

...Antagoniści witaminy K (VKA)

Autorzy: Anetta Undas, Krystyna Zawilska

Data aktualizacji: 13 sierpnia 2021

Data weryfikacji: 13 sierpnia 2021

1. Mechanizm działania: acenokumarol (Acenocumarol WZF, Sintrom) i **warfaryna** (Warfin) hamują potranslacyjną modyfikację czynników krzepnięcia II, VII, IX i X oraz białka C i białka S, konieczną dla ich prawidłowej aktywności. Efekt przeciwwkrzepliwy pojawia się po upływie 3–5 dni; zależy od dawki, ale także od czynników genetycznych, diety i jednocześnie przyjmowanych leków → tab. 2.34-4 oraz chorób współistniejących (silniejsze działanie przeciwwkrzepliwe w czasie długotrwałej antybiotykoterapii, biegunki lub stosowania płynnej parafiny, jako skutek zmniejszenia endogennego źródła witaminy K).

2. Acenokumarol vs warfaryna: najważniejsze różnice to: czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi (2–3 vs 1,5 h) i okres półtrwania (8–10 vs 36–42 h). W przypadku nietolerancji acenokumarolu (np. wskutek reakcji alergicznej) lub trudności z uzyskaniem stabilnych wartości INR możesz rozważyć jego zastąpienie warfaryną (dobowe zapotrzebowanie na warfarynę jest zwykle 1,5–2 razy większe niż na acenokumarol). Stosowanie acenokumarolu wiąże się z 2 razy większym ryzykiem niestabilnej antykoagulacji w porównaniu z warfaryną.

► PRZECIWWSKAZANIA

[początek strony](#)

Takie same jak w przypadku heparyn (z wyjątkiem HIT i niewydolności nerek), ponadto ciąża. W czasie leczenia VKA można karmić piersią. Kobiety ciężarne z wszczepioną mechaniczną zastawką serca kieruj do ośrodka specjalistycznego.

► MONITOROWANIE

[początek strony](#)

Oznaczaj czas protrombinowy (**PT**), wyrażony jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (**INR**).

► OGÓLNE ZASADY STOSOWANIA

[początek strony](#)

Rozpoczynanie leczenia

1. Jeśli konieczne jest szybkie uzyskanie efektu przeciwwkrzepliwego (np. w świeżej ZŻG/ZP) → stosuj VKA początkowo z heparyną lub fondaparynuksem. W pozostałych sytuacjach (np. w niepokłętym migotaniu przedsionków) rozpocznij leczenie samym VKA.

2. Przez pierwsze 2 dni – acenokumarol 6 i 4 mg, warfaryna 10 i 5 mg (nie stosuj „dawek nasycających”, tj. >6 mg acenokumarolu i >10 mg warfaryny); w 3. dobie oznacz INR i zmodyfikuj dawkę w zależności od wyniku. U chorych w podeszłym wieku, niedożywionych, z ciężkimi chorobami współistniejącymi (np. niewydolnością serca) lub przyjmujących liczne leki (ryzyko interakcji) → rozpoczynaj od 4 mg acenokumarolu lub 5 mg warfaryny. Jeśli leczenie VKA rozpoczęto jednocześnie z heparyną/fondaparynuksem, można je odstawić, gdy INR ma wartość terapeutyczną przez 2 kolejne dni.

Opieka nad chorym przewlekłe przyjmującym VKA

- 1.** Edukacja pacjenta → tab. 2.34-5, systematyczne pomiary INR, regularne wizyty kontrolne oraz właściwe przekazywanie pacjentowi wyników pomiarów INR i związanych z nimi decyzji o dostosowaniu dawki VKA.
- 2.** U odpowiednio przeszkolonych chorych zaleca się samodzielne oznaczanie INR za pomocą specjalnego urządzenia (np. CoaguChek, INRatio2) i dostosowywanie dawki VKA. Dostępne są też programy komputerowe ułatwiające dobranie odpowiedniej dawki leku (np. na stronie http://www.globalrph.com/warfarin_nomograms.htm). Stosowanie takiego urządzenia rozważ przede wszystkim u chorych obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, którzy z powodu niepełnosprawności, dużej odległości od przychodni lub innych czynników (np. rodzaju wykonywanej pracy) prawdopodobnie odstawiają VKA oraz u chorych, którzy mają wskazania do antykoagulacji do końca życia.
- 3.** Chorzy przewlekłe przyjmujący VKA powinni spożywać względnie stałe ilości pokarmów bogatych w witaminę K₁ → tab. 2.34-4.
- 4.** U chorego przyjmującego VKA w stałej dawce wykonuj pomiary INR nie rzadziej niż co 3–4 tyg. (w przypadku stosowania VKA z powodu ŻChZZ i stabilnego INR można co 6–12 tyg.), a częściej (co 1–2 tyg.), gdy wartość INR się waha i wykracza poza przedział terapeutyczny, a także gdy chory jednocześnie przyjmuje leki przeciwplatekcyjne lub ma niewydolność serca (NYHA II–III). W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków wchodzących w interakcje z VKA (zwłaszcza antybiotyków) dłużej niż 5–7 dni → skontroluj INR.
- 5.** Jeżeli u chorego z uprzednio stabilnymi wartościami INR wynik jednego pomiaru o ≤0,5 poniżej lub powyżej zakresu terapeutycznego → kontynuuj VKA w dotychczas stosowanej dawce i oznacz INR w ciągu 1–2 tyg.

Postępowanie w przypadku zbyt małej wartości INR

- 1.** Możesz dostosować dawkę, zwiększając ją o 5–20%, biorąc za podstawę łączną dawkę tygodniową.
- 2.** Alternatywnie możesz częściej wykonywać pomiary INR, oczekując, że jego wartość powróci do przedziału terapeutycznego bez zmiany dawki leku.
- 3.** Upewnij się, że pacjent przestrzega zaleceń dietetycznych (przede wszystkim dieta zrównoważona); zmniejszenie podaży zielonych warzyw zawierających dużo witaminy K wiąże

się zwykle ze zwiększeniem INR średnio o 0,5. W praktyce do istotnego zmniejszenia INR dochodzi podczas leczenia ryfampicyną.

4. Nie stosuj rutynowo dodatkowo heparyny u chorego z uprzednio stabilnymi wartościami INR, u którego odnotowano wynik jednego pomiaru poniżej zakresu terapeutycznego; skontroluj INR po 7 dniach.

█ Postępowanie w sytuacji, gdy wartości INR są za duże

→tab. 2.34-6.

█ Postępowanie w sytuacji, gdy VKA stosuje się równocześnie z lekami przeciwplatekowymi

1. Czas trwania terapii przeciwplatekowej po wszczepieniu stentów u chorych z migotaniem przedsionków wymagających przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego →tab. 2.5-17. Zależy on od ryzyka powikłań zakrzepowych i ryzyka powikłań krwotocznych. Rutynowo stosuj inhibitor pompy protonowej, zaleć zaprzestanie palenia tytoniu i ograniczenie spożycia alkoholu oraz unikanie innych leków hamujących czynność płytek.

2. Czynniki zwiększające ryzyko krwawienia w czasie jednoczesnego przyjmowania VKA z lekami przeciwplatekowymi:

- 1) wiek >75 lat
- 2) płeć żeńska
- 3) przewlekła choroba nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)
- 4) przebyte poważne krwawienie
- 5) stosowanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa w czasie zabiegu
- 6) zbyt duża wartość INR.

3. Przy koronarografii zaleca się dostęp przez tętnicę promieniową.

█ Postępowanie w przypadku zmiany doustnego leku przeciwkrzepliwego

1. U chorych leczonych dotychczas za pomocą VKA rywaroksaban można włączyć, gdy INR wynosi $\leq 3,0$ (w ŻChZZ, gdy INR <2,5), a apiksaban i dabigatran przy INR $\leq 2,0$.

2. Zmiana dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu na VKA wymaga w początkowym okresie łącznego podawania obu leków (VKA i NOAC) przez 3–5 dni do czasu uzyskania INR >2,0 (pomiar przed podaniem kolejnej dawki NOAC).

█ Zasady odstawiania VKA przed zabiegami inwazyjnymi

1. Decyzję o przerwaniu stosowania VKA przed zabiegiem podejmuje lekarz (najczęściej chirurg i anestezjolog) wraz z pacjentem, po rozważeniu bilansu:

1) **ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z przerwaniem stosowania VKA** → tab. 2.34-7

- a) **ryzyko małe** → ew. rozważ zastosowanie HDCz s.c. w dawce profilaktycznej
- b) **ryzyko średnie** → zastosuj HDCz s.c. w dawce leczniczej (preferowane), ew. HNF i.v. lub HDCz s.c. w dawce profilaktycznej
- c) **ryzyko duże** → zastosuj HDCz s.c. w dawce leczniczej (preferowane), ew. HNF i.v.

2) **ryzyka krwawienia związanego z zabiegiem**

- a) **ryzyko duże** – duże operacje naczyniowe, duże operacje ortopedyczne, operacje w jamie brzusznej lub klatce piersiowej (w tym kardiochirurgiczne), operacje neurochirurgiczne, prostatektomia, operacje pęcherza moczowego, polipektomia, wszczepienie rozrusznika/kardiowertera defibrylatora, biopsja tkanki niepoddającej się uciskowi (np. wątroby, stercza, oskrzela, nerki, szpiku), nakłucie tętnicy, której nie można skutecznie ucisnąć → przerwanie leczenia przeciwkrzepliowego zwykle jest konieczne
- b) **ryzyko małe** – np. zabiegi w jamie ustnej (w tym usunięcie 1–2 zębów), nakłucie stawu, drobne zabiegi na skórze (np. wycięcie znamienia), peracja przepukliny, chirurgia moszny, koronarografia, endoskopia diagnostyczna (także z pobraniem typowych wycinków), operacja zaćmy, ablacja przezskórna → przerwanie leczenia przeciwkrzepliowego najczęściej nie jest konieczne. Po ekstrakcji zęba możesz zalecić płukanie jamy ustnej kwasem traneksamowym (Exacyl) i przykładanie lodu do policzka przez 30 min po zabiegu; zakładanie szwów po ekstrakcji zęba nie zmniejsza ryzyka krwawienia.

2. Czasowe przerwanie stosowania VKA:

- 1) odstaw acenokumarol na 2–3 dni przed zabiegiem
- 2) odstaw warfarynę na 5 dni przed zabiegiem (jeśli INR zmierzony 5–7 dni przed zabiegiem inwazyjnym wynosi 2–3), na >5 dni przed zabiegiem, jeśli INR jest duży (zwłaszcza >5), na 3–4 dni przed zabiegiem, jeśli INR wynosi 1,5–1,9, co pozwoli na powrót INR do wartości prawidłowych
- 3) jeśli pomimo odstawienia VKA INR 1–2 dni przed zabiegiem nadal wynosi $\geq 1,5$ → możesz podać p.o. 1–2 mg witaminy K₁
- 4) przed pilnym zabiegiem inwazyjnym, gdy konieczne jest szybkie zniesienie efektu przeciwkrzepliowego VKA → podaj 2,5–5 mg wit. K₁ p.o. lub i.v. Jeśli efekt przeciwkrzepliowy trzeba znieść natychmiast → podaj koncentrat czynników zespołu protrombiny (Beriplex P/N 250, Octaplex, Prothromplex Total NF); przetoczenie świeżo mrożonego osocza wymaga więcej czasu.

3. Stosowanie heparyny podczas przerwy w stosowaniu VKA (tzw. terapia pomostowa):

1) u chorych otrzymujących HDCz s.c. w dawce leczniczej → ostatnie wstrzyknięcie HDCz wykonaj 24 h przed zabiegiem inwazyjnym w dawce stanowiącej około połowę dziennej dawki HDCz

2) u chorych otrzymujących HNF i.v. → wstrzymaj wlew ~4 h przed zabiegiem.

W większości ośrodków heparynę w dawce terapeutycznej zaleca się u chorych ze sztucznymi zastawkami serca, obciążonych dużym ryzykiem udaru mózgu w migotaniu przedsionków lub z ciężką trombofilią. Coraz częściej stosuje się pośrednie dawki HDCz zamiast terapeutycznych w terapii pomostowej. Obecnie przeważa pogląd, że z powodu dużego ryzyka krwawienia okołozabiegowego stosowanie terapii pomostowej należy ograniczyć do chorych o największym ryzyku zakrzepowo-zatorowym, czyli spełniających ≥ 1 z poniższych kryteriów:

- 1) powikłania zakrzepowo-zatorowe po przerwaniu antykoagulacji albo podczas prawidłowo prowadzonego leczenia przeciwkrzepliowego w wywiadach
- 2) ŻChZZ przebyta w ciągu ostatnich 3 mies.
- 3) ŻChZZ związana z ciężką trombofilią – zwłaszcza zespołem antyfosfolipidowym lub niedoborem antytrombiny
- 4) udar niedokrwienny mózgu albo TIA w ciągu ostatnich 3 mies.
- 5) świeża (<1 mies.) skrzeplina wewnątrzsercowa
- 6) mechaniczna proteza zastawki serca.

4. Wznowienie leczenia przeciwkrzepliowego po zabiegu:

- 1) chorzy poddawani małym zabiegom inwazyjnym, otrzymujący HDCz s.c. w dawce leczniczej podczas przerwy w stosowaniu VKA → możesz wznowić podawanie HDCz ~24 h po peracji, jeśli są zapewnione odpowiednie warunki hemostatyczne
- 2) chorzy poddawani dużym zabiegom inwazyjnym lub związanym z dużym ryzykiem krwawienia po zabiegu, otrzymujący HDCz s.c. albo HNF i.v. w dawce leczniczej podczas przerwy w stosowaniu VKA → podaj HDCz s.c. albo HNF i.v. w dawce leczniczej 48–72 h po operacji, jeśli są zapewnione odpowiednie warunki hemostatyczne; alternatywnie możesz zastosować HDCz s.c. lub HNF s.c. w dawce profilaktycznej; dopuszcza się niestosowanie heparyny zaraz po operacji
- 3) leczenie VKA możesz wznowić po upływie 12–24 h od operacji (np. wieczorem tego samego dnia lub następnego dnia rano), jeśli są zapewnione odpowiednie warunki hemostatyczne. Wznowienie stosowania VKA możesz opóźnić, jeśli stan kliniczny tego wymaga.

Zajście w ciążę kobiety przyjmującej przewlekłe lek przeciwkrzepliwy

1. U kobiet przyjmujących przewlekłe VKA i jednocześnie pragnących zajść w ciążę zaleca się częste wykonywanie testu ciążowego i z chwilą zajścia w ciążę zamianę VKA na HDCz albo HNF.

2. Sposób alternatywny: zamiana VKA na HDCz przed próbą zajścia w ciążę.

3. Postępowanie u kobiet przyjmujących przewlekłe VKA z powodu wszczepionej zastawki mechanicznej serca, które zaszły w ciążę:

- 1) w I trymestrze, w zależności od dawki VKA koniecznej dotychczas do utrzymania INR w przedziale terapeutycznym
 - a) dawka warfaryny <5 mg/d, dawka acenokumarolu <2 mg/d – po dokładnym poinformowaniu pacjentki i wyrażeniu przez nią świadomej zgody – rozważ opcję I – kontynuację VKA (wiąże się to z mniejszym ryzykiem zakrzepicy, ale większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych u płodu); możesz rozważyć opcję II – w okresie od 6. do 12. tyg. ciąży odstawienie VKA i zastosowanie HDCz s.c. $2 \times$ dz. w dawce dostosowywanej do masy ciała pod kontrolą aktywności anty-Xa (oznaczanej co tydzień; docelowo w 4–6 h po wstrzyknięciu heparyny 0,8–1,2 U/ml w przypadku protezy aortalnej, a 1,0–1,2 U/ml w przypadku protezy mitralnej) – wiąże się to z mniejszym ryzykiem dla płodu, ale większym ryzykiem zakrzepicy na zastawce
 - b) dawka warfaryny ≥ 5 mg/d, dawka acenokumarolu ≥ 2 mg/d – preferowana opcja II, możesz ew. rozważyć opcję I
- 2) w II i III trymestrze do 36. tyg. ciąży można stosować VKA
- 3) w 36. tyg. odstaw VKA i rozpocznij leczenie HDCz s.c. $2 \times$ dz. w dawce dostosowywanej do masy ciała pod kontrolą aktywności anty-Xa (docelowe wartości jak w I trymestrze). W przypadku chorej hospitalizowanej możesz zamiast HDCz stosować HNF pod kontrolą APTT (dążąc do wydłużenia $\geq 2 \times$)
- 4) na ≥ 36 h przed planowanym porodem zamień HDCz na HNF i.v. pod kontrolą APTT (zalecane wydłużenie $\geq 2 \times$), przerwij stosowanie HNF na 4–6 h przed porodem i wznów wlew HNF 4–6 h po porodzie (jeśli nie doszło do powikłań krwotocznych) oraz równocześnie rozpocznij podawanie VKA; po uzyskaniu INR $\geq 2,5$ zakończ wlew HNF
- 5) jeżeli poród rozpocznie się w czasie stosowania VKA, zaleca się wykonanie cięcia cesarskiego.

U kobiet, którym proponuje się stosowanie VKA w czasie ciąży, należy szczególnie wnikliwie rozważyć bilans ryzyka kobiety ciężarnej związanego ze zwiększonym zagrożeniem zakrzepicą i ryzyka rozwoju wad wrodzonych u płodu w wyniku podawania VKA. Wskazane jest leczenie w ośrodku specjalistycznym.

► POWIKŁANIA

początek strony

1. Powikłania krwotoczne: postępowanie → tab. 2.34-3.

2. Teratogenność: acenokumarol i warfaryna przechodzą przez łożysko i upośledzając γ -karboksylację białek w kościach, mogą powodować chondrodysplazję punktową

i niedorozwój nosa u dzieci, których matki przyjmowały VKA od 6. do 12. tyg. ciąży. Opisano także przypadki wad układu nerwowego u dzieci matek przyjmujących VKA w I i II trymestrze ciąży. Ryzyko jest większe przy dawce warfaryny >5 mg/d.

3. Martwica skóry: rzadko (częściej u osób z niedoborem białka C lub białka S), najczęściej na tułowie u kobiet, między 3. i 8. dniem stosowania VKA. Przyczyną jest zakrzepica w naczyniach włosowatych i małych żyłkach podskórnej tkanki tłuszczowej. Jeśli wystąpi → zastąp VKA heparyną na kilka dni lub tygodni; jeśli chory wymaga przewlekłej antykoagulacji, powrót do stosowania VKA, zaczynając od małej dawki i stopniowo ją zwiększając. W ciężkich przypadkach u chorych z niedoborem białka C podaj koncentrat białka C. Istnieją doniesienia o bezpiecznym stosowaniu dabigatranu u chorych z martwicą skóry związaną z niedoborem białka C.

4. Reakcje alergiczne: najczęściej pokrzywka.

5. Uszkodzenie wątroby: u ~1% chorych, głównie z utajoną chorobą wątroby, np. przewlekłym zakażeniem WZW; zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu jest przejściowe, a do normalizacji wartości dochodzi w ciągu 2 tyg. od przerwania leczenia VKA.

6. Nefropatia warfarynowa: ostre uszkodzenie nerek z nagłym zwiększeniem kreatyninemii występujące u osób leczonych warfaryną, u których w ostatnim tygodniu doszło do znacznego wydłużenia czasu protrombinowego (INR >3,0). Większość opisanych przypadków stanowili chorzy na PChN. Czynniki ryzyka wystąpienia nefropatii warfarynowej: zaawansowany wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz choroba sercowo-naczyniowa. Klinicznie objawia się jako nagłe i zwykle nieodwracalne pogorszenie czynności nerek bez oczywistej przyczyny. Nie występuje krwimocz.

7. Wypadanie włosów.

► TABELLE

początek strony

Tabela 2.34-3. Postępowanie w czynnym krwawieniu u chorych leczonych doustnymi antykoagulantami

Lek	Postępowanie
niezależnie od nasilenia krwawienia	
NOAC lub VKA	1) uciśnij miejsce krwawienia 2) oceń stan hemodynamiczny i ciśnienie tętnicze, oznacz podstawowe parametry krzepnięcia, morfologię krwi i parametry czynności nerek 3) zbierz wywiad dotyczący leczenia przeciwnkrzepliwego (ostatnia dawka NOAC lub VKA – kiedy, jaka)
niewielkie krwawienie	

VKA	wstrzymaj podawanie VKA do czasu uzyskania INR <2
NOAC	opuść 1 dawkę lub wstrzymaj leczenie na 1 dzień
umiarkowane lub ciężkie krwawienie	
VKA lub NOAC	leczenie objawowe: 1) uzupełnij płyny 2) przetaczaj produkty krwiopochodne 3) zahamuj krwawienia (np. endoskopowo)
VKA	rozważ podanie witaminy K (1–10 mg <i>i.v.</i>)
NOAC	rozważ podanie węgla aktywowanego w ciągu ~2 h od przyjęcia leku
ciężkie lub zagrażające życiu krwawienie	
NOAC	1) podaj substancję znoszącą działanie leku (idarucyzumab – przeciwciało znoszące działanie dabigatranu – dawka 5 g <i>i.v.</i>), a jeśli nie jest dostępna, rozważ PCC 2) rozważ podanie KKP, jeśli liczba płytek krwi <60 000/ μ l lub chory przyjmuje leki przeciwplatekcyjne
VKA	1) podaj PCC, a jeśli niedostępny – FFP 2) rozważ podanie KKP, jeśli liczba płytek krwi <60 000/ μ l lub chory przyjmuje leki przeciwplatekcyjne

aPCC – koncentrat czynników aktywowanego zespołu protrombiny, FFP – świeżo mrożone osocze, KKP – koncentrat krwinek płytkowych, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, PCC – koncentrat czynników zespołu protrombiny, VKA – antagonistą witaminy K

Tabela 2.34-4. Klinicznie istotne interakcje z antagonistami witaminy K (acenokumarol, warfaryna)

Grupa leków/substancji	Wpływ na działanie przeciwkrzepliwe VKA	
	nasilenie	osłabienie
leki przeciwdrobnoustrojowe	A: ciprofloksacyna, erytromycyna, flukonazol, izoniazyd (600 mg/d), kotrimoksazol, metronidazol, mikonazol ^a , worikonazol B: amoksycylina z kwasem klawulanowym, azytromycyna, itraconazol, ketokonazol, klarytromycyna, lewofloksacyna, rytonawir, tetracyklina	A: gryzeofulwina, nafcylina, rybawiryna, ryfampicyna B: dikloksacylina, rytonawir

leki działające na układ sercowo-naczyniowy	A: amiodaron, diltiazem, fenofibrat, klofibrat, propafenon, propranolol, sulfinpirazon ^b B: chinidyna, fluwastatyna, kwas acetylosalicylowy, ropinirol, simwastatyna	A: cholestyramina B: bozentan, spironolakton
leki przeciwbólowe, przeciwzapalne i immunomodulujące	A: fenylobutazon B: interferon, kwas acetylosalicylowy, paracetamol, tramadol	A: mesalazyna B: azatiopryna
leki działające na ośrodkowy układ nerwowy	A: alkohol (jeśli współistnieje choroba wątroby), citalopram, entakapon, sertralina B: disulfiram, wodzian chloralu, fluwoksamina, fenytoina ^c , trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, klomipramina), benzodiazepiny	A: barbiturany, karbamazepina B: chlordiazepoksyd
leki działające w przewodzie pokarmowym i żywność	A: cymetydyna ^c , mango, olej rybny, omeprazol B: sok grejpfrutowy, leki prokinetyczne (w szczególności cisapryd)	A: awokado (duże ilości), pokarmy bogate w witaminę K ₁ ^d , żywienie dojelitowe B: mleko sojowe, sukralfat
inne leki	A: steroidy anaboliczne, zileuton, zafirlukast B: fluorouracyl, gemcytabina, lewamizol z fluorouracylem, paklitaksel, tamoksyfen, tolterodyna, tiamazol, L-tyroksyna	A: merkaptopuryna B: raloksyfen, suplementy wielowitaminowe, szczepionka przeciwko grypie, związki chelatujące

^a żel do stosowania w jamie ustnej i globulki dopochwowe

^b Najpierw nasila, później osłabia.

^c Dotyczy warfaryny.

^d Np. szpinak, różne odmiany kapusty (chińska, sitowata, liściasta, jarmuż, także kapusta kiszona), liście boćwiny, brukselka, brokuły, mniszek lekarski (liście), różne odmiany sałaty, natka pietruszki, szparagi, cebula (dymka i szalotki), cykoria. Pokarmy mrożone są zwykle bogatsze w witaminę K niż pokarmy świeże. W tabeli wymieniono pokarmy, których 1 szklanka (~250 ml) zawiera ≥80 µg witaminy K₁ (dzienne zapotrzebowanie wynosi 80–120 µg).

A – związek przyczynowo-skutkowy bardzo prawdopodobny, B – związek przyczynowo-skutkowy prawdopodobny

na podstawie: *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 1095–1106, zmodyfikowane

Tabela 2.34-5. Edukacja chorych przyjmujących antagonistę witaminy K lub ich opiekunów

- Wyjaśnij, w jakim celu stosuje się leczenie przeciwkrzepliwe.
- Poinformuj o dostępnych preparatach przepisane go leku przeciwkrzepliwego i wyjaśnij, w jaki sposób lek zmniejsza ryzyko zakrzepicy i jej powikłań.
- Wyjaśnij, jaki jest przewidywany czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego.
- Poinformuj, kiedy w ciągu dnia należy przyjmować VKA i co należy zrobić w razie pominięcia dawki leku.
- Wyjaśnij konieczność regularnego oznaczania INR, wartość docelową i wąski przedział terapeutyczny.
- Wskaż na możliwość samodzielnego oznaczania INR we krwi włośniczkowej za pomocą specjalnego urządzenia (np. CoaguCheck).
- Omów wpływ pokarmów zawierających witaminę K₁ na działanie przeciwkrzepliwe VKA (→tab. 2.34-3).
- Omów wpływ przyjmowania niektórych leków (wydawanych na receptę lub dostępnych bez recepty) na działanie przeciwkrzepliwe VKA (→tab. 2.34-3) i sposób postępowania w razie zmiany w przyjmowaniu tych leków.
- Omów zwiększone ryzyko krwawienia związane z jednoczesnym przyjmowaniem leków przeciwplatektykowych.
- Omów potrzebę ograniczenia picia alkoholu lub zrezygnowania z niego.
- Opisz najczęstsze objawy skazy krwotocznej i postępowanie w przypadku krwawienia.
- Przedstaw sposoby unikania urazów i krwawienia.
- Opisz objawy ZZG/ZP i wyjaśnij, co pacjent powinien zrobić w razie ich wystąpienia.
- Z kobietami mogącymi zajść w ciążę omów ryzyko związane z przyjmowaniem VKA.
- Wyjaśnij powód i podkreśl potrzebę informowania lekarzy, dentystów i innych pracowników medycznych o przyjmowaniu VKA.
- Zasugeruj możliwość noszenia przez chorego odpowiedniej informacji o przyjmowaniu VKA (np. karty z odpowiednią informacją wraz z dowodem tożsamości, bransolety itp.).
- Odnotuj w dokumentacji pacjenta, że powyższe tematy zostały omówione z nim i/lub jego opiekunem.

na podstawie: *Ann. Pharmacother.*, 2008; 42: 979–988, zmodyfikowane

Tabela 2.34-6. Postępowanie w sytuacji, gdy wartości INR są za duże

Sytuacja kliniczna	Postępowanie
4,5 <INR <10,0 bez krwawienia	1) wstrzymaj leczenie VKA do czasu uzyskania INR 2,0–3,0 ^a 2) nie podawaj rutynowo witaminy K ₁

poważne krwawienie związane z VKA

- 1) wstrzymaj leczenie VKA
- 2) natychmiast odwróć efekt przeciwkrzepliwy raczej przez podanie PCC^a niż przez podanie świeżo mrożonego osocza^b
- 3) w krwawieniu zagrażającym życiu podaj rekombinowany cz. VIIa, jeśli nie są dostępne inne, bardziej skuteczne środki
- 4) dodatkowo podaj 5–10 mg witaminy K₁ w powolnym wlewie *i.v.*

^a Przy INR >6,0 podanie koncentratu czynników protrombiny w dawce 50 IU/kg mc. zwykle normalizuje INR w ciągu 10–15 min po podaniu; takie leczenie jest konieczne zwłaszcza w przypadku krwawień wewnątrzczaszkowych lub innych zagrażających życiu.

^b Optymalna dawka świeżo mrożonego osocza nie została ustalona, zwykle przetacza się 10–15 ml/kg mc. (1 j. to ~200 ml). Czas do normalizacji INR jest znacznie dłuższy niż po podaniu PCC.

PCC – koncentrat czynników zespołu protrombiny, VKA – antagonisty witaminy K (acenokumarol, warfaryna)

na podstawie wytycznych ACCP i polskich (2012) oraz wytycznych ASH (2018)

Tabela 2.34-7. Stratyfikacja ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych żylnych lub tętniczych u chorych przewlekłe leczonych VKA

Wskazania do leczenia VKA	Szacunkowe ryzyko epizodu zakrzepowo-zatorowego		
	małe	średnie	duże
mechaniczna zastawka serca	dwupłatkowa mechaniczna proteza zastawki aortalnej bez dodatkowych czynników ryzyka udaru mózgu	dwupłatkowa mechaniczna proteza zastawki aortalnej i 1 z następujących czynników ryzyka: migotanie przedsionków, przebyty udar mózgu lub TIA, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, wiek >75 lat	– mechaniczna proteza zastawki mitralnej – mechaniczna proteza zastawki aortalnej starego typu (kulkowa, uchylnodyskowa) – udar mózgu lub TIA w ciągu ostatnich 6 mies.
migotanie przedsionków	1–4 pkt w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc ^a bez przebytego udaru mózgu, TIA czy epizodu zatorowości obwodowej	5–6 pkt w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc ^a lub wcześniejszy udar mózgu, TIA lub epizod zatorowości obwodowej przed >3 mies.	– 7–9 pkt w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc ^a – przebyty w ciągu ostatnich 3 mies. udar mózgu, TIA lub epizod zatorowości obwodowej – reumatyczna wada serca

ŻChZZ	przebyty pojedynczy epizod ŻChZZ >12 mies. temu, obecnie bez innych czynników ryzyka ŻChZZ	– epizod ŻChZZ w ciągu ostatnich 3–12 mies. lub nawracająca ŻChZZ – łagodniejsze postaci trombofilii (np. heterozygota pod względem mutacji G20210A genu protrombiny lub czynnika V Leiden)	– epizod ŻChZZ w ciągu ostatnich 3 mies. – ciężka trombofilia (np. niedobór antytrombiny, białka C lub białka S, zespół antyfosfolipidowy lub współwystępowanie kilku zaburzeń) – nowotwór złośliwy (leczenie w ciągu ostatnich 6 mies. lub w stadium leczenia paliatywnego)
-------	--	--	--

^a kryteria → tab. 2.6-7

TIA – napad przemijającego niedokrwienia mózgu, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Tabela 2.5-17. Leczenie przeciwzakrzepowe^a u chorych z ostrym lub przewlekłym zespołem wieńcowym, u których konieczna jest doustna antykoagulacja

Sytuacja kliniczna	Zalecenia
ostry zespół wieńcowy (leczony za pomocą PCI)	
strategia standardowa	– ≤1 tydz. (w szpitalu)^b: terapia potrójna – DA^c + ASA 75–100 mg/d + kłopidogrel^d 75 mg/d^e – potem do 12 mies.: DA^c + kłopidogrel^d 75 mg/d^e – następnie przewlekłe: sam DA
duże ryzyko niedokrwienne ^f (ryzyko ostrego zespołu wieńcowego lub zakrzepicy w stencie) przeważające nad ryzykiem krwawienia	– ≥1 tydz. (≤1 mies.; można rozważyć stosowanie do 6 mies. u wybranych chorych)^b: terapia potrójna – DA^c + ASA 75–100 mg/d + kłopidogrel^d 75 mg/d^e – potem do 12 mies. (można rozważyć dłuższe stosowanie u wybranych chorych): DA^c + kłopidogrel^d 75 mg/d (preferowany, można rozważyć tikagrelor)^e – następnie przewlekłe: sam DA
duże ryzyko krwawienia ^g przeważające nad ryzykiem niedokrwinnym ^h	– ≤1 tydz.: terapia potrójna – DA^c + ASA 75–100 mg/d + kłopidogrel^d 75 mg/d^e – potem do 6 mies.: DA^c + kłopidogrel^d 75 mg/d^e – następnie przewlekłe: sam DA

ostry zespół wieńcowy (leczone zachowawczo)

strategia standardowa	– 12 mies.: terapia podwójna – DA + inhibitor P2Y ₁₂ (w migotaniu przedsionków można rozważyć przez ≥6 mies. apiksaban 5 mg 2 × dz. + kłopidogrel) – następnie przewlekle: sam DA
-----------------------	---

przewlekły zespół wieńcowy (leczone za pomocą PCI)

duże ryzyko niedokrwienne ^f przeważające nad ryzykiem krwawienia	– ≥1 tydz. (≤1 mies.) ^b : terapia potrójna – DA ^c + ASA 75–100 mg/d + kłopidogrel ^{d,e} – potem do 6 mies.: DA ^c + kłopidogrel 75 mg/d ^e – następnie przewlekle: sam DA
duże ryzyko krwawienia ^g przeważające nad ryzykiem niedokrwinnym	– ≤1 tydz.: terapia potrójna – DA ^c + ASA 75–100 mg/d + kłopidogrel ^d 75 mg/d ^e – potem do 3 mies.: DA ^c + kłopidogrel 75 mg/d ^e – następnie przewlekle: sam DA

Uwaga: nie stosuj tikagreloru ani prasugrelu w ramach potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego (wg stanowiska EHRA 2021 możesz rozważyć w ramach takiego leczenia krótkotrwale stosowanie tikagreloru, ≤1 tydz., w czasie hospitalizacji, u chorych z ostrym zespołem wieńcowym leczonych za pomocą PCI, obciążonych dużym ryzykiem niedokrwinnym przy małym ryzyku krwawienia).

^a leczenie przeciwzakrzepowe (DA – NOAC [preferuj w migotaniu przedsionków u chorego bez mechanicznej zastawki serca ani zwężenia zastawki mitralnej] lub VKA) i podwójne lub pojedyncze leczenie przeciwplatekcyjne

^b Całkowity czas trwania takiego leczenia określ na podstawie oceny ryzyka zakrzepicy i ryzyka krwawienia, co jasno odnotuj przy wypisie ze szpitala.

^c U chorych otrzymujących 1–2 leki przeciwplatekcyjne:

1) stosuj NOAC w dawkach: apiksaban 5 mg 2 × dz. lub 2,5 mg 2 × dz. (jeśli są spełnione ≥2 z następujących kryteriów: wiek ≥80 lat, masa ciała ≤60 kg, stężenie kreatyniny w surowicy ≥1,5 mg/dl [133 μmol/l]), dabigatran 150 mg 2 × dz. lub 110 mg 2 × dz. (dawka preferowana przy dużym ryzyku krwawienia), edoksaban 60 mg 1 × dz., rywaroksaban (wg stanowiska EHRA 2021) 15 mg 1 × dz. (10 mg 1 × dz., jeśli klirens kreatyniny 30–49 ml/min)

2) w przypadku stosowania VKA utrzymuj INR w przedziale 2,0–2,5 (TTR >70%).

^d preferowany lek spośród inhibitorów P2Y₁₂

^e dodatkowo inhibitor pompy protonowej

^f →tab. 2.5-13

^g Ryzyko krwawienia możesz ocenić za pomocą skali ARC-HBR (tab. 2.5-10) lub PRECISE-DAPT (≥25 pkt; www.precisedaptscore.com), a u chorych z migotaniem przedsionków za pomocą skali HAS-BLED (→tab. 2.6-8).

^h U przyjmujących VKA (np. z powodu zastawki mechanicznej serca) rozważ stosowanie jednego leku przeciwplatekcyjnego – samego kłopidogrelu (bez ASA) przez 12 mies., jeśli ryzyko krwawienia jest duże (≥3 pkt w skali HAS-BLED lub spełnione kryteria ARC-HBR [→tab. 2.5-10]) przy małym ryzyku niedokrwinnym.

ASA – kwas acetylosalicylowy, DA – doustny antykoagulant, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, TTR – odsetek czasu, gdy INR utrzymuje się w przedziale terapeutycznym, VKA – antagonistą witaminy K

na podstawie wytycznych ESC dotyczących ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia ST (2020) i dotyczących migotania przedsionków (2020), zmodyfikowane