



PACIENT S ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBOU

Autor: Mgr. Alena Lešková, Vídeň
Oponenti: MUDr. Lenka Hošková,
Klinika kardiologie IKEM

Odpovědný člen redakční rady:
PharmDr. Daniela Seberová,
ÚL IKEM Praha

Obsah

1. Úvod do problematiky
 2. Co může pacient od konzultace očekávat
 3. Cílené dotazy
 4. Měření
 5. Režimová doporučení
 6. Terapie
 7. Odeslání k lékaři
 8. Závěr
- Doporučená literatura
Odkazy
Přílohy
Seznam zkratk
Seznam informačních zdrojů a literatury

1. Úvod do problematiky

Antikoagulancia jsou látky, které snižují srážlivost krve. Používají se především k prevenci a léčbě žilní, nitrosrdeční a vzácněji tepenné trombózy, při pooperační prevenci vzniku trombusů nebo jako dlouhodobá prevence kardioembolického iktu při fibrilaci síní. Již vytvořený trombus antikoagulancia neovlivní, protože nemají vlastní fibrinolytickou aktivitu,¹ zabraňují ale jeho dalšímu narůstání a umožňují tak tělu vlastním fibrinolytickému systému postupně vytvořený trombus odstranit.

Současná doporučení indikací antikoagulační léčby a její kontroly vycházejí z konsensu 8. konference ACCP (American College of Chest Physicians)² publikované v časopisu Chest. Tato doporučení jsou založena jen na výsledcích kontrolovaných klinických studií, přičemž přihlížejí i k ekonomické efektivitě navržených postupů. Dnes jsou považována za mezinárodní standard³.

V rámci konzultační činnosti v lékárně se často setkáme s problematikou užívání antikoagulancií u pacientů v ambulantní sféře. Z perorálních forem se konkrétně jedná o užívání antagonistů vitamínu K (warfarin), přímých inhibitorů trombinu (dabigatran etexilát), přímých inhibitorů faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban) a z parenterálně podávaných látek jsou to pak nízkomolekulární hepariny (LMWH) a pentasacharidy (fondaparinux). Všechna ostatní v ČR užívaná antikoagulancia jsou určena výhradně pro léčbu hospitalizovaných pacientů, proto se jim tento text nebude podrobněji věnovat.

2. Co může pacient od konzultace očekávat

- Vysvětlení principu a významu antikoagulační léčby, upozornění na možné fatální následky non-compliance (→ posílení compliance a adherence k léčbě)
- Doporučení, jak správně dané antikoagulancium užívat (timing, vztah k potravě aj.)
- Poradenství ohledně současně užívaných léků či doplňků stravy – při záchytu významné interakce kontaktování lékaře
- Upozornění na možné interakce antikoagulancií s potravou (poradenství, jak jídelníček vhodně upravit; příp. doporučení konzultace s lékařem či nutričním terapeutem)
- Demonstrace správné aplikace LMWH či fondaparinuxu a poskytnutí informace o bezpečné likvidaci stříkaček
- Seznámení pacienta s možnými nežádoucími účinky užívaného léčiva
- Poradenství samoléčby nezávažných onemocnění během antikoagulační terapie
- Doporučení režimových opatření, která zvyšují bezpečnost antikoagulační léčby
- Upozornění na varovné symptomy nadměrného účinku antikoagulancia (krvácení)
- Připomenutí situací, kdy je bezpodmínečně nutné vyhledat lékařskou pomoc
- Poradenství ohledně prevence hluboké žilní trombózy při dlouhých cestách

3. Cílené dotazy

- Věk a zdravotní stav pacienta
- Jaké antikoagulancium pacient užívá a jakým způsobem
- Jaké další léky, OTC či doplňky stravy pacient užívá
- Zda pozoruje nějaké nežádoucí účinky či jiné zdravotní problémy
- Jestli ví, jaká režimová opatření je vhodné při antikoagulační léčbě dodržovat
- Zda zná situace, kdy je nutné kontaktovat lékaře

V případě warfarinu – jestli je u pacienta pravidelně monitorována hodnota INR (Quickův test), jaké je jeho terapeutické rozmezí, zda se daří INR v tomto intervalu udržovat (→ pokud ne, pátrání po příčině – LI, interakce s potravou, doplňky stravy, non-compliance aj.)

4. Měření

Nízkomolekulární hepariny

Účinek LMWH není třeba ve většině případů laboratorně sledovat, pouze u pacientů s významnou renální insuficiencí, u těhotných, u dětí, u obézních pacientů vážících více než 100 kg nebo u pacientů s vahou nižší než 40 kg a u pacientů v kritickém stavu léčených vasopresory se monitoruje aktivita anti Xa⁴.

Fondaparinux

Rutinní laboratorní monitoring u fondaparinuxu není nutná, v indikovaných situacích lze použít stanovení hladiny anti Xa⁵.

Warfarin

Při léčbě warfarinem se provádí měření protrombinového času (PT) – tzv. Quickův test, který se vyjadřuje hodnotou INR (International Normalized Ratio/Mezinárodní normalizovaný poměr). INR je nutné stále udržovat ve stanoveném terapeutickém rozmezí (nejčastěji 2–3 nebo 2,5–3,5), které odpovídá konkrétní diagnóze pacienta. Na počátku léčby či při rozkolísání hodnot INR se měření provádí každé 3 dny, po ustálení INR zpravidla jednou za 4–6 týdnů. PT se stanovuje buď z odstředěné plazmy (klasické vyšetření v laboratoři) nebo z plné venózní či kapilární krve (pomocí speciálního přístroje přímo v ordinaci lékaře). Druhý zmiňovaný způsob je výhodnější, jelikož umožňuje lékaři upravit pacientovi dávku warfarinu bez časové prodlevy. Setkat se můžeme i s tím, že si pacient stanovuje hodnoty INR doma (tzv. self-monitoring). Umožňuje to

přístroj (KoaguChek® XS⁶), který je svým vzhledem a obsluhou podobný glukometru a stanovuje INR z kapilární krve. Dávku warfarinu si pak pacient upravuje na základě konzultace s lékařem. Tento přístroj ale není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění⁷ a musí si jej proto i s testovacími proužky pacient pořídit na vlastní náklady. Navíc je třeba nejprve pacienta speciálně proškolit⁸ a teprve poté může přístroj sám používat.

Lékárny v ČR zatím nenabízejí běžně pacientům možnost self-monitoringu INR, proto při konzultaci můžeme vycházet pouze z údajů v záznamové kartě pacienta užívajícího warfarin. Tuto kartu zpravidla pacient dostává od lékaře při nasazení warfarinu a měl by ji nosit při sobě po celou dobu antikoagulační léčby. Obsahuje údaje o terapeutickém rozmezí INR, dávce warfarinu, kterou má užívat, a hodnotách INR naměřených při kontrolních návštěvách. Pokud pacient kartu nemá, lze mu ji v rámci konzultace předat (je volně ke stažení na internetu).⁹

Perorální přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban)

Monitoring léčby není zpravidla nutný. Pokud by ovšem byl ke sledování jejich účinku důvod (např. krvácení, urgentní operační výkon, renální insuficience apod.), lze monitorovat aktivitu F Xa (anti Xa-assay).^{10, 11}

Perorální přímé inhibitory trombinu (dabigatran)

Léčbu není třeba monitorovat, opět pouze v odůvodněných případech (viz výše) lze provést vyšetření parciálního tromboplastinového času (aPTT), které poskytne přibližný údaj o intenzitě antikoagulačního účinku.¹² Bližší informace k monitoringu nových perorálních antikoagulancií lze nalézt v odborných článkách.^{13, 14}

5. Režimová doporučení

Obecná režimová doporučení pro pacienty na antikoagulační léčbě

- Velmi obezřetně zacházet s noži, nůžkami a ostatními ostrými nástroji
- Upřednostňovat elektrický holicí strojek před žiletkami
- Manikúru a pedikúru provádět velmi opatrně
- Používat měkký zubní kartáček, zubní nit voskovanou, nepoužívat párátko
- Vždy nosit obuv s neklouzavým povrchem, nechodit naboso
- Vyhnout se aktivitám, kde hrozí poranění (kontaktní sporty, zahradničení, šití apod.) nebo alespoň nosit ochranné pomůcky (helmu, chrániče, rukavice atd.)
- Snažit se vyvarovat poštípání hmyzem (používat ochranné repelenty)^{15,16}
- Vždy užívat/aplikovat lék ve stejnou dobu (v případě cestování do oblasti s velkým časovým posunem měnit čas užití léku pozvolna – posouvat postupně cca o 1 hodinu denně)¹⁶
- Při návštěvě lékaře či lékárny vždy upozornit na užívání antikoagulancia

Specifická režimová doporučení pro pacienty užívající warfarin

- Nosit s sebou záznamovou kartu pacienta užívajícího warfarin
- Dodržovat dietní opatření:
 - neměnit výrazněji složení ani množství stravy, dbát na její pestrost, jíst od každého druhu jídla spíš menší množství
 - pacienti stravující se alternativním způsobem (vegetariáni, vegani aj.) nebo držící redukční či jinou dietu konzultovat svůj jídelníček s lékařem, farmaceutem či nutričním terapeutem a pokud je to nutné, udělat ve skladbě stravy vhodné změny
 - nejíst nadměrně potraviny bohaté na vitamin K (vit. K), mezi které patří listová zelenina (kapusta, špenát, hlávkové zelí, hlávkový salát, zelené saláty), některá další zelenina (brokolice, květák, chřest, řapíkatý celer, fenykl), hovězí, kuřecí a tresčí játra, luštěniny aj.; vhodné je vyhnout se potravinám s velmi kolísavým obsahem vit. K (kysané zelí a ji-

ná kysaná zelená zelenina)

- **potravin y s obsahem vit. K z potravy nevylučovat, jelikož příliš nízká hladina tohoto vitamínu v krvi může způsobovat snazší rozkolísání hodnot INR¹⁷**
- také u nápojů dbát na jejich pestrost, není nutné se zcela vyvarovat pití zeleného čaje či bylinných čajů (listy sice obsahují vysoké množství vit. K, ale do výluhu se ho dostane relativně málo; klinicky významné snížení INR bylo zaznamenáno u pacienta, který popíjel pravidelně 2–4 litry zeleného čaje!^{18, 19})
- nedělat náhlé excesy v příjmu alkoholu – pokud nemusí pacient z jiných zdravotních důvodů abstinovat, je při léčbě warfarinem povoleno 20–30 g alkoholu denně (tj. 0,5 l piva, 2 dl vína či 0,5 dl destilátu)^{17, 20}
- další informace viz Terapie

Specifická doporučení pro pacienty po prodělané hluboké žilní trombóze (HŽT)

- pravidelně se hýbat – pohyb zlepšuje cirkulaci krve (nejen) v postižené končetině a pomáhá tak redukovat riziko další žilní trombózy
- postiženou končetinu při sezení udržovat ve vodorovné poloze¹⁶
- po dobu 2 let od výskytu žilní trombózy dolní končetiny používat graduované kompresivní punčochy s tlakem 30–40 mm Hg nad kotníkem²¹

6. Terapie

K čemu se antikoagulační terapie využívá?

Jak již bylo výše zmíněno, antikoagulační terapie se uplatňuje při léčbě a profylaxi trombózy, resp. tromboembolické nemoci (TEN). K jejím indikacím patří fibrilace síní, chlopenní náhrady, stavy po ortopedických operacích, léčba a prevence HŽT, plicní embolie, některá interní onemocnění, dlouhodobá imobilizace, perioperační tromboprolaxe aj.

Typ, délka a intenzita antikoagulační léčby vždy závisí na anamnéze, diagnóze a aktuálním zdravotním stavu pacienta. O terapii rozhoduje lékař na základě doporučených postupů odborných lékařských společností, vnitřních standardů léčby na daném pracovišti a s přihlédnutím k vlastním klinickým zkušenostem.

Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

Jak LMWH působí?

LMWH inhibují v koagulační kaskádě účinek faktorů Xa a IIa. Účinkují nepřímo a to vazbou na antitrombin III, čímž potencují jeho působení. Ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem (UFH) nevyvolávají tak často heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT), jejich dávka je lépe předvídatelná a jejich relativně dlouhodobý účinek umožňuje aplikaci v jedné nebo dvou denních dávkách. Výhodou je i možnost ambulantní léčby (aplikací podkožních injekcí) bez nutnosti laboratorních kontrol.²²

V ČR jsou momentálně dostupné přípravky obsahující tyto účinné látky: enoxaparin, dalteparin, nadroparin a bemiparin.

Dávkování a indikace

LMWH jsou indikovány k léčbě a prevenci TEN, k přemostění období vysazení warfarinu v souvislosti s invazivním výkonem, k antitrombotické léčbě v graviditě, k prevenci krevního srážení během hemodialýzy a k léčbě nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu. Schválené indikace a dávkování se u jednotlivých LMWH liší. Dávka se stanovuje podle indikace a váhy pacienta, u každého preparátu dle SPC.¹² Česká společnost pro trombózu a hemostázu vypracovala praktický přehled všech u nás dostupných LMWH, jejich indikací a dávkování a je volně dostupný na internetových stránkách této společnosti.²³ Po úvodní léčbě LMWH lze po-

kračovat v perorální antikoagulační terapii. V případě warfarinu je třeba zahájit jeho podávání s dostatečným časovým předstihem (4–5 dní) a podávání LMWH ukončit až ve chvíli dosažení cílového INR.²⁴ V případě přechodu na dabigatran, rivaroxaban či apixaban se zpravidla užije první dávka 0–2 hod. před dobou, ve které by byla podána následující injekce LMWH.^{25, 26, 27}

Jak správně aplikovat LMWH?

Vhodným místem k aplikaci LMWH je oblast břicha alespoň 5 cm od pupku, alternativním místem vpichu je pak horní vnější strana steh. Aplikuje-li pacientovi injekci druhá osoba, lze využít i oblast podkoží nad dvojhlavým svalem pažním – tj. horní zevní stranu paže. Před aplikací injekce je doporučeno pečlivě si umýt ruce. Místo vpichu se očistí tamponkem napuštěným dezinfekcí. Předplněná stříkačka se vyjme z obalu a sejme se ochranný kryt jehly. V některých dávkách je malá bublina, tato bublina se neodstříkává, aplikuje se celý obsah stříkačky. Jednou rukou se utvoří kožní řasa (mezi palec a ukazovák se uchopí cca 2–3 cm volné kůže). Do vytvořené řasy (zajistí se tím s. c. podání) se zavede celá jehla pod úhlem 90°. Pomalu se vyprázdní celý obsah stříkačky, několik sekund se podrží, stříkačka se vyjme a teprve poté se uvolní kožní řasa. Místo vpichu by se nemělo masírovat. Při opakované aplikaci je důležité místa vpichu střídát a LMWH nikdy neaplikovat do svalu. Některé LMWH (Clexane®, Fraxiparine®) jsou dodávány ve stříkačkách obsahujících bezpečnostní krytku, která chrání použitou jehlu. Tato krytka se aktivuje automaticky (u Clexane® se uvolní sama, u Fraxiparine® se musí po aplikaci mechanicky stáhnout) domáčknutím pístu na konci aplikace, pacienta je vhodné upozornit, že je třeba píst stlačit co nejvíce dolů.^{28,29,30}

Kam s použitými stříkačkami?

U stříkaček bez automatické ochranné krytky je z bezpečnostních důvodů vhodné po aplikaci nasadit na jehlu zpátky původní gumový kryt. S použitými stříkačkami je třeba zacházet jako s nebezpečným odpadem a neměly by se proto dostat mezi běžný komunální odpad. Ideální je umístit je do speciálního uzavíratelného kontejneru na jehly, pokud jej pacient nemá, doporučuje se použité stříkačky uchovávat v kovových nebo jiných pevných uzavíratelných nádobách, aby nedošlo k poranění. Poté je možné stříkačky odevzdat v některých lékárnách a dále pak na místech sběru nebezpečného odpadu, jež je každá obec ze zákona o odpadech povinna určit. Informace o jejich umístění lze zjistit na příslušném obecním či městském úřadě.

Lékové interakce LMWH

Současná terapie ostatními antikoagulanty, protidestičkovými léčivými, fibrinolytiky, NSAID (s výjimkou koxibů) nebo cefoperazonem zvyšuje riziko krvácení.²²

Nežádoucí účinky

Krvácení, velmi vzácně trombocytopenie imunitního typu (HIT),²² objevit se může i alergická reakce (zarudnutí, svědění v místě vpichu). Častěji byla pozorována u LMWH s vyšší molekulovou hmotností (enoxaparin, nadroparin), bez problémů byl pak snášen bemiparin.⁴

Pentasacharidy (fondaparinux)

Jak pentasacharidy působí?

Stejně jako LMWH působí pentasacharidy v koagulační kaskádě nepřímo (vazbou na antitrombin III), ale inhibují selektivně jen F Xa. V plazmě se neváží na plazmatické bílkoviny, trombocyty, endotelie a ani se neváží na buňky kostí. Vylučován je jen ledvinami, proto je kontraindikován při závažné renální insuficienci.³¹

Dávkování a indikace

Fondaparinux se aplikuje 1x denně podkožně. U nás dostupná síla 2,5 mg/0,5 ml se užívá k prevenci žilních tromboembolických příhod u ohrožených skupin pacientů a dále k léčbě akutní spontánní tromboflebitidy dolních končetin. Konkrétní indikace jsou uvedeny v SPC. Při

převodu pacienta na warfarin je stejně jako u LMWH nutné podávat současně fondaparinux do té doby, než se hodnoty INR dostanou do požadovaného terapeutického rozmezí.³²

Jak fondaparinux správně aplikovat a kam s použitými stříkačkami?

Postup aplikace je stejný jako u LMWH, likvidace použitých stříkaček se řídí také stejnými pravidly (viz výše).

Lékové interakce

Současné užívání fondaparinuxu a látek, které zvyšují riziko hemoragií, zvyšuje riziko krvácení.³²

Nežádoucí účinky

Mezi časté nežádoucí účinky patří krvácení, méně často se pak objevuje nauzea, zvracení, kožní vyrážka a svědění, poruchy jaterních funkcí, otoky či horečka.³²

Warfarin

Jak warfarin působí?

Warfarin brání v játrech syntéze funkčních koagulačních faktorů závislých na vit. K. Terapeutická dávka je vysoce individuální z důvodu genetického polymorfismu oxidázy CYP2C9 (biotransformační enzym warfarinu) a vit. K oxid reduktázy (cílový enzym působení warfarinu). Nutný je proto pravidelný monitoring INR (viz Měření).

Rozdílný biologický poločas pro- a antikoagulačních faktorů závislých na vit. K může vést na počátku léčby ke vzniku přechodného prokoagulačního stavu. Předejít mu lze tak, že po dobu prvních 4–5 dnů terapie warfarinem je zároveň aplikován LMWH, který je vysazen až ve chvíli, kdy je pacient minimálně 2 dny po sobě v terapeutickém rozmezí INR. Je-li léčba zahájena bez překrytí LMWH, je vhodné volit nižší úvodní dávky (≤ 5 mg/den).³³ Plného efektu dosahuje warfarin až za 5–7 dní, účinek přetrvává 4–5 dnů po ukončení terapie.¹

Z důvodu přechodného zvýšení markerů hyperkoagulability při náhlém vysazení warfarinu bývá vysazován postupně, ačkoli klinický význam těchto laboratorních nálezů není jednoznačný.²² a pozvolné vysazování není vždy považováno za nutné.³⁴

Indikace a dávkování

Warfarin je určen k prevenci a léčbě HŽT a prevenci cévní mozkové příhody (CMP) u fibrilace síní (FS) s CHA2DS-VASc (Skóre rizika tromboembolie při FS) ≥ 1 .¹²

Je-li warfarinizace zahájena ambulantně, navrhuje doporučený postup pro praktické lékaře¹² dva způsoby nasazení – viz Tab. 1. Dávkování u hospitalizovaných a propouštěných pacientů je shrnuto v Tab. 2. Způsob podávání u dětí a dalších specifických skupin pacientů lze nalézt v SPC jednotlivých přípravků.^{35, 36} Podávání warfarinu v těhotenství je kontraindikováno vzhledem k jeho teratogennímu účinku. Do mléka warfarin neprochází, proto ho v období kojení lze podávat.³⁵

Tab. 1: Ambulantní zahájení warfarinizace¹²

	Pomalé zahájení	Rychlé zahájení
Pro koho je vhodné?	Pacienti s chronickou FS, kde není nutné rychlé dosažení cílové INR	V indikacích, kdy je potřeba rychle dosáhnout léčebného účinku
Kombinace s LMWH	Bez současné aplikace LMWH	Současně s aplikací LMWH
Iničiální dávka	1,5–3 mg denně	5–10 mg (u seniorů, těžce nemocných podvyživených a osob s \uparrow rizikem krvácení ≤ 5 mg)

1. kontrola INR	Po 5–7 dnech	3. den
Poznámka	Předávkování je velmi vzácné. Cílové INR je dosaženo později.	V léčebné indikaci se LMWH podává min. 5 dní, ukončí se po dosažení dvou INR $\geq 2,0$ v min. odstupu 24 hod.

Tab. 2: Dávkování warfarinu u hospitalizovaných a propouštěných pacientů:^{35, 36}

Hospitalizovaní pacienti	první 3 dny 10 mg , 4. den úprava dávky na základě naměřeného INR dle tabulky uvedené v SPC
Propouštění pacienti nebo pacienti s nedostatkem proteinu C či S	první 3 dny 5 mg , 4. den úprava dávky na základě naměřeného INR dle tabulky uvedené v SPC

Tab. 3: Perioperační překlenutí (tzv. bridging) perorální antikoagulační léčby warfarinem¹²

Zákroky s nízkým rizikem krvácení → antikoagulační léčba se při INR 2–3 nepřerušuje , ani není třeba dávku warfarinu upravovat	Např. extrakce zubů, operace katarakty, punkce kloubu, malá kožní excize, gastroskopie, kolonoskopie (pozor – riziko předávkování warfarinu při ↓ příjmu potravy a projímadle v přípravě)
Zákroky s vyšším rizikem krvácení → antikoagulační léčba warfarinem se přerušuje	Pacient s nízkým bazálním rizikem trombózy → warfarin se vysadí 5 dní před výkonem Pacient se středním a vysokým bazálním rizikem trombózy → warfarin se vysadí 5 dní před výkonem, po 2 dnech kontrola INR → při dosažení INR $\leq 2,0$ se zahájí podávání LMWH (v profylaktické (střední riziko) či léčebné (vysoké riziko) dávce) → poslední dávka LMWH se podává 24 hod. před výkonem
Pooperační fáze	Nasazení warfarinu 12–24 hod. po operaci → kontrola INR za 2–3 dny → ukončení podávání LMWH po dosažení INR $\geq 2,0$ ve 2 měřeních s min. odstupem 24 hod.

Jak správně užívat warfarin?

Warfarin se užívá 1x denně nezávisle na jídle, nejlépe v poledne, zejména během nasycování, aby v den kontroly bylo možno pohotově zareagovat na zjištěnou hodnotu INR.³³ Jestliže pacient zapomene užít jednu dávku a vědomí si to během 12 hod., může si vzít zapomenutou dávku ihned a další dávku pak užije tak, jak je zvyklý. Pokud uběhlo víc než 12 hod., zapomenutou dávku užít již nemá a toto zapomenutí je nutné zaznamenat do průkazky o sledování léčby. Zapomene-li pacient více než jednu dávku, měl by kontaktovat svého lékaře, který určí další dávkování.³⁷

Lékové interakce

Na lékových interakcích warfarinu se podílejí různé farmakokinetické a farmakodynamické mechanismy. Klinicky významnější jsou interakce způsobené změnou biotransformace warfarinu, dříve zdůrazňované vytěsnění z vazby na albumin hraje roli méně významnou.¹ Warfarin je racemickou směsí dvou enantiomerů, přičemž (S)-warfarin je 2–5x účinnější než (R)-enantiomer.²² Na metabolismu se převážně podílí CYP450 2C9, minoritně pak 1A2, 2C19, 3A4, 2C8 a 2C18.^{38, 39} Nejnebezpečnější jsou enzymatické inhibitory blokuující CYP 2C9, je proto vhodné se jim při léčbě warfarinem raději vyhnout. Pokud tyto medikamenty musí být nasazeny, je nutné redukovat dávku warfarinu cca na 50–70 % a pečlivě kontrolovat INR.

Induktory CYP450 způsobují zrychlené odbourávání a tedy pokles koncentrace warfarinu. Na rozdíl od inhibitorů jejich účinek nastupuje pomalu a plně se rozvíjí během dní až týdnů.³³ Přehled vybraných lékových interakcí warfarinu viz Příloha 1.

Nelékové interakce

Warfarin interaguje i s řadou bylinných přípravků, doplňků stravy a potravin. Stručný přehled možného ovlivnění léčby warfarinem vybranými látkami viz Příloha 2. Řada interakcí nebyla dosud jednoznačně prokázána a jejich přesný mechanismus často není znám. Pokud si pacient přeje poradit, zda může užívat určitý doplněk stravy/byliny/potraviny, je vhodné k dohledání konkrétní potenciální interakce využít dostupných medicínských databází a dalších zdrojů s aktuálními informacemi z medicíny (odborné články, studie, kazuistiky, review apod). Účinek warfarinu může ovlivnit i řada dalších faktorů – viz níže^{12, 34, 42} – proto je v takových případech vhodné naplánovat dřívější kontrolu INR. Stejně je třeba postupovat i při nasazení či vysazení některého z doplňků stravy či potravin, které by mohli účinek warfarinu ovlivnit.

↑ Účinku warfarinu	↓ Účinku warfarinu
Horečka	Hypotyreóza
Průjem	Vrozená rezistence na warfarin
Alkoholový exces	Strava bohatá na vitamin K
↓ příjem potravy, malnutrice, malabsorbce	Urémie
Hypertyreóza	
Jaterní nedostatečnost	
Nekompenzovaná srdeční nedostatečnost	

Tab. 4: Analgetická a antipyretická léčba u warfarinizovaného pacienta¹²

	Nepodávat	Možno podávat
Analgetika	Salicyláty, NSAID, koxiby, analgetické směsi s barbituráty	Metamizol, paracetamol do dávky 2x denně 500 mg, kodein, opiáty, opatrně tramadol; pokud nutné podat NSAID, volit diklofenak v co nej↓ dávce, současně podávat PPI (vhodný je pantoprazol)
Antipyretika	Salicyláty, NSAID	Metamizol, paracetamol (do max. dávky 2x denně 500 mg); pozor na ↑ antikoagulačního účinku vlivem horečky

Dietní opatření

Na úpravu jídelníčku u osob užívajících warfarin nepanuje mezi odbornou veřejností jednotný názor.

Obecně přijímaným konsensem je, že **dieta by měla vycházet ze zásad zdravé výživy, měla by zohlednit případná další dietní opatření, která pacient dodržuje (např. dieta diabetická, nízkocholesterolová aj.), neměla by zásadně změnit stravovací návyky, které pacient měl před nasazením warfarinu, a měla by mu dodávat stabilní přísun vit. K.**⁴⁰

V literatuře se můžeme setkat s doporučením vyloučit ze stravy potraviny s vysokým a nestabilním obsahem vit. K úplně,⁴¹ jinde je povolováno zařadit takové potraviny do jídelníčku pouze v malém množství (kolem 10–20 g).⁴⁰ Objevují se ale i názory, že pokud se pacient nestravuje alternativním způsobem, kde by hrozil nadměrný přísun zeleniny, a dodržuje ve stravování střídmost a pestrost, není účelné jeho stravovací návyky měnit či omezovat a ani

některé potraviny z jídelníčku vylučovat.¹⁷ V řadě článků a odborných publikací^{1,17, 40, 42, 43} můžeme nalézt tabulky s obsahem vit. K v jednotlivých potravinách, ale údaje se často velmi liší. Na obsah vit. K má vliv kromě druhu i stav zralosti zeleniny, její konkrétní část (např. vnější vs. vnitřní listy salátu), u masa je to krmivo použité při chovu zvířete aj. Liší se i biologická dostupnost vit. K z jednotlivých potravin, a proto ani stejný obsah nemusí znamenat identický příjem tohoto vitamínu pro tělo. Vzhledem k tomu, že v ČR není obsah vit. K v potravinách systematicky sledován, veškeré údaje jsou převzaty převážně ze zahraničních zdrojů.^{40, 43} Otázkou tedy je, zda je vůbec přínosné pacienta upozorňovat na maximální denní příjem tohoto vitamínu, jelikož někteří nemocní pak začnou úzkostlivě jídlo vážit a kalkulovat příjem tohoto vitamínu, a nebo se v praxi „pro jistotu“ vyhnou zelenině úplně. Proto se zdá rozumnější klást důraz na **pestrost stravy a konzumaci spíše menšího množství od každého druhu jídla než jídelníček výrazněji omezovat**. Jistě je vhodné warfarinizované osoby na potraviny s vysokým obsahem vit. K upozornit, ale netřeba význam dietních omezení přeceňovat. Na nadměrný či nevyrovnaný příjem vit. K je ale nutné myslet ve chvíli, kdy se nedaří udržet stabilní INR v požadovaném rozmezí.⁴³

Nežádoucí účinky

Nejčastější	krvácení a hematomy (pozor: po dobu léčby je KI aplikace léků i. m.– riziko vzniku modřin, sufuzí!)
Méně časté	nechutenství, nauzea, zvracení, leukopenie
Vzácné	zhoršená tolerance chladu, zvýšení jaterních transamináz, modré nebo červenofialové zbarvení prstů dolních končetin (syndrom purpurových prstů, zejm. po 3–8 týdnech od zahájení terapie), priapismus, alergické kožní reakce
Velmi vzácné	agranulocytóza a kožní nekrózy (3.–6. den, zejména po vyšší nasycovací dávce). ^{22, 34}

Přímé inhibitory F Xa (rivaroxaban, apixaban)

Jak přímé inhibitory F Xa působí?

Obě látky působí jako přímý kompetitivní selektivní inhibitory aktivovaného F Xa. Aktivace faktoru X je společným bodem „vnitřní“ i „vnější“ cesty koagulační kaskády. Na rozdíl od trombinu není faktor X zapojen do antitrombotického systému směřujícího k aktivaci proteinu C a S. Díky tomu, že působí přímo na F Xa přímo, jsou na rozdíl od LMWH účinné i u pacientů s vrozenou nebo získanou deficiencí antitrombinu. Jejich nástup účinku je rychlý (rivaroxaban 2–3 hod., apixaban 1 hod.), poločas eliminace je pak 7–14 hod.⁴⁴ Vylučovány jsou renálně i hepatálně.

Indikace a dávkování

Rivaroxaban a apixaban jsou určeny k prevenci TEN u pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, k prevenci CMP a systémové embolie u pacientů s nevalulární FS s ≥ 1 rizikovým faktorem a dále pak k léčbě HŽT a prevenci recidivující HŽT a plicní embolie (PE) u dospělých.^{12, 26, 27} Dávkování rivaroxabanu není omezeno vahou a věkem nemocného. U apixabanu je dávka redukována u vyššího věku

(≥ 80 let) a při hmotnosti ≤ 60 kg, stejně tak při hladině sérového kreatininu ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$ a nebo při clearance kreatininu 15–29 ml/min. Dávkování v jednotlivých indikacích je uvedeno v Tab. 5. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min.) se podání těchto antikoagulancií nedoporučuje. U poruch jaterních funkcí lze podávat v závislosti na stupni postižení – blíže viz SPC. Použití v těhotenství je kontraindikováno (rivaroxaban) nebo se nedoporučuje (apixaban).^{26, 27}

Tab. 5: Dávkování rivaroxabanu a apixabanu^{12, 26, 27}

Indikace	Rivaroxaban	Apixaban
Prevence TEN po náhradě kloubu	1x denně 10 mg Kolenní kloub: 14 dní Kyčelní kloub: 35 dní	2x denně 2,5 mg Kolenní kloub: 10–14 dní Kyčelní kloub: 32–38 dní
Prevence CMP a systémové embolie s nevalvulární FS	1x denně 20 mg	2x denně 5 mg
Léčba HŽT a PE	2x denně 15 mg po dobu prvních 3 týdnů, dále 1x denně 20 mg	2x denně 10 mg po dobu prvních 7 dní, dále 2x denně 5 mg
Prevence rekurentní HŽT a PE	1x denně 20 mg	2x denně 2,5 mg

Jak se rivaroxaban a apixaban správně užívají?

Oba léky je možno užívat nezávisle na jídle. U přípravku s obsahem rivaroxabanu je možné tabletu před použitím rozdrtit a smíchat s vodou nebo jablečným pyré.^{26, 27} Dávky rivaroxabanu 15–20 mg mají nejvyšší biologickou dostupnost ($\geq 80\%$), pokud jsou podávány s jídlem.⁴⁵

Lékové interakce inhibitorů F Xa^{12, 26, 27}

	Zástupci – výběr	Důsledek
Silné inhibitory CYP3A4 a současně P-glykoproteinu	azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol aj.) inhibitory HIV proteáz (ritonavir)	↑ hladiny rivaroxabanu/apixabanu → ↑ riziko krvácení
Silné induktory CYP3A4 a současně P-glykoproteinu	rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná	↓ hladiny rivaroxabanu/apixabanu → ↑ riziko vzniku trombózy
Léčiva ovlivňující krevní srážlivost	NSAID, ASA, klopidogrel, antikoagulancia	↑ riziko krvácení

Nežádoucí účinky

Nejčastěji byly pozorovány různé typy krvácení, dále pak gastrointestinální obtíže, horečka, zvýšení jaterních transamináz aj. Více viz SPC.^{26, 27}

Přímé inhibitory trombinu (dabigatran)**Jak přímé inhibitory trombinu působí?**

Dabigatran je kompetitivní reverzibilní přímý inhibitor trombinu. Brání tak přeměně fibrinogenu na fibrin, a tím i vzniku trombu. Jeho účinek nastupuje do 2 hod. po podání a poločas účinku je 14–17 hod. Vylučován je pouze renálně, což limituje jeho užívání u pacientů se sníženou funkcí ledvin.^{12, 44, 46}

Indikace a dávkování

Dabigatran je určen k prevenci TEN u pacientů podstupujících elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a dále se pak používá v prevenci CMP a systémové embolie u pacientů s nevalvulární FS s ≥ 1 rizikovým faktorem (viz SPC²⁵) a dále pak k léčbě HŽT a PE a k prevenci rekurence těchto onemocnění u dospělých pacientů. Dávkování dabigatranu v jednotlivých indikacích je uvedeno v Tab. 6. Denní dávka dabigatranu 300 mg nebo 220 mg by měla být zvolena lékařem na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení: u věkové skupiny 76–80 let, u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, u pacientů

s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem a u nemocných se zvýšeným rizikem krvácení.

Potřeba sníženého dávkování (2x denně 110 mg) je u pacientů ve věku ≥ 75 let, s renální insuficiencí s clearance kreatininu 30–50 ml/min. nebo při současném užívání verapamilu, amiodaronu nebo chinidinu. U pacientů s renální insuficiencí s clearance kreatininu < 15 ml/min. či v těhotenství a při laktaci je dabigatran kontraindikován.¹²

Tab. 6: Indikace a dávkování dabigatranu²⁵

	Běžné dávkování	Snížené dávkování
Prevence TEN po náhradě kloubu	1x denně 220 mg (2 tobolky po 110 mg)	1x denně 150 mg
	Kolenní kloub: 10 dní Kyčelní kloub: 28–35 dní	
Prevence CMP a systémové embolie	2x denně 150 mg	2x denně 110 mg
Léčba HŽT a PE a prevence jejich rekurence	2x denně 150 mg	2x denně 110 mg

Jak se dabigatran správně užívá?

Dabigatran se užívá nezávisle na jídle. Tobolky je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolky do žaludku. Pacient musí být upozorněn, že tobolku nesmí otvírat, protože tím může být zvýšeno riziko krvácení (zvýší se biologická dostupnost).²⁵

Lékové interakce

Dabigatran je substrátem efluxního přenašeče glykoproteinu P. Látky, které tento přenašeč inhibují (např. amiodaron, verapamil) nebo indukují (např. rifampicin) mohou tedy účinek dabigatranu zvyšovat, nebo snižovat. Tak jako u všech antikoagulancií může současné podání látek ovlivňujících krvácivost zvýšit riziko krvácení. Přehled lékových interakcí viz Tab. 7.

Tab. 7: Lékové interakce dabigatranu²⁵

	Zástupci – výběr	Důsledek	Řešení
Silné inhibitory glykoproteinu P	cyklosporin, itra-konazol, ketoko-nazol, klarithro-mycin, takrolimus		KI současného podání (systémově ketokonazol, cyklosporin, itra-konazol, dronedaron) Současné užívání se nedoporučuje (takrolimus)
Slabé až střední inhibitory glyko-proteinu P	amiodaron, chinidin, verapa-mil, tikagrelor	↑ hladiny dabi-gatranu → ↑ riziko krváce-ní	U pac. po náhradě kloubu snížit dávku dabigatranu na 1x denně 150 mg (při současném užívání dabigatranu a amiodaronu / chinidinu). Verapamil – viz níže U všech – sledovat pacienta (pro známky krvácení nebo anémie)

Silné induktory glykoproteinu P	Rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenytoin	↓ hladiny dabigatranu → ↑ riziko vzniku trombózy	Kombinaci se doporučuje vyhnout
Antikoagulancia a antiagregancia	LMWH, warfarin, rivaroxaban, ASA, klopidogrel, NSAID	↑ riziko krvácení	

U **verapamilu** bylo zjištěno, že míra interakce s dabigatranem je závislá na načasování podávání obou léků. Jsou-li dabigatran a verapamil podávány současně, doporučuje se u pacientů po náhradě kloubu snížit dávku dabigatranu na 1x denně 150 mg. Pokud se verapamil podává až 2 hod. po dabigatranu, nebyla pozorována významná interakce, vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hod.²⁵

U pacientů, kteří užívají dabigatran 150 mg 2x denně a současně verapamil, se dávka redukuje na 2x denně 110 mg.

Nežádoucí účinky

Mezi časté nežádoucí účinky patří abnormální hodnoty jaterních testů, snížená koncentrace hemoglobinu, méně často se pak vyskytují různé druhy krvácení, poruchy GIT aj.²⁵

Prevence hluboké žilní trombózy při cestách na dlouhé vzdálenosti

Při letech delších než 8 hod. by oblast pasu a dolních končetin neměla být zaškrcena těsným oděvem, vhodné je zachovávat dostatečný příjem tekutin a často procvičovat lýtkové svaly (propínání chodidla, chůze apod.).

U cestovatelů s dalším rizikovým faktorem hluboké žilní trombózy se doporučuje navštívit lékaře a zvážit možnost aktivní tromboprofylaxe. ACCP navrhuje užití kompresivních podkolenních punčoch zajišťujících tlak 15–30 mm Hg nad kotníkem nebo jednorázovou profylaktickou dávku LMWH před odletem.

Jako prevence hluboké žilní trombózy není užití samotné ASA nikdy indikováno!²

Tab. 8: Rizikové faktory HŽT

Předchozí výskyt HŽT	Pokročilý věk
Nedávný chirurgický zákrok nebo trauma	Omezená mobilita
Aktivní maligní proces	Těžká obezita
Těhotenství	Známá trombofilie
Užívání estrogenů	

7. Odeslání k lékaři

Pacient by měl být poučen, že lékařskou pomoc má neprodleně vyhledat, pokud:

- se vážně zraní či utrpí silný náraz do hlavy (→ riziko vnitřního krvácení)
- se mu nedaří zastavit jakékoli krvácení

Konzultace s lékařem, příp. jeho návštěva je nutná také v případech, že pacient zaznamená:

- krvácení z nosu nebo dásní delší než 10 min.
- krev v moči, stolici, slinách či sputu
- černou stolicí
- vykašlávání nebo zvracení krve
- neobvykle silné či dlouhé menstruační krvácení nebo vaginální krvácení mimo cyklus
- nadměrnou nebo spontánní tvorbu modřin
- kožní vyrážku nebo načervenalé bolestivé kožní léze na prstech nohou a chodidlech
- neobvyklou bolest hlavy nebo závrať
- zažloutnutí očního bělma či kůže
- onemocnění, které provází horečka, průjem či zvracení
- Graviditu, nebo jestliže se pacientka chystá otěhotnět^{15, 16}

8. Závěr

Antikoagulační léčba má významnou roli v mnoha oblastech medicíny, a proto se s pacienty, kteří ji krátkodobě či trvale užívají, v lékárně setkáváme každý den. Pokud pacient neví, jak léky užívat či aplikovat nebo pokud nedokáže správně a včas vyhodnotit nežádoucí účinky, následky mohou být fatální. Proto má v dohledu nad antikoagulační terapií své nezastupitelné místo také farmaceut. Je nejen posledním „kontrolním článkem“ před samotnou expedicí léků a včas tedy může zachytit případnou chybu či závažnou interakci v preskripci, ale formou konzultace má možnost pacienta podrobně edukovat a zvýšit tak bezpečnost a účinnost antikoagulační terapie.

Doporučená literatura

CHLUMSKÝ, J. a kol. Antikoagulační léčba. Grada Publ., 2005. 291 s. ISBN 80-247-9061-0.

KVASNIČKA, J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s. 2003. 299s. ISBN 80-7169-993-4.

VOJÁČEK, J., MALÝ, M. a kol. Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi. Praha: Grada Publishing, a.s. 2004. 276 s. ISBN 80-247-0501-X.

KESSLER, P. Léčba orálními antikoagulancii. 2. vyd. Praha: Orion Pharma, 2000. 64 s. ISBN: 80-238-6017-8

KOHOUT, P., KESSLER, P., RŮŽIČKOVÁ, L. Dieta při antikoagulační léčbě. Praha: Forsapi, 2007. 59s. ISBN: 978-80-903820-1.

SUCHOPÁR J. a spol.: Remedia Kompendium. 4. vyd. Praha: Panax Co, spol. s r.o. 2009. 946 s. ISBN 978-80-902806-4-9

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline (9th Ed.): Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: Chest, 2012, February, vol. 144.

LAŇKOVÁ, J., MALÝ, J. Antitrombotická prevence a léčba v primární péči. DP pro všeobecné praktické lékaře Novelizace 2013. Praha: SVL ČLS JEP 2013. 18 s. ISBN: 978-80-86998-62-6

Odkazy

Česká společnost pro trombózu a hemostázu: <http://www.csth.cz/>

Česká angiologická společnost: <http://www.angiology.cz/>

Česká kardiologická společnost: <http://www.kardio-cz.cz/>

Spolek pro trombózu a hemostázu: <http://www.thrombosis.cz/>

American College of Chest Physicians: <http://www.chestnet.org/accp/>

<http://www.warfarin.cz/>

<http://www.thrombosisadviser.com/>

MedlinePlus: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/herb_All.html

Přílohy

Příloha 1: Přehled vybraných interakcí warfarinu s léky^{1, 35, 3635, 47, 48}

Léčivá látka	Interakce
alopurinol, omeprazol, propafenon, tramadol	↑ INR → pečlivě monitorovat, příp. upravit dávku warfarinu
amiodaron	↑ INR na základě inhibice CYP 2C9; pozorováno již v průběhu 1. týdne současného užívání a přetrvává až 3 měsíce po přerušení léčby → ↑ riziko krvácení; v úvodu léčby amiodaronem doporučeno profylakticky redukovat dávku warfarinu o 25 % při pečlivém sledování INR.
antibiotika (ATB)/chemoterapeutika (CHT) (amoxicilin +/- klavulanát, kotrimoxazol, cefuroxim, azitromycin, klaritromycin, roxitromycin, doxycyklin, ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin aj.)	U pacientů s příliš nízkým příjmem potravin s obsahem vit. K, kteří jsou závislí na vitamínu K2 produkovaném střevními bakteriemi, mohou ATB/CHT ↓ syntézu tohoto vitamínu → může vést ke ↑ účinku warfarinu. Některá ATB/CHT mohou navíc ↑ účinek warfarinu také inhibicí jeho metabolismu.
azolová antimykotika (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol), fluvoxamin, metronidazol, sulfometoxazol, tamoxifen	↑ INR na základě inhibice CYP 2C9 → pečlivě monitorovat, příp. upravit dávku warfarinu
celecoxib	↑ riziko krvácivých komplikací → hlavně na počátku léčby častěji monitorovat INR
cyklosporin	↓ INR i ↓ účinku samotného cyklosporinu
fenobarbital, karbamazepin, rifampicin	↓ INR na základě indukce CYP 2C9 → pečlivě monitorovat, příp. upravit dávku warfarinu
fenofibrát	↑ INR → na počátku léčby se doporučuje snížit dávku warfarinu o 1/3 a dále ji přizpůsobit naměřeným hodnotám INR

azathioprin, chlordiazepoxid, mesalazin, spironolakton, trazodon	Možné ↓ antikoagulačního účinku warfarinu
léky ovlivňující krevní destičky a primární hemostázu (ASA, klopidogrel, tiklopidin, dipyridamol, většina NSA)	↑ riziko krvácivých komplikací (pozor – interakce se nemusí projevit změnami v INR!)
levothyroxin	Vytěsnění warfarinu z vazby na plazm. bílkoviny → ↑ INR → při zahájení, změně či ukončení léčby častěji monitorovat INR
orlistat	současné užití kontraindikováno
paracetamol	↑ INR při dlouhodobém pravidelném užívání dávek nad 2g / den → pečlivě monitorovat, příp. upravit dávku warfarinu
statiny (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin)	změny INR hlavně na počátku léčby → při nasazení, změně či ukončení terapie častěji monitorovat INR, příp. upravit dávku warfarinu

Příloha 2: Výběr některých přírodních látek ovlivňujících léčbu warfarinem ^{1,35,49,50,51,52,53}

Látky, které mohou potencovat účinek warfarinu	Látky, které mohou snižovat účinek warfarinu
brusinkový džus, produkty s obsahem brusinek	koenzym Q10
excesivní příjem česneku, produkty obsahující česnek	excesivní příjem zeleného čaje, přípravky obsahující extrakt ze zeleného čaje
některé enzymy (bromelain, papain, pankreatin, trypsin aj.)	třezalka tečkovaná (indukuje metabolizaci warfarinu, efekt může přetrvávat až 2 týdny po jejím vysazení)
ginkgo biloba	vysoký příjem vitamínu C
glukosamin, chondroitin	
papája	ženšen
šalvěj (↓ eliminaci warfarinu)	

Seznam zkratk

ACCP	American College of Chest Physicians
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ASA	kyselina acetylsalicylová
ATB	antibiotika
CMP	cévní mozková příhoda
CYP	cytochrom P 450
F Xa	faktor Xa
FS	fibrilace síní
GIT	gastrointestinální trakt
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia (heparinem indukovaná trombocytopenie)

HIV	Human Immunodeficiency Virus (virus lidské imunodeficience)
HŽT	hluboká žilní trombóza
CHT	chemoterapeutika
i. m.	intramuskulárně
INR	International Normalized Ratio (mezinárodní normalizovaný poměr)
KI	kontraindikace
LI	lékové interakce
LMWH	Low-Molecular-Weight Heparin (nízkomolekulární heparin)
NSAID	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (nesteroidní antiflogistika)
OTC	over-the-counter (volně prodejná léčiva)
PE	plicní embolie
PT	protrombinový čas
SPC	souhrn údajů o přípravku
TEN	tromboembolická nemoc
UFH	Unfractionated Heparin (nefrakcionovaný heparin)
vit. K	vitamin K

Seznam informačních zdrojů a literatury

- ¹ CHLUMSKÝ J. a kol. Antikoagulační léčba. Praha: Grada Publishing, a.s. 2005. 291 s. ISBN 80-247-9061-0
- ² American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline (9th Edition): Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: Chest, 2012, February, vol. 144. [online] 2015[cit. 15-5-2015]. Dostupné z: <http://journal.publications.chestnet.org/issue.aspx?journalid=99&issueid=23443&direction=P>
- ³ KVASNIČKA T. Kapitoly z kardiologie, 2010, 1, 13-16
- ⁴ KESSLER P. Nízkomolekulární hepariny v ambulantní praxi. Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 361-365
- ⁵ CHLUMSKÝ, J. Pentasacharidy v léčbě akutní plicní embolie. Remedia 2012; 2: 141-143
- ⁶ CoaguChek® XS [online] 2015 [cit. 15-5-2015]. Dostupné z: <http://www.coaguchek.cz/produkty/coaguchek-xs/>
- ⁷ CoaguChek® – Výhody monitoringu [online] 2015 [cit. 15-5-2015]. Dostupné z: <http://www.coaguchek.cz/vstup-pro-pacienty/vyhody-monitoringu/>
- ⁸ CoaguChek® – Školení pro pacienty [online] 2015 [cit. 15-5-2015]. Dostupné z: <http://www.coaguchek.cz/vstup-pro-pacienty/skoleni-pro-pacienty/>
- ⁹ Pacientska_karta [online] 2010, posl. rev. 2010 [cit. 15-5-2015]. Dostupné z: http://www.warfarin.cz/downloads/zaznamova_karta_pacienta.pdf
- ¹⁰ Farmakologická prevence tromboembolické nemoci-2. část. Farmakoterapeutické informace 2011 (7-8).
- ¹¹ MAYER, O. Rivaroxaban (XARELTO) – orálně podávané antitrombotikum. Interní Med. 2010; 12(1): 44-46

- ¹² LAŇKOVÁ, J., MALÝ, J. Antitrombotická prevence a léčba v primární péči. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře Společnost všeobecného lékařství. Novelizace 2013. Dostupný z: http://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-od-2013/DP_antitrombot_prevence_a_lecba.pdf
- ¹³ KRČOVÁ V. et al. Nová antikoagulační možnosti monitorování antikoagulačního účinku (dabigatran). Interní med. 2012; 14 (8 a 9): 318-321.
- ¹⁴ KVASNIČKA, J., MALÍKOVÁ, I. Laboratorní kontrola nových přímých antikoagulačních. Remedia 2014; 24: 108-112
- ¹⁵ Blood Thinner Pills: Your Guide to Using Them Safely [online] c2010, last rev. 2010 [cit. 28-5-2015]. Dostupné z: www.ahrq.gov/patients-consumers/diagnosis-treatment/treatments/btpills/btpills.pdf
- ¹⁶ CPPE: An open learning programme for pharmacists and pharmacy technicians – Anticoagulation, Managing patients, prescribing and problems. Second Edition October 2008.
- ¹⁷ RYŠAVÁ L. Omezovat přísun zeleniny při léčbě warfarinem a ethylbiscumacetátem? Interní Med. 2008; 10(12):581-582
- ¹⁸ TAYLOR JR, WILT VM.: Probable antagonism of warfarin by green tea. Ann Pharmacother. 1999 Apr;33(4):426-8.
- ¹⁹ HECK Amy M., DEWITT Beth A., and LUKES Anita L. Potential Interactions Between Alternative Therapies and Warfarin. Posted: 07/01/2000; American Journal of Health-System Pharmacy. 2000;57(13)
- ²⁰ Dieta při léčbě perorálními antikoagulanty. Farmakoterapeutické informace. 2011; 3.
- ²¹ American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest, vol 133, Nr. 6, June 2008 Supplement: 67S-968S [online] 2009 [cit. 28-5-2015]. Dostupné z: www.csth.cz/pdf/8accp.pdf
- ²² SUCHOPÁR J. a spol. Remedia Kompendium. Praha: Panax Co, spol. s r.o. 2009. 946 s. ISBN 978-80-902806-4-9
- ²³ Česká společnost pro trombózu a hemostázu: LMWH indikace a dávkování 2010. Dostupné z: <http://www.csth.cz/soubory/lmwh.pdf>
- ²⁴ SPC-Clexane [online] www.sukl.cz Posl. rev. 10. 7. 2014 [cit. 29-5-2015]. Dostupný z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ²⁵ SPC-Pradaxa www.ema.europa.eu [online] [cit. 29-5-2015]. Dostupný z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- ²⁶ SPC-Xarelto www.ema.europa.eu [online] [cit. 29-5-2015]. Dostupný z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- ²⁷ SPC-Eliquis [online] www.ema.europa.eu [cit. 29-5-2015]. Dostupný z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- ²⁸ Pfizer, spol. s r.o.: Jak správně aplikovat Fragmin®. Příručka pro pacienty, kterým byl předepsán přípravek Fragmin®.
- ²⁹ Doporučené postupy ČLnK pro konzultační činnost v lékárnách: PharmDr. Josef Vaníček - Správné užívání a aplikace léků. 2010.

- ³⁰ MAŠKOVÁ, E., KUBOVÁ, K. Subkutánní aplikace léčiv – přehled a výhody podání. *Remedia* 2014; 6: 503-508
- ³¹ DOSTÁL, O., KARETOVÁ, D. et al. Fondaparinux. *Intervenční a akutní kardiologie* 2009; 8(3)
- ³² SPC-Arixtra www.ema.europa.eu [online] [cit. 29-5-2015]. Dostupný z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000403/WC500027746.pdf
- ³³ KESSLER, P. Léčba orálními antikoagulancii. 2. vyd. Praha: Orion Pharma, 2000. 64 s. ISBN: 80-238-6017-8
- ³⁴ MALÝ, J. a kol. Antikoagulační léčba. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. 2005 [online]. 2006, posl. revize 2007. [cit. 28-5-2011]. Dostupný z: DP_antikoagulacni.qxd
- ³⁵ SPC-Warfarin Orion 3 mg [online]. 2015, posl. rev. 14. 5. 2015 [cit. 29-5-2015]. Dostupný z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC78885.pdf&type=spc&as=warfarin-orion-3-mg-spc>
- ³⁶ SPC-Warfarin PMCS 2 mg [online]. 2012, posl. rev. 25. 4. 2012 [cit. 30-5-2015]. Dostupný z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC31072.pdf&type=spc&as=warfarin-pmcs-2-mg-spc>
- ³⁷ PIL-Warfarin Orion 3 mg [online]. 2015, posl. rev. 14. 5. 2015 [cit. 29-5-2015]. Dostupný z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=PI78884.pdf&type=pil&as=warfarin-orion-3-mg-pil>
- ³⁸ SUCHÝ, D., POKLOPOVÁ, Z. Lékové interakce warfarinu s kardiovaskulárními léky. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19:40-42
- ³⁹ Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.
- ⁴⁰ KOHOUT, P., KESSLER, P., RŮŽIČKOVÁ, L. Dieta při antikoagulační léčbě. Praha: Forsapi, 2007. 59s. ISBN: 978-80-903820-1.
- ⁴¹ KESSLER, P. Obsah vitamínu K v některých vybraných potravinách (Stručná doporučení pro ošetřujícího lékaře). Orion Oyj. Praha [online]. 2010, posl. rev. 2010. [cit. 28-5-2011]. Dostupný z: http://www.warfarin.cz/downloads/lekove_interakce_warfarinu.pdf?ml=5&mlt=warfarin_popup&tmpl=component
- ⁴² LEFFLEROVÁ, K. Úskalí antikoagulační léčby warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce. *Interv Akut Kardiol* 2008; 7(6): 220-224
- ⁴³ GROFOVÁ, Z. Léčba warfarinem. *Med. Pro Praxi* 2009; 6(6): 341-343
- ⁴⁴ BULTAS, J., KARETOVÁ, D. Apixaban. *Remedia* 2011; 21: 304-313
- ⁴⁵ STAMPFUSS, J., KUBITZA, D., BECKA, M., MUECK, W.: The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol. Ther.* 2013, Jul; 51 (7): 549-61
- ⁴⁶ MALÝ, R.: Dabigatran. *Remedia* 2010; 20: 206-210
- ⁴⁷ SÚKL: Databáze léků – vyhledávání [online] 2011. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- ⁴⁸ DOLEŽAL, T., KRŠIAK, M. Terapie bolesti u chronicky antikoagulovaných pacientů - Lékové interakce antikoagulancií s analgetiky. *Interní Med.* 2000; 6.

- ⁴⁹ Potential Interactions - Alternative Therapies and Warfarin: Documented Reports of Possible Herb-warfarin. [online] [cit. 31-5-2015]. Dostupný z: <http://www.medscape.com/viewarticle/406896>
- ⁵⁰ GARDINER, P., RUSSELL, P., SHAUGHNESSY, A. F.: Herbal and Dietary Supplement–Drug Interactions in Patients with Chronic Illnesses. *Am Fam Physician*. 2008 Jan 1; 77(1): 73-8.
- ⁵¹ NUTESCU, E., SHAPIRO, N. et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 May; 5(3): 433-51.
- ⁵² CHAN, T.: Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Ann Pharmacother*. 2001 Apr; 35(4): 501-4.
- ⁵³ Fish Oil and warfarin Drug Interactions - Drugs.com: [online] [cit. 31-5-2015]. Dostupný z: <http://www.drugs.com/drug-interactions/fish-oil-with-warfarin-1749-3873-2311-0.html>