

Trombóza a antitrombotická terapie

u kardiovaskulárních onemocnění, možnosti využití genotypizace a telemedicíny

Autor: Štefková, Škvařilová

Trombóza je děj, při kterém dochází ke srážení (koagulaci) krve za vzniku krevní sraženiny (trombu).

Provází mnoho onemocnění, jako například:

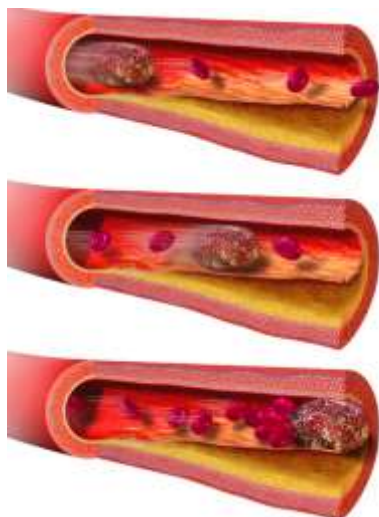
- hlubokou žilní trombózu (stav, kdy se krevní sraženina tvoří nejčastěji ve velkých žilách dolních končetin)
- plicní embólii (krevní sraženina docestuje do plicního řečiště z jiné žíly v těle, nejčastěji ze žil dolních končetin)
- fibrilaci síní (porucha srdečního rytmu, kdy se srdeční síně nestahují pravidelně a v srdci tak vzniká víření krve, které má za následek tendenci k srážení).

Antikoagulační léčba slouží k prevenci, to znamená, že zabraňuje tvorbě krevních sraženin u ohrožených pacientů, anebo k terapii, tedy účinkuje na krevní sraženiny, které se již vytvořily.

Podle lokalizace můžeme trombózy dělit na:

- **tepenné**, které mají za následek nedokrvění a proto nedostatečné okysličení oblasti zásobené touto tepnou
- **žilní**, zhoršující odtok odkysličené krve

Obr. 1 Trombus zúžující průsvit cévy



Zdroj: Zkopírované z

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0089_BloodClot_Motion.png, 06.04.2014

Rizikové faktory trombózy

Kromě neovlivnitelných faktorů, jakými jsou například pohlaví a věk, má na zvýšené riziko trombózy vliv životní styl - nedostatek pohybu, obezita a kouření. K rizikovým faktorům patří i těhotenství a šestinedělí, nádorové, zánětlivé a systémové onemocnění, léky, onemocnění jater a v neposlední řadě kardiovaskulární onemocnění.

Léčba trombózy

Cílem farmakologické terapie je prevence a léčba tromboembolických komplikací. K tomuto účelu se v medicíně využívají antikoagulanty - látky snižující srážlivost krve. Jednou ze skupin takových léků jsou kumariny, známé také jako antivitaminy K. Od poloviny minulého století patří mezi nejpoužívanější preparáty v čele s jejich hlavním představitelem - warfarinem.

Warfarin

Nejstarším a stále nejpoužívanějším lékem řadícím se do skupiny antikoagulantů je warfarin. Účinkuje tak, že blokuje vitamín K. Bez vitamínu K nemůže jaterní buňka vytvořit faktory ke srážení krve, kterým říkáme faktory závislé na vitamínu K (vitamín K-dependentní faktory). Warfarin se metabolizuje v játrech díky skupině enzymů γ cytochromů, hlavně se jedná o cytochrom CYP2C9. Warfarin je označován za zlatý standard antikoagulační terapie pro svoji velmi dobrou účinnost. Problémem je jeho interindividuální odlišnost v potřebě účinné dávky. Tyto odlišnosti jsou způsobeny jednak lékovými interakcemi (současně s warfarinem užívané léky mohou jeho účinek zesílit nebo naopak zeslabit), potravinami s obsahem vitamínu K, onemocněním jater atd. Velký podíl na této variabilitě má i genetická výbava pacienta.

Obr.č.2: Warfarin tablety



Zdroj: <http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews>, 2.4.2014

Navzdory snaze farmakologických společností nahradit toto léčivo novějšími preparáty, se využitím v praxi warfarin stále udržuje na prvních příčkách. Do dnešního dne je jediným preparátem použitelným u dětí a u dospívajících do 18 let. Je využíván také k dlouhodobé antikoagulační léčbě u pacientů s mechanickou chlopenní náhradou, kde použití nových preparátů nebylo schválené. K indikacím léčby warfarinem patří také velmi časté onemocnění kardiovaskulárního systému:

- **fibrilace síní** je celosvětově nejčastějším typem poruchy srdečního rytmu. Jednou z komplikací tohoto onemocnění je právě tvorba trombů v oušku levé síně a jejich možné uvolnění do oběhu. Takto uvolněný trombus se může dostat až do povodí mozkových tepen, způsobit jejich obliteraci a projevit se jako akutní cévní mozková příhoda.
- **hluboká žilní trombóza** představuje onemocnění s tvorbou krevních sraženin v žilním systému dolních končetin. Život ohrožující komplikací tohoto onemocnění je uvolnění trombu a jeho zanesení do plicního řečiště (plicní embolie).

Genotypizace

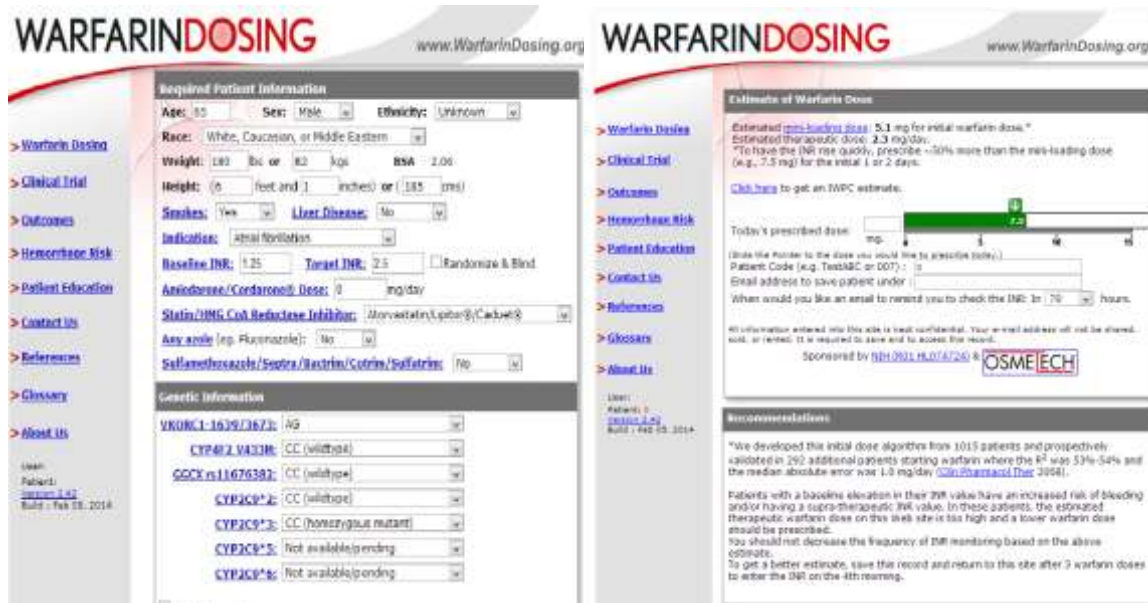
Existují varianty genů, které kódují struktury související s metabolismem a účinkem warfarinu. Například gen pro cytochrom CYP2C9 má dvě varianty, které jsou zodpovědné za vyšší citlivost pacienta k warfarinu. Tito pacienti budou potřebovat nižší dávku warfarinu v porovnání s průměrnou dávkou a je tedy u nich vyšší riziko krvácivých komplikací. Varianta CYP2C9*2 se vyskytuje až u 12 % belošské populace a varianta CYP2C9*3 u 7-9 % populace. Gen pro podjednotku vitamínu K VKORC1, který je cílovým místem pro účinek warfarinu, má variantu, která je přítomna až u 36 % populace. Vyšetření, které nám dovoluje zjistit, kterou variantu genu pacient má ve své genetické výbavě, se nazývá genotypizace. Toto vyšetření umožňuje definovat rizikové jedince se zvýšenou citlivostí na warfarin.

Komplikace při terapii warfarinem

V případě, že pacient nedostává účinnou dávku warfarinu, mohou nastat komplikace. První skupina komplikací souvisí s tím, že pacient dostává dávku nižší, než by skutečně potřeboval. V takovém případě vznikají krevní sraženiny. Druhá skupina komplikací, která je mnohem častější, vzniká na podkladě toho, že pacient užívá warfarin v dávce vyšší, než by potřeboval. Pak dochází ke krvácení, které může ohrozit život pacienta, proto bychom měli dávku pacientovi nastavit co nejpřesněji.

Riziková je skupina pacientů, kteří potřebují nízkou dávku. Tuto skupinu umíme velmi jednoduše definovat a to díky vyšetření genetické výbavy pacienta. Existuje algoritmus na výpočet dávky (např. warfarindosing.org), do kterého se zadávají základní klinické informace o pacientovi a jeho genotyp. Díky těmto údajům je nám algoritmus schopný vypočítat potřebnou dávku, kterou bychom pacientovi měli nasadit, a tak zabezpečit účinnou a zároveň bezpečnou terapii.

Obr.č.3: Algoritmus na výpočet dávky warfarinu (www.WarfarinDosing.org)

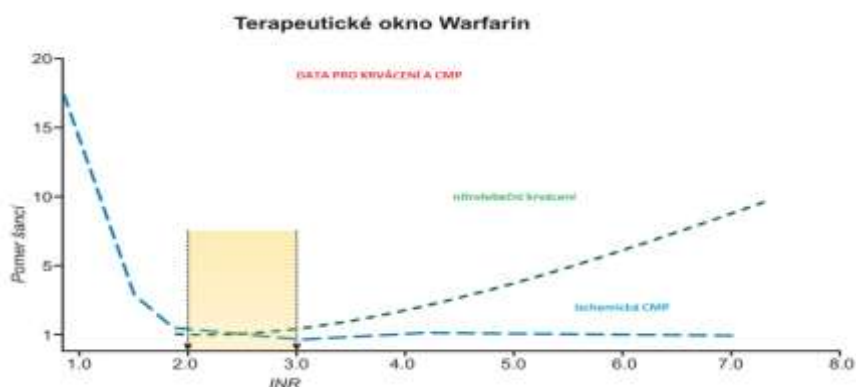


Zdroj: vlastní fotografie

Monitorování terapie

Při terapii antikoagulanty je nutné pravidelné kontrolování koagulačních parametrů krve pacienta. Protrombinový čas (PT) vyjadřuje srážlivost krve. Měří se v podobě takzvaného INR (international normalized ratio = mezinárodní normalizovaný poměr). Udržovat hodnoty INR ve správném a bezpečném rozmezí hodnot, tzv. terapeutickém rozmezí, je základem úspěšné léčby. Terapeutické rozmezí nabývá u léčby warfarinem hodnot od 2,0-3,0. Monitorování INR provádíme standardně tak, že se pacientovi odebere krev ze žíly a vzorky krve se odešlou do laboratoře. Avšak v současnosti máme možnosti i jiné, které jsou rychlejší a stejně spolehlivé jako vyšetření laboratorní. Jde o stanovení INR z kapilární krve, které si provede samotný pacient. Hovoříme o tzv. selfmonitoringu (sebetestování).

Obr.č.4: Krvácivé komplikace při překročení terapeutické hladiny INR



Zdroj: upravené podle Fuster et al., Circulation, 2006

CoaguChek

Přístroj CoaguChek je moderní možností monitorování INR. Monitoruje se odběrem kapilární krve z prstu pacienta. Podmínkou je, aby pacient dobře spolupracoval a následně po zaškolení byl schopný si toto vyšetření provést úplně sám. Vzhledem k tomu, že se žádné vzorky krve nemusí posílat do laboratoře, je toto vyšetření mnohem rychlejší. Pacient si tak hodnoty INR změří sám v pohodlí domova a nemusí navštívit ambulanci svého lékaře, čím ušetří čas sobě a zároveň lékaři. Pacienti odesílají hodnoty INR do Národního telemedicínského centra. Výsledky měření jsou samozřejmě pod odborným dohledem lékaře. Toto vyšetření napomáhá přesnému nastavení dávkování warfarinu. Dobře nastavená dávka warfarinu zvyšuje úspěšnost léčby a snižuje výskyt komplikací. Kromě jmenovaných výhod je pacient i aktivně zapojen do léčby a lépe spolupracuje s lékařem. Pacient má větší volnost v každodenním životě, získává pocit sebedůvěry, jistoty a má kontrolu nad svým onemocněním.

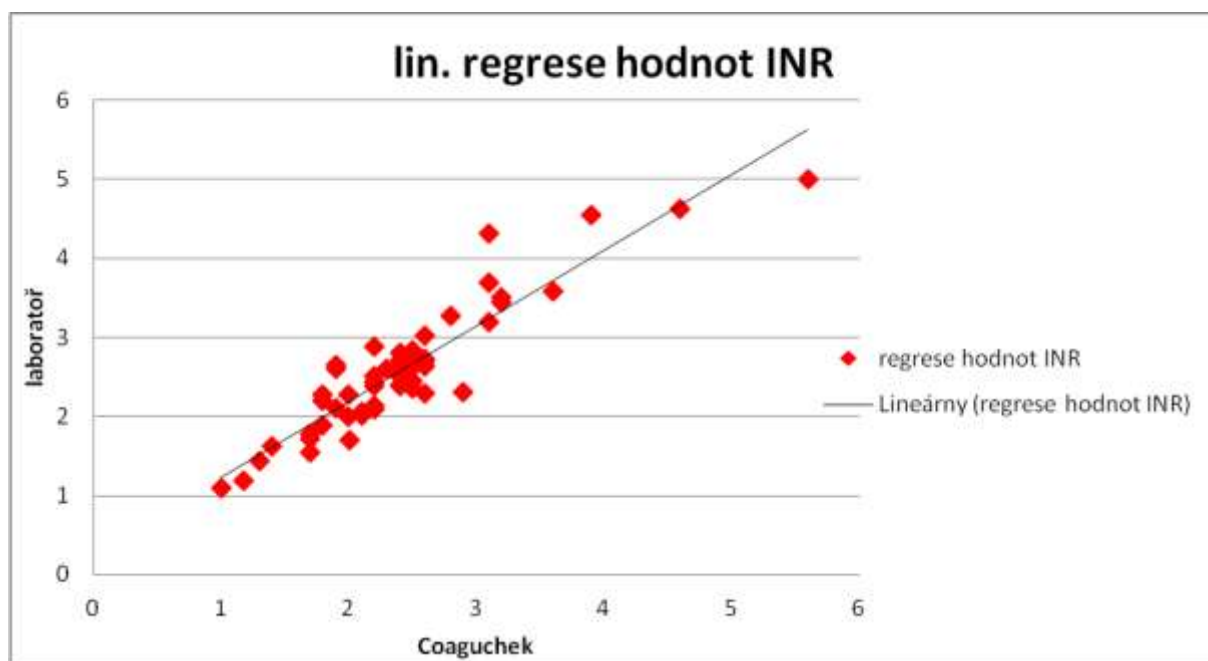
Obr.č.5: Přístroj na selfmonitoring INR (CoaguChek)



Zdroj: vlastní fotografie

Pro hodnocení korelace hodnot INR získaných prostřednictvím přístroje CoaguChek a standardním laboratorním odběrem ze žilní krve byly porovnány měření, při kterých byla sledovaným pacientům změřena hodnota INR ve stejný den přístrojem Coaguchek i laboratorně. Byla prokázána vysoká korelace mezi hodnotami INR změřenými oběma přístupy.

Obr.č.6: Korelace hodnot INR naměřených laboratorně a Coaguchekem



Zdroj: vlastní zpracování

Seznam použité literatury:

Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing, 2011

J. Ansell et. al.: Guidelines for implementation of patient selftesting and patient self-management of oral anticoagulation, 2005