

Polskie zalecenia dotyczące leczenia antagonistami witaminy K

Polish recommendations for treatment with vitamin K antagonists

Andrzej Mital¹, Magdalena Łętowska², Krzysztof Chojnowski³, Anna Klukowska⁴, Jacek Musiał⁵, Maria Podolak-Dawidziak⁶, Jarosław Peregud-Pogorzelski⁷, Jacek Trelński³, Anetta Undas⁸, Jerzy Windyga⁹, Joanna Zdziarska¹⁰, Krystyna Zawilska¹¹
 Grupa do spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

²Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

³Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁶Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁷Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁸Instytut Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

¹⁰Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

¹¹Pracownia Hemostazy Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

i Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii Szpitala im. Józefa Strusia w Poznaniu

J. Transf. Med. 2013; 6: 41–47

Leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) zostały wprowadzone do terapii ponad 70 lat temu i do niedawna były jedynymi dostępnymi doustnymi antykoagulantami. Główne wskazania do ich stosowania obejmują pierwotną profilaktykę i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w obrębie układu żylnego i tętniczego. W praktyce klinicznej VKA najczęściej używane są u pacjentów z migotaniem przedsionków, z wadami zastawkowymi, ze sztucznymi zastawkami serca, protezami naczyniowymi oraz w leczeniu i zapobieganiu nawrotom żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Leki z grupy antagonistów witaminy K zalecane są również w niektórych przypadkach trombofilii z przebytą zakrzepicą. Charakteryzują się wysoką skutecznością i stosowane są przez miliony pacjentów na całym świecie (0,8–2% populacji) [1].

Efekt przeciwkrzepliwy VKA wiąże się z hamowaniem γ -karboksylacji czynników krzep-

nięcia zależnych od witaminy K, tj. czynnika II, VII, IX i X, do czego jest niezbędna zredukowana postać witaminy K, hydrochinon (KH₂) [2, 3]. Leki z grupy antagonistów witaminy K blokują reduktazę epoksydu witaminy K (VKOR, *vitamin K oxide reductase*), która katalizuje przekształcenie nadtlenu witaminy K (nadtlenu chinonu) do KH₂. Niedobór KH₂ upośledza potranslacyjną modyfikację czynników zależnych od witaminy K, w wyniku czego w wątrobie powstają mniej aktywne postaci czynników zależnych od witaminy K (PIVKA, *protein induced by vitamin K absence*), o zmniejszonej liczbie karboksylowanych glutamin [4]. Leki z grupy antagonistów witaminy K hamują również karboksylację naturalnych antykoagulantów — białka C, S i Z, co może się wiązać z ryzykiem powikłań zakrzepowych, szczególnie w pierwszych dniach leczenia, zanim wystąpi efekt przeciwkrzepliwy [5].

Leki z grupy antagonistów witaminy K są pochodnymi dihydroksykumaryny i stanowią mie-

szaniny racemiczne dwóch optycznych izomerów — enancjomerów R i S. Leki te charakteryzują się wysoką biodostępnością, szybko wchłaniają się z przewodu pokarmowego i osiągają maksymalne stężenie we krwi po około 90 minutach po podaniu doustnym. Są metabolizowane w wątrobie i wydalane z moczem [6]. Dostępne preparaty VKA różnią się okresem półtrwania ($T_{1/2}$): dla acenokumarolu wynosi on około 6–8 godzin, dla warfaryny 36–42 godzin, a dla niestosowanego w Polsce fenoprokumonu — 5,5 dnia.

Acenokumarol i warfaryna są głównie metabolizowane w wątrobie na drodze hydroksylacji. W mniejszym stopniu podlegają redukcji za pośrednictwem cytochromów P-450, a niewielkim stopniu — rozkładowi przy udziale reduktazy cytozolowej hepatocytów i bakterii jelitowych [7]. Spośród różnych wariantów (izoenzymów) cytochromów, najważniejszą rolę w hydroksylacji VKA odgrywa cytochrom CYP2C9. Ze względu na swoją stereo- i izoselektywność CYP2C9 hydrolizuje głównie S-enancjomery warfaryny (> 90%) i acenokumarolu (100%) oraz uczestniczy w biotransformacji R-acenokumarolu (~60%) i obu form fenoprokumonu (40–60%) [8]. Ponadto w metabolizmie VKA biorą udział inne izoformy: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19, ale odgrywają one istotną rolę wyłącznie w odniesieniu do metabolizmu fenoprokumonu [8].

Metabolizm VKA i wielu innych leków przy udziale cytochromów P-450 odpowiada w znacznej mierze za występowanie licznych interakcji, które mogą doprowadzić do nadmiernego lub osłabionego działania VKA. W przypadku warfaryny opisano przypadki interakcji z ponad 200 lekami i różnymi substancjami, między innymi zawartymi w produktach spożywczych. Redukcja antykoagulacyjnego działania VKA może wynikać z hamowania wchłaniania (np. cholestyramina) lub wpływu na klirens pochodnych kumaryny. Przykłady leków zwiększających klirens VKA, czyli obniżających ich siłę działania, to azatiopryna, rifampicyna, barbiturany i karbamazepina. Klirens pochodnych kumaryny jest również zwiększony u alkoholików. Do leków wzmagających działanie VKA poprzez zmniejszenie ich klirensu zalicza się natomiast między innymi metronidazol, fenylobutazon, sulfinpyrazon, bisep-tol i amiodaron. Zaburzenia syntezy witaminy K lub hamowanie jej cyklu biochemicznego (interkonwersji) również mogą nasilać działanie VKA; zjawisko to może wystąpić między innymi podczas antybiotykoterapii. Leki hamujące czynność płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, niesteroidowe leki przeciwzapalne, moksalaktam czy penicyliny w dużych dawkach, zwiększają ryzyko krwawienia podczas leczenia VKA.

Należy pamiętać, że dieta bogata w witaminę K, przede wszystkim zawierająca duże ilości zielonych warzyw liściastych (kapusta, szpinaku, brokułów, sałaty) oraz innych produktów, takich jak zielona herbata, wątroba czy preparaty sojowe, osłabia działanie VKA [9]. Choroby wątroby oraz stany związane z nadmiernym hipermetabolizmem (gorączka, nadczynność tarczycy) zwiększają wrażliwość na VKA w mechanizmie zmniejszonej produkcji lub zwiększonego katabolizmu czynników zespołu protrombiny. Zaprzestanie palenia może wymagać zmiany dawki VKA, co jest związane z aktywującym wpływem substancji zawartych w dymie tytoniowym na enzym CYP1A2 [10, 11].

Polimorfizmy dwóch enzymów biorących udział w: 1) metabolizmie witaminy K (podjednostki 1 enzymu VKORC [*vitamin K oxide reductase complex 1*]) oraz 2) biotransformacji pochodnych 4-hydroksy-kumaryny (CYP2C9) mają największy wpływ na dawkę VKA, odpowiadając za co najmniej 40% jej zmienności. Zjawisko słabej odpowiedzi na leczenie VKA jest uwarunkowane występowaniem mutacji i polimorfizmów genu *VKORC1*. Haplotyp *VKORC1**2 występujący u około 40% Europejczyków jest odpowiedzialny za zmniejszoną o mniej więcej 50% ekspresję genu *VKORC1* i występowanie względnej oporności na VKA. Częsty w Europie polimorfizm w rejonie promotora (*VKORC1* – 1639 G > A) wiąże się z większym zapotrzebowaniem na VKA [12]. Całkowita oporność na VKA jest bardzo rzadka i spowodowana mutacjami, między innymi w regionie transbłonowym i w domenie katalitycznej *VKORC1*; najczęściej przyczyną całkowitej oporności jest mutacja Asp36Tyr (występująca u 4% Żydów Aszkenazyjskich). Nosiciele allelicznych wariantów CYP2C9*2 (8–12% populacji europejskiej) i CYP2C9*3 (3–8% mieszkańców Europy) charakteryzują się wolniejszym metabolizmem S-warfaryny, a także mniejszym zapotrzebowaniem na warfarynę i wyższym ryzykiem powikłań krwotocznych niż nosiciele wariantu CYP2C9*1 [13–16].

Stosowanie VKA

Leki z grupy antagonistów witaminy K stosuje się doustnie, raz na dobę. Terapia VKA wymaga monitorowania za pomocą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego INR (*international normalized ratio*). W większości przypadków wartość terapeutyczna INR wynosi 2–3; jest ona jednak wyższa dla pacjentów po wszczępieniu sztucznej zastawki mitralnej i z nawrotową zatorowością tętnic obwodowych (INR 2,5–3,5). Pełne

działanie VKA ujawnia się po 3 dobach od włączenia acenokumarolu i po 5–7 dniach stosowania terapii warfaryną. Opóźniony efekt działania jest związany z czasem półtrwania uprzednio wyprodukowanych w wątrobie i krążących we krwi czynników krzepnięcia, na które VKA nie mają wpływu (T_{1/2} czynnika X wynosi 72–100 godzin). Po rozpoczęciu leczenia VKA wskaźnik INR powinien być kontrolowany codziennie u pacjentów hospitalizowanych i co 2–3 dni u pacjentów ambulatoryjnych — aż do czasu uzyskania jego terapeutycznych wartości. Dawka początkowa VKA zależy od rodzaju preparatu, wieku pacjenta, chorób współistniejących, przyjmowanych leków i ryzyka krwawienia. W przypadku stosowania warfaryny dawka ta u większości chorych wynosi 5–10 mg na dobę, ze zmiennością dla 99% populacji między 1 do 18 mg/dobę [17]. Dawki < 5 mg częściej stosuje się u osób w podeszłym wieku, w niedoborach żywieniowych, chorobach wątroby, zastoinowej niewydolności serca i u nosicieli CYP2C9*2 lub *3. Wstępna dawka acenokumarolu wynosi zwykle 6 mg/dobę, a warfaryny 10 mg/dobę, a u pacjentów po 60. roku życia — odpowiednio 4 mg/dobę lub 5 mg/dobę [9, 18]. U dzieci początkowa dawka warfaryny wynosi 0,2 mg/kg mc. [19].

W leczeniu podtrzymującym pacjenci powyżej 60. roku życia i kobiety zwykle wymagają mniejszych dawek (średnio 1–2 mg na dobę) [20]. Dawka podtrzymująca VKA ustalana jest empirycznie i zależy od wielu czynników, w tym diety i polimorfizmów genów CYP2C9 i VCORC1. Szacuje się, że około 1/3 pacjentów wymaga niskiej dawki warfaryny (≤ 21 mg na tydz.), a mniej więcej 20% chorych — dawki wysokiej (≥ 49 mg na tydz.); u około 5% pacjentów zachodzi konieczność stosowania warfaryny w dawce powyżej 70 mg tygodniowo.

Przy stabilnych wartościach INR, oznaczenia tego parametru wykonuje się co 3–4 tygodnie, a w przypadku stabilnej antykoagulacji u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) INR można oznaczać co 4–6, a nawet co 12 tygodni [9]. W przypadku pojedynczego odchylenia INR powyżej lub poniżej zakresu terapeutycznego ($\leq 0,5$) kontynuuje się podawanie VKA w dotychczasowej dawce i zaleca kontrolę INR po 1–2 tygodniach [9]. Stosowanie stałej, niskiej dawki VKA (1–3 mg) bez kontroli INR nie jest obecnie zalecane [9].

W przypadku konieczności uzyskania szybkiego efektu antykoagulacyjnego, do czasu uzyskania terapeutycznych wartości INR (przez minimum 5 dni) stosuje się terapię skojarzoną szybko działającymi preparatami parenteralnymi (np. heparyną

niefrakcjonowaną albo drobnocząsteczkową) i VKA (tzw. leczenie „na zakładkę” — stosowane głównie w ŻChZZ) [9].

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia VKA należą powikłania krwotoczne. Najgroźniejszym z nich jest udar krwotoczny mózgu, którego częstość występowania szacuje się na około 0,3–0,6% rocznie, a u pacjentów po 85. roku życia — na więcej niż 1%.

Do głównych czynników ryzyka krwawienia należą:

- stopień intensywności antykoagulacji (znaczny wzrost ryzyka przy INR > 5);
- krwawienie w wywiadzie (szczególnie z przewodu pokarmowego);
- zaburzenia krzepnięcia krwi, w tym małopłytkowość (liczba płytek poniżej 50 g/l) i zaburzenia czynnościowe płytek;
- wiek powyżej 65 lat;
- ciężkie choroby współistniejące (nowotwór złośliwy, niewydolność nerek, choroby wątroby, niewyrównane nadciśnienie tętnicze, udar niedokrwienny w wywiadzie, ostatnio przebyty uraz, alkoholizm);
- leczenie skojarzone VKA i lekami przeciwplatekowymi (kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem, prasugrelem, tikagrelor, inhibitorami glikoproteiny IIb/IIIa, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, naturalnymi środkami mającymi wpływ na hemostazę) [21–23].

Najlepsze wyniki leczenia VKA (dłuższy czas utrzymywania się INR w granicach terapeutycznych, mniejszy odsetek powikłań krwotocznych) uzyskuje się u pacjentów leczonych w wyspecjalizowanych ośrodkach postępowania przeciwkrzepliwego. W stosowaniu długotrwałego leczenia VKA pomocne są programy komputerowe do ustalania dawki VKA, aparaty do pomiaru INR z krwi włosniczkowej w domu pacjenta (tzw. *self-monitoring*) oraz stosowanie algorytmów farmakogenetycznych (np. dostępnego na stronie internetowej www.warfarindosing.com) przy doborze dawki początkowej.

Nowe doustne antykoagulanty a VKA

U chorych z migotaniem przedsionków ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym przyjmujących VKA można rozpocząć podawanie dabigatranu lub apiksabanu gdy INR wynosi < 2, a rywaroksabanu gdy INR wynosi < 3 (według zaleceń producentów). Aby zminimalizować ryzyko zakrzepowe lub krwawienia, eksperci sugerują włączenie nowych doustnych antykoagulantów,

gdy INR wynosi 2,5 lub mniej. Te same zalecenia dotyczą leczenia rywaroksabanem chorych po incydencie ŻChZZ.

W odwrotnej sytuacji, gdy włącza się VKA u osoby leczonej dotąd nowymi doustnymi antykoagulantami, konieczne jest łączne podawanie obu leków „na zakładkę” przez około 3 dni podobnie jak w przypadku chorych leczonych dotąd heparynami przy rozpoczynaniu leczenia VKA. Wskazana jest ocena INR najlepiej przed samym podaniem kolejnej dawki VKA tak, aby ograniczyć wpływ nowych leków na INR, który jest najsilniejszy w przypadku leczenia rywaroksabanem.

Odwracanie działania VKA

Do sytuacji, w których istnieje konieczność odwrócenia efektu VKA zalicza się:

- przedawkowanie VKA (znacznie podwyższony INR) u pacjentów bezobjawowych;
- krwawienia samoistne lub związane z urazem;
- planowe lub pilne zabiegi operacyjne/procedury inwazyjne.

Możliwe opcje terapeutyczne to przerwanie leczenia VKA, podanie witaminy K, produktów krwipochodnych (koncentraty czynników zespołu protrombiny), świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) oraz — bardzo rzadko, w wyjątkowych sytuacjach klinicznych — rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rVIIa) [24, 25].

Przerwanie leczenia lub ominięcie dawki VKA może być wystarczające w przypadku przedawkowania leku u chorych z podwyższonym poza zakres terapeutyczny INR i niskim ryzykiem krwawienia. Przy znacznie zwiększonym INR dodatkowo podaje się witaminę K. Samo wstrzymanie podawania VKA przy wartości INR > 6 nie powoduje powrotu tego parametru do wartości terapeutycznych (2–4) w ciągu 24 godzin [26]. Efekt ten można natomiast

osiągnąć, podając doustnie witaminę K w dawce 0,5–2,5 mg. Doustna droga podania witaminy K jest równie skuteczna jak dożylna i pozbawiona ryzyka reakcji anafilaktycznych [27]. Algorytm postępowania w przypadku przedawkowania VKA przy różnym poziomie INR przedstawiono w tabeli 1 [28].

Leki z grupy antagonistów witaminy K należy odstawić na kilka dni przed planowym zabiegiem inwazyjnym, uwzględniając przy tym $T_{1/2}$ stosowanego preparatu. Warfarynę odstawia się najczęściej na 5 dni przed operacją, a acenokumarol na 2–3 dni przed planowanym zabiegiem [9].

Przy wysokim ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych konieczna jest terapia pomostowa heparyną niefrakcjonowaną lub (częściej) heparyną drobnocząsteczkową. Tą ostatnią należy włączyć po upływie 24–48 godzin od odstawienia warfaryny lub po 24 godzinach od zaprzestania stosowania acenokumarolu (tab. 2) [28]. Obecnie wielu ekspertów zaleca ograniczenie podawania dawek terapeutycznych heparyn w terapii pomostowej i stosowanie dawek pośrednich (np. enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. 1 × dz.) u większości chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ŻChZZ, a także niestosowanie terapii pomostowej u pacjentów z grupy niskiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego, u których odstawienie VKA na okres do 7 dni nie wiąże się z istotnym zagrożeniem incydentami zakrzepowo-zatorowymi [29].

Przed zabiegiem konieczna jest kontrola INR, który powinien wynosić < 1,5. W wyjątkowych sytuacjach, na przykład w przypadku niektórych operacji neurochirurgicznych, konieczna jest normalizacja INR w dniu zabiegu.

Operacje o małym ryzyku krwawienia nie wymagają odstawienia VKA (INR 2–3). Do grupy tego typu zabiegów zalicza się między innymi ekstrakcje pojedynczych zębów i inne drobne zabiegi stomato-

Tabela 1. Postępowanie przy przedawkowaniu leków z grupy antagonistów witaminy K (VKA) u pacjentów bezobjawowych [28]

Table 1. Management of vitamin K antagonist (VKA) overdose in asymptomatic patients [28]

Wartość INR	Docelowy INR: 2,0–3,0	Docelowy INR: 2,5–3,5
3 > INR < 4	Nie omijać dawki VKA Nie podawać witaminy K	Nie dotyczy
4 ≤ INR < 6	Ominąć 1 dawkę VKA Nie podawać witaminy K	Nie omijać dawki VKA Nie podawać witaminy K
6 ≤ INR < 10	Odstawić VKA Witamina K, 2 mg doustnie	Ominąć 1 dawkę VKA ± witamina K, 1–2 mg doustnie
INR ≥ 10	Odstawić VKA Witamina K, 5 mg doustnie	Konsultacja z ośrodkiem specjalistycznym/ /skierowanie do szpitala

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 2. Postępowanie okołoperacyjne u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym (zwłaszcza u chorych ze sztuczną zastawką mitralną) leczonych warfaryną [28]

Table 2. Perioperative management of patients with high thromboembolic risk (especially those with artificial mitral valve) treated with warfarin [28]

Doba	Postępowanie
-5	Ostatnia dawka warfaryny
-4	Bez leków
-3	LMWH lub UFH podskórnie wieczorem (dawki terapeutyczne)
-2	LMWH × 2/d. lub UFH 2–3 ×/d. podskórnie
-1	LMWH* rano lub UFH podskórnie wieczorem Kontrola INR: jeżeli > 1,5 — witamina K, 5 mg doustnie
0	Operacja (kontrola INR: jeżeli w dobie -1 > 1,5)

LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana (możliwe podanie UFH dożylnie)

*U chorych otrzymujących LMWH w dawce terapeutycznej poleca się wykonać ostatnie wstrzyknięcie podskórne na 24 godziny przed zabiegiem. W przypadku podawania pełnej dawki leczniczej w jednorazowej dawce dobowej, dawka podawana na 24 godziny przed zabiegiem powinna zostać zmniejszona o 50%. U chorych otrzymujących UFH w dawce terapeutycznej dożylnie, leczenie to powinno zostać przerwane na 4–6 godzin przed zabiegiem

logiczne, zabiegi dermatologiczne, operacje zaćmy, artroskopie, koronarografie, ablacje przezskórne i zabiegi endoskopowe, w tym z pobraniem wycinków (ale bez polipektomii). U chorych poddawanych drobnym zabiegom stomatologicznym można kontynuować podawanie VKA, stosując miejscowe metody zapobiegania krwawieniom (okłady z lodu, kleje tkankowe, płukanie jamy ustnej roztworem kwasu traneksamowego).

Szczegółne postępowanie należy wdrożyć w sytuacjach klinicznych, w których jest konieczne natychmiastowe odwrócenie działania VKA. Należy do nich krwawienie, w tym do ośrodkowego układu nerwowego, a także konieczność przeprowadzenia natychmiastowego zabiegu operacyjnego. Zastosowanie witaminy K w monoterapii jest w takich sytuacjach nieskuteczne. Po podaniu doustnym pierwsze efekty kliniczne działania witaminy K obserwuje się po 4–6 godzinach, a efekt maksymalny i normalizacja INR występują dopiero po 24–36 godzinach; natomiast po podaniu dożylnym

działanie witaminy K ujawnia się po 2 godzinach, a powrót INR do normy następuje po 24 godzinach [30, 31]. W związku z tym, w celu natychmiastowego odwrócenia działania VKA należy podać pacjentowi dożylnie witaminę K z koncentratem czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*) albo z FFP [32]. Preferowane jest stosowanie wysoko oczyszczonych PCC, zawierających czynniki krzepnięcia zależne od witaminy K (II, VII, IX i X). Wśród nich wyróżnia się preparaty trójskładnikowe zawierające czynnik II, IX, X i małe ilości czynnika VII oraz preparaty czteroskładnikowe, w których skład wchodzi czynnik II, VII, IX i X. W zależności od rodzaju produktu, w skład PCC wchodzi również naturalne antykoagulanty — takie jak białko C, S, Z czy antytrombina.

Zawartość czynników krzepnięcia w PCC jest około 25 razy wyższa niż w FFP [33, 34]. Przetoczenie jednej jednostki PCC na kg mc. powoduje wzrost wartości wskaźnika protrombinowego o około 1% [35, 36]. Zalecane dawki PCC są uwarunkowane poziomem INR i wynoszą odpowiednio: 25 jednostek na kg mc. przy INR 2–3,9; 35 jednostek na kg mc. przy INR 4–5,9; oraz 50 jednostek na kg mc. przy INR ≥ 6. Czynniki krzepnięcia zespołu protrombiny działają natychmiastowo, osiągając maksymalną skuteczność w ciągu 10 minut po wstrzyknięciu. Jednak ich przedawkowanie może prowadzić do zakrzepicy [37, 38]. Z tego względu pojedyncza dawka PCC nie powinna przekraczać 3000 jednostek.

Świeżo mrożone osocze zwykle przetacza się w dawce 10–30 ml/kg mc. [31]. Należy pamiętać, że FFP trzeba przetaczać zgodnie z antygenami układu ABO. Możliwość wykorzystania FFP w celu odwrócenia działania VKA ograniczają następujące czynniki: wymóg znajomości grupy krwi u chorego, konieczność przechowywania FFP w stanie zamrożonym (czas rozmrożenia odpowiedniej liczby jednostek wynosi 30–45 min), długi czas przetaczania, niebezpieczeństwo przeciążenia krążenia i wystąpienia ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI, *transfusion related acute lung injury*) oraz trudność w wyliczeniu dawki (zwykle niedoszacowanie objętości) [33, 39].

Dane dotyczące wykorzystania rVIIa do odwracania działania VKA są ograniczone. Z tego względu, obecnie lek ten może być stosowany jedynie w przypadku krwawień zagrażających życiu — przy braku dostępności bardziej skutecznych środków [9].

Tabela 3. Opublikowane wytyczne dotyczące odwracania działania leków z grupy antagonistów witaminy (VKA) u pacjentów z wylewem wewnątrzczaszkowym [33]

Table 3. Published guidelines on reversing the effect of vitamin K antagonists (VKA) in patients with intracranial hemorrhage [33]

Towarzystwo (rok)	Witamina K	FFP [ml/kg]		PCC [j./kg]	rVIIa
Australijskie (2004) ¹	(5–10 mg) dożylnie	Tak (n.w.)	i	Tak (n.w.)	(n.w.)
Standardy Brytyjskie (2005) ²	(5–10 mg) dożylnie	Tak (15)	lub	Preferowane (50)	(n.w.)
EU Stroke (2006) ³	(5–10 mg) dożylnie	Tak (10–40)	lub	Tak (10–50)	(n.w.)
ACCP (2012) ⁴	(10 mg) dożylnie	Tak (n.w.)	lub	Preferowane (n.w.)	Tak
AHA (2010) ⁵	(n.w.) dożylnie	Tak (10–15)	lub	Tak (n.w.)	(n.w.)
Francuskie (2010) ⁶	(10 mg) doustnie lub dożylnie	Tak (n.w.), tylko gdy brak PCC	lub	Preferowane (25–50)	(n.w.)

n.w. — niewymieniona/y; pozostałe skróty w tekście

¹Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis

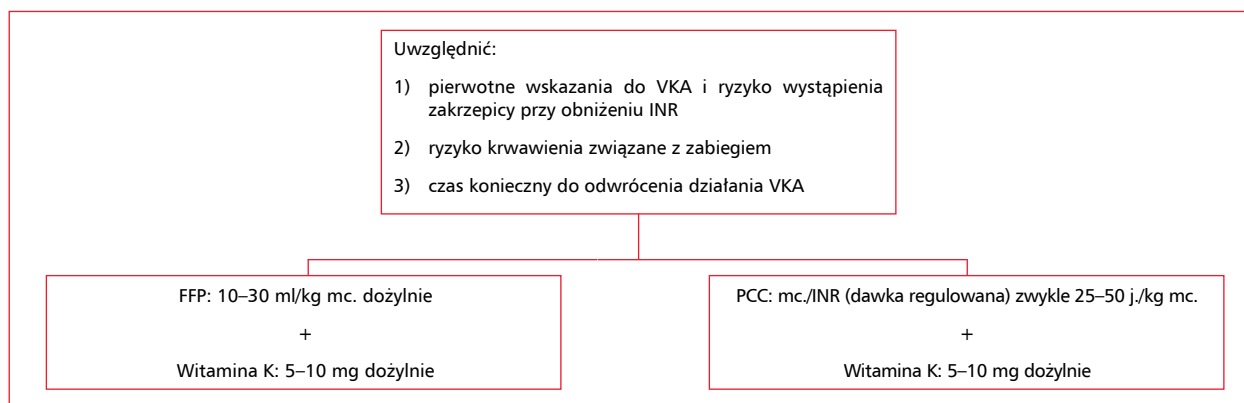
²British Committee for Standards in Haematology

³EU Stroke Initiative Writing Committee i the Writing Committee for the EUSI Executive Committee

⁴American College of Chest Physicians

⁵American Heart Association

⁶przygotowane przez Grupę Roboczą Ekspertów, przedstawicieli francuskich towarzystw naukowych, zgodnie z metodologią French National Authority for Health (HAS, Haute Autorité de Santé)



Rycina 1. Algorytm postępowania w przypadku konieczności odwrócenia działania leków z grupy antagonistów witaminy (VKA) u pacjentów przed pilnym zabiegiem operacyjnym; pozostałe skróty w tekście

Figure 1. Algorithm of reversing the effect of vitamin K antagonists (VKA) in patients scheduled for emergency surgeries; other abbreviations explained in the text

W tabeli 3 zestawiono aktualne wytyczne odnośnie do odwracania działania VKA u pacjentów z wylewem wewnątrzczaszkowym [39], a na rycinie 1 zaprezentowano algorytm postępowania u pacjentów przyjmujących VKA przed pilnym zabiegiem operacyjnym, opracowany na podstawie aktualnego piśmiennictwa [9, 24, 25, 28, 31, 39].

Piśmiennictwo:

1. Vigué B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage — from theory to practice. Crit. Care 2009; 13 (2): 209.
2. Whitton D.S., Sadowski J.A., Suttie J.W. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry 1978; 17 (8): 1371–1377.

3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (supl. 6): 160S–198S.
4. Malthora O.P., Nesheim M.E., Mann K.G. The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. J. Biol. Chem. 1985; 260 (1): 279–287.
5. Becker R. The importance of factor Xa regulatory pathways in vascular thromboresistance: focus on protein Z. J. Thromb. Thrombolysis 2005; 19 (2): 135–137.
6. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. Semin. Hematol. 1978; 15 (1): 19–26.
7. Thijssen H.H., Flinois J.P., Beaune P.H. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. Drug Metab. Dispos. 2000; 28 (11): 1284–1290.
8. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. Clin. Pharmacokin. 2005; 44 (12): 1227–1246.
9. Ageno W, Gallus A.S., Wittkowsky A., Crowther M., Hylek E.M., Palareti G.; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest 2012; 141: e44S–e88S.
10. Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin. Pharmacokin. 1999; 36 (6): 425–438.
11. Evans M., Levis G.M. Increase in international normalized ratio after smoking cessation in patient receiving warfarin. Pharmacotherapy 2005; 25 (11): 1656–1659.
12. Geisen C., Watzka M., Sittinger K. i wsp. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. Thromb. Haemost. 2005; 94 (4): 773–779.
13. Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J., Daly A.K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999; 353 (9154): 717–719.
14. Lobstein R., Yonath H., Peleg D. i wsp. Individual variability in sensitivity to warfarin: nature or nurture. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 70 (2): 159–164.
15. Lindh J.D., Holm L., Andersson M.L., Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements — a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (4): 365–375.
16. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F. i wsp. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N. Engl. J. Med. 2005; 352 (22): 2285–2293.
17. Harrison L., Johnston M., Massicotte M.P., Crowther M., Moffak K., Hirsh J. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann. Intern. Med. 1997; 126 (2): 133–136.
18. Siguret V., Gouin I., Debray M. i wsp. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. Am. J. Med. 2005; 118 (2): 137–142.
19. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A. i wsp. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141: e737S–e801S.
20. Garcia D., Regan S., Crowther M., Hughes R.A., Hylek E.M. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. Chest 2005; 127 (6): 2049–2056.
21. Forfar J.C. Prediction of haemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive prothrombin ratio. Am. Heart J. 1982; 103 (3): 445–446.
22. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R., van der Meer F.J., Vandenbroucke J.P., Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N. Engl. J. Med. 1995; 333 (1): 11–17.
23. Baker R.I., Coughlin P.B., Gallus A.S., Harper P.L., Salem H.H., Wood E.M.; Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med. J. Aust. 2004; 181 (9): 492–497.
24. Garcia D., Ageno W., Bussey H. i wsp. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 1: Prevention. Am. J. Hematol. 2009; 84 (9): 579–583.
25. Ageno W., Garcia D., Aguilar M.I. i wsp. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 1: Treatment. Am. J. Hematol. 2009; 84 (9): 584–588.
26. Hylek E.M., Regan S., Go A.S., Hughes R.A., Singer D.E., Skates S.J. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. Ann. Intern. Med. 2001; 135: 393–400.
27. DeZee K.J., Shimeall W.T., Douglas K.M., Shumway N.M., O'Malley P.G. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2006; 166: 391–397.
28. Pernod G., Goldiér A., Gozalo C., Tremey B., Sié P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). Thromb. Res. 2010; 126: e167–e174.
29. Wysokinski W.E., McBane R.D. Periprocedural bridging management of anticoagulation. Circulation 2012; 126 (4): 486–490.
30. Wilson S.E., Watson H.G., Crowther M.A. Low-dose oral vitamin K therapy for the management of asymptomatic patients with elevated international normalized ratios: a brief review. CMAJ 2004; 170 (5): 821–824.
31. Vang M.L., Hvas A.M., Ravn H.B. Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy. Acta Anaesthesiol. Scand. 2011; 55 (5): 507.
32. Bauer K.A. Reversal of antithrombotic agents. Am. J. Hematol. 2012; 87: S119–S126.
33. Goodnough L.T., Shander A. How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. Blood 2011; 117 (23): 6091–6099.
34. Samama C.M. Prothrombin complex concentrates: a brief review. Eur. J. Anaesthesiol. 2008; 25 (10): 784–789.
35. Yasaka M., Sakata T., Minematsu K., Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. Thromb. Res. 2002; 108 (1): 25–30.
36. Watson H.G., Baglin T., Laidlaw S.L., Makris M., Preston F.E. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. Br. J. Haematol. 2001; 115 (1): 145–149.
37. Makris M., Watson H.G. The management of coumarin-induced over-anticoagulation annotation. Br. J. Haematol. 2001; 114 (2): 271–280.
38. Gatt A., Riddell A., van Veen J.J., Kitchen S., Tuddenham E.G., Makris M. Optimizing warfarin reversal — an *ex vivo* study. J. Thromb. Haemost. 2009; 7 (7): 1123.
39. Levi M., Eerenberg E., Kamphuisen P.W. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. J. Thromb. Haemostas. 2011; 9: 1705–1712.