

## Protokol liečby warfarínom - Detské kardiocentrum

### Indikácie:

- Prevencia arteriálneho tromboembolizmu pacientov s mechanickou náhradou mitrálnej alebo aortálnej chlopne.
- Profylaxia a liečba venózne trombózy, pľúcneho embólie a tromboembolických komplikácií.
- Prevencia atriálnej fibrilácie.

### Aplikácia:

- Dávky warfarínu sú podávané denne v rovnaký čas.
- Dávky by mali zaokrúhľené na najbližšiu ½ tablety (dostupné balenia Warfarin Orion 3 mg, 5 mg, Warfarin PMCS 2 mg, 5 mg), ak nie sú dávky individuálne navážené.
- Lieky z balení rôznych výrobcov sa nesmú kombinovať!!!
- Začiatkové INR by malo byť odobraté v rámci prvých 48 hodín pred nastavovaním pacienta na terapiu warfarínom, ak je vstupné INR > 1.3, konzultácia pediatrického hematológa resp. možné začať nižšou nasycovacou dávkou 0,1 mg/kg

### Cieľové INR

- Rizikoví pacienti s umelou systémovou atrioventrikulárnou chlopňou (rizikovosť umelej atrioventrikulárnej chlopne si definuje tím DKC podľa pooperačného nálezu, anamnézy trombózy, veľkosti pacienta. Všetky deti do 2 roka považujeme za rizikové.) majú cieľové INR 2,8-3,5, ak nemajú krvácavé príznaky

### Duálna antitrombotická liečba

- Aktuálne odporúčame na základe interného konsenzu pacientom s umelou systémovou AV chlopňou kombinovať warfarín s anopyrínom na individuálnej báze pri vysokorizikovom stave (stav po trombóze, trombofilný stav, Anopyrín v dávke 3-5 mg/kg) a pokiaľ nemajú krvácavé komplikácie resp. zvýšené riziko krvácania (napr. u menštruujúcich dievčat v prípade silného krvácania).
- Anopyrín nie je kontraindikáciou v kombinácii (vhodné podávať ráno s 1. jedlom - ochrana žalúdka)

### Monitoring:

- Efekt warfarínu monitorujeme pomocou INR (International Normalized Ratio) - hodnota vypočítaná z nameranej hodnoty PT (Protrombin Time).

Cieľové INR 2,0-3,0	Cieľové INR 2,5-3,5
Náhrada aortálnej chlopne	Náhrada mitrálnej chlopne
Všetci pacienti, ktorí nespĺňajú kritériá pre cieľové INR 2,5-3,5	Anamnéza trombotickej udalosti

- Začiatkové INR by malo byť odobraté v rámci prvých 48 hodín pred nastavovaním pacienta na terapiu warfarínom, ak je INR > 1.3, konzultuj pediatrického hematológa.
- INR monitoring by mal začať na 3. deň od nasadenia liečby (po 2 dávkach), následne pokračovať obdeň, pokiaľ 2 po sebe nasledujúce hodnoty INR v dvoch separátnych dňoch dosiahnu terapeutickú cieľovú hodnotu.
- Chronicky je vhodné najmä u väčších detí užívať Warfarín vo večerných hodinách neskôr po poslednom jedle pred spaním (menej interakcií so stravou) (odp. Dr. Grešíková, NUDCH)

- Pri chronickej liečbe sa posudzuje často týždňová dávka (je možné kombinovať rôzne dávky v rôznych dňoch, aby týždňová dávka bola stabilná) (odp. Dr. Grešíková, NUDCH)
- Stabilná pestrá strava je vhodná pri terapii warfarínom. Je vhodné obmedziť resp. mať stabilný príjem bez excesov: zelená listová zelenina (kapusta, kel, špenát), brokolica, karfiol, kiwi, avokádo, kvasená zelenina.
- Cieľové hladiny INR 2,5 (2,7) -3,5: v prípade poklesu INR pod 2,5; resp. ak cieľové hladiny 2,0-3,0, vtedy v prípade poklesu INR pod 1,6, odporúčame:
  1. podať podkožne nízkomolekulový heparín, v DKC odporúčame enoxaparín (Clexane) v dávke 1 mg/kg (0,1 ml/kg) každých 12 hodín, a to prechodne do vzostupu INR do terapeutického rozmedzia (nad 2,5).a 12hod.
  2. navýšiť Warfarín podľa priloženej tabuľky nižšie (v závislosti od nameraného INR a cieľového INR)
  3. v prípade výrazných výkyvov konzultovať – DKC (kl. 844 resp. osobný kardiológ dieťaťa), rajónneho kardiológa alebo hematológa
- Aplikácia nízkomolekulového heparínu (napr. enoxaparín 1 mg/kg a 12 hodín) - vhodné vždy tým istým zaučeným členom rodiny, pri aplikácii ponechať vzduchovú bublinu pod piestom (poloha piestom hore pri aplikácii do kožnej riasy s.c.), bublina zabezpečí štandardné podanie celej dávky bez zostatku v striekačke
- v čase choroby, vracania, vysokých teplôt, užívania nových liekov (napr. antibiotiká) – kontroly INR častejšie
- ak dieťa vyvracia Warfarín do 20 min. od podania - užiť dávku lieku znova

	<b>Cieľové INR 2.0-3.0</b>		<b>Cieľové INR 2.5 (2,8)-3.5</b>	
<b>Deň 1</b>	0.2mg/kg (max 10mg) Pacienti po Fontánovej operácii ALEBO s dysfunkciou pečene A začiatkové INR > 1.3: 0.1mg/kg (max 5mg)		0.2mg/kg (max 10mg) Pacienti po Fontánovej operácii ALEBO s dysfunkciou pečene A začiatkové INR > 1.3: 0.1mg/kg (max 5mg)	
<b>Deň 2-4</b>	<b>INR 1.1 to 1.3</b>	Opakovať iniciálnu dávku	<b>INR 1.1 to 1.3</b>	Opakovať iniciálnu dávku
	<b>INR 1.4 to 3</b>	50% iniciálnej dávky	<b>INR 1.4 to 3</b>	50% iniciálnej dávky
	<b>INR 3.1 to 3.5</b>	25% iniciálnej dávky	<b>INR 3.1 to 3.5</b>	25% iniciálnej dávky
	<b>INR &gt; 3.5</b>	Počkať na pokles INR < 3.5, následne 50% predchádzajúcej dávky	<b>INR &gt; 3.5</b>	Počkať na pokles INR < 3.5, následne 50% predchádzajúcej dávky
<b>Deň ≥ 5</b>	<b>INR 1.1 to 1.4</b>	Zvýšiť dávku o 20% predchádzajúcej dávky	<b>INR &lt; 2</b>	Zvýšiť týždenne dávku o 10-20%
	<b>INR 1.5 to 1.9</b>	Zvýšiť dávku o 10% predchádzajúcej dávky	<b>INR 2 to 2.2</b>	Zvýšiť týždenne dávku o 5-15%
	<b>INR 2 to 3</b>	Bez zmeny	<b>INR 2.3 to 2.4 (2,7)</b>	Bez zmeny, ak 2 posledné INR v danom rozmedzí, inak zvýšiť týždenne dávku o 5-10%
	<b>INR 3.1 to 3.5</b>	Znížiť dávku o 10% predchádzajúcej dávky	<b>INR 2.5 (2,8)-3.5</b>	Bez zmeny
	<b>INR &gt; 3.5</b>	Počkať na pokles INR < 3.5, následne znížiť dávku o 10% predchádzajúcej dávky	<b>INR 3.6 to 3.7</b>	Bez zmeny, ak 2 posledné INR v danom rozmedzí A nie je zvýšené riziko krvácania, inak znížiť týždenne dávku o 5-10%

			<b>INR 3.8 to 3.9</b>	Znížiť týždenne dávku o 5-10%
			<b>INR 4 to 4.4</b>	Zvážiť nepodať jednu dávku, znížiť týždenne dávku o 5-15%
			<b>INR 4.5 to 10 bez známk krvácania</b>	Počkať na pokles INR < 3.5, následne znížiť týždenne dávku o 5-20% predchádzajúcej dávky, zvážiť vit.K p.o. ak vysoké riziko krvácania
			<b>INR &gt; 10 bez známk krvácania</b>	Počkať na pokles INR < 3.5, podať vit.K p.o., následne znížiť týždenne dávku o 5-20% predchádzajúcej dávky

#### Potenciálne liekové interakcie:

Liek	INR efekt	Mechanizmus
Amiodaron	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Antimykotiká (flukonazol, ketokonazol, mikonazol)	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Antikoncepcia (perorálna)	zvyšuje	Zvyšuje tvorbu zrážacích faktorov
Barbituráty	znižuje	Zvyšuje metabolizmus warfarínu
Cefalosporíny	zvyšuje	Inhibícia produkcie vit.K depend. faktorov zrážania
Ciprofloxacín	zvyšuje	Neznámy efekt
Karbamazepín	znižuje	Zvyšuje metabolizmus warfarínu
Klaritromycín	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Kortikoidy	zvyšuje	Produkcia hyperkoagulibility
Erytromycín	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Ibuprofén	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Indometacín	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Isoniazid	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Losartan	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Omeprazol	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Metronidazol	zvyšuje	Znižuje metabolizmus S-izoméru
Pantoprazol	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu
Penicilíny	zvyšuje	Znižuje metabolizmus warfarínu, redukcia GI syntézy vit.K
Phenytoín	znižuje	Zvyšuje metabolizmus warfarínu
Rifampicin	znižuje	Zvyšuje metabolizmus warfarínu, indukcia hepatálnych enzýmov
Sulfametoxazol-Trimetoprim	zvyšuje	Znižuje metabolizmus S-izoméru
Vitamín K	znižuje	Antagonista

Liek	Efekt	Mechanizmus
Aspirin, NSAIDs	Zvyšuje riziko krvácania	Inhibuje agregáciu trombocytov
Klopido-grel, Tiklopidín, Cilostazol	Zvyšuje riziko krvácania	Inhibuje agregáciu trombocytov

### **Akútne vysadenie warfarínu:**

- Vysadiť warfarín
- Ak život ohrozujúce závažné krvácanie- Kanavit 5 mg pomaly i.v. (10-20 min) + protrombínový koncentrát 50 U/kg, zväžiť podať NovoSeven 90ug/kg i.v.
- Ak nie je život ohrozujúce krvácania- Kanavit s.c. 0,5-2 mg s.c/ i.v. (účinnok za 4-6 hod)/ mrazená plazma 20 ml/kg

MUDr. Erika Kucharovicová

MUDr. Martin Záhorec, PhD

V Bratislave, jún 2023

### **Zdroje:**

Bristol-Myers Squibb. Coumadin (warfarin sulfate) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/009218s1071bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s1071bl.pdf). Revised October 2011. Accessed November 2019.

Patricia, Giglia TM FAU - Massicotte, S, Massicotte MP FAU - Tweddell, J, Tweddell JS FAU - Barst, Mary, Barst RJ FAU - Bauman, Bauman M FAU - Erickson, Christopher, F, Erickson CC FAU - Feltes, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: A scientific statement from the american heart association

Monagle, P., Chalmers, E., Chan, A., deVeber, G., Kirkham, F., Massicotte, P., et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)

Warfarin. Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed November 2019.

Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, Vesely SK. 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.

Roach ES. Golomb MR. Adams R. Biller J. Daniels S. Deveber G. Ferriero D. Jones BV. Kirkham FJ. Scott RM. Smith ER. American Heart Association Stroke Council. Council on Cardiovascular Disease in the Young. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. [Journal Article] Stroke. 39(9):2644-91, 2008 Sep