</sup> W niedawnym badaniu THINRS (Home INR Study) przypisano losowo 2922 pacjentów do cotygodniowego samodzielnego oznaczania INR lub comiesięcznych oznaczeń w ośrodku, w którym funkcjonuje wyspecjalizowany system leczenia przeciwzakrzepowego. Badanie potwierdziło, że większość pacjentów leczonych warfaryną jest w stanie samodzielnie oznaczać INR, a cotygodniowe monitorowanie w domu jest równie bezpieczne i skuteczne jak wysokiej jakości oznaczenia w przychodni.<sup>22</sup>

### Kto jest kandydatem do samodzielnego modyfikowania leczenia przeciwzakrzepowego?

W różnych badaniach stwierdzono, że podobnie jak w przypadku cukrzycy leczonej insuliną, większość samodzielnie funkcjonujących pacjentów, niezależnie od wykształcenia lub statusu społecznego, jest w stanie modyfikować leczenie przeciwzakrzepowe.<sup>23,24</sup> Jedyny wymóg intelektualny polega na tym, aby pacjent (lub jego opiekun) pojął koncepcję leczenia przeciwzakrzepowego i zrozumiał potencjalne zagrożenia, które się z nim wiążą (aby uzyskać więcej informacji na temat tego, jak określić, czy dany pacjent kwalifikuje się do samodzielnego modyfikowania leczenia, patrz ramka „Samodzielne monitorowanie INR – u których pacjentów?”).

Pacjent musi również chcieć aktywnie uczestniczyć w leczeniu, być dostatecznie sprawny manualnie i mieć wystarczająco dobry wzrok. Nie jest potrzebne wcześniejsze doświadczenie w zakresie samodzielnego oznaczania lub monitorowania.<sup>7</sup>

## Urządzenia do monitorowania INR dla pacjentów i lekarzy

Od końca lat 80. ubiegłego wieku przyłóżkowe urządzenia do oznaczania INR umożliwiają coraz większej liczbie pacjentów monitorowanie działania przeciwzakrzepowego warfaryny bez konieczności wielokrotnych wizyt w ośrodku opieki zdrowotnej. Według danych International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients ([www.ismaap.org](http://www.ismaap.org)) spośród 4 mln leczonych warfaryną mieszkańców Stanów Zjednoczonych ok. 60 tys. (1,6%) samodzielnie oznacza INR.

Ważnym czynnikiem może być koszt. Według danych Alere Inc., firmy zajmującej się zarządzaniem opieką zdrowotną, przenośne urządzenia do oznaczania INR są dostępne za ok. 2495 dolarów, cena obejmuje również materiały eksploatacyjne i szkolenie. Te wydatki mogą nie być pokrywane przez prywatnych ubezpieczycieli. W 2008 r. w ramach systemu Medicare zaczęto refundować koszt urządzeń do oznaczania INR (oraz materiałów eksploatacyjnych koniecznych do ich stosowania) starszym pacjentom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe z powodu przewlekłego migotania przedsionków, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub wszczepienia mechanicznej protezy zastawki serca.<sup>25</sup>

Do przenośnych urządzeń do monitorowania INR należą:

**CoaguChek** (<http://www.coaguchek.com>). Pod marką CoaguChek, obecnie w postaci urządzeń trzeciej generacji, sprzedawane jest zarówno urządzenie dla pacjentów (CoaguChek XS), jak i system dla lekarzy (CoaguChek XS Plus). Urządzenia CoaguCheck objęte są rozbudowaną kontrolą jakości i oferują wiele możliwości zarządzania danymi.

**INRatio2** (<http://www.hemosense.com>). Urządzenie INRatio2 firmy Hemosense jest nowym systemem do monitorowania INR w próbkach pełnej krwi. Urządzenie to nadaje się dobrze do stosowania zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów.

**ProTime** (<http://www.protimesystem.com>). ProTime Microcoagulation

System to przenośne urządzenie do oznaczania INR zasilane z baterii, które zaprojektowano do stosowania zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów.

Do firm, które sprzedają lub wypożyczają te urządzenia pacjentom, a także zapewniają materiały eksploatacyjne, szkolenia i wsparcie dla osób dokonujących samodzielnych oznaczeń INR, należą Philips (<http://www.inrselftest.com>) i Roche (<http://www.poc.roche.com/poc/home.do>).

### Przygotowywanie pacjentów do samodzielnego monitorowania i modyfikowania leczenia przeciwzakrzepowego

Pacjenci zainteresowani samodzielnym monitorowaniem i modyfikowaniem leczenia przeciwzakrzepowego muszą nie tylko kupić odpowiednie urządzenie, ale także wiedzieć, że kiedy INR przekracza 4,0, znacznie zwiększa się ryzyko krwawienia, natomiast kiedy INR zmniejsza się <2,0, rośnie ryzyko zakrzepicy.<sup>7</sup>

### Zwracanie uwagi na interakcje

Należy podkreślać, że liczne czynniki środowiskowe, w tym leki, dieta, alkohol oraz różne stany chorobowe, mogą zmieniać farmakokinetykę warfaryny.<sup>26</sup> Gdy pacjent leczony warfaryną zaczyna lub przestaje stosować jakiś lek, suplement diety, preparat ziołowy bądź istotnie zmienia spożycie witaminy K, powinien oznaczać INR częściej niż w zwykłych odstępach 4-tygodniowych. Choroby przebiegające z gorączką, np. grypa, a także biegunka i wymioty trwające dłużej niż jeden dzień, również mogą wpływać na wartości INR, dlatego ich wystąpienie wiąże się z koniecznością częstszych oznaczeń tego parametru oraz, w razie potrzeby, modyfikacji dawki warfaryny.<sup>27</sup>

Należy wyjaśniać, że niektóre leki osłabiają przeciwzakrzepowe działanie warfaryny przez zmniejszanie jej wchłaniania lub zwiększanie jej eliminacji, natomiast inne – w tym wiele często stosowanych leków przeciwbakteryjnych – zwiększają siłę przeciwzakrzepowego działania tego leku przez hamowanie jego eliminacji.<sup>6,7</sup> Należy przypominać pa-

Tabela. Leczenie warfaryną: polecane strony internetowe

Zasoby (w języku angielskim)	Adres internetowy
<b>Dla lekarzy</b>	
Anticoagulation Forum, multidyscyplinarna grupa ekspertów zaangażowanych w poprawę jakości opieki nad pacjentami przyjmującymi leki przeciwzakrzepowe	<a href="http://www.acforum.org/">http://www.acforum.org/</a>
Wytyczne ACCP dotyczące farmakologii i stosowania antagonistów witaminy K	<a href="http://www.chestjournal.org/content/133/6_suppl/160S.full">http://www.chestjournal.org/content/133/6_suppl/160S.full</a>
Wskazówki AHA/ACC dotyczące leczenia warfaryną	<a href="http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/107/12/1692#TBLI">http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/107/12/1692#TBLI</a>
ClotCare, organizacja typu <i>non-profit</i> wspierająca optymalne stosowanie leków przeciwzakrzepowych poprzez dostarczanie klinicystom i pacjentom aktualnych informacji na ten temat	<a href="http://www.clotcare.com">http://www.clotcare.com</a>
Oprogramowanie wspomagające leczenie przeciwzakrzepowe, które ułatwia klinicystom obliczanie dawek i monitorowanie pacjentów	<a href="http://www.coumadin-dosing.com">http://www.coumadin-dosing.com</a>
Przewodnik wydany przez University of Michigan dla lekarzy zaangażowanych w rozpoczęcie i prowadzenie leczenia przeciwzakrzepowego; obejmuje schemat modyfikacji dawkowania w zależności od wartości INR	<a href="http://www.med.umich.edu/cvc/prof/anticoag/dose.htm">http://www.med.umich.edu/cvc/prof/anticoag/dose.htm</a>
Przytóżkowe narzędzie wspomagające dawkowanie, które ułatwia obliczanie dawki warfaryny na podstawie kryteriów swobodnych dla danego pacjenta	<a href="http://warfdocs.ucdavis.edu">http://warfdocs.ucdavis.edu</a>
Kalkulator internetowy, który ułatwia lekarzom rozpoczynającym leczenie warfaryną określenie właściwej dawki	<a href="http://warfarindosing.org">http://warfarindosing.org</a>
<b>Dla pacjentów</b>	
Broszura i film wideo na temat bezpiecznego stosowania leków przeciwzakrzepowych wydane przez AHRQ	<a href="http://www.ahrq.gov/consumer/btpills.htm">http://www.ahrq.gov/consumer/btpills.htm</a>
ClotCare, organizacja typu <i>non-profit</i> wspierająca optymalne stosowanie leków przeciwzakrzepowych poprzez dostarczanie klinicystom i pacjentom aktualnych informacji na ten temat	<a href="http://www.clotcare.com">http://www.clotcare.com</a>
ISMAAP, międzynarodowa organizacja wspierająca pacjentów w samodzielnym monitorowaniu leczenia przeciwzakrzepowego	<a href="http://www.ismaap.org">http://www.ismaap.org</a>
Materiały edukacyjne dla pacjentów wydane przez Visiting Nurse Association	<a href="http://www.vnacares.org/resources/patient-education-materials">http://www.vnacares.org/resources/patient-education-materials</a> (należy wejść w Coumadin Fact Sheet)

ACC – American College of Cardiology; ACCP – American College of Chest Physicians; AHA – American Heart Association; AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego; ISMAAP – International Self-Monitoring Association of oral Anticoagulated Patients.

pacjentom, że ryzyko krwawienia jest duże, kiedy warfarynę stosuje się razem z lekami antyagregacyjnymi, takimi jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy, a także innymi lekami, np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.<sup>27</sup> Trzeba wreszcie ostrzegać pacjentów, że nadmierne spożycie alkoholu wpływa na metabolizm warfaryny i może powodować wzrost INR<sup>26</sup> – patrz wykaz interakcji lekowych warfaryny w artykule „Avoiding drug interactions: Here’s help”, J Fam Pract 2010;59:322-

-329 (Jak uniknąć interakcji lekowych? Pomocne wskazówki. Medycyna po Dyplomie 2011[20];1[178]:111-116).

#### Kiedy szukać pomocy lekarskiej?

Pacjenci, którzy samodzielnie oznaczają INR, muszą również zdawać sobie sprawę, że w razie niebezpiecznie dużych lub małych wartości INR bardzo ważne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia. Powinni także zwracać uwagę na wcze-

## Samodzielne monitorowanie INR – u których pacjentów?

Wymogi dotyczące samodzielnego monitorowania INR nie są złożone, ponadto takie postępowanie przynosi duże korzyści, metoda ta nie może być jednak zastosowana u każdego pacjenta otrzymującego doustny lek przeciwzakrzepowy. Samodzielnego monitorowania nie zaleca się u pacjentów leczonych hemodializami, a także tych, którzy z powodu źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego są szczególnie narażeni na wystąpienie krwawienia śródczaszkowego, najbardziej katastrofalnego powikłania leczenia warfaryną.<sup>28</sup> Samodzielne monitorowanie jest również trudne dla pacjentów, którzy nie mają dostępu do telefonu lub internetu.

Samodzielne oznaczanie INR można rozważyć u pacjentów, którzy chcą się zaangażować w leczenie oraz są wystarczająco sprawni manualnie i wystarczająco dobrze widzą, aby pobrać kroplę krwi z palca, lub mają opiekuna, który może im w tym pomóc. Jest to dobra metoda dla pacjentów, którzy często podróżują i nie zawsze mają łatwy dostęp do laboratorium lub przychodni, a także wszystkich pacjentów, którym sprawiają trudności częste wizyty w ośrodku, w którym oznacza się INR, bądź też chcą ich uniknąć.<sup>29</sup>

sne wskaźniki krwawienia lub inne istotne działania niepożądane. Lekarze rodzinni, którzy opiekują się takimi pacjentami, muszą zadbać o stworzenie systemu, w którym takie osoby pozostają pod obserwacją. Niezależnie od tego, czy pacjent przekazuje wyniki oznaczeń INR faksem, przez telefon czy pocztą elektroniczną, jeśli pozostawi wiadomość, że INR wynosi u niego np. 5,6, lekarz powinien się z nim niezwłocznie skontaktować.

Należy zalecać pacjentom, aby zwracali uwagę na objawy martwicy skóry wywołanej przez warfarynę. Jest to rzadkie, ale poważne powikłanie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, które charakteryzuje się ciemnym przebarwieniem skóry i bólem, typowo w miejscu, w którym znajduje się duża ilość podskórnej tkanki tłuszczowej (na przykład piersi lub ściana jamy brzusznej). Ocenia się, że martwica skóry wywołana przez warfarynę występuje u 0,01-0,1% pacjentów, głównie kobiet, najczęściej w pierwszym tygodniu leczenia.<sup>15</sup> Do innych poważnych działań niepożądanych należą osteoporoza i zespół siniego palucha (*purple toe syndrome*).<sup>1</sup>

Pacjenci oraz członkowie ich rodzin powinni także wiedzieć, że w przypadku hospitalizacji niezwykle ważne jest poinformo-

wanie zespołu leczącego, że pacjent przyjmuje warfarynę. Pacjentów należy również zachęcać do noszenia odpowiednich medycznych bransoletek identyfikacyjnych.

Działanie warfaryny można odwrócić, podając witaminę K (patrz artykuł „What to do when warfarin therapy goes too far”, *J Fam Pract* 2009;58:346-352). Może to jednak potrwać nawet 24 h.<sup>7</sup> U pacjentów z krwawieniem zagrażającym życiu (na przykład krwotok śródczaszkowy) i zwiększonym INR, niezależnie od wielkości wzrostu tego parametru, należy znormalizować INR w trybie pilnym za pomocą świeżo mrożonego osocza, koncentratu czynników zespołu protrombiny lub rekombinowanego czynnika VIIa w połączeniu z podaniem 10 mg witaminy K w powolnym wlewie dożylnym.<sup>7</sup>

### Oświadczenie

Dr Garcia podał, że otrzymuje fundusze na badania naukowe od firmy Bristol-Myers-Squibb oraz jest konsultantem firm Bristol-Myers-Squibb i Boehringer Ingelheim. Dr Schwartz nie zgłosił żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Adres do korespondencji: Michael J. Schwartz, MD, 5 Sunnyside Circle, Swannanoa, NC 28778, USA. E-mail: ms112@columbia.edu

Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

### Piśmiennictwo:

1. International Self-Monitoring Association of Oral Anticoagulated Patients. We motivate patients to take control of their own oral anticoagulation therapy. Available at: <http://www.ismaap.org>. Accessed January 12, 2011.
2. Alere. Introducing InRatio 2. Available at: [www.hemosense.com](http://www.hemosense.com). Accessed January 25, 2009.
3. US Food and Drug Administration. FDA approves Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation [press release]. October 19, 2010. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm230241.htm>. Accessed January 12, 2011.
4. Garcia DA, Witt DM, Hyleck E, et al. Delivery of optimized anticoagulant therapy consensus statement from the Anticoagulant Forum. *Ann Pharmacother* 2008;42:979-988.
5. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 suppl):204S-233S.
6. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-1106.
7. Ansell J, Hirsh J, Hyleck E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):160S-198S.
8. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):257S-299S.
9. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-180.
10. Beckmann CR. *Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:58.
11. Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005;127:2049-2056.
12. Kurnick D, Loebstein R, Farfel Z, et al. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin and the thyroid gland. *Medicine* 2004;83:107-113.
13. Stephens MA, Self TH, Lancaster D, et al. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation. *South Med J* 1989;82:1585-1586.
14. Chute JP, Ryan CP, Sladek G, et al. Exacerbation of warfarin-induced anticoagulation by hyperthyroidism. *Endocr Pract* 1997;3:77-79.
15. Kennedy M, Armanious C, Costa M. Dermatologic manifestations of hematologic disease. *Emedicine* web site. Updated June 25, 2009. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1096183-overview>. Accessed January 14, 2011.
16. Kellett HA, Sowers JS, Boulton FE, et al. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. *Q J Med* 1986;58:43-51.
17. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition—2005 update. *Br J Haematol* 2006;132:277-285.
18. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5(suppl):19-24.
19. Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:283-292.

20. Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, et al. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. *Ann Pharmacother* 1997;31:604-615.
21. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al. Risk factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol* 2005;129:72-78.
22. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al, for the THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608-1620.
23. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000;356:97-102.
24. Heidinger, KS Bernardo A, Taborski U, et al. Clinical outcome of self-management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2000;98:287-293.
25. Centers for Medicare and Medicaid Services. CMS manual system. Pub 100-04 Medicare claims processing. Transmittal 1562. July 25, 2008. Available at: <http://www.cms.gov/transmittals/downloads/R1562CP.pdf>. Accessed January 14, 2011.
26. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health* 1999;23:40-54.
27. Delaney JA, Opatry L, Brophy JM, et al. Drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-351.
28. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy. *Stroke* 2005;36:1588-1593.
29. Philips. Which patients qualify for PT/INR self-testing? Available at: <http://www.inrsel-ptest.com/content/clinicians/which-patients-qualify>. Accessed January 13, 2011.



**Komentarz:**  
**prof. dr hab. med.**  
**Janina Stępińska**  
**Klinika Intensywnej Terapii**  
**Kardiologicznej, Instytut**  
**Kardiologii, Warszawa**

**D**oustne leki z grupy antagonistów witaminy K stosowane są od ponad 70 lat i, mimo że przez te lata dokonał się ogromny postęp w leczeniu przeciwzakrzepowym, do niedawna były jedynymi zarejestrowanymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Niestety, nie wszyscy pacjenci wymagający takiego leczenia otrzymują je, a terapia nie zawsze prowadzona jest właściwie. Wynika to z wielu niedogodności związanych z terapią, a dotyczących zarówno lekarza, jak i pacjenta: konieczności indywidualizacji dawki leku i częstych zmian dawkowania, licznych interakcji z lekami, pokarmami, alkoholem, niebezpieczeństwa powikłań po urazach, zagrożeń podczas uprawiania sportu, konieczności szczególnego postępowania przed operacjami i wielu innych. Leczenie przeciwzakrzepowe doustnymi antagonistami witaminy K w większym stopniu niż inne terapie wymaga zrozumienia ze strony pacjenta i współpracy między pacjentem a lekarzem, jednak edukacja w tej dziedzinie jest niewystarczająca.

Celem artykułu Davida Garcii i Michaela Schwartza jest upowszechnienie algorytmu ułatwiającego kontrolę leczenia warfaryną, a także popularyzowanie wiedzy na temat urządzeń do monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego. Autorzy wymieniają wskazania do leczenia warfaryną; niewątpliwie najczęstszym wskazaniem do przewlekłego stosowania tego leku jest migotanie przedsionków, a ze względu na starzenie się populacji liczba pacjentów leczonych z tego wskazania będzie rosła. Opublikowane w 2010 r. zalecenia European Society of Cardiology (ESC) dotyczące postępowania

w migotaniu przedsionków poszerzają wskazania do przewlekłego leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.<sup>1</sup> Poza znanymi wcześniej czynnikami ryzyka udaru mózgu: niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym, wiekiem >75. r.ż., cukrzycą, przebytym udarem lub przemijającym niedokrwieniem mózgu, uwzględniane są: choroba naczyń obwodowych, wiek pomiędzy 65. a 74. r.ż., płeć żeńska. Wszystkie wymienione obciążenia są składowymi skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category), która pomaga ustalić wskazania do przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego.<sup>2</sup>

Obecnie uważa się, że kwas acetylosalicylowy (ASA) nie zabezpiecza przed udarem mózgu, a zwiększa ryzyko krwawień. Zgodnie z zaleceniami u pacjentów, u których ryzyko udaru jest małe, lepiej jest stosować doustny lek przeciwzakrzepowy niż ASA, a u pacjentów, u których nie występują czynniki ryzyka, nie należy stosować żadnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, aby uniknąć ryzyka krwawień.

Edukacja w zakresie zasad leczenia przeciwzakrzepowego pozostawia wiele do życzenia, nie tylko w Polsce. Z różnych danych wynika, że w badaniach klinicznych INR utrzymywany jest w zalecanych granicach u ok. 60-65% leczonych, a w rzeczywistości, czyli wśród osób niebiorących udziału w badaniach klinicznych odsetek ten wynosi <50%. Edukacja powinna oczywiście dotyczyć zarówno pacjentów, jak i lekarzy. Z danych zebranych przez prof. Larsa Wallentina prezentowanych na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wynika, że leczenie przeciwzakrzepowe najlepiej prowadzone jest w Szwecji: u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo wyniki ponad 90% pomiarów INR mieszczą się w zaleconym zakresie terapeutycznym.

Dlaczego dopiero teraz tak dużo mówi się o leczeniu przeciwzakrzepowym? Jednym z powodów jest pojawianie się nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych, które nie wymagają monitorowania leczenia. Nie ma wątpliwości, że czekają na nie zarówno pacjenci, jak i lekarze. Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe: dabigatran i rywaroksaban stosowane są w profilaktyce ortopedycznej. Dabigatran otrzymał 15 kwietnia 2011 r. pozytywną opinię Komitetu ds. Produktów

Lecznicych Stosowanych u Ludzi (CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use), działającego w ramach European Medicines Agency (EMA), do stosowania w profilaktyce udaru mózgu w migotaniu przedsionków. W połowie roku możemy spodziewać się rejestracji nowego wskazania. FDA zarejestrowała dabigatran w tym wskazaniu w październiku 2010 r. W badaniu RELY wykazano przewagę dabigatranu nad warfaryną pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.<sup>3</sup> Badanie ROCKET AF (Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation) z rywaroksabanem czeka na publikację, a po badaniu AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes) na rejestrację w migotaniu przedsionków czeka apiksaban.<sup>4</sup>

Drugim powodem, dla którego tak dużo mówi się o leczeniu przeciwzakrzepowym, są dane na temat częstości występowania i skutków udaru mózgu. Jest to trzecia, po chorobach układu krążenia i nowotworach, przyczyna zgonów i najczęstsza przyczyna trwałej niesprawności u osób >40. r.ż. Koszty leczenia udaru są gigantyczne i stale rosną; w Stanach Zjednoczonych wynoszą ok. 70 mld dolarów rocznie.<sup>5</sup>

Niezależnie od tego, jak szybko nowe leki zaczną być powszechnie stosowane, niezbędna jest edukacja lekarzy i pacjentów w zakresie leczenia antagonistami witaminy K. Artykuł Garcii i Schwartza temu służy. Niestety, strony internetowe, do których odwołują się autorzy, są anglojęzyczne i nie każdy będzie mógł z nich skorzystać. Na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego znajduje się poradnik „Jak bezpiecznie i skutecznie stosować leki przeciwzakrzepowe?”,<sup>6</sup> w którym opisano zasady leczenia warfaryną i acenokumarolem, interakcje, działania niepożądane, a także podano przykłady zmian dawkowania zależnie od pomiarów INR. Skierowany jest on do pacjentów, ale może być przydatny również dla lekarzy.

Autorzy artykułu wymieniają urządzenia do kontroli INR dla pacjentów i dla lekarzy. Niestety, w Polsce urządzenia do samokontroli leczenia przeciwzakrzepowego nie są refundowane. Zakup aparatu i pasków wiąże się z wysokim kosztem, więc liczba osób kontrolujących samodzielnie INR jest niewielka. Wprawdzie opublikowane w 2010 r. w NEJM badanie porównujące samokontrolę INR przy cotygodniowych pomiarach z comiesięczną kontrolą INR w ośrodku specjalizującym się w prowadzeniu leczenia przeciwzakrzepowego oceniane jest jako badanie niewykazujące korzyści, ale wymaga to komentarza.<sup>7</sup> Po pierwsze, osoby kontrolujące co miesiąc INR były uczestnikami badania, a więc współpraca z nimi była znacznie lepsza niż z pacjentami, którzy sami podejmują decyzję o terminie badania INR. Populacja chorych kontrolujących INR co miesiąc w ramach badania klinicznego nie oddaje więc realnej sytuacji. Po drugie, trudno mówić o braku korzyści, gdy w grupie samokontroli odsetek pomiarów INR w zaleconym przedziale był o 3,8% wyższy ( $p < 0,001$ ), a jakość życia oceniana po 2 latach leczenia była znacznie lepsza ( $p < 0,001$ ) niż w grupie kontrolowanej w klinice.

Nie ma wątpliwości, że wszelkie wskazówki i narzędzia ułatwiające kontrolę leczenia warfaryną przynioszą korzyści.

#### Piśmiennictwo:

1. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010;31:2369-2429.
2. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010;137:263-72.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al for the AVERROES Steering Committee and Investigators: Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-817.
5. [www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/AAG/dhdsp.htm](http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/AAG/dhdsp.htm)
6. Stępińska J, Poniatowska E, Ablewska U i wsp.: Jak bezpiecznie i skutecznie stosować leki przeciwzakrzepowe. Poradnik dla Pacjentów. [www.ptkardio.pl/Jak\\_bezpiecznie\\_i\\_skutecznie\\_stosowac\\_leki\\_przeciwzakrzepowe](http://www.ptkardio.pl/Jak_bezpiecznie_i_skutecznie_stosowac_leki_przeciwzakrzepowe)
7. Matchar DB, Jacobsen A, Dolor R, et al. Effect of Home Testing of International Normalized Ratio on Clinical Events. N Engl J Med 2010;363:1608-20.