

TRATAMENTUL ANTICOAGULANT

CUMARINIC

Medicatia cumarinica cuprinde antagonisti ai vitaminei K (inhibă sinteza hepatică a factorilor de coagulare dependenti de vitamina K- **fact. II, VII, IX,X**)

Preparate:

- Warfarina tb 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 4 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
- Acenocumarol: (Trombostop tb 2 mg), (Sintrom tb a 1 și 4 mg)

Indicații:

1. Profilaxia si tratamentul bolilor tromboembolice
2. Valve artificiale(mecanice,tisulare)
3. Shunt sistemico-pulmonar
4. Tromboza venoasa profunda (TVP)
5. Infarct miocardic acut sau recurent
6. Fibrilatie atriala (FiA)(cardioversia se face dupa 3 saptamani de tratament anticoagulant)
7. Cardiomiopatia dilatativă cu tromb intracavitar decelabil ecocardiografic

Contraindicatii:

1. Diateze hemoragice
2. Hipertensiunea arteriala (HTA) maligna
3. Accident vascular cerebral (AVC)
4. Boli hepatice severe
5. Boli renale severe
6. Ulcer gastroduodenal
7. Interventii neurochirurgicale
8. Anestezie regională (spinală, epidurală etc.)

Efecte secundare:

1. Hemoragii
2. Necroza cutanata
3. Febra
4. Anorexie, greata, varsaturi
5. Diaree
6. Hemoptizie
7. Calcificări ale traheei
8. Alopecie

Precautii la pacienții cu:

1. TBC
2. Diabet
3. Gangrene
4. Necroze cutanate

Interactiuni medicamentoase:

Potenteaza acțiunea anticoagulantă:	Scad acțiunea actiunea anticoagulanta :	Potenteaza efectul hemoragic fără să influenteze efectul anticoagulant
Antibiotice	Vit. K	Aspirina
Cimetidină	Antacide	AINS
Steroizi anabolizanti	Rifampicină	Penicilina doze mari
D-thyroxin	Griseofulvina	
Clofibrat	Gluthetimid	
Chinidină	Colestiramina	
Alcool	Sedative	
Diuretice	Alcool	
Amiodarona	Antihistaminice	
Metildopa		

Interactiuni alimentare:

-se evită: varză, spanac, broccoli, salată, ceai verde, ceapă (fiartă sau prăjită), vit. A, E, C în doză mare

Mod de administrare:**Warfarina****Acenocumarol****Adulti:**

- doza de atac 10-15 mg/zi	-doza de atac 4mg/zi
- doza de întreținere 5-7,5 mg/zi	-doza de întreținere 2mg/zi

Copii:

- doza de atac 0,1 - 0,2 mg/kg/zi (maxim 10 mg/zi)	-doza de atac 0,1mg/kg/zi
- doza de întreținere 0,05 mg/kg/zi (0,05-0,34 mg/kg/zi)	-doza de întreținere 0,05mg/kg/zi
- efectul apare în 37-60 ore	- efectul apare în 24-36 ore
- este maxim la 5-7 zile,	- este maxim la 48-72 ore
- timp de înjumătățire= 42 ore	-timp de înjumătățire= 8,5-24 ore

Monitorizarea tratamentului: INR , TP, Htc, Hb, hemoragii (gingivoragii, epistaxis spontan, hemoragii conjunctivale, petesii, hematurie)

- INR: international normalized ratio = $(TP_{pacient}/TP_{martor})/ISI$
- TP =timpul de protrombina determinat al pacientului
- TP martor = timp de protrombina al plasmii normale
- ISI = index de sensibilitate internațional
- **INR** se controlează zilnic în primele 5 zile, apoi de 3 ori pe săptămână 4 săptămâni.

- **Control periodic:** după stabilirea dozei optime și obținerea unei anticoagulari eficiente INR se va controla lunar.

Regula fundamentală: în situațiile ce necesită o anticoagulare îndelungată, tratamentul anticoagulant oral cu antagoniști ai vit.K se instituie sub heparinoterapie:

-tratament concomitent, cel puțin 72 de ore (pt.Acenocumarol) (dacă este posibil 4-5 zile)(pt.Warfarina)

-obiectivul acestui tratament este un INR între 2-3 și un timp de protrombina 1,5 –2 x martor

Inițierea tratamentului:

Prima zi : doza inițială de atac (vezi dozele menționate anterior)

Zilele 2-4 : doza de atac modificată în funcție de INR

INR	Doză
1,1-1,3	Se repetă doza de atac
1,4-1,9	50% din doza de atac
2-3	50% din doza de atac
3,1-3,5	25% din doza de atac
>3,5	Se oprește trat. până când INR < 3,5, se reîncepe cu 50% din ultima doză

Din ziua 5 (tratament de întreținere): se continuă cu doză de întreținere ajustată în funcție de INR:

INR	Doză
1,1-1,4	Se crește doza cu 20%
1,5-1,9	Se crește doza cu 10%
2-3	Nu se schimbă doza
3,1-3,5	Se scade doza cu 10%
>3,5	Se oprește trat. până când INR < 3,5, se reîncepe cu 20% din ultima doză

Valorile optime al INR în functie de afectiuni:

INR 2-3	INR 2,5-3,5	INR 3-4,5
Profilaxia si tratamentul TVP	Valve mecanice	Post IM pentru a preveni recurenta
Infarct miocardic		
Valve tisulare		
Fibrilatie atrială		

În cazul în care nu se poate determina INR, se va determina timpul de protrombină (TP) a cărui valoare sub tratament anticoagulant se va menține la 1,5-2 x valoarea martor.

Tratament anticoagulant în proteze valvulare:

- toti pacientii încep tratamentul anticoagulant cu heparină la 6 ore după interventia chirurgicală în doze mici până la scoaterea tuburilor de dren, apoi doză terapeutică 15-25 U/kg/h până se vor trece pe tratament cu cumarinice

Tipul de valvă	Situația	Tratament
Mecanică	Rutină	Warfarină+Dipiridamol 3-7 mg/kg/zi
	Efecte secundare ale Dipiridamolului (vezi trat. antiagregant)	Warfarină+Sulfipyrazon 5-10 mg/kg/zi
	Hemoragii	Warfarină (Reevaluarea dozei cu mentinerea INR=2 până la elucidarea etiologiei) + dipiridamol
	Embolie recurentă	Reinterventie si înlocuire
Valvă tisulară (bioprotetică)	Aortică INR 2.0-3.0)	IV Heparina 7-10 zile apoi Aspirina 5-10 mg/kg/zi sau Dipiridamol+Warfarina 3 luni
	Mitrală (INR 0-3.0)	IV Heparină, Warfarină pt. 3 luni apoi Aspirină 5-10 mg/kg/zi sau Dipiridamol
	AS> 55 mm sau FA (INR 2,5-3,5)	Warfarină pe termen lung

Observatii: 1. valve mecanice- INR: 2,5-3,5

-durata tratamentului: toată viata

-utilizarea concomitentă a Aspirinei se asociază cu creșterea riscului de sângerare, dar poate reduce complicatiile

-pacientii cu episod embolic in antecedente necesita pe lângă anticoagulare orală adecvată, asocierea Aspirinei sau Dipiridamolului.

-INR pentru valve cu 2 hemidiscuri(St.Jude) si valve moderne cu 1 hemidisc(Medronic- Hall)=2,5-3.

-INR pentru valve mecanice in pozitie mitrala=3.

-INR pentru pacienti cu valve mecanice si FiA=3-3,5.

-INR pentru valve mecanice cu bila si valve cu disc modele mai vechi=3-3,5. Pentru valvele a caror textura este trombogena si alte valve cunoscute a avea risc trombogenic crescut-INR=4-4,5.

2.valve bioprotetice: - utilizarea anticoagularii in valvele bioprotetice aortice la bolnavii in ritm sinusal este optională

-toti pacientii in FiA vor primi tratament anticoagulant (INR 2.0 -3.0)

-bolnavii la care intraoperator s-a depistat tromb in AS vor primi tratament anticoagulant de lungă durată (INR 2.0-3.0).

-la bolnavii in ritm sinusal se va administra Aspirină pe o perioadă nedefinită.

Conduita în interventii chirurgicale la bolnavii aflatii sub tratament anticoagulant:

- in interventii chirurgicale programate se întrerupe administrarea de cumarinice cu **2 zile** înainte de interventia chirurgicală si se trece pe heparină

-în interventii chirurgicale de urgentă se administrează:

1. **plasmă proaspătă congelată 10 ml/kg** pre-si postoperator

2. **Vit K 1-2 mg pt. copii si 5-10 mg pt. adulti**

- pacientii, care au în tratament si Aspirină vor întrerupe administrarea acesteia cu 7-10 zile înainte de interventiei

- alte antiagregante se întrerup cu 1-2 zile înainte de interventie

Durata tratamentului:

- valvă mecanică: toată viața
- valvă tisulară: 12-24saptamani
- tromboza venoasa 3-6-(12luni)
- embolie pulmonara 6-12-(24 luni)
- FiA cu embolie arteriala-toata viata
- deficit ereditar de antitrombina III- toata viata
- aneurisme ventriculare-toate viata- toata viata
- arteriopatie obliteranta- toata viata
- bypass aortocoronarian- toata viata

Oprirea tratamentului(unde este cazul) se va face progresiv, reducand doza pe parcursul a 3-4 saptamani

Supradozare de cumarinice:

- se va administra vit. K
- în hemoragii majore: transfuzie de sânge, plasmă congelată, si/sau concentrat de factor II, VII, IX, X

HEPARINA

Mecanism de actiune:

- heparina potentează actiunea antitrombinei III inactivând trombina precum si factorii de coagulare IX, X, XI, XII activiti si plasmina

-debutul efectului anticoagulant:

- la administrarea SC în 20-60 min
- la administrarea IV imediat

-timp de înjumătățire 90min

Formă de prezentare: f 5000 UI/1 ml (38,5 mg)

Indicatii:

1. Tratamentul de urgenta al afectiunilor trombembolice
2. Coagulopatie sistemică
3. Chirurgia cardiacă si a vaselor mari
4. Interventii chirurgicale pelviene

Efect secundare:

1. Hemoragii
2. Osteoporoză
3. Trombocitopenie: apare în ziua 6-12 de tratament, revine la valori normale după 4 zile de la întreruperea tratamentului, apare mai rar la LMWH
4. Alopecie
5. Necroză cutanată, urticarie
6. Febră
7. Cefalee
8. Alterarea probelor hepatice
9. Greață, vărsături

Interactiuni medicamentoase:

Potentează actiunea heparinei:

- agenti trombolitici
- antiagreganti

Scad actiunea heparinei:

- digoxin
- tetracilină
- nicotina
- antihistaminice
- nitroglicerina IV

Heparina scade actiunea dopaminei

Modul de administrare:

- SC
- **IV - Administrare intermitentă:** 25-100 U/kg/4 h
- **PEV continuu**

Nou născuti si copii < 1 an:

- PEV continuu: doza de atac 75 U/kg în 10 min. (in bolus) urmat de doza de intretinere 28 U/kg/h
- aPTT se va menține la 60-85 sec

Contraindicatii:

1. Hemoragii
2. HTA
3. Hipotensiune arteriala severa
4. AVC(cu exceptia: AVC + FiA, AVC + tromb atrial evidentiat ecocardiografic, AVC +AS di latat >55mm,AVC +hipertrofie ventriculara stg.semnnificativa)
5. Soc
6. Endocardita subacuta
7. Traumatisme majore

Precautii:

- 1.Injectii IM
- 2.Ulcer gastroduodenal
- 3.Injectii intravenoase intermitente
- 4.Permeabilitate capilara crescuta
- 5.Interventie chirurgicala recenta
- 6.Afectiuni hepatice, renale, biliare

Copii > 1 an:

- IV intermitent: doza de atac 50-100 U/kg , urmat de 50-100 U/kg/4h
- PEV continuu: doza de atac 75 U/kg în 10 min.(in bolus) urmat de doza de întretinere 20 U/kg/h
- aPTT se va mentine la 60-85 sec

Adulți:

- profilaxie: 5000 U la 8-12 ore SC
- IV intermitent: inițial 10000 U (in bolus), apoi 50-70 U/kg la 4-6 ore

PEV continuu: doza de atac 80 U/kg, doza de întretinere 18 U/kg/h în funcție de aPTT (aprox. 10-30 U/kg/h)

Protocol de urmărire a tratamentului cu heparină (administrare sistemică)

- monitorizarea tratamentului se face în funcție de aPTT (activated partial thromboplastin time)
- valoarea normală aPTT= 16-25 sec
- aPTT final = (1,5-2) * aPTT initial
- aPTT se măsoară:
 - la 4 h după doza de atac
 - la 4h după orice schimbare de doză/ritm
- **aPTT se menține la valori 60-85 sec**

aPTT	Modificarea dozei	Interval de determinare aPTT
< 50	50 U/kg bolus si cresterea ritmului PEV cu 10%	La 4 h după schimbarea ritmului PEV
50-59	Cresterea ritmului PEV cu 10%	La 4 h după schimbarea ritmului PEV
60-85	Ritm nemodificat	Ziua următoare
86-95	Reducerea ritmului cu 10%	La 4 h după schimbarea ritmului PEV
96-120	Se opreste PEV pt. 30 min apoi se scade ritmul cu 10%	La 4 h după schimbarea ritmului PEV
> 120	Se opreste PEV pt. 60 min apoi se scade ritmul cu 15%	La 4 h după schimbarea ritmului PEV

Mentinerea permeabilității unui cateter:

- Copii < 10 kg: 10 U/ml sol. Heparină
- Copii mari, adulti 100 U /ml
- Doze suplimentare sunt necesare după administrare de sânge, medicamente pe cateter sau se recoltează sânge prin cateter
- Linii arteriale: 1U/ml (0,5-2 U/ml)
- Profilaxie pt. cateterism arterial 100-150 U/kg în bolus

Pe durata ultimelor 3-5 zile de tratament cu heparina (daca se preconizeaza anticoagulare de lunga durata), se va asocia anticoagulant cumarinic(a carui eficienta se va controla conform datelor prezentate la capitolul anticoagulantelor cumarinice.

ATENTIE-Heparina in doze mari poate determina cresterea timpului Quick.)

Supradozare:

- se va administra **PROTAMINĂ** : f 10 mg/ml (5 ml, 10 ml, 25 ml)
- 1 mg de protamină neutralizează 100 U de heparină
- doza de Protamină necesară depinde si de intervalul de la ultima administrare de heparină:

Intervalul de la ultima administrare	Doza de Protamină (mg) necesară neutralizării 100 U de heparină
Imediat	1-1,5
30-60 min	0,5-0,75
>2 ore	0,25-0,375

- Mod de administrare: se reconstituie cu 5 ml apă distilată. Din sol. obținută se administrează lent în 10 min, max 50 mg pe 10 min
- Dacă heparina este administrată SC: 1-1,5 mg protamină/100 U heparină: o parte din doză (25-50 mg) se va administra lent IV, apoi doza rămasă în PEV continuă în 8-16 ore
- Administrarea prea rapidă a Protaminei poate duce la hipotensiune, bradicardie, reacție anafilactică

Durata tratamentului cu heparină

- Tromboza venoasa profunda (TPV): min 5 zile
- Embolia pulmonara (EP): 7-10 zile
- Cumarinicele se pot asocia heparinei din 1. zi de tratament cu exceptia TVP extinse si EP
- Heparina si cumarinicele se voradministra in paralel 3-5 zile

LMWH (LOW MOLECULAR WEIGH HEPARIN)**Avantaje față de heparină:**

- Biodisponibilitate mai bună la administrare SC
- Mod de administrare mai comod
- Timp de înjumătățire mai lung (interval de administrare mai lung)
- Monitorizare mai ușoară
- Risc redus de trombocitopenie si osteoporoză
- Posibilitate de utilizare ambulatorie

ENOXAPARIN (CLEXANE)

- Heparină cu greutate moleculară mică
- Formă de prezentare: seringi preumplute 20 mg/0,2 ml; 40 mg/0,4 ml; 60 mg/0,6 ml; 80 mg/0,8 ml; 100 mg/1 ml

Indicații:

- profilaxia trombozei venoase profunde si al trombembolismului pulmonar
- prevenirea complicatiilor ischemice ale anginei instabile sau non Q IM

Contraindicații: vezi heparină**Contraindicatii relative:**

- asocierea cu Ticlopidină, salicilati, AINS

Precautii:

- nu se administrează IM
- la pacienti cu insuficiență hepatică, antecedente de ulcer, vasculopatii chorio-retiniene, hipertensiune arterială necontrolată medicamentos
- la administrarea concomitentă cu anticoagulante orale, corticosteroizi
- în caz de rahianestezie sau anestezie peridurală
- la pacienti cu functie renală alterată (Clearance creatinină <30 ml/min)

Efecte adverse: edeme, febră, greață, hemoragii, trombocitopenie, creșterea GOT, GPT. Local: iritație, durere, hematom, echimoză, eritem

Interacțiuni medicamentoase:

- cresc riscul hemoragiei: anticoagulante, antiplachetare

Mod de administrare:

- calea de administrare: SC
- nu se administrează IV sau IM

Tratamentul TVP sau al embolismului pulmonar la copii > 2 luni: enoxaparin se administrează 5-6 zile apoi se asociază Warfarina 4-5 zile până la obținerea unui INR sau TP optim, urmat de terapie anticoagulantă orală pe durată de 3 luni

- **Sugari < 2 luni**
 - profilaxie: initial 0,75 mg/kg/12 ore
 - tratament: initial 1,5 mg/kg/12 ore
- **Sugari > 2 luni și copii < 18 ani**
 - profilaxie: initial 0,5 mg/kg/12 ore
 - tratament: initial 1 mg/kg/12 ore

Monitorizarea tratamentului cu enoxaparin:

- în funcție de nivelul anti-factor Xa

Nivel anti-factor Xa	Titarea dozei	Intervalul de repetare al nivelului anti-factor Xa
<0.35 U/ml	Creșterea dozei cu 25%	La 4 ore după următoarea doză
0.35-0.49 U/ml	Creșterea dozei cu 10%	La 4 ore după următoarea doză
0.5-1 U/ml	Se menține doza nemodificată	Următoarea zi, apoi la o săptăm. (la 4 ore după doză)
1.1-1.5 U/ml	Se scade doza cu 20%	Înainte următoarei doze
1.6-2 U/ml	Se întrerupe administrarea pt. 3 ore apoi se scade doza cu 30%	Înainte următoarei doze, apoi la 4 ore după următoarea doză
>2 U/ml	Se întrerupe administrarea până când nivelul anti-factor Xa devine 0.5U/ml apoi se reîncepe cu doza scăzută cu 40%	Înainte următoarei doze și la fiecare 12 ore până nivelul anti-factor Xa < 0.5 U/ml

-
- nivelul țintă de anti-factor Xa 0,5-1 u/ml la 4-6 ore după administrarea SC
- tratamentul cu Enoxaparin se întrerupe dacă $Tr < 100000/mm^3$

Supradozare:

- se va administra sulfat de protamină 1 mg neutralizează 1 mg (100 U) de enoxaparin
- prima doză de protamină trebuie să fie egală cu doza de enoxaparină
- a doua doză de 0,5 mg protamină la 1 mg de enoxaparină se va administra dacă apTT rămâne prelungit și la 2-4 ore după administrarea primei doze