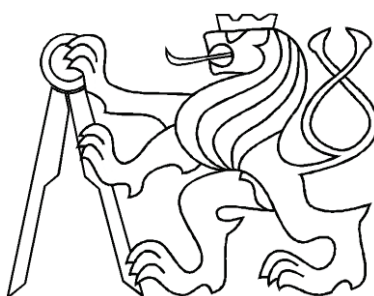


ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ

KATEDRA KYBERNETIKY



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Optimalizace dávkování Warfarinu na kardiologickém
oddělení**

Student: Bc. Michal Jedlička

Vedoucí: MUDr. Ing. David Macků

Praha 2012

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Michal Jedlička

Studijní program: Elektrotechnika a informatika (magisterský), strukturovaný

Obor: Biomedicínské inženýrství

Název tématu: Optimalizace dávkování Warfarinu na kardiochirurgickém oddělení

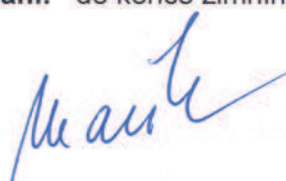
Pokyny pro vypracování:

- Seznamte se s následujícími tématy z lékařského pohledu:
 - o Koagulace, fyziologie, koagulační kaskáda.
 - o Antikoagulační léčba, indikace, místa působení.
 - o Warfarin, základní farmakologické informace, interakce s léky, nežádoucí účinky.
 - o Měření účinnosti antikoagulační léčby (INR, QUICK).
 - o Dostupné algoritmy při určování chronické dávky Warfarinu, zkušenosti lékařů.
- Na základě získaných informací navrhnete protokol pro sběr biomedicínských dat, potřebných pro tvorbu vhodnějšího algoritmu dávkování Warfarinu.
- Realizujte sběr biomedicínských dat, vytvořte databázi 100 warfarinovaných pacientů z oddělení kardiochirurgie VFN.
Zohledněte základní nutné informace, jako jsou hodnoty INR a Warfarinu v pooperačním období u pacientů s přesně definovanou diagnózou, dále údaje o věku, pohlaví, výšce, hmotnosti aj.
- Získaná data analyzujte, využijte vhodné statistické metody.
- Navrhnete a na reálných datech otestujete praktické postupy a algoritmy pro rychlejší a přesnější určení chronické dávky Warfarinu.

Seznam odborné literatury: Dodá vedoucí práce.

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Ing. David Macků

Platnost zadání: do konce zimního semestru 2012/2013


prof. Ing. Vladimír Mařík, DrSc.
vedoucí katedry




prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
děkan

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 11.5.2012



Podpis autora práce

Poděkování

Chtěl bych na tomto místě poděkovat všem, kteří mi pomohli a zodpověděli mé dotazy k tématu této diplomové práce. Děkuji MUDr. Ing. Davidu Macků za trpělivost a čas, který věnoval mé osobě a práci. Poděkování rovněž patří všem z II. chirurgické kliniky kardiovaskulární chirurgie, kteří mi umožnili sběr dat na oddělení a po celou dobu mé práce mi byli nápomocni.

Abstrakt

Diplomová práce *Optimalizace dávkování Warfarinu na kardiochirurgickém oddělení* se zabývá studiem antikoagulační léčby a problematikou dávkování léku Warfarin. Součástí této práce je realizován sběr biomedicínských dat v podobě databáze 100 warfarinizovaných pacientů z kardiochirurgie VFN a jejich následná analýza.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, Warfarin, INR, sběr biomedicínských dat

Abstract

The thesis *Warfarin Dose Optimization in Cardiac Unit* deals with the problems of anticoagulant treatment and dose of the drug Warfarin. The work also includes creating a database of biomedical data from 100 VFN (General Teaching Hospital) cardiac surgery patients taking Warfarin and its subsequent analysis.

Klíčová slova: anticoagulation therapy, Warfarin, INR, collection of biomedical data

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	4
ÚVOD.....	5
1 KREV	6
1.1 Hemostáza.....	6
1.2 Reakce cév	7
1.3 Činnost krevních destiček.....	7
1.4 Fibrinolýza.....	8
1.5 Význam endotelu v hemostáze.....	9
1.6 Rovnováha hemostázy	10
2 KOAGULAČNÍ SYSTÉMY	12
2.1 Vnitřní systém.....	12
2.2 Vnější systém	13
2.3 Společný systém	13
3 ŘÍZENÍ KOAGULACE.....	15
3.1 Přehled koagulačních faktorů podle [1]	15
3.2 Inhibiční systém.....	17
3.3 Umělé ovlivnění srážení krve.....	17
3.4 Trombin	18
4 VYŠETŘOVACÍ METODY	19
4.1 Anamnéza	19
4.2 Laboratorní vyšetření.....	19
4.3 APTT	20
4.4 Quick test.....	20

4.5	INR	20
4.5.1	Testování INR doma u pacientů.....	21
5	LÉKY POUŽÍVANÉ PŘI PORUCHÁCH KREVNÍ SRÁŽLIVOSTI A ONEMOCNĚNÍ KRVE	23
5.1	Protideštičkové léky	23
5.2	Léky působící proti koagulačním faktorům.....	23
5.2.1	Nefrakcionovaný heparin	23
5.2.2	Nízkomolekulární hepariny (LMWH).....	24
5.2.3	Warfarin	24
5.2.3.1	Dávkování.....	26
5.2.4	Pradaxa.....	28
5.2.5	Xarelto.....	28
6	KARDIOLOGIE	30
6.1	Poruchy srdečního rytmu	30
6.1.1	Fibrilace síní.....	30
6.1.1.1	Antikoagulační léčba fibrilace síní	31
6.1.2	Flutter síní	31
6.2	Flebotromboza, tromboembolická nemoc	32
6.2.1	Alterace krevního roztoku	32
6.2.2	Změna koagulačních vlastností krve	32
6.2.3	Poškození cévní stěny	33
6.3	Chlopenní náhrady	33
7	ANALÝZA DAT	35
7.1	Protokol	35
7.2	Dávkování pacientů	36
7.2.1	Dávkování pacientů během prvních dní	36
7.3	Rozdělení pacientů.....	38
7.3.1	Skupina 1 (5-5-5)	39
7.3.2	Skupina 2 (5-7,5-5)	40
7.3.3	Skupina 3 (5-7,5 -7,5).....	41
7.3.4	Srovnání skupin vzhledem k průměrné denní dávce	42
7.3.5	Průměrná dávka a INR (všichni pacienti).....	42
7.4	Testování rozdílnosti skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR	44
7.5	Testování rozdílnosti skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu.....	46
7.6	Testování závislosti výstupní dávky Warfarinu na ostatních parametrech	49
7.6.1	Závislost výstupní dávky Warfarinu na BSA	50

7.6.2	Závislost výstupní dávky Warfarinu na BMI	50
7.6.3	Závislost výstupní dávky Warfarinu na hmotnosti	50
7.6.4	Závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví	50
7.6.5	Závislost výstupního INR na výstupní dávce Warfarinu	52
7.7	Optimalizace dávkování	52
7.7.1	Algoritmy	52
7.8	Aplikace	53
8	ZÁVĚR	55
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	57
	SEZNAM OBRÁZKŮ	59
	SEZNAM TABULEK.....	61
	SEZNAM ROVNIC	63

Seznam použitých zkratek a symbolů

F I	faktor I (fibrinogen)
F II	faktor II (protrombin)
F III	faktor III (tkáňový tromboplastin)
F IV	faktor IV (vápenaté ionty Ca^{2+})
F V	faktor V (proakcelerin)
F VI	faktor VI
F VII	faktor VII (prokonvertin)
F VIII	faktor VIII (antihemofilický faktor)
F IX	faktor IX (Christmasův faktor)
F X	faktor X (Stuartův-Prowerův faktor)
F XI	faktor XI (Plasma Thromboplastin Antecedent)
F XII	faktor XII (Hagemanův faktor)
F XIII	fibrin stabilizující faktor
F XIV	faktor XIV (protein C)
Ca^{2+}	vápenaté kationty
PT	protrombinový čas
INR	mezinárodní normalizovaný poměr
Quick test	tromboplastinový čas
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
INR	mezinárodní normalizovaný poměr
LMWH	nízkomolekulární heparin
BMI	index tělesné hmotnosti
BSA	povrch těla
PGI_2	prostacyklin
HMW kikinogen	vysokomolekulární kikinogen
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu
u-PA	urokinázový aktivátor plazminogenu

Úvod

Obor biomedicínské inženýrství je prolnutí techniky a medicíny. Dokonalejší a modernější technické přístroje pomáhají každý den lékařům při jejich práci a při rozhodování.

Diplomovou práci *Optimalizace dávkování Warfarinu na kardiochirurgickém oddělení* je možné zařadit do podprogramu systémy na podporu rozhodování. Jedná se o pilotní studii, od které se budou do budoucna rozvíjet ostatní práce, které vyústí v jednotný systém. Cílem práce je ucelení informací, které se týkají problematiky Warfarinu, navržení vhodného protokolu pro sběr biomedicínských dat, vytvoření databáze 100 pacientů, která bude v budoucnu sloužit k testování aplikací celého systému a navržení algoritmu, pro přesnější určování chronické dávky Warfarinu.

Warfarin je v současné době nejpoužívanější antikoagulační lék, což je dáno jeho historií, tak i ekonomickou dostupností. Vytvořená databáze obsahuje warfarinizované pacienty, kteří jsou po operaci aortální nebo mitrální chlopně s mechanickou či biologickou náhradou, u kterých se používá Warfarin pro minimalizaci rizika srážení krve. Dávkování tohoto léku závisí zcela na zkušenosti lékaře, který dávku určuje. Existují testy, které ukazují míru „naředění“ krve, ale i na základě takovéto informace je předepsaná dávka od každého lékaře ve většině případů rozdílná.

Zde vzniká prostor pro určitá pochybení v podobě předávkování pacienta a tím jeho ohrožení. V současné době neexistuje jednotný a univerzální návod, jak postupovat při určování prvotních dávek. Většina oddělení, pracujících s Warfarinem, se řídí neoficiálními interními pokyny pro dávkování, která jsou založena právě na empirických zkušenostech jednotlivých lékařů.

1 Krev

Hlavní součástí vnitřního prostředí organismu je krev. Tato životně důležitá tekutina, která jako pohyblivé médium spojuje všechny orgány a tkáně v těle, má rozhodující homeostatický význam. Krev je suspenze buněčných elementů – červených a bílých krvinek a destiček – v krevní plazmě. Podle [1] činí objem krve 7 až 10 % celkové tělesné hmotnosti, resp. $2,4 - 2,81 \text{ l/m}^2$ tělesného povrchu. U dospělého člověka tomu odpovídá 4,5 – 6 litrů krve.

U lidí, kteří se dlouhodobě pravidelně fyzicky namáhají, dochází k mírnému zvětšení objemu krve, stejně tak jako u lidí, kteří dlouhodobě žijí ve vyšších nadmořských výškách. Krev se pravidelně obnovuje, stejně tak i její komponenty, ovšem nestejnou rychlostí.

Méně než 50 % celkového objemu krve zaujímají červené krvinky. Tato hodnota je označována jako hematokrit. Ten podle [1] činí u zdravého dospělého muže $44 \pm 5 \%$ a u ženy, která má méně erytrocytů, $39 \pm 4 \%$. Novorozenec má hematokrit vyšší asi o 10 %, za fyziologických podmínek stoupá hematokrit při delším pobytu ve velké nadmořské výšce.

1.1 Hemostáza

Zástava krvácení (hemostáza), je životně důležitý děj, který chrání organismus před přílišnou ztrátou krve či dokonce vykrvácením při poranění. Správná funkce spočívá v realizaci a vzájemné souhře těchto dějů podle [1]:

- reakce cév v místě poranění (vazokonstrikce).
- činnost krevních destiček (jejich nahromadění v místě poranění a změny, které vedou k vytvoření hemostatické zátky).
- srážení krve (interakce plazmatických faktorů končící vytvořením fibrinu a definitivního trombu).
- odstranění trombu fibrinolýzou a aktivitou fibroblastů

Míra, s jakou se uplatňují jednotlivé složky, závisí na druhu, místě a rozsahu poranění. Je-li zasažena velká tepna, kde je krev pod značným tlakem, tak přirozené mechanismy nestačí a bez odborné pomoci by nastalo fatální krvácení. U středních a malých cév vedou hemostatické děje k zástavě krvácení a jsou prvním stupněm v procesu, který končí zahojením poraněné tkáně. V případě poranění stěny kapilár a malých venul, jsou trhliny ucpávány především destičkami.

1.2 Reakce cév

Dojde-li k poranění, nastává v poškozeném místě rychlá vazokonstrikce, na které se podílí řada faktorů. Vazokonstrikce je považována za přímou odpověď cévní stěny na poškození a zároveň díky vazokonstrikčním reflexům dochází k reakci sousedních cév. Mezi vazokonstrikčně působící látky patří např. derivát kyseliny arachidonové tromboxan A₂ (TxA₂). Ten tvoří aktivované destičky a serotonin z denzních granul destiček. Největší měrou se ale na vazokonstrikci podílí myogenní (svalová) reakce cév.

1.3 Činnost krevních destiček

Nejmenší formované elementy krve se nazývají krevní destičky neboli trombocyty. Jsou bezjaderné a bezbarvé a mají tvar hladkých nepravidelně okrouhlých disků.

- průměr 2 – 4 μm
- objem 4 – 8 fl
- počet destiček je 150 – 300 · 10⁹/l krve (stejný u novorozenců, dětí i dospělých a během postnatálního vývoje se nemění)
- 2/3 destiček cirkuluje, 1/3 je ve slezině (destičky ze sleziny se volně směňují s cirkulujícími)
- doba života destiček v oběhu je 9 – 12 dní

Kolísání počtu destiček je malé a jejich tvorba je v rovnováze se zánikem. Fyziologické výkyvy nastávají při namáhavé tělesné práci, podání adrenalinu (zde se velmi rychle vyplaví destičky ze sleziny) a u žen v průběhu menstruačního cyklu.

Při poranění nebo poškození cévní stěny spočívá činnost krevních destiček v adhezi, změně tvaru, agregaci a uvolňovací reakci (sekreci obsahu granul). Touto činností vzniká destičkový (bílý) trombus, neboli provizorní hemostatická zátka, která ucpává drobné trhliny především v mikrocirkulaci, tj. v kapilárách a malých venulách.

Dojde-li k porušení cévní stěny, subendotelové pojivo se obnaží a destičky k němu přilnou a adherují. Tuto adhezi zprostředkovávají dva specifické makromolekulární proteiny:

- kolagen
- von Willebrandův faktor

Adhezi dojde k aktivaci destiček, které následně začnou měnit tvar. Činností kontraktilních bílkovin a cytoskeletu se stávají kulovitými a vysílají dlouhé a tenké výběžky – filopodie. Trombin je jedním z aktivátorů destiček, kterého se vytvořilo malé množství vlivem srážení krve v místě poranění. K účinku trombinu se přidávají další stimulační látky, což vede k následnému shlukování a vzájemnému zachycování krevních destiček, tzv. agregaci. Mediátorem agregace je fibrinogen, pro nějž exponují aktivované destičky na svém povrchu receptory. Z destičkové membrány se následně uvolňuje kyselina arachidonová a je metabolizována na endoperoxidy a tromboxan A₂ (TxA₂). Tyto látky mají agregační účinky a podporují růst již značného shluku destiček.

Adheze, změna tvaru a primární agregace jsou reverzibilní. Destičky se ještě mohou uvolnit a odplynout krví. Sekundární agregace je ireverzibilní a je spojena s tzv. uvolňovací reakcí, při níž destičky secernují obsah svých granul. Kromě jiných látek se secernuje i nejnámější agregačně působící substance – adenosindifosfát (ADP) a agregaci usnadňující trombospondin.

Reverzibilní destičkové odpovědi mají vztah k průběžné fyziologické úloze destiček: uzavírání stále se tvořících skulin v cévním endotelu primárními agregáty a zacelování malých defektů v subendotelu. Ireverzibilní agregace je pak základem hemostatické funkce destiček. Provizorní zátka vzniklá splynutím velkého množství tvarově změněných destiček a „zakotvená“ v místě trhliny cévní stěny potřebuje ke své konsolidaci a stabilizaci ještě fibrinová vlákna, která se v ní zachycují, a trombus se tak stane hustším, mechanicky odolným a nepropustným. [1]

1.4 Fibrinolýza

Fibrinolytický systém má podle [1] čtyři složky:

- neúčinný plazminogen
- účinný plazmin
- aktivátory plazminogenu
- inhibitory

Normální plazma obsahuje prekurzorový globulin, proenzym plazminogen. „*Proteolytickým štěpením je plazminogen konvertován na účinný plazmin, což je širokospektrální proteáza, která rozpouští fibrin na fibrinové degradační produkty.*“ [1] K aktivaci plazminogenu dochází působením dvou hlavních aktivátorů: tkáňového aktivátoru

(tPA) a aktivátoru izolovaného z moči (u-PA). Uvolnění těchto aktivátorů je stimulováno trombinem a pocházejí především z buněk vaskulárního endotelu.

Fibrinolytický systém nezahrnuje pouze aktivátory, ale i inhibitory, a to jak inhibitory aktivátorů plazminogenu, tak inhibitory plazminu. Rozeznáváme dva specifické a rychle účinkující inhibitory aktivátorů plazminogenu. První typ inhibitoru je obsažen v α -granulech destiček a ochraňuje primární hemostatickou zátku proti předčasnému rozpouštění. Do druhé skupiny patří inhibitory již vytvořeného plazminu (α_2 -antiplazmin a α_2 -makroglobulin). Oba inaktivují plazmin, který je odplavován od místa své aktivity. [1]

1.5 Význam endotelu v hemostáze

V celém hemostatickém systému mají významnou úlohu nejen krevní destičky a látkové faktory, ale i cévní endotel. Ten vystýlá celý kardiovaskulární systém a je strategicky situován jako jediná vrstva buněk, která tvoří přímé rozhraní mezi krví a cévní stěnou. Podle [1] se rozprostírá na ploše asi 400m², váží jako masa jater (okolo 1000 g) a obsahuje 1-6 · 10³ buněk.

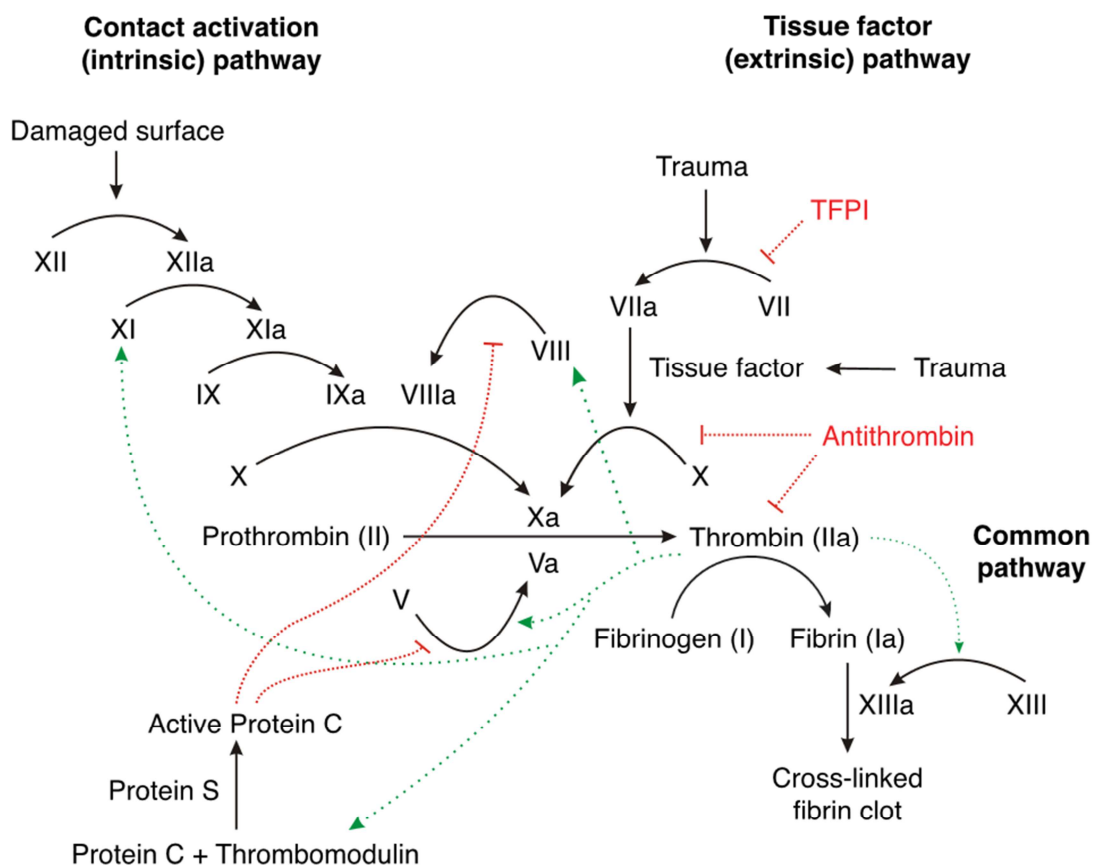
Protékající krev trvale působí na endotelové buňky především tangenciálním třením, tlaky a napínáním cévní stěny. Endotel představuje multifunkční orgán, který kontroluje významné procesy zahrnující regulaci cévního tonu, cévní permeability, adhezi leukocytů atd. Zároveň musí reagovat na četné mechanické a chemické podněty, např. prostřednictvím uvolnění řady biologicky aktivních látek a signálních molekul. [1]

Nejdůležitějším faktorem uvolňovaným z endotelových buněk je vazodilatátor oxid dusnatý (NO, též EDRF). Hlavní úloha spočívá v udržení kontinuální vazodilatace, v regulaci krevního tlaku a perfuze tkání, zabránění interakci leukocytů a destiček s endotelem a působí proti proliferaci buněk cévní stěny. Vazodilatační látkou endotelu je prostacyklin PGI₂. Z prokoagulačních látek uvolňuje endotel von Willebrandův faktor a inhibitor aktivátoru plazminogenu. [1]

Ve zdravých cévách plní endotel funkci antikoagulační, vazodilatační a antiproliferativní. Při poruše funkce endotelu hovoříme o tzv. endotelové dysfunkci a často bývá tato porucha první známkou řady vaskulárních onemocnění.

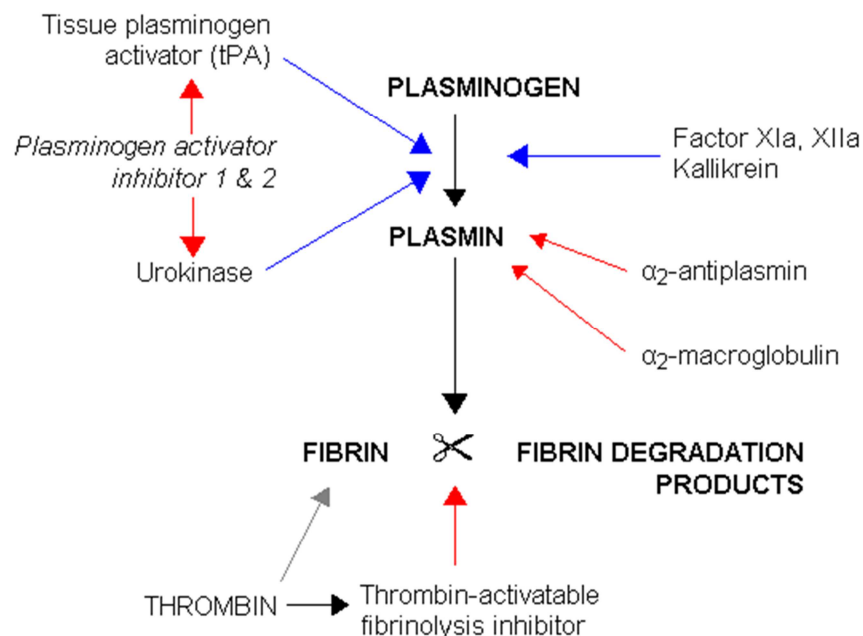
1.6 Rovnováha hemostázy

Aby byla rovnováha hemostázy zajištěna, je nutnost omezit koagulační proces pouze na místo, kde je ho třeba. V opačném případě by byl organismus trvale vážně ohrožen rozšířením koagulačního procesu. Tato podmínka je zajištěna díky systému přirozených inhibitorů koagulace, který je s koagulačním procesem v rovnováze. Do tohoto systému patří krevní antiproteázy, které inhibují trombin i ostatní koagulační faktory s proteázovým účinkem. Podle [2] asi 2/3 celkové inhibiční aktivity připadá na antitrombin, jehož inhibiční aktivita je mohutně potencována heparinem. V menší míře se uplatňují α_2 -makroglobulin, α_1 -antitrypsin, inhibitor C1 složky komplementu a další. Naopak inhibiční účinek proteinu C tkví v proteolytickém štěpení faktorů Va a VIIIa. Protein C nabývá účinnosti aktivací trombinem. Kofaktorem jeho působení je protein S. Syntéza proteinů C a S v játrech, podobně jako syntéza koagulačních faktorů, je závislá na vitamínu K. Komplex tkáňového faktoru a faktoru VIIa je inhibován tzv. inhibitorem zevního systému (tkáňové cesty) koagulace (obrázek č. 1). [2]



Obrázek 1, systém inhibitorů plazmatické koagulace

Fibrinolytický systém se také podílí na udržení hemostatické rovnováhy (obrázek č. 2). Tento systém odpovídá za včasné rozpuštění fibrinu a popř. rekanalizaci krevního koagula, které by jinak ohrožovalo organismus ischemií. „*Nositelem fibrinolytické aktivity je proteolytický enzym plazmin, který je přítomen v plazmě v podobě plazminogenu.*“ [2] Působením aktivátorů dochází k přeměně plazminogenu v plazmin. Fyziologicky nejvýznamnější je tkáňový aktivátor cévního původu (t-PA). Aktivátor urokinázového typu (u-PA) se tvoří v ledvinách a vylučuje se do moči jako urokináza. Plazmin štěpí fibrin a jeho působením vznikají degradační produkty fibrinu o různé molekulární hmotnosti. Plazminogen a t-PA vykazují afinitu k fibrinu. Ve vazbě s fibrinem se potencuje jejich interakce a navíc jsou chráněny před účinkem jejich inhibitorů. Podobně působí akceleraci interakce plazminogenu a t-PA a ochranu před inhibitory anexin II přítomný na povrchu endotelových buněk. Účinek u-PA je potencován vazbou na endoteliální receptor pro u-PA (u-PAR). Plazmin odbourává vedle fibrinu též fibrinogen a některé koagulační faktory Va a VIIIa. Tyto skutečnosti se mohou výrazně uplatňovat za určitých patologických okolností. Také fibrinolytický systém je za fyziologických poměrů v rovnováze s plazmatickými inhibitory. K nim patří inhibitory tkáňového aktivátoru plazminogenu (PAI-1, PAI-2). Cestou inhibice t-PA a u-PA působí také tzv. inhibitor fibrinolýzy aktivovatelný trombinem (TAFI). Plazmin je pak inhibován krevními antiproteázami, z nichž je nejdůležitější α_2 -globulin, α_2 -antiplazmin. [2]



Obrázek 2, schéma fibrinolytického systému

2 Koagulační systémy

Koagulační systémy dělíme na vnitřní a vnější. „*Oba tyto systémy zajišťují koagulaci krve a obsahují množství vzájemně spojených proteázových reakcí, které konvertují neaktivní proenzymy na aktivní formy.*“ [4]

2.1 Vnitřní systém

Do vnitřního systému patří faktory XI, XII, VII, IX a X. Faktory XI a XII jsou aktivovány tzv. „kontaktní aktivací“. Faktory VII, IX, X, protrombin a protein C potřebují ke své aktivaci vitamin K a vápníkové ionty.

Sled dějů vnitřního systému spouští kontakt s negativně nabitým povrchem (např. obnažená cévní stěna – kolagen, nebo s fosfolipidy krevních destiček). Podle [1] fáze kontaktu spočívá v komplexní interakci mezi tímto povrchem a čtyřmi proteiny:

- faktorem XII
- prekalikreinem
- faktorem XI
- HMW – kikinogenem

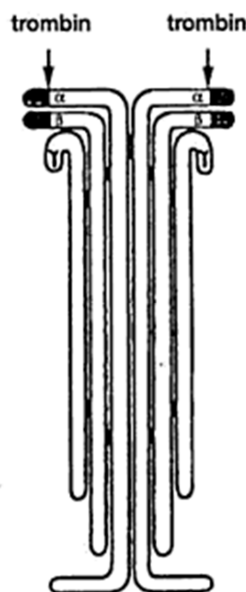
Při styku s negativně nabitým povrchem dochází k aktivaci faktoru XII. Aktivovaný faktor XII následně aktivuje prekalikrein na kalikrein. Kalikrein recipročně aktivuje faktor XII a tím je zajištěno dostatečné množství aktivovaného faktoru XII, potřebného pro aktivaci faktoru XI. Úloha HMW – kikinogenu spočívá v tom, že přináší do tohoto místa prekalikrein a faktor XI. Úkolem faktoru XIa je aktivovat faktor IX. Faktor IX může být aktivován za přítomnosti Ca^{2+} nejen faktorem XIa, ale i aktivačním komplexem zevního systému. Faktor IXa pak aktivuje faktor X v aktivačním komplexu, jehož členy jsou faktory IXa, VIIIa, destičkové fosfolipidy a Ca^{2+} . Tento komplex konvertuje Stuartův-Proverův faktor X na Xa. K celému ději aktivace faktoru X v uvedeném komplexu může dojít nejen na povrchu destiček, ale i na buňkách cévního endotelu. [1]

2.2 Vnější systém

Aktivace faktoru X ve vnitřním systému je velmi pomalá a složitá, protože obsahuje celou řadu interakcí. Ve vnějším systému je tato aktivace rychlá, protože tento systém je tvořen faktorem III, VII a vápenatými ionty. Tkáňový faktor spolu s faktorem VII se váže v komplex, který je potřebný pro aktivaci faktoru VII.

2.3 Společný systém

Vnitřní a vnější systém se sbíhají do jednotného sledu dějů. Ten začíná aktivací faktoru X. Aktivovaný faktor X štěpí peptidické vazby protrombinu, který přeměňuje na trombin. „*Trombin, čili IIa, je účinný proteolytický enzym s velmi úzce vymezenou substrátovou specifitou a je to klíčový enzym celého koagulačního mechanismu.*“ [1] Faktor Xa asociuje s faktorem V, fosfolipidy a Ca^{2+} . V takto vytvořeném komplexu je enzymem aktivovaný faktor X, proteinovým potencujícím kofaktorem je aktivovaný faktor V, který má vysokou afinitu k membránovým fosfolipidům.



Obrázek 3, schéma molekuly fibrinu

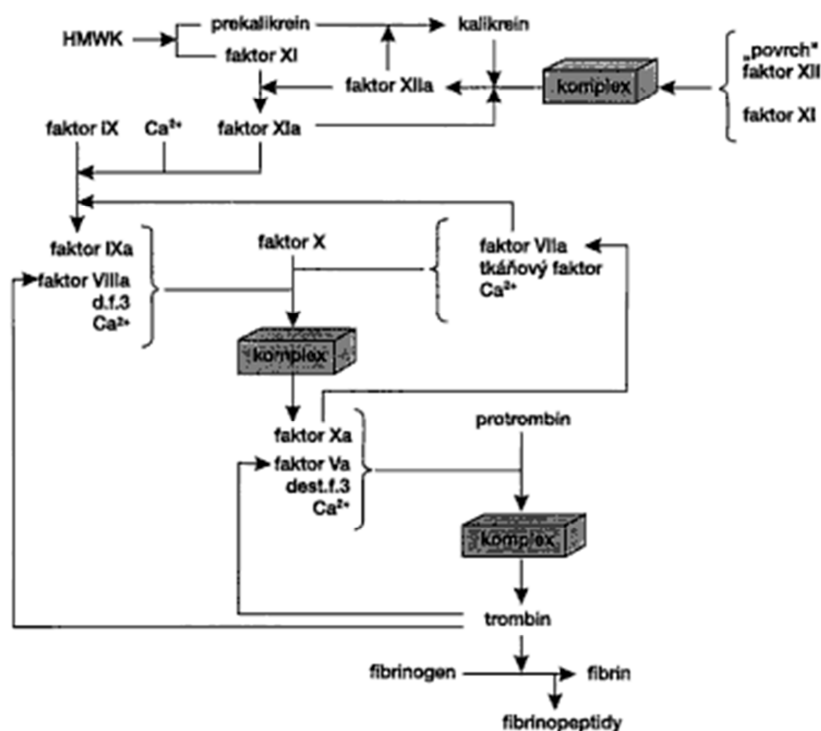
Účelem trombinu není jen přeměna fibrinogenu na fibrin, ale také aktivace faktorů VIII, V a XIII. Zároveň je také jedním z aktivátorů krevních destiček a vazbou na protein na membráně endotelových buněk umožňuje aktivovat hlavní antikoagulační faktor – protein C, který následně inaktivuje faktory Va a VIIIa.

Jednou z posledních fází celého koagulačního procesu je štěpení fibrinogenu na fibrin a jeho stabilizace. „*Stabilizovaný fibrin je pevnější, elastičtější a odolnější vůči působení fibrinolytických činidel.*“ [1] Takto vytvořená síť z fibrinových vláken zpevňuje destičkový trombus a vzniká konečná hemostatická zátka.

3 Řízení koagulace

„Celý koagulační komplex závisí na soustavě chemických signálů, které modulují příslušné odpovědi ve smyslu zachování tekuté krve v intaktních cévách a prevence jejich ztrát při zranění.“ [1] Tento systém pracuje jak se spouštěcími, tak s inhibičními signály a snaží se je udržet v rovnováze. Porucha takového systému vede buď k trombóze, nebo ke krvácení.

„Srážení krve je soubor enzymatických reakcí, jichž se zúčastňuje řada plazmatických proteinů, fosfolipidy a ionty a jejichž výsledkem je přeměna tekuté krve v nerozpustný gel.“ [1]



Obrázek 4, sled dějů při srážení krve

3.1 Přehled koagulačních faktorů podle [1]

- **Faktor I** – fibrinogen – je velký rozpustný protein. Je tvořen třemi páry polypeptidových řetězců α , β , γ , z nichž dva (α a β) mají terminálně vázané fibrinopeptidy A a B.
- **Faktor II** – protrombin – je α_2 – globulin. Při aktivaci je z něj odštěpován lehký N – terminální řetězec.
- **Faktor III** – tkáňový tromboplastin neboli tkáňový faktor je transmembránový apoprotein, který nabude koagulační aktivity spojením membránovým fosfolipidem.

Vyskytuje se na buňkách, s nimiž přijde krev vyroněná z protržené cévy do styku (pericyty, fibroblasty aj.). Uplatňuje se jako kofaktor v zevním systému.

- **Faktor IV** – vápenaté ionty (Ca^{2+}) – tvoří asi 50% plazmatického kalcia. Jsou nezbytné pro většinu interakcí v koagulační kaskádě.
- **Faktor V** – proakcelerin – je kofaktorem v komplexu aktivátoru protrombinu.
- **Faktor VII** – prokonvertin – aktivuje v komplexu zevního systému faktor X.
- **Faktor VIII** – bývá označován jako antihemofilický faktor. Chybění této složky je nejčastější vrozenou poruchou koagulace a označuje se jako hemofilie A. Uplatňuje se jako regulační protein (kofaktor) ve vnitřním systému koagulační kaskády. V plazmě cirkuluje ve vazbě s velkým glykoproteinem nazvaným von Willebrandův faktor. Tento faktor se váže na povrch aktivovaných destiček a účastní se jejich adheze na kolagen.
- **Faktor IX** – Christmasův faktor – je proenzym, který za přítomnosti Ca^{2+} , membránových fosfolipidů a faktoru VIIIa, přeměňuje faktor X na Xa.
- **Faktor X** – Stuartův-Prowerův faktor – je centrem v řetězu reakcí při tvorbě protrombinového aktivátoru.
- **Faktor XI** – Plasma Thromboplastin Antecedent – patří mezi proenzymy kontaktního systému.
- **Faktor XII** – Hagemanův faktor – stojí na začátku vnitřního systému.
- **Faktor XIII** – fibrin stabilizující faktor – podněcuje tvorbu kovalentních vazeb mezi molekulami fibrin-monomeru a tím vytvoření fibrinové sítě.
- **Prekalikrein** – je součástí kontaktního systému, jako enzym podporuje další aktivaci faktoru XII a i faktoru XI.
- **HMWK** – High Molecular Weight Kikinogen – je kofaktorem ve fázi kontaktu na začátku vnitřního systému.
- **Faktor XIV** – takto bývá někdy označován protein C (spolu s proteinem S). Protein C je proenzym antikoagulační serin-proteázy, protein S je jeho kofaktor.

„Všechny koagulační faktory (kromě faktoru III a IV) jsou glykoproteiny a patří mezi plazmatické globuliny. Tvoří se v játrech (von Willebrandův faktor je syntezován endotelovými buňkami a megakaryocyty) a tvorba faktorů II, VII, IX, X a XIV je závislá na vitamínu K.“ [1]

3.2 Inhibiční systém

„*Proud krve sám o sobě omezuje propagaci sraženiny, ředí koagulační faktory a odplavuje je z místa poranění.*“ [1] Cévní endotel produkuje látky s vazodilatačním, antiadhezním a antikoagulačním účinkem. Díky tomu nedochází ke spuštění sledu dějů ani v zevním, ani ve vnitřním systému.

Humorální inhibice je jedna z nejdůležitějších. Zahrnuje řadu zpětných negativních vazeb a specifické inhibitory. Smyslem protisrážlivých dějů je odstranění a inaktivace koagulačních faktorů, především trombinu. Toto spočívá v jeho vazbě na destičky, endotelové a jiné buňky v místě poranění, v jeho inkorporaci do fibrinové sraženiny a v jeho inaktivaci plazmatickými inhibitory proteáz. Vazba trombinu na fibrin a jeho inkorporace do sraženiny je příkladem zpětné vazby, kdy konečný produkt celého procesu srážení – fibrin – má silnou afinitu pro trombin a reverzibilně jej váže. [1]

Jedna z neúčinnějších inhibicí koagulace spočívá v působení plazmatických faktorů antitrombinu III a proteinu C. Antitrombin III je plazmatický glykoprotein, který je syntezován v játrech. „*Je primárním inhibitorem koagulačních proteáz trombinu, faktoru IXa, Xa, XIa a XIIa, s nimiž tvoří ireverzibilní komplexy.*“ [1]

Protein C a S jsou významnými protisrážlivými faktory. Oba proteiny jsou tvořeny v játrech, a jsou závislé na vitaminu K. Protein S spolu s aktivovaným proteinem C, vytváří na destičkách, endotelu nebo jiných buňkách komplex, kde aktivovaný protein C má antikoagulační účinky a inaktivuje faktory Va a VIIIa.

3.3 Umělé ovlivnění srážení krve

Za určitých okolností je potřeba hemokoagulaci omezit, nebo zcela znemožnit. K tomu se podle [1] užívají protisrážlivá činidla:

- Defibrinace – umělé odstranění fibrinu z krve in vitro (mechanicky např. šleháním, též se používají preparáty některých hadích jedů).
- Zamezení kontaktu pomocí nádoby s nesmáčivým povrchem.
- Dekalcifikace – působením šřavelanu draselného (nebo amonného) se vysrážením vápenatých solí vyřadí Ca^{2+} . Podobným dekalciфикаčním činidlem je citrát (sodný, amonný nebo draselný). S plazmatickým kalciumem tvoří nedisociované vápenaté

sloučeniny a vyvolává tak nedostatek Ca^{2+} . Citráty jsou výhodnější než oxaláty, protože nejsou toxické.

- Hirudin – je látka ze slinných žláz pijavic (*Hirudo medicinalis*). Je to protein účinkující jako vysoce specifický inhibitor trombinu.
- Podání heparinu (které je ovšem účinné pouze tehdy, je-li v krvi přítomen antitrombin III).
- Kumarin – a jeho deriváty blokují v játrech fyziologické účinky vitamínu K, syntéza faktorů II, VII, IX a X je defektní, faktory se dostávají do krve, ale jsou neúčinné, protože nemohou vázat Ca^{2+} .

3.4 Trombin

Trombin je nejúčinnější koagulační faktor, který účinkuje na krevní destičky. V oběhu se rychle váže na vysoce afinitní místa cévního endotelu a v jeho buňkách indukuje uvolňování aktivátoru plazminogenu a faktoru aktivujícího destičky, dále vazokonstrikčně působícího hormonu endotelinu a vazodilatačních faktorů prostacyklinu (PGI_2) a tzv. EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor neboli oxid dusnatý NO). Kromě sekrece biologicky aktivních látek patří trombin k mediátorům zánětu a vyvolává proliferaci endotelových buněk a zvyšuje permeabilitu kapilár (tím prostup makromolekul). Dále působí na buňky, které jsou exponovány v místě cévní ruptury, vyvolává proliferaci fibroblastů, osteoblastů a chemotaxi monocytů a může tak přispívat k hojivým procesům. [1]

4 Vyšetřovací metody

4.1 Anamnéza

Pro diagnostikování poruchy hemostázy má velký význam anamnéza. Ta nám v případě krvácivých stavů často může naznačit systém, jehož porucha je jeho příčinou. „*Řada krvácivých stavů je vrozená s charakteristickou dědičností, např. hemofilie, von Willebrandova choroba, vrozené trombocytopenie.*“ [2] Porucha krevních destiček se může projevit např. jako protrahované krvácení. Pro hemofilii je charakteristické spontánní krvácení do měkkých tkání.

Nutné je také pátrat po onemocnění některých orgánů (játra, ledviny), po nádorovém onemocnění. „*Ve farmakologické anamnéze se dotazy zaměřují na užívání antikoagulancií, látek s antitrombocytárním účinkem, především nesteroidních antirevmatik, cytostatik, imunosupresiv a dalších.*“ [2]

4.2 Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření probíhá na několika úrovních. Před každým operačním výkonem jsou prováděny testy APTT, Quick test, vyšetření krevního obrazu - stanovení počtu krevních destiček.

V případě podezření na krvácivý stav – k jeho potvrzení a patogenetickému upřesnění – jsou používány vedle APTT a PT stanovení trombinového času (TT), koncentrace fibrinogenu, stanovení štěpných produktů fibrinogenu (FDP) a euglobulinolínové fibrinolýzy. Parakoagulační testy, ethalolový gelizační test (PST), a stanovení D-dimerů (štěpného produktu fibrinu) svědčí pro intravaskulární koagulaci, lokální i diseminovanou. [2]

Při vyšetření krevních destiček je kontrolována agregační schopnost po přidání různých induktorů a retrakční prokoagulační schopnost.

K vyšetření fibrinolytického systému náleží vyšetření koncentrace plazminogenu, α_2 -antiplazminu, tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) a inhibitorů aktivátoru plazminogenu (PAI-1, PAI-2), plazmin-antiplazminového komplexu (PAP) a inhibitoru fibrinolýzy aktivovatelného trombinem (TAFI). Vyšetření inhibitorů hemostázy zahrnuje globální test inhibice aktivovaného proteinu C, dále pak stanovení antitrombinu (AT), proteinu C a S (PC, PS) a inhibitoru zevního systému koagulace (TFPI). Nedílnou součástí těchto vyšetření je molekulárněgenetické vyšetření genu pro faktor V a protrombin. [2]

4.3 APTT

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastine time) je test, sloužící k vyšetření vnitřní koagulační kaskády. Používá se při úvodním vyšetření krvácivých, či trombotických stavů a k monitoraci antikoagulační terapie nefrakcionovaným heparinem.

Normální hodnota APTT nevylučuje mírné snížení krevní srážlivosti. Pokud nedostatek koagulačního faktoru nedosáhne 30 – 40 %, obvykle nedochází k prodloužení APTT. Zkrácení APTT může způsobit zvýšený koagulační faktor VIII, který se zvyšuje při akutních stavech, zánětech a poranění. Prodloužené APTT znamená, že krevní srážení trvá déle, než je normální. To může znamenat přítomnost specifických, nebo nespecifických inhibitorů (lupus antikoagulans, antikardiolipinových protilátek) či přítomnost vrozeného nebo získaného nedostatku koagulačních faktorů. Prodloužené APTT bývá způsobeno i podáním heparinu.

4.4 Quick test

Quick test, též označován jako PT test (prothrombin time) udává rychlost přeměny protrombinu na trombin, v důsledku působení tkáňového tromboplastinu (koagulační faktor III). Tento test monitoruje zevní systém koagulace a měří se při něm čas, za který se vytvoří první fibrinová vlákna. Při testu se do vzorku krevní plazmy přidává tkáňový tromboplastin a vápenaté ionty, tím se zjišťuje aktivita protrombinového komplexu a funkčnost zevního systému koagulační kaskády. Výsledek Quickova testu se vyjadřuje jako INR a nejčastěji se používá při testování účinnosti antikoagulační léčby antagonisty vitamínu K.

4.5 INR

Mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalization Ratio - INR) byl zaveden kvůli jisté standardizaci. Protrombinový čas změřený u zdravého člověka se totiž mění v závislosti na analytickém systému měření. To je dáno rozdíly mezi šaržemi tkáňového faktoru, které výrobci používají při výrobě tromboplastinové reagentie. Tím byla zavedena hodnota ISI. ISI znamená mezinárodní index citlivosti a každý výrobce ji určuje ke svému tkáňovému faktoru. Tato hodnota udává, jak je určitá šarže tkáňového faktoru srovnatelná s mezinárodně standardizovaným vzorkem a hodnoty se pohybují obvykle v rozmezí 1,0 a 2,0.

Výpočet INR ukazuje rovnice č. 1. Jedná se o poměr protrombinového času pacienta a času normálního vzorku, umocněného na hodnotu ISI podle použitého analytického systému.

$$INR = \left(\frac{PT_{pacient}}{PT_{normální}} \right)^{ISI} \quad (\text{rovnice č. 1})$$

INR vychází z Quickova testu (test zevního systému koagulace) a měří se při něm čas od okamžiku přidání tkáňového faktoru do koagulace krevní plazmy. Hladina faktoru VII ovlivňuje rychlost aktivace zevního systému. Prodloužení protrombinového času může znamenat nedostatek vitamínu K, což může vyvolat Warfarin. Další příčinou může být nedostatečná syntéza faktoru VII (při jaterním onemocnění) nebo jeho zvýšená spotřeba.

Indikace orální antikoagulační léčby	Rozmezí INR
Prevence srdečního infarktu	1,3 – 1,8
Prevence hluboké žilní trombózy	2,0 – 2,5
Prevence embolizace při srdečních arytmiích	2,0 – 2,5
Léčba hluboké žilní trombózy	2,0 – 3,0
Léčba plicní embolie	2,0 – 3,0
Léčba ischemické příhody CNS	2,0 – 3,0
Chlopňové vady	2,0 – 3,0
Mechanické protézy srdečních chlopní	2,5 – 3,5
Opakované hluboké žilní trombózy	3,0 – 4,5
Opakované plicní embolie	3,0 – 4,5
Tepenné uzávěry	3,0 – 4,5

Tabulka 1, požadované cílové rozmezí při použití antikoagulační léčby

Normální hodnotou INR označujeme rozmezí 0,8 – 1,2 u zdravých osob. Hodnota překračující 5 je považována za vysokou, při které hrozí velké riziko krvácení.

4.5.1 Testování INR doma u pacientů

Testování INR se v České republice zatím provádí v nemocničních laboratořích. Pacient, který je warfarizován, dochází pravidelně na kontroly hladiny INR. Následně je mu nastavena dávka na další dny, zpravidla na týden. Vzhledem k tomu, že INR se mění v závislosti na množství přijatého vitamínu K a Warfarin reaguje s ostatními léky, není tento způsob nejvhodnější.

V některých zemích (Velká Británie, Německo) se stále více provádí domácí monitoring INR. K tomuto účelu slouží např. měřicí souprava CoaguChek® XS (obrázek č. 5). Měření se provádí standardním vpichem do prstu a kapka kapilární krve se umístí na testovací proužek, který se vloží do přístroje.

Testovací proužek obsahuje lyofilizované činidlo. Reagující složky tohoto činidla se skládají z tromboplastinového a peptidového substrátu. Aplikací vzorku dojde k reakci tromboplastinu, která vede k vytvoření trombinu. V této chvíli začíná přístroj měřit čas. Enzym trombin štěpí peptidový substrát, přičemž vzniká elektrochemický signál. V závislosti na času, který uplyne od objevení se prvního signálu, je potom tento čas přepočítán pomocí algoritmu na obvyklé koagulační jednotky a výsledek je zobrazen na displeji. [6]

Dalším systémem pro monitorování INR je systém Philips INR@Home, který využívá telemedicíny, kdy se výsledek INR přenese do centrálního zdravotnického serveru, který hlídá vymezenou hodnotu a v případě anomálie kontaktuje lékaře, který zahájí okamžitou intervenci, nebo úpravu léčby.



Obrázek 5, měřící souprava CoaguChek® XS

Výhoda domácího testování spočívá v rychlosti, spolehlivosti a testování v okamžik, kdy to pacient potřebuje. Podle [7], došlo při sérii 14 pokusů v 11 případech ke zlepšení výsledků antikoagulační léčby a udržení cílového INR v požadovaném rozmezí.

V roce 2005 vydala organizace International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation stanovující podmínky pro domácí monitorování antikoagulační léčby. „Bylo dosaženo shody, že domácí monitorování a řízení léčby samotným pacientem jsou efektivní metody pro sledování orální antikoagulační léčby a její výsledky jsou stejně dobré a případně i lepší, než výsledky dosažené na klinikách“. [8]

5 Léky používané při poruchách krevní srážlivosti a onemocnění krve

Látky, používané při poruchách krevní srážlivosti nazýváme antikoagulancia. Ty následně dělíme podle způsobu podání i podle toho, zda působí in vivo, nebo in vitro. „*Heparin a jeho nízkomolekulární analogy tvoří skupinu antikoagulancií, která se podávají parenterálně a jsou účinná jak in vivo, tak in vitro.*“ [4] Antikoagulancia podaná perorálně účinkují pouze in vivo. Mezi perorální antikoagulancia řadíme např. Warfarin.

Mezi další léky patří fibrinolytika, která rozpouští vytvořený tromb. Můžeme se setkat i s kombinací fibrinolytik a antikoagulancií, která brání vzniku trombu. „*Fibrinolytika se dělí na látky neselektivní – působí v celé krvi (streptokináza a urokináza) a látky selektivní – působí ve vzniklém trombu (t-PA, anistrepláza, sarupláza).*“ [4]

5.1 Protidestičkové léky

Mezi tuto skupinu patří léky, které tlumí schopnost krevních destiček vytvářet primární hemostázy. Podávají se při riziku trombotických stavů, či po jejich prodělání. Klasickým příkladem může být protizánětlivý Aspirin s účinnou látkou kyselinou acetylsalicylovou, nebo Anopyrin a Godasal. Při užívání malých dávek denně se dostavuje snížení srážlivosti.

5.2 Léky působící proti koagulačním faktorům

5.2.1 Nefrakcionovaný heparin

„*Heparin je antikoagulační látka, která snižuje adhezivitu destiček k endoteliálním buňkám a zároveň snižuje vyplavování destičkového růstového faktoru.*“ [4] Antikoagulační aktivita heparinu závisí na přítomnosti inaktivátoru antitrombinu III. Ten ireverzibilně inhibuje aktivitu trombinu a heparin tak zrychluje a podporuje interakce antitrombinu III.

Heparin se podává intravenózně (injekce, infuze do žíly) nebo subkutánně (injekcí do podkoží). Účinek nastupuje po i. v. podání bezprostředně, v případě subkutánního podání se dostavuje účinek po dvou hodinách.

V případě předávkování heparinem se podává protaminsulfát, který je jeho antagonistou. Dávkování ovšem musí být prováděno opatrně, abychom předešli vzniku trombotických komplikací.

5.2.2 Nízkomolekulární hepariny (LMWH)

Nízkomolekulární hepariny vykazují méně nežádoucích účinků, mají lepší antikoagulační účinek a obecně jsou považovány za výhodnější než hepariny vysokomolekulární. Mezi tyto látky patří např. nadroparin, enoxaparin nebo dalteparin. „*Mechanismus účinku není identický s heparinem, protože působí zejména proti faktoru Xa.*“ [4]

5.2.3 Warfarin

Název Warfarin je odvozen od Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), kde bylo syntezováno humánní koagulans, které se původně používalo jako deratizační prostředek k hubení potkanů a myší. Do návnady se používal v malých dávkách a jeho účinek závisel na jeho postupné akumulaci v organismu. Jakmile došlo k deficienci srážecích faktorů, hlodavec hynul na následky vnitřního krvácení.



Obrázek 6, Warfarin jako jed na krysy

Dnes se Warfarin používá jako nespolehlivější a ekonomicky nejdostupnější ze všech kumarinových antikoagulancií, to je dáno zejména jeho historií. Warfarin je podáván perorálně, ve formě tabletek. Jeho metabolity, oproti ostatním látkám této skupiny, vykazují významnou antikoagulační aktivitu. Plazmatický poločas Warfarinu je 36 hodin, ale jeho účinek přetrvává 5 až 7 dní.

Význam Warfarinu je obrovský a je použit vždy, pokud si přejeme snížit krevní srážlivost. Mezi tyto stavy patří fibrilace síní, hluboké žilní trombózy, prevence plicní embolie a také se používá u pacientů po transplantaci umělé srdeční chlopně.

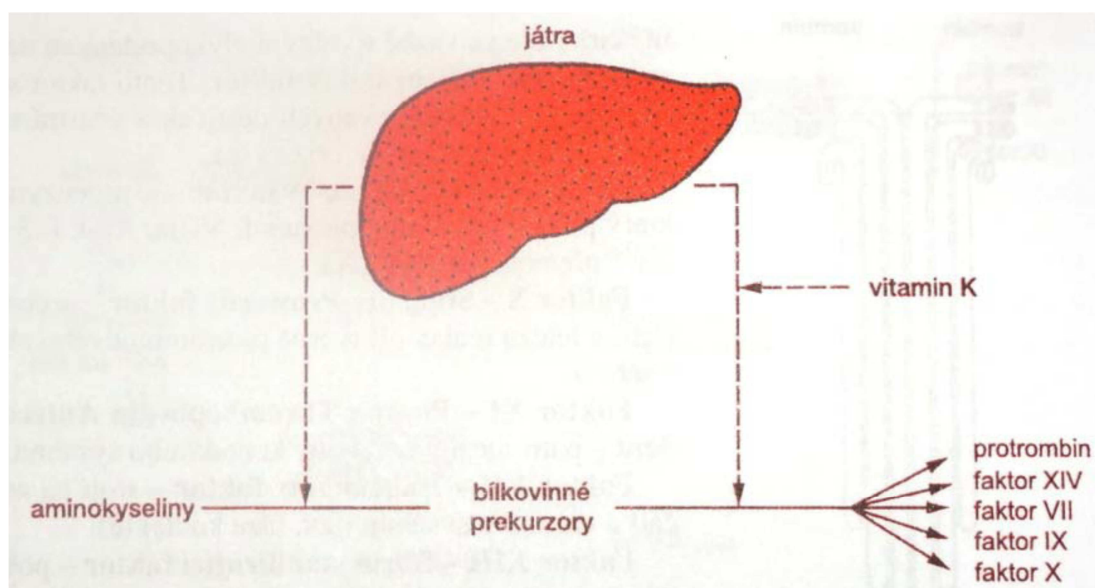
Problémem Warfarinu je pomalý nástup účinku. Účinek lze pozorovat za 3-5 dní od podání první dávky. Během této doby se používá sekundárně heparin. Po nástupu účinku Warfarinu je heparin vysazen. Současně s pomalým nástupem účinku je problémem nutnost vysazení v dostatečném předstihu před operačním výkonem, jinak hrozí riziko vykrvácení. Warfarin je lék silně teratogenní, tzn., že způsobuje vznik vrozených vývojových vad u plodu. Těhotné ženy nesmí Warfarin dostávat v žádném případě, pokud je důvod snížit srážlivost krve, je nutné použít heparin.

Velkou nevýhodou Warfarinu je vysoká pravděpodobnost předávkování. Zejména u starších lidí je toto riziko významné, pokud berou vyšší množství, než jaké předepsal lékař, nebo pokud nedodržují stanovený dietní režim. Prvotní známky předávkování u pacientů užívajících Warfarin jsou velké modřiny při jakémkoliv poranění (stačí i slabý náraz), může se vyskytovat krev v moči, ve stolici a častější krvácení z nosu. Je-li pacient předávkován ve vysoké míře, může dojít k vnitřnímu krvácení, vedoucí ke smrti.

Při antikoagulační léčbě Warfarinem musí pacient dodržovat dietu. Důvodem je působení Warfarinu proti vitamínu K, který je hojně obsažen v zelené listové zelenině, a také působení vitamínu K proti účinku Warfarinu. Warfarin tedy blokuje vitamín K, bez kterého jaterní buňka syntetizovat koagulační faktory II, VII, IX a X.

Pokud pacient, užívající Warfarin, přijme velké množství vitamínu K v potravě, dojde k snížení účinku Warfarinu na srážení krve. Tento stav je nežádoucí a narušuje průběh antikoagulační léčby. Vitamin K je ale zároveň jediné antidotum, které řeší problém při předávkování Warfarinem. Účinek nastupuje za 6-8 hodin a může přetrvávat po řadu dnů a blokovat další léčbu Warfarinem, je-li nutná.

Warfarin rovněž reaguje s řadou běžně užívaných léků, jako jsou např. některá antibiotika, která různě mění jeho účinnost.



Obrázek 7, význam vitamínu K pro tvorbu koagulačních faktorů

5.2.3.1 Dávkování

Dávkování Warfarinu se odvíjí podle toho, jaký způsob warfarinizace je zvolen. V praxi se setkáváme s tzv. „rychlou“ warfarinizací a „pomalou“ warfarinizací. Podle [10] je rozdíl těchto metod shrnut v následující tabulce:

„Rychlá“ warfarinizace	„Pomalá“ warfarinizace
1. den: 0-5-5 (mg)	1. den: 5 mg
2. den: 5-5-0 (mg)	2. den: 5 mg
hodnocení INR	hodnocení INR
3. den: 2,5 – 7,5 mg	3. den: 3,5 mg

Tabulka 2, dávkovací schéma při warfarinizaci

Rychlá warfarinizace pacienta se nedoporučuje, protože zde dochází k rychlejšímu poklesu inhibitorů proteinu C, S a až poté klesají jednotlivé faktory. To může mít za následek větší tendenci k tvorbě krevní sraženiny.

Warfarin se podává jednou za den, během dopoledne, aby bylo možno tuto dávku upravit podle ranního výsledku INR z téhož dne. Lék je podáván ve formě tabletek, které mají různé barvy:

- 1 mg - růžová
- 2 mg - levandulová
- 2,5 mg - zelená
- 3 mg - hnědá
- 4 mg - modrá
- 5 mg - broskvová

- 6 mg - modrozelená
- 7,5 mg - žlutá
- 10 mg – bílá

Barva slouží k lepšímu rozpoznání tabletky pro starší občany, kteří již nedokážou hodnotu vyraženou na tabletách přečíst. V praxi jsme se setkali pouze s hodnotami 3 mg a 5 mg. Následnou kombinací těchto 2 tablet, které se různě půlily, bylo dosaženo požadovaného množství.

Postup dávkování, ověřený během působení na VFN, je časové rozmezí podání léku \pm 2 hodiny každý den. Vyskytlo se pouze pár případů, kdy časové rozmezí bylo větší, avšak tato skutečnost nebyla dána personálem kardiochirurgického oddělení, ale pozdními výsledky z laboratoře.

Jeden z možných postupů při nasazování Warfarinu u pacientů s akutní trombózou, kteří jsou zároveň léčeni heparinem, ukazuje tabulka č. 3.

Den	INR	Dávka [mg]	Další měření INR
1.	-	7,5	3. den
2.	-	5	3. den
3.	<1,2	7,5	5. den
	1,2 – 1,5	7,5	4. den
	1,5 – 2,0	5	4. den
	2,0 – 4,0	2,5	4. den
	>4,0	0	4. den
4.	<1,2	7,5	6. den
	1,2 – 1,5	7,5	5. den
	1,5 – 2,5	5	5. den
	2,5 – 4,0	2,5	5. den
	>4,0	0	5. den
5.	<1,5	10	6. den
	1,5 – 2,0	7,5	6. den
	2,0 – 3,5	5	6. den
	3,5 – 4,5	2,5	6. den
	>4,5	0	6. den

Tabulka 3, zahájení antikoagulační léčby Warfarinem

5.2.4 Pradaxa

Pradaxa patří mezi nové léky používané při ředění krve. Účinnou látkou je tzv. Dabigatran. Tato sloučenina je inhibítozem trombinu, který má nezastupitelnou roli v koagulační kaskádě. Historie tohoto léku začínala zejména v ortopedii, jako prevence vzniku hluboké žilní trombózy, ale v současné době se stále více využívá i v interní medicíně, a to zejména u pacientů s fibrilací síní. Tato porucha rytmu, nejsme-li schopni změnit na normální rytmus, ohrožuje pacienta vznikem krevních sraženin v srdci. Jako prevence vzniku těchto sraženin je nyní používán zejména Warfarin.

Oproti Warfarinu má Pradaxa řadu výhod. Nástup účinku je velmi rychlý a po vysazení rychle odeznívá. V praxi to znamená, že není potřeba před chirurgickým zákrokem lék vysazovat po dobu 4-5 dní předem, jako je tomu např. u Warfarinu. K dalším výhodám patří, nízká pravděpodobnost předávkování Pradaxou, málo interakcí s jinými léky, tabletková forma, při užívání není nutná zvláštní dieta a není nutné pravidelně monitorovat hladinu léku.

Pradaxa má samozřejmě i své nevýhody a to zejména v případě krvácivých komplikací, kdy nemáme sloučeninu, která by dokázala účinek Pradaxy vyrušit. Mezi další, a podstatné nevýhody, patří její cenová dostupnost, která je v současné době okolo 2000Kč měsíčně. Tato situace staví v současné době Pradaxu stále do pozadí oproti jiným koagulačním lékům, např. Warfarinu, který je cenově mnohem dostupnější.

5.2.5 Xarelto

Xarelto, stejně jako Pradaxa, patří mezi „moderní“ a nové léky, které by se v budoucnu mohly stále více využívat v interní medicíně, avšak oproti Pradaxě používá jiný mechanismus. Účinnou látkou je rivaroxaban, což je přímý inhibitor koagulačního faktoru Xa. Svým působením tedy rivaroxaban blokuje koagulační kaskádu, a tím dosahuje efektu omezení krevní srážlivosti.

Xarelto nachází využití v prevenci hluboké žilní trombózy, u pacientů po ortopedických operacích, dále při použití vyšší dávky u pacientů s fibrilací síní a jako prevence ischemické cévní mozkové příhody.

Výhodou je krátký poločas účinku, minimální riziko předávkování, žádná nutnost speciální diety při užívání a žádná nutnost pravidelné monitorace účinnosti léku a podoba tabletkové formy.

Mezi nevýhody patří neexistence účinného protiléku, kdy v případě nežádoucích krvácivých komplikací nemáme účinnou látku, která by účinek rivaroxabanu zvrátila. Nevýhodou je zároveň i vysoká pořizovací cena, která Xarelto, stejně jako Pradaxu, řadí v současné době do pozadí oproti levnější variantě základního léku na ředění krve – Warfarinu.

6 Kardiologie

6.1 Poruchy srdečního rytmu

Poruchy srdečního rytmu se označují souhrnným názvem arytmie. Z klinického hlediska lze definovat dvě základní skupiny: bradyarytmie, při kterých dochází ke zpomalení srdeční frekvence pod hranici 50-60/min, a tachyarytmie, kdy srdeční frekvence přestoupí hranici 100/min. Podkladem arytmii může být porucha tvorby nebo vedení vzruchu, popřípadě kombinace obou poruch. [2]

6.1.1 Fibrilace síní

Fibrilace síní patří mezi nejčastější tachyarytmie. Výskyt této arytmie znamená horší prognózu, zvýšený výskyt embolických mozkových příhod, horší toleranci zátěže a kvalitu života. Při pohledu na EKG obraz (obrázek č. 8) vidíme chybějící P vlnu (červená šipka), která je nahrazena fibrilačními vlnkami různého tvaru, amplitudy a trváním. Modrá šipka označuje P vlnu fyziologického EKG.



Obrázek 8, fibrilace síní

Fibrilace síní se vyskytuje převážně u nemocných s organickým srdečním postižením, zejména tehdy, je-li provázeno vznikem dilatace síní.

Způsobů léčby fibrilace síní je několik. Při terapii akutního záchvatu fibrilace síní lze zkusit medikamentózní kardioverzi. Pokud tato terapie selže, je další možností elektrická kardioverze. Není-li ale možné úspěšně provést kardioverzi, používají se léky, které zpomalují AV převod. Mezi tyto léky patří např. digoxin, nebo amiodaron. Současně by se měla zahájit chronická antikoagulační terapie, která snižuje riziko embolizace, ale jen za předpokladu, nejsou-li kontraindikace.

U fibrilace síní je indikována prevence tromboembolických příhod antikoagulační či antiagregační léčbou. Podle [5] výsledky preventivních studií s Warfarinem (BAATF, CAFA, SPAF I-III, AFASAK) ukázaly riziko embolické mozkové cévní příhody 3 – 7 % za rok v kontrolní skupině a 1 – 2 % za rok v skupině s antikoagulační léčbou. Celkově se počet mozkových cévních příhod snížil o 68 %. Výrazný pokles je provázen jen mírně zvýšeným výskytem závažných krvácení (1 % za rok v kontrolní skupině a 1,3 % v léčené skupině). Dostačující je intenzita antikoagulace s INR 2 – 2,5, kdy je riziko krvácení malé. U pacientů s mechanickou chlopenní náhradou je samozřejmě nutná intensivnější léčba (INR 3 – 4,5). Ve třech studiích byl testován také efekt acetylsalicylové kyseliny, aspirinu, a to v dávce 75 – 325 mg. Celkové snížení mortality dosáhlo 21 %. Z nálezů vyplývá, že antikoagulační léčba je výrazně účinnější než léčba antiagregační.

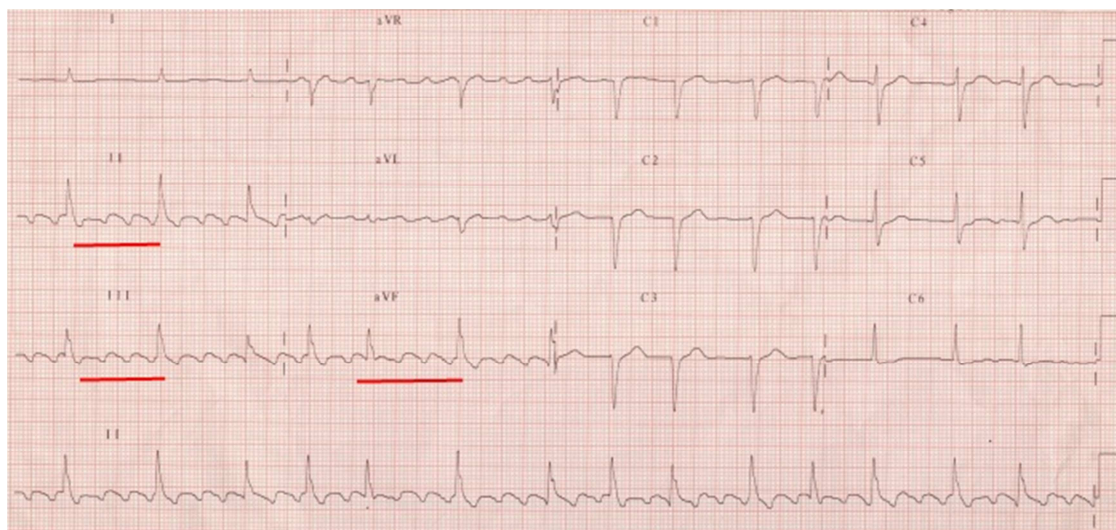
6.1.1.1 Antikoagulační léčba fibrilace síní

Základem je určení cílového rozmezí INR. V praxi se často můžeme setkat s poddávkováním, kdy ale preventivní efekt při hodnotě INR 1,7 je přibližně 50 %. Naopak při předávkování pak rychle roste riziko krvácení.

Při nasazení antikoagulační léčby stoupá s rostoucím věkem riziko závažných mozkových krvácení. Toto riziko je však vysoké zejména v případech, kdy není zajištěna pečlivá kontrola antikoagulace a INR přesáhne hodnotu 3,0. Cílové rozmezí INR se proto někdy snižuje na hodnoty 1,6 – 2,5. Obecně lze říci, že jako optimální je rozmezí 2,0 - 2,5 protože hodnoty INR pod 2,0 jsou spojeny s vyšším výskytem mozkových cévních příhod.

6.1.2 Flutter síní

Flutter síní je porucha rytmu, která je často spojena s tachykardií. „Vzniká na podkladě krouživého pohybu vzruchu v pravé síni a je charakterizován rychlou síňovou aktivitou s typickou morfologií tzv. flutterových vln, která je důsledkem kroužení vzruchu proti směru hodinových ručiček.“ [2]



Obrázek 9, flutter síní (červeně)

Hlavní komplikace flutteru síní je v tromboembolii. Léčba se provádí obdobným způsobem jako fibrilace síní. Největší úspěch dosáhnout nastolení sinusového rytmu je za použití elektrické kardioverze.

6.2 Flebotrombóza, tromboembolická nemoc

Flebotrombóza je nejzávažnějším žilním onemocněním postihujícím některou z částí hlubokého žilního systému, která vzniká kompletním či částečným uzávěrem žíly trombem. Jako tromboembolickou nemoc označujeme stav, kdy se flebotrombóza v průběhu života u některých jedinců opakuje.

Mezi hlavní mechanismy, vedoucí k tvorbě trombu, patří alterace krevního toku, změna koagulačních vlastností krve a poškození cévní stěny (Virchowova trias).

6.2.1 Alterace krevního roztoku

Tento stav bývá často označován jako stáza, nebo turbulence. Důležitým ochranným momentem v žilním systému je přiměřený tok krve. Ten zajišťuje zředění a odstranění vzniklých aktivovaných koagulačních faktorů a minimalizuje jejich kontakt s endoteliálním povrchem. Imobilizace, či paralyzace vedou k nedostatečné svalové aktivitě, díky tomu se krevní tok zpomaluje a mohou vznikat krevní sraženiny.

6.2.2 Změna koagulačních vlastností krve

Je-li porušena rovnováha mezi protrombicky a antitrombicky působícími mechanismy, dochází k trombóze. Skladba trombu v žilním a tepenném řečišti se liší. V žilním trombu

nacházíme z velké části fibrin, v tepenném naopak především destičkami, s malou mírou fibrinu. Důsledkem je odlišná léčba a prevence vzniku trombů, protideštičková u tepenných a antikoagulační u žilních.

6.2.3 Poškození cévní stěny

Endoteliální povrch považujeme za tromborezistentní. Při vzniku trombózy hraje roli věk, obezita, imobilizace, těhotenství, hormonální léčba atd.

Trombóza může vzniknout na kterémkoliv místě žilního řečiště. Umístěním a prohlubující se stázou dochází k narůstání trombu. Uvolněním části trombu dochází k embolizaci plic, která podle [2] vzniká až v 50 % případů.

V akutní fázi je cílem zástava růstu trombu, následné rozpuštění, a prevence plicní embolizace. K tomuto účelu se používají antikoagulantia, nebo některé mechanické metody působící zabránění žilní stázy.

6.3 Chlopenní náhrady

Pokud je zjištěna pacientovi aortální nebo mitrální vada, ve většině případů je implantována chlopeň nová. Tyto chlopenní náhrady lze rozdělit takto:

- mechanické
 - xenografty (chlopně vyrobené ze zvířecích tkání)
 - homografty (chlopně z kadaverózních dárců)
 - autografty (vlastní chlopeň pacienta přesunutá z jiné pozice)
- biologické

Pacienti, kteří mají biologickou chlopeň, nemusejí trvale užívat antikoagulační léky. Antikoagulační léčba je indikována po operaci na dobu 3 měsíců, potom je pacient převeden na protideštičkovou léčbu. Nevýhodou biologických chlopní je jejich postupná degenerace, která je rychlejší u mladších pacientů a vede v různém časovém intervalu k nutnosti reoperace. Proto se biologické náhrady používají zejména u pacientů ve věku nad 65 let.

„Hlavní výhodou mechanických chlopní je absence strukturálních změn v čase a celoživotní spolehlivost.“ [2] Nevýhody spočívají především v nutnosti trvalé antikoagulační léčby. Pokud by byla antikoagulační léčba neúčinná, vzniká riziko trombózy chlopenní náhrady.

Řešení této situace je v podání trombolytické léčby a v případě prokázaného trombu na chlopni je pacient reoperován.

Věk	Pravděpodobnost selhání bioprotézy
Děti	Po 4 letech – 50%
	Po 6 letech – 80%
Dospělí	Po 6 letech – 9%
	Po 10 letech – 30%
	Po 15 letech – 65%
Senioři (nad 70 let)	minimální

Tabulka 4, pravděpodobnost selhání bioprotézy v aortální pozici vzhledem k věku nemocných

7 Analýza dat

Sběr dat byl realizován na kardiologickém oddělení VFN v Praze a byl prováděn dennodenně od září 2011 do konce února 2012. Vstupním filtrem pacientů byla operace aortální nebo mitrální chlopně s mechanickou či biologickou náhradou a následná warfarinizace pacienta.

7.1 Protokol

K tomuto účelu jsme vytvořili protokol, který v sobě nese potřebné informace k zpracování a dalšímu využití, viz tabulka č. 5:

Jméno:		Datum přijetí:						
RČ:		Datum operace:						
Výška:		Datum propuštění:						
Váha:		<i>Kontakt:</i>						
Diagnóza:								
Operační výkony:								
Warfarinová tabulka:								
Datum	Warfarin	Čas podání	LMWH	Čas podání	Heparin	Čas podání	Quick	APTT
Léky předepsané při propuštění:								

Tabulka 5, protokol pro sběr biomedicínských dat

Během doby působení na VFN jsme vytvořili databázi obsahující 102 pacientů, kteří splňovali vstupní podmínky pro výběr. Tabulka č. 6 nám dává podrobnější přehled o tom, z jakého vzorku pacientů je databáze vytvořena. Podle této tabulky je celkový počet pacientů 109. Důvod této niance je operace 7 pacientů, kterým byla operována jak aortální, tak mitrální chlopeč.

	Muži	Z celkového počtu	Ženy	Z celkového počtu
Pacienti	72	66,1 %	37	33,9 %
Náhrada aortální chlopně	50	45,9 %	18	16,5 %
mechanická	3	2,7 %	0	0 %
biologická	47	43,1 %	18	16,5 %
Náhrada mitrální chlopně	22	20,2 %	19	17,4 %
mechanická	2	1,8 %	1	0,9 %
biologická	20	18,3 %	18	16,5 %

Tabulka 6, přehled celkové databáze pacientů

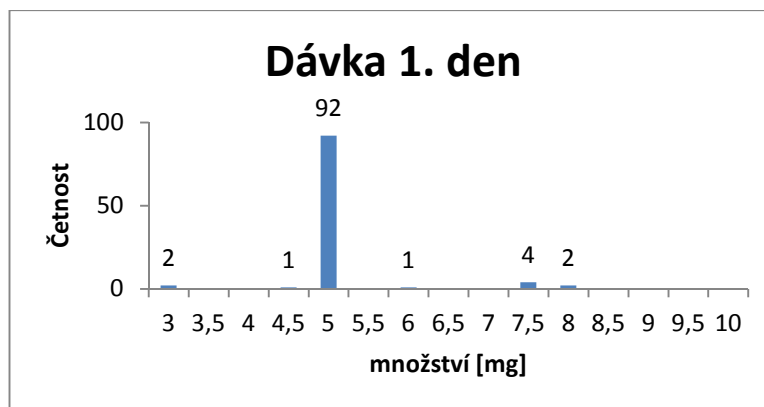
7.2 Dávkování pacientů

Při sběru biomedicínských dat jsme se nesetkali se standardizovaným dávkováním během prvních dní zahájení léčby. V současné době je dávkování zcela závislé na osobní zkušenosti lékaře, který dávku určuje. Každý den má pacienty na starost jiný lékař, což vnáší do dávkování další faktor, který ovlivňuje průběh celé léčby.

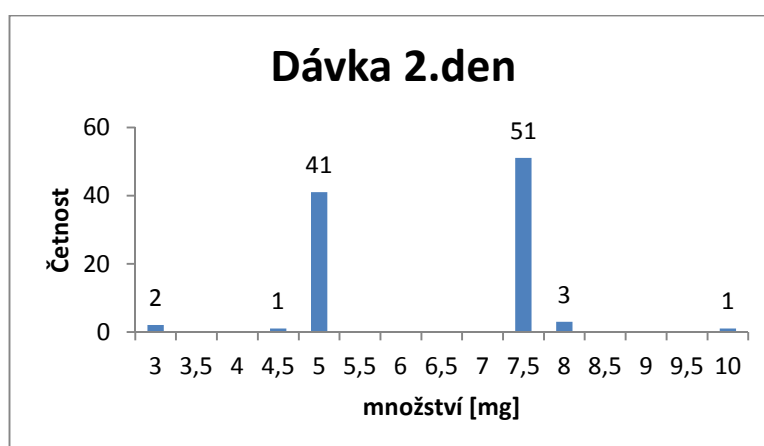
Domníváme se, že standardizované prvotní dávky jsou stěžejní pro optimalizaci dávkování, ale hlavně, což je podstatnější, vedou k rychlejšímu nastavení chronické dávky. Proto dále pracujeme s pacienty, u kterých bylo prvotní dávkování jednotné. Sjednocení prvotních dávek by vedlo k minimalizaci rizika předávkování či poddávkování. Při standardizovaném dávkování a sledování každého pacienta se databáze warfarinizovaných pacientů rozrůstá mnohem rychleji a výsledek takto zpracované studie by byl mnohem prokazatelnější a validnější.

7.2.1 Dávkování pacientů během prvních dní

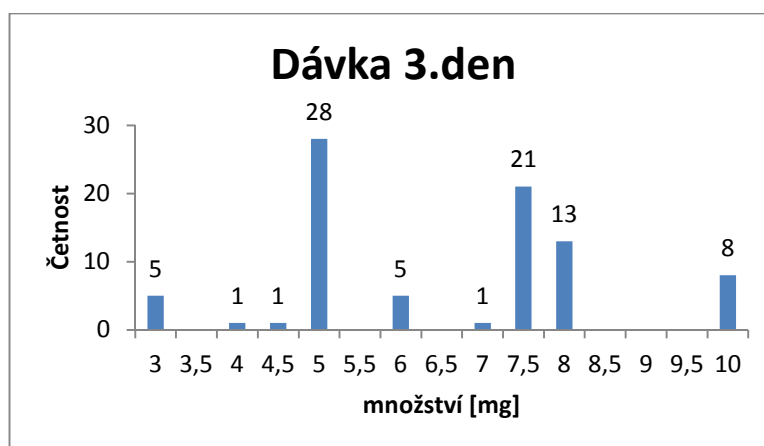
Pro lepší představu, jak byli pacienti dávkováni, uvádím histogramy dávky, kterou pacienti obdrželi během prvních 3 dní:



Obrázek 10, histogram dávkování během 1. dne



Obrázek 11, histogram dávkování během 2. dne

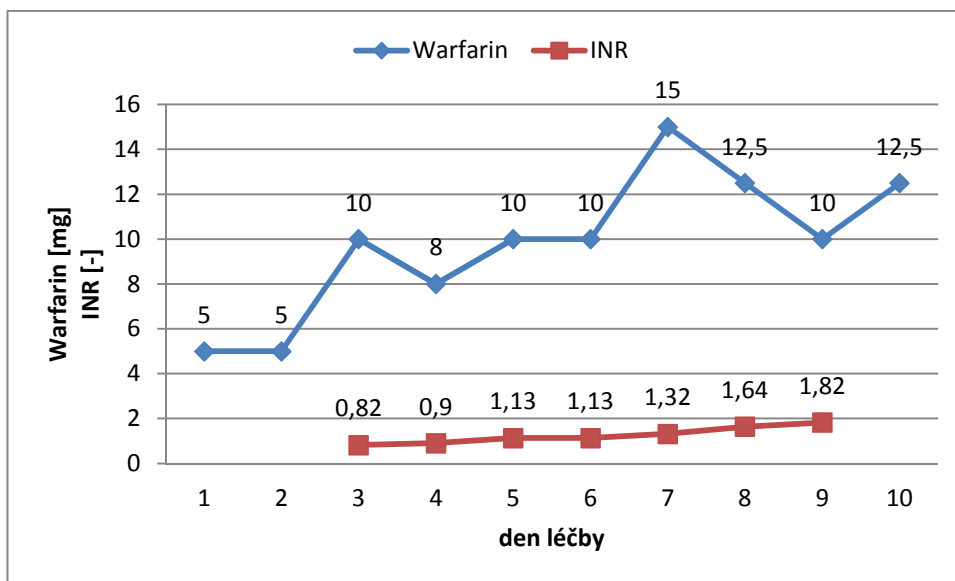


Obrázek 12, histogram dávkování během 3. dne

Dávka léku je vysoce individuální a nezávisí na hmotnosti pacienta, ale na metabolismu. Pacient, který je warfarizován a je propuštěn z nemocnice, má při propuštění nastavené INR, ale nemá nastavenou chronickou dávku Warfarinu. Chronickou dávku nejčastěji určuje obvodní

lékař. Tato dávka bývá nastavována na dobu jednoho týdne a zvyšování nebo snižování denní dávky se orientuje dle týdenní dávky (součet denních dávek), která se zpětně rozpočítává na jednotlivé dny. „U 90 % nemocných je průměrná týdenní dávka 35 mg.“ [9]

Pro zajímavost uvádím graf vývoje INR/Warfarin/den pro pacienta č. 8. Tento pacient jevil velmi malé známky účinku Warfarinu na jeho organismus a dávky, které dostával, patří mezi nejvyšší z celé databáze.



Obrázek 13, graf závislosti Warfarin/INR/den (pacient č. 8)

7.3 Rozdělení pacientů

Z obrázků č. (10, 11, 12) je patrné, že pacienti se nejčastěji během prvních 3 dní setkali s dávkou 5 mg nebo 7,5 mg. I přes fakt, že jsme se se standardizovaným dávkováním neseekali, podařilo se nám vybrat ze získané databáze pacienty, kteří mají prvotní dávky stejné. Na základě tohoto poznatku jsme pacienty rozdělili do následujících skupin:

Skupina	Dávkování [mg]	Počet pacientů
1	5-5-5	12
2	5-7,5-5	12
3	5-7,5-7,5	11

Tabulka 7, rozdělení pacientů podle dávkování

7.3.1 Skupina 1 (5-5-5)

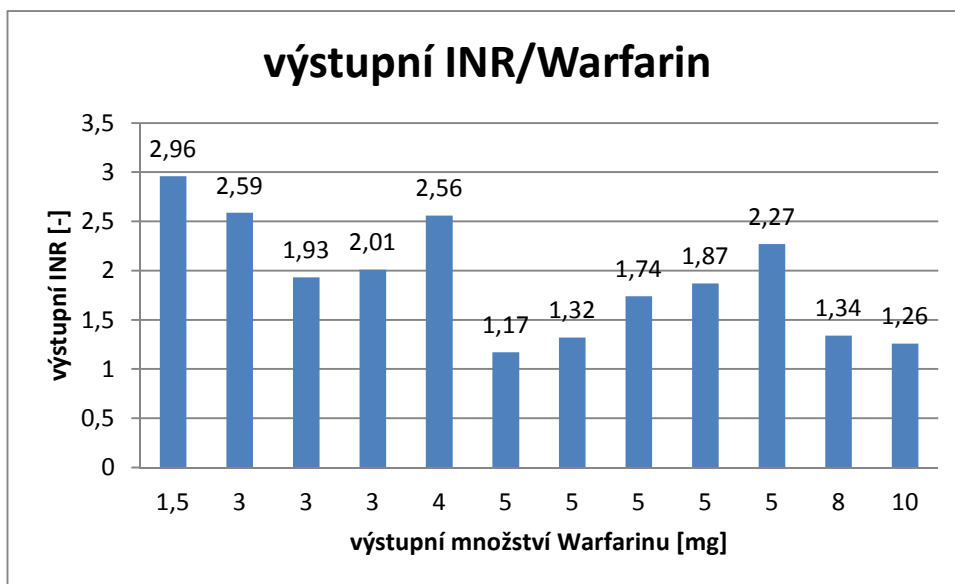
Tato skupina obdržela během prvních 3 dní dávku Warfarinu 5 mg/den. Celkový počet pacientů spadajících do této skupiny je 12. Během 4. dne bylo pacientům změřeno INR, výsledky tohoto měření jsou uvedeny v tabulce č. 8:

Den měření	Rozmezí INR	Pacientů ve skupině	Průměrná dávka skupiny [mg]
4. den	>3,0	0	-
	2,0 – 3,0	3	4
	1,5 – 2,0	3	6
	<1,5	4	7

Tabulka 8, rozdělení pacientů při dávkování 5mg/den (skupina 1)

Z tabulky č. 8 je vidět, že rozdělení pacientů podle INR je celkem rovnoměrné, až na skupinu s INR > 3,0. Do tohoto rozmezí se nedostal po celou dobu monitorování ani jeden pacient, což přisuzujeme faktu, že dávky, které pacienti této skupiny dostávali, byli více vyrovnané a nevznikaly tak žádné extrémy.

Pacienti z této skupiny při propuštění nejčastěji dostávali „nastavovací“ dávku 5 mg, jak ukazuje obrázek č. 14.



Obrázek 14, dávka Warfarinu a hodnota INR při propuštění (skupina 1)

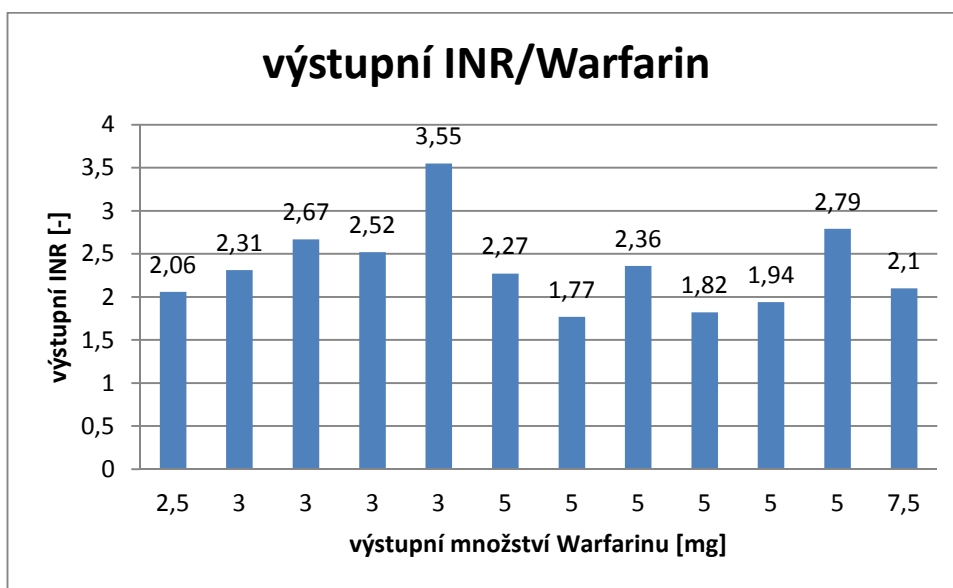
7.3.2 Skupina 2 (5-7,5-5)

Tato skupina měla dávku Warfarinu během prvního dne 5 mg, druhý den 7,5 mg a třetí den 5 mg. Do této skupiny spadá, stejně jako do předchozí, 12 pacientů. Dělení probíhá standardně podle výsledku INR ze 4. dne:

Den měření	Rozmezí INR	Pacientů ve skupině	Průměrná dávka skupiny [mg]
4. den	>3,0	3	-
	2,0 – 3,0	5	4,6
	1,5 – 2,0	3	5
	<1,5	1	5

Tabulka 9, rozdělení pacientů při dávkování 1. den 5mg, 2. den 7,5 mg, 3. den 5 mg (skupina 2)

Fakt, že jsme se v této skupině dostali nad hranici INR 3,0, může být způsoben vyšší senzitivitou pacientů na dávkování, interakce s jinými léky apod. Tuto skutečnost spíše považujeme za náhodu, protože se nedomníváme, že by rozdíl v dávce během druhého dne způsobil takový nárůst.



Obrázek 15, dávka Warfarinu a hodnota INR při propuštění (skupina 2)

Pacienti byli opět nejčastěji propouštěni s dávkou 5 mg. Podle obrázku č. 15 byl jeden z pacientů propuštěn s dávkou 3 mg a hodnotou INR 3,55, což je na propuštění pacienta poměrně vysoká hodnota. Ostatní dávky považujeme k výsledku INR za rozumné.

7.3.3 Skupina 3 (5-7,5 -7,5)

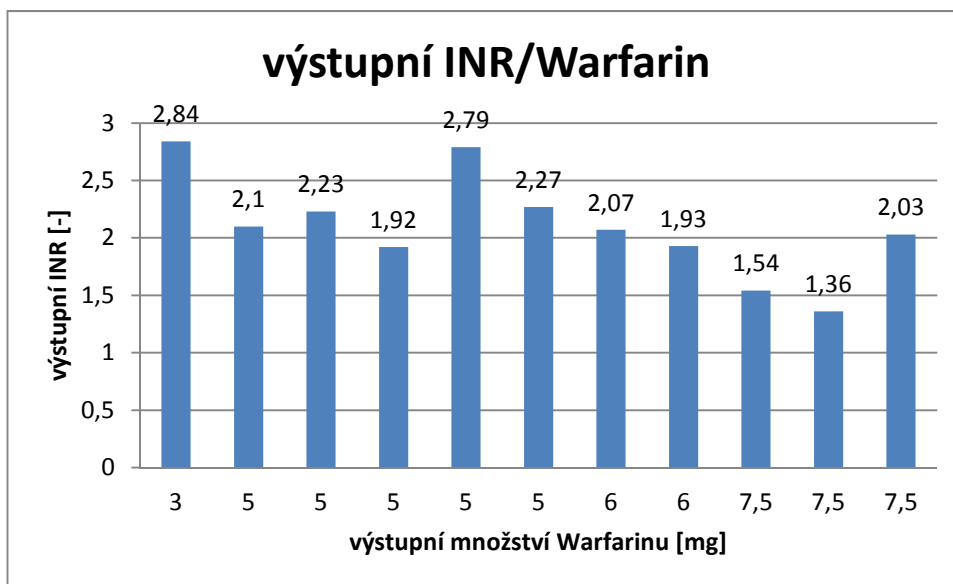
Poslední skupina pacientů, u kterých bylo jednotné dávkování během prvních dní, dostali dávku 5 mg, 7,5 mg a 7,5 mg. V této skupině je celkem 11 pacientů. Kategorizace výsledku INR je v tabulce č. 10:

Den měření	Rozmezí INR	Pacientů ve skupině	Průměrná dávka skupiny [mg]
4. den	>3,0	0	-
	2,0 – 3,0	4	5,9
	1,5 – 2,0	4	5,9
	<1,5	1	5

Tabulka 10, rozdělení pacientů při dávkování 1. den 5mg, 2. den 7,5 mg, 3. den 7,5 mg (skupina 3)

Tato skupina pacientů dosáhla stejného rozdělení ve skupinách INR 2,0 – 3,0 a 1,5 – 2,0. Průměrné dávky, které pacienti v těchto INR rozmezích dostali, jsou také shodné. Tento fakt přisuzujeme náhodě z důvodu nízkého počtu pozorování.

Podle obrázku č. 16 je v nejvyšší míře výstupní dávka 5 mg. Tato hodnota je nejčtenější u všech 3 skupin a považuje se za rozumnou. Pacienti, kteří jsou propuštěni s dávkou Warfarinu 7,5 mg mají v porovnání s ostatními pacienty nižší INR, proto jim je podáno větší množství oproti ostatním.



Obrázek 16, dávka Warfarinu při propuštění (skupina 3)

7.3.4 Srovnání skupin vzhledem k průměrné denní dávce

Pro zajímavost zde uvádíme celkový přehled průměrné denní dávky během 4. dne, pro jednotlivé skupiny (1, 2, 3) v závislosti na INR rozmezí:

Rozmezí INR	Průměrná dávka skupiny 1 [mg]	Průměrná dávka skupiny 2 [mg]	Průměrná dávka skupiny 3 [mg]
>3,0	-	-	-
2,0 – 3,0	4	4,6	5,9
1,5 – 2,0	6	5	5,9
<1,5	7	5	5

Tabulka 11, srovnání skupin a průměrné dávky

7.3.5 Průměrná dávka a INR (všichni pacienti)

Na základě dávkování z kapitoly 7.2.1 je vytvořena následující tabulka, která ukazuje, jak se pacienti rozdělili podle INR měření během každého dne:

Den měření	Rozmezí INR	Pacientů ve skupině	Průměrná dávka skupiny [mg]
4. den	>3,0	10	-
	2,0 – 3,0	28	4,2
	1,5 – 2,0	18	6,0
	<1,5	21	8,1
5. den	>3,0	5	-
	2,0 – 3,0	30	3,9
	1,5 – 2,0	16	5,8
	<1,5	10	7,9
6. den	>3,0	7	-
	2,0 – 3,0	21	3,5
	1,5 – 2,0	12	6,6
	<1,5	3	9,0

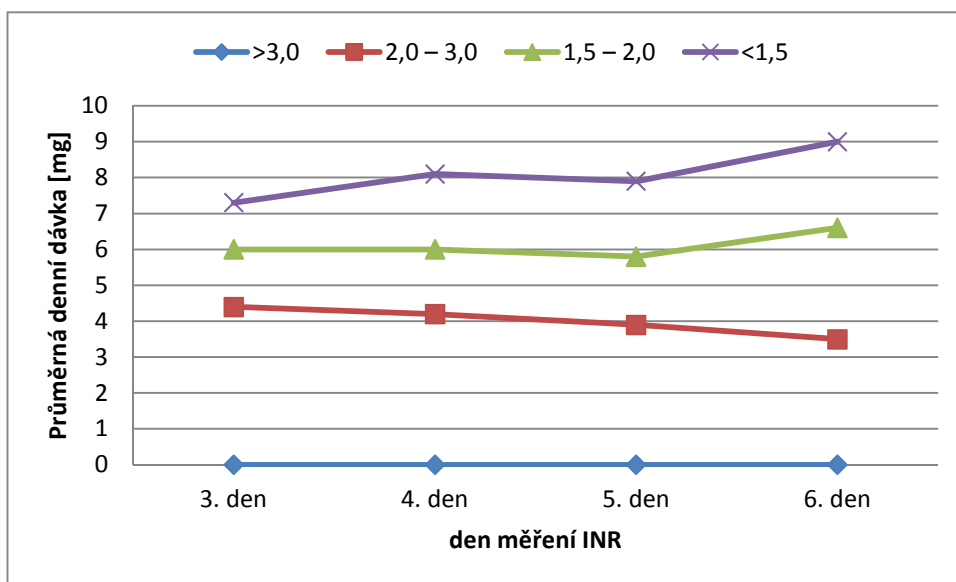
Tabulka 12, závislost INR skupiny na její průměrné denní dávce

Z tabulky č. 12 je patrná nepřímá závislost INR na průměrné dávce. Čím menší INR, tím větší dávka a naopak. Přeneseme-li tuto tabulku do grafu (obrázek č. 17), vidíme, že pro INR < 1,5 je charakteristika rostoucí, stejně jako u INR 1,5 – 2,0. Opačně je tomu tak u rozmezí INR 2,0 - 3,0.

Pokud bychom měli k dispozici dostatečné množství dat, zjistili bychom, že první dvě křivky (INR < 1,5 a INR 1,5 – 2,0) postupně začínají klesat, až se na konec ustálí. Tento okamžik ustálení označujeme jako chronickou dávku.

Nastavení chronické dávky u pacientů s INR < 1,5 a INR 1,5 – 2,0 bude trvat déle, než u pacientů s INR 2,0 – 3,0, u kterých odhadujeme chronickou dávku okolo 4 mg.

V kapitole 7.2.1 jsme také uvedli, že v 90 % případů je průměrná týdenní dávka 35 mg, což odpovídá dávce 5 mg/den. Jak jsme již uvedli výše, tato chronická dávka je nastavována obvodními lékaři, kteří pacienty nevidí každý den, ale jen jednou týdně. Pro lékaře je menší riziko lehkého „naředění“ pacienta, než riskovat vznik trombu.



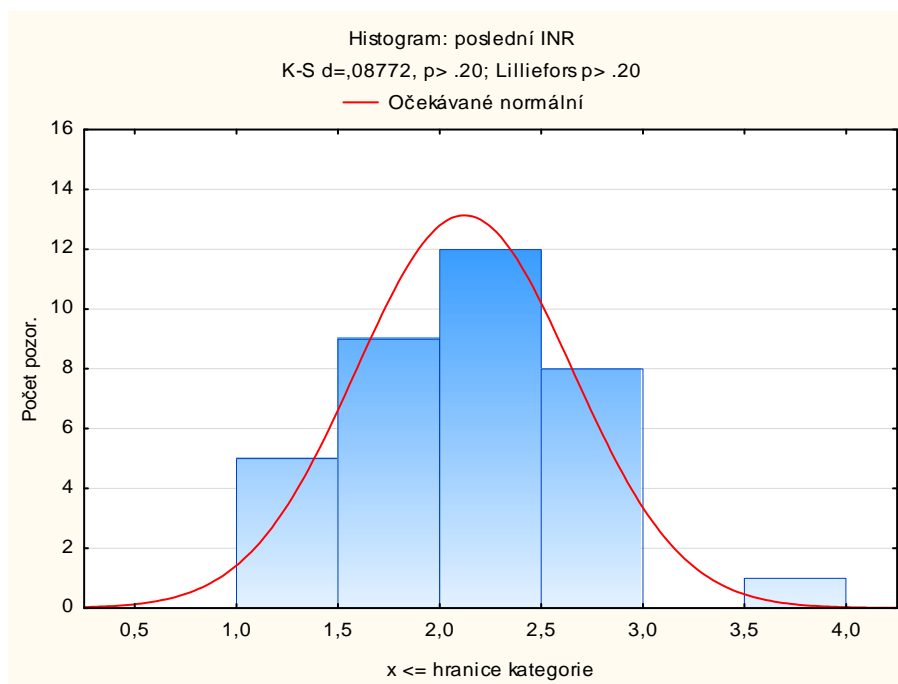
Obrázek 17, charakteristika INR skupin

Na souboru pacientů (celý, nebo skupiny) jsme testovali následující hypotézy:

- testování rozdílnosti skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR
- testování rozdílnosti skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu
- závislost výstupní dávky Warfarinu na BSA
- závislost výstupní dávky Warfarinu na BMI
- závislost výstupní dávky Warfarinu na hmotnosti
- závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví
- závislost výstupní hodnoty INR na výstupní dávce Warfarinu

7.4 Testování rozdílnosti skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR

Statistické posouzení významnosti rozdílů mezi porovnávanými skupinami jsme provedli metodou Analýzy rozptylu (ANOVA). Data (INR) odpovídají dle Kolmogorov – Smirnovova testu normálnímu rozdělení, použití parametrické testu je tedy opodstatněné. Metoda testuje nulovou hypotézu, že mezi skupinami není rozdíl oproti alternativní hypotéze, že se skupiny významně liší. Je-li hodnota signifikance p menší než 0,05, hovoříme o statisticky významné rozdílnosti mezi skupinami. V případě rozdílnosti skupin bychom použili post hoc Tukeyho HSD test pro zjištění, které skupiny se významně liší.



Obrázek 18, testování rozdílnosti skupin pomocí ANOVA testu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR)

Abychom mohli otestovat jednotlivé skupiny, v závislosti na výstupní hodnotě INR, přijali jsme následující hypotézy:

- H_0 : hodnoty INR se neliší dle skupin
- H_1 : hodnoty INR se liší dle skupin

Proměnná	Analýza rozptylu							
	Označ. efekty jsou význ. na hlad. $p < ,05000$							
	SČ efekt	SV efekt	PČ efekt	SČ chyba	SV chyba	PČ chyba	F	p
poslední INR	1,109700	2	0,554850	8,502797	32	0,265712	2,088160	0,140478

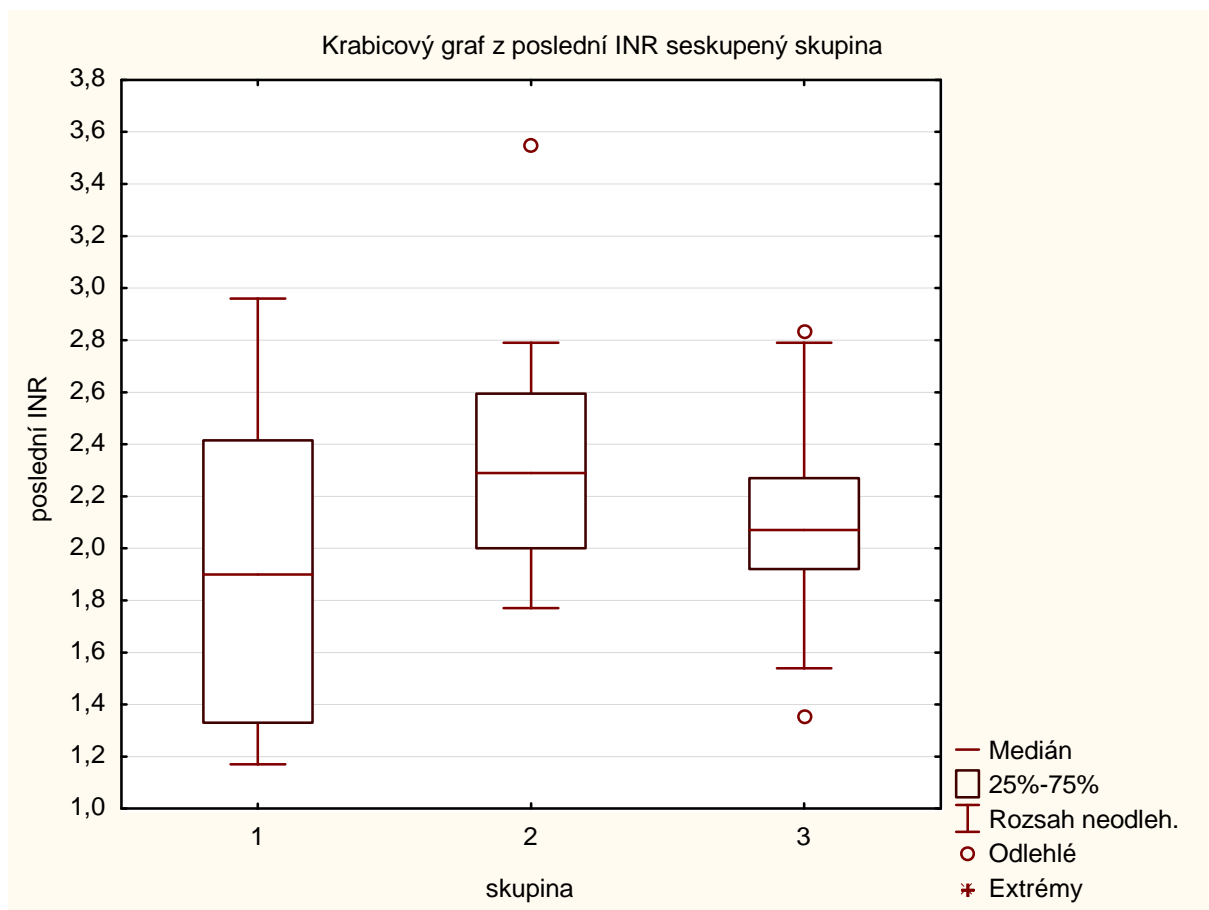
Tabulka 13, výsledky Anova testu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR)

Signifikance Anova testu vyšla podle tabulky č. 13 $p = 0,14$, tedy vyšší než 0,05. Na hladině spolehlivosti 5 % se tedy neprokázaly rozdíly ve výstupní hodnotě INR mezi jednotlivými skupinami. Z tohoto důvodu nebyl následně proveden Post hoc test.

Grafické porovnání skupin dle výstupních hodnot INR (obrázek č. 19) jsme provedli pomocí Krabicových grafů (Box plots). Dolní a horní konec znázorňují minimum a maximum souboru dat. Dolní okraj krabice odděluje 25 % nejnižších hodnot (dolní kvartil). Horní okraj krabice odděluje 25 % nejvyšších hodnot (horní kvartil). Čára uvnitř krabice znázorňuje medián, tedy odděluje polovinu nižších a polovinu vyšších hodnot. Body mimo „vousy“ krabice jsou extrémně vysoké či nízké hodnoty u dat, které vybočují ze souboru. Za extrémně odlehlou hodnotu se považuje hodnota, která je ve vzdálenosti delší než 1,5 násobek délky boxu (mezikvartilové rozpětí). Výhodou znázornění Box plotem je znázornění celého souboru dat v jednom grafu a tedy možnost posouzení rozptylu dat.

Rozkladová tabulka popisných statistik N=35 (V seznamu záv. prom. nejsou ChD)						
skupina	poslední INR průměr	poslední INR N	poslední INR Sm.odch.	poslední INR 25.kvan.	poslední INR medián	poslední INR 75.kvan.
1	1,918333	12	0,587767	1,330000	1,900000	2,415000
2	2,346667	12	0,495880	2,000000	2,290000	2,595000
3	2,098182	11	0,446963	1,920000	2,070000	2,270000
Vš.skup.	2,121714	35	0,531715	1,820000	2,070000	2,520000

Tabulka 14, popisná statistika box plotu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR)



Obrázek 19, box plot pro skupiny 1, 2, 3 (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR)

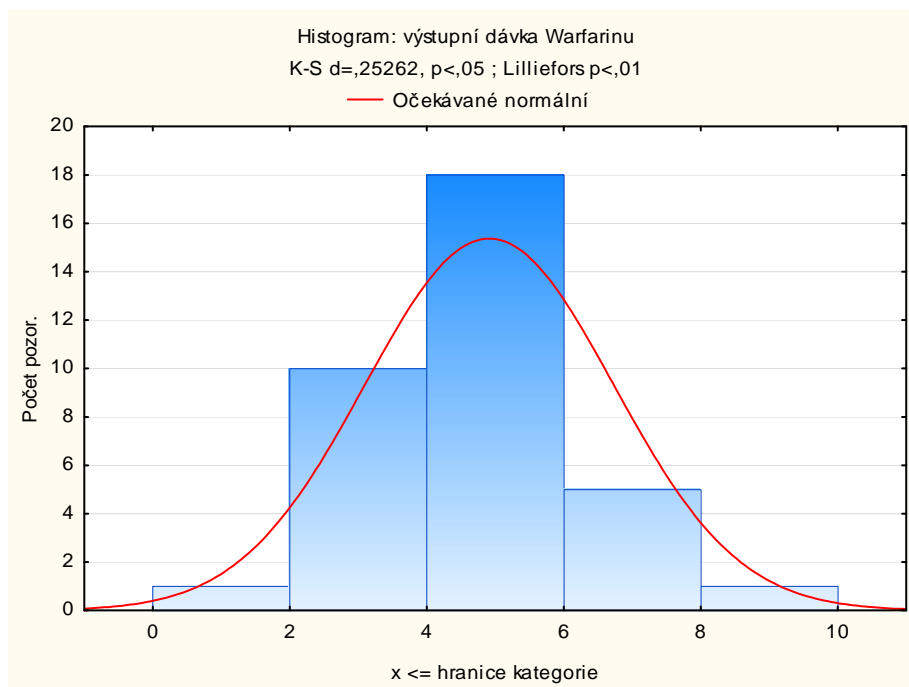
Z obrázku č. 19 je vidět porovnání jednotlivých skupin. Rozptyl poslední hodnoty INR u první skupiny pacientů (dávkování 5-5-5) je větší než v porovnání s ostatními. Oproti ostatním skupinám se zde ale nevyskytují žádné extrémní.

7.5 Testování rozdílnosti skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu

Při testování rozdílů mezi skupinami dle výstupní dávky Warfarinu šlo vždy o 3 nezávislé výběry dat, přičemž data nespĺňovala předpoklad normality. Z tohoto důvodu byl použit neparametrický Kruskal-Wallisův test, který testuje nulovou hypotézu, že mezi skupinami není průkazný rozdíl ve výstupní dávce Warfarinu oproti alternativní hypotéze, že se významně liší. Pokud hodnota signifikance Kruskal-Wallisova testu je nižší než 0,05, jsou u dané proměnné výstupní dávky Warfarinu statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

K tomuto testu rozdílnosti skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu jsme přijali následující hypotézy:

- H_0 : hodnota výstupní dávky Warfarinu se neliší dle skupin
- H_1 : hodnota výstupní dávky Warfarinu se liší dle skupin



Obrázek 20, testování rozdílnosti skupin pomocí Kruskal-Wallisova testu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu)

Testování, které konkrétní skupiny se od sebe statisticky významně liší, jsme provedli metodou vícenásobného porovnání. Vzhledem k tomu, že hodnota signifikance vyšla $p = 0,0868$, tudíž větší než $0,05$, skupiny se mezi sebou statisticky významně neliší.

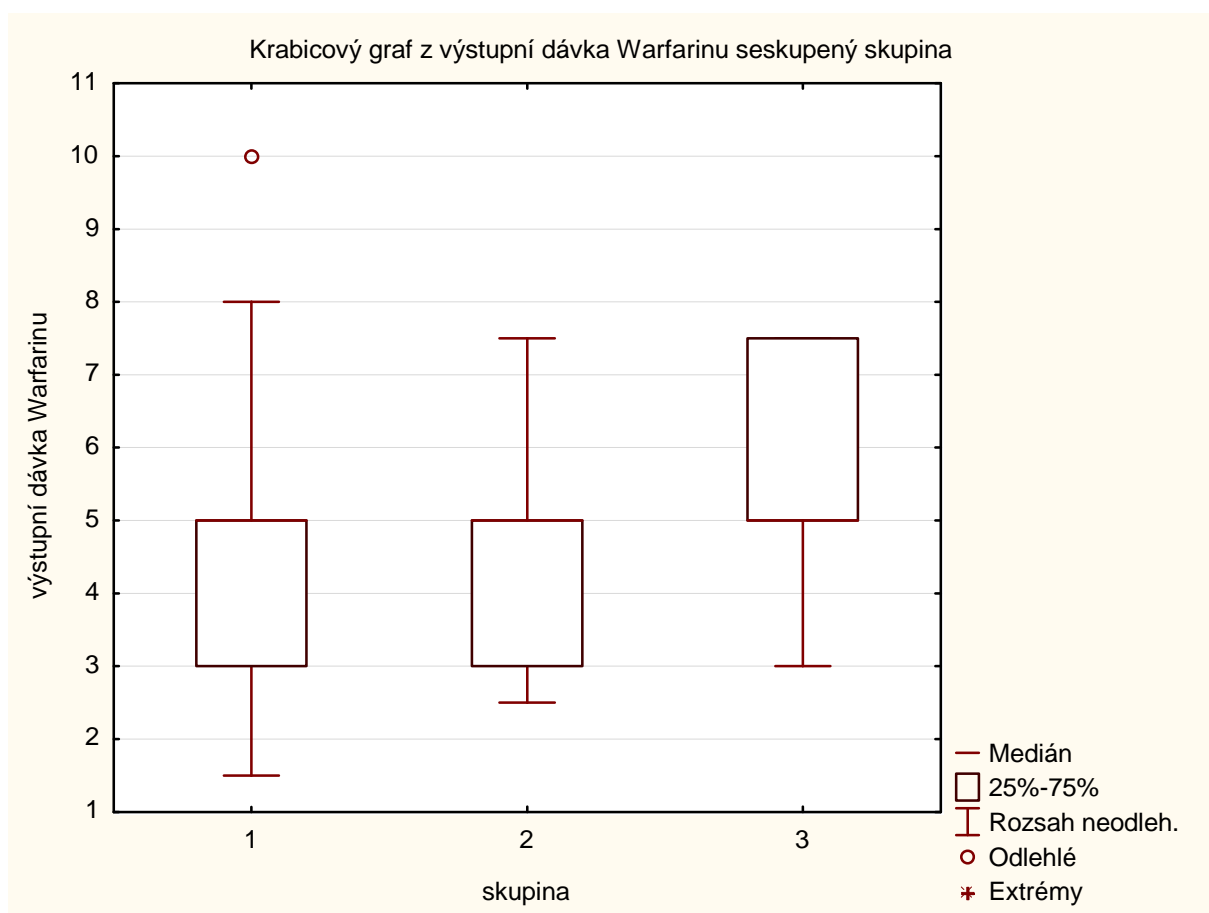
Závislá: výstupní dávka Warfarinu	Kruskal-Wallisova ANOVA založ. na poř.; výstupní dávka Warfarinu Nezávislá (grupovací) proměnná : skupina Kruskal-Wallisův test: $H(2, N=35) = 4,888618$ $p = ,0868$			
	Kód	Počet platných	Součet pořadí	Prům. Pořadí
1	1	12	198,0000	16,50000
2	2	12	176,5000	14,70833
3	3	11	255,5000	23,22727

Tabulka 15, výsledky Kruskal-Wallisova testu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu)

Grafické porovnání skupin dle výstupní dávky Warfarinu (obrázek č. 21) bylo provedeno opět pomocí Krabicových grafů:

Rozkladová tabulka popisných statistik N=35 (V seznamu záv. prom. nejsou ChD)						
skupina	výstupní dávka Warfarinu průměr	výstupní dávka Warfarinu N	výstupní dávka Warfarinu Sm.odch.	výstupní dávka Warfarinu 25.kvan.	výstupní dávka Warfarinu medián	výstupní dávka Warfarinu 75.kvan.
1	4,791667	12	2,310631	3,000000	5,000000	5,000000
2	4,333333	12	1,451227	3,000000	5,000000	5,000000
3	5,681818	11	1,401298	5,000000	5,000000	7,500000
Vš.skup.	4,914286	35	1,816937	3,000000	5,000000	5,000000

Tabulka 16, popisná statistika box plotu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu)



Obrázek 21, box plot pro skupiny 1, 2, 3 (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu)

Z obrázku č. 21 je vidět poměrně vyrovnané rozložení jednotlivých skupin v závislosti na výstupní dávce. Zajímavostí jsou mediány jednotlivých skupin, které vyšly 5 mg.

7.6 Testování závislosti výstupní dávky Warfarinu na ostatních parametrech

Závislost mezi výstupní a průměrnou dávkou Warfarinu na ostatních parametrech byla posouzena pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Toto testování probíhalo na všech 102 pacientech.

Korelační koeficient nabývá vždy hodnot v rozmezí -1 až 1. Pokud vyjde R blízko -1, znamená to nepřímou závislost mezi indikátorem a faktorem (čím je větší jedna veličina, tím je menší druhá). Pokud vyjde R blízko +1, znamená to přímou závislost (čím je větší jedna veličina, tím je větší i druhá). Pokud vyjde R blízko 0, znamená to, že veličiny jsou nezávislé. Jedna nesouvisí s druhou a obráceně.

Podle hodnoty korelačního koeficientu je možno rozlišit tyto závislosti:

- slabou ($|R| < 0,3$)
- střední ($0,3 < |R| < 0,8$)
- silnou ($|R| > 0,8$)

V přiložených korelačních maticích je první číslo daný korelační koeficient. Druhé číslo je signifikance (významnost) testu, který ověřuje nulovou hypotézu, že mezi danými parametry neexistuje závislost oproti hypotéze, že jsou závislé. Je-li tato hodnota menší než 0,05, lze považovat závislost za statisticky průkaznou. Pokud je tato hodnota dokonce menší než 0,01, lze považovat závislost za statisticky vysoce průkaznou.

Proměnná	Korelace Označ. korelace jsou významné na hlad. $p < ,05000$ N=99 (Celé případy vynechány u ChD)							
	Věk	Váha	Výška	BMI	BSA	Průměrná dávka během léčby	výstupní dávka Warfarinu	poslední INR
Věk	1,0000 p= ---	-,1662 p=,100	-,2708 p=,007	,0045 p=,965	-,2162 p=,032	-,2641 p=,008	-,2209 p=,028	,0745 p=,463
Váha	-,1662 p=,100	1,0000 p= ---	,6376 p=,000	,8116 p=0,00	,9585 p=0,00	,1108 p=,275	,0423 p=,678	-,1025 p=,313
Výška	-,2708 p=,007	,6376 p=,000	1,0000 p= ---	,0762 p=,453	,8294 p=0,00	,3463 p=,000	,2142 p=,033	-,0273 p=,789
BMI	,0045 p=,965	,8116 p=0,00	,0762 p=,453	1,0000 p= ---	,6173 p=,000	-,1187 p=,242	-,1094 p=,281	-,1018 p=,316
BSA	-,2162 p=,032	,9585 p=0,00	,8294 p=0,00	,6173 p=,000	1,0000 p= ---	,2101 p=,037	,1103 p=,277	-,0867 p=,393
Průměrná dávka během léčby	-,2641 p=,008	,1108 p=,275	,3463 p=,000	-,1187 p=,242	,2101 p=,037	1,0000 p= ---	,7638 p=0,00	-,2100 p=,037
výstupní dávka Warfarinu	-,2209 p=,028	,0423 p=,678	,2142 p=,033	-,1094 p=,281	,1103 p=,277	,7638 p=0,00	1,0000 p= ---	-,4085 p=,000
poslední INR	,0745 p=,463	-,1025 p=,313	-,0273 p=,789	-,1018 p=,316	-,0867 p=,393	-,2100 p=,037	-,4085 p=,000	1,0000 p= ---

Tabulka 17, výsledky korelací mezi jednotlivými parametry

7.6.1 Závislost výstupní dávky Warfarinu na BSA

BSA (Body surface area) je ukazatel, který nás informuje o ploše těla. Zde jsme zkoumali vliv výstupní dávky Warfarinu na vypočtený povrch těla. BSA je vypočteno podle rovnice:

$$BSA = (m^{0,425} \cdot h^{0,725}) \cdot 0,007184 \quad (\text{rovnice č. 2})$$

$BSA = \text{povrch těla [m}^2\text{]}, m = \text{hmotnost [kg]}, h = \text{výška [m]}$

Podle tabulky č. 17 vychází korelace mezi BSA a výstupní dávkou Warfarinu, $R = 0,1103$ ($p = 0,277$). Tento výsledek je nezávislý a statisticky neprůkazný, tedy konstatujeme, že výstupní dávka Warfarinu není závislá na BSA pacienta.

7.6.2 Závislost výstupní dávky Warfarinu na BMI

BMI (Body mass index) znamená index tělesné hmotnosti. Index BMI se používá jako ukazatel obezity. Nutno ale podotknout, že ukazatel BMI se obecně chápe jako statistický nástroj, který bere v potaz pouze váhu a výšku. Výpočet nebere v potaz řadu důležitých faktorů a celkovou fyziologii, proto je následná kategorizace BMI brána spíše orientačně. Výpočet BMI je dán rovnicí:

$$BMI = \frac{m}{h^2} \quad (\text{rovnice č. 3})$$

$BMI = \text{index tělesné hmotnosti [-]}, m = \text{hmotnost [kg]}, h = \text{výška [m]}$

I v tomto případě vycházíme z korelační matice (tabulka č. 17), kde výsledek závislosti BMI na výstupní dávce Warfarinu vychází $R = -0,1094$ ($p = 0,281$). Tento výsledek opět neprokazuje závislost mezi BMI a výstupní dávkou Warfarinu.

7.6.3 Závislost výstupní dávky Warfarinu na hmotnosti

Obecně není prokázána závislost mezi množstvím Warfarinu a hmotností pacienta. Hypotézu, že mezi hmotností a výstupní dávkou Warfarinu neexistuje závislost, potvrzuje tabulka č. 17, kde korelační koeficient vychází $R = 0,0423$ ($p = 0,678$). Tedy, není prokázána závislost mezi hmotností a dávkou Warfarinu.

7.6.4 Závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví

Pro porovnání závislosti výstupní dávky Warfarinu na pohlaví byl použit dvou výběrový t-test, který testuje, zda se liší hodnoty výstupní dávky Warfarinu v rámci obou skupin (pohlaví). Metoda testuje nulovou hypotézu, že mezi pohlavími není v závislosti na výstupní dávce rozdíl

oproti alternativní hypotéze, že se dle výstupní dávky Warfarinu významně liší. Je-li hodnota signifikance menší než 0,05, hovoříme o statisticky významné rozdílnosti mezi skupinami.

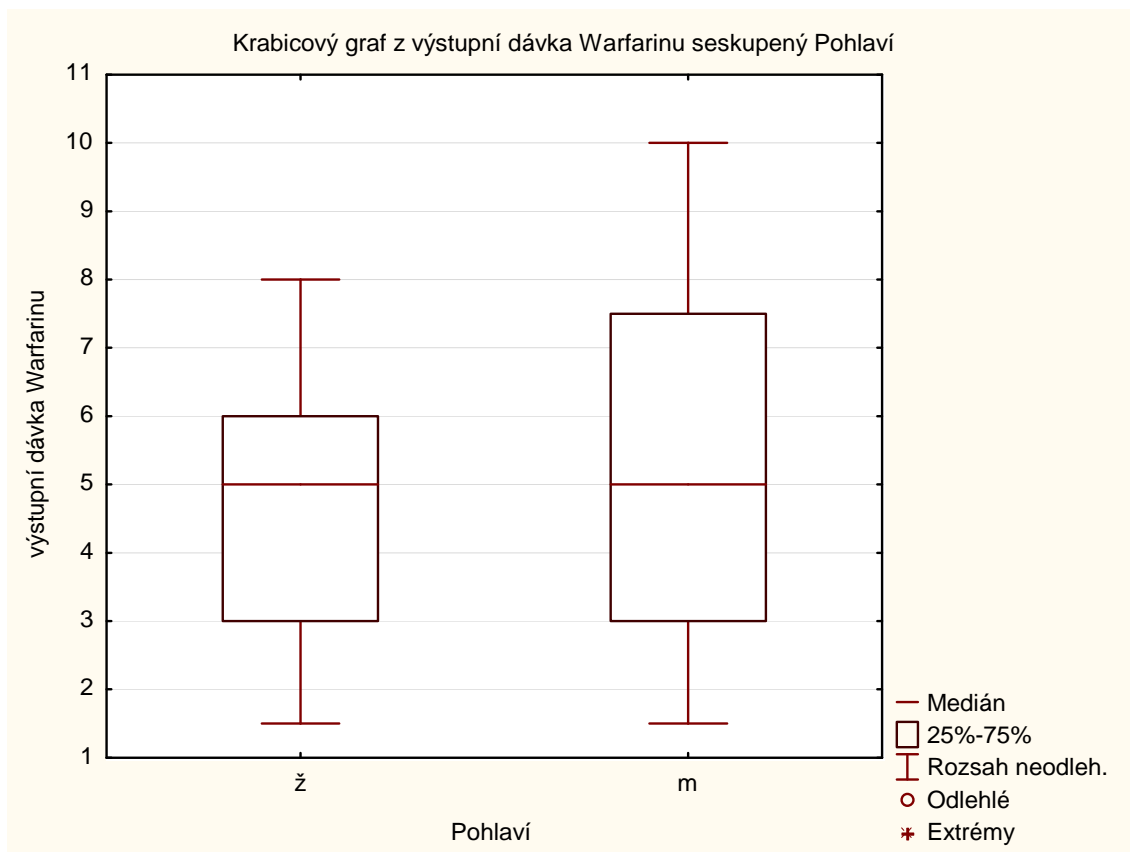
Proměnná	t-testy; grupováno: Pohlaví				
	Průměr ž	Průměr m	t	sv	p
výstupní dávka Warfarinu	4,700000	5,582090	-1,86210	100	0,065526

Tabulka 18, výsledek t-testu (závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví)

Podle tabulky č. 18 vyšla hodnota signifikance $p = 0,0655$. Tato hodnota je vyšší než 0,05 a proto neexistuje rozdíl mezi skupinami (pohlavím) v závislosti na výstupní dávce Warfarinu.

Rozkladová tabulka popisných statistik N=102 (V seznamu záv. prom. nejsou ChD)						
Pohlaví	výstupní dávka Warfarinu průměr	výstupní dávka Warfarinu N	výstupní dávka Warfarinu Sm.odch.	výstupní dávka Warfarinu 25.kvan.	výstupní dávka Warfarinu medián	výstupní dávka Warfarinu 75.kvan.
ž	4,700000	35	1,941043	3,000000	5,000000	6,000000
m	5,582090	67	2,423992	3,000000	5,000000	7,500000
Vš.skup.	5,279412	102	2,298917	3,000000	5,000000	7,500000

Tabulka 19, popisná statistika Box plotu (závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví)



Obrázek 22, box plot (závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví)

7.6.5 Závislost výstupního INR na výstupní dávce Warfarinu

Hypotézu, že mezi dávkou Warfarinu a hodnotou INR existuje nepřímá závislost, dokazuje tabulka č. 17. Korelační koeficient mezi poslední hodnotou INR a poslední dávkou Warfarinu vychází $R = -0,4085$ ($p < 0,0001$). Tento výsledek považujeme za střední nepřímou závislost, která je statisticky průkazná. Konstatujeme tedy, že existuje nepřímá úměra mezi výstupní dávkou Warfarinu a poslední hodnotou INR.

7.7 Optimalizace dávkování

Současná podoba dávkování, není dle našeho názoru vhodná. Chybí zde systém, který by mohl potvrdit, nebo vyvrátit úspěšnost standardizovaného dávkování pro všechny pacienty. Pokud by byl systém standardizovaného dávkování zaveden, pak máme k dispozici větší počet pacientů, na kterých můžeme zkoumat vliv jednotného dávkování. Dnes se vychází z empirických zkušeností jednotlivých lékařů a často se stává, že pacient má na každý den nastavenou dávku od jiného lékaře. Při navrhování optimalizačních změn vycházíme z poznatků, které jsme získali během působení na kardiochirurgickém oddělení:

- standardizovaná prvotní dávka (5 mg – 5 mg – 5 mg)
- dávka by měla být podána každý den ve stejný čas
- měření INR/Quick již od prvního dne (vykreslení INR křivky - možnost podchytit „náběh“ předávkování)
- vytvoření internetové databáze se záznamem hodnot INR/Quick a dávky (snazší monitoring)

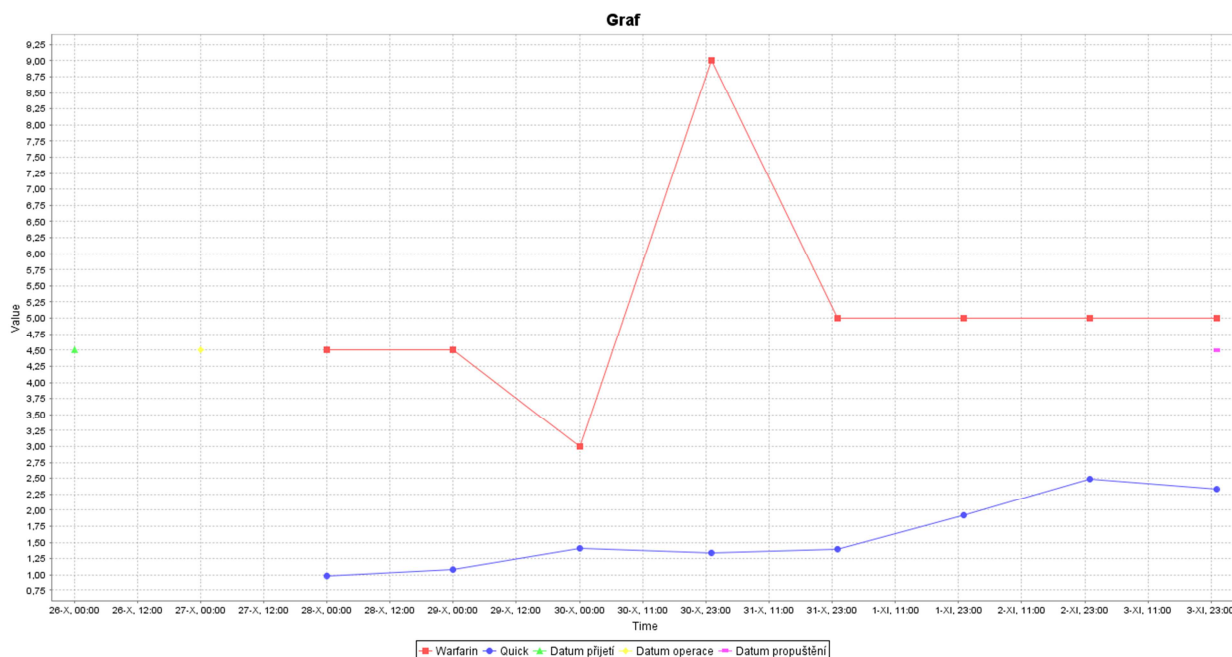
7.7.1 Algoritmy

V současné době není možné z dané databáze algoritmus k rychlejšímu určení chronické dávky vytvořit, protože se nám nepodařilo chronickou dávku pacienta zjistit a empirie zanesená do problematiky dávkování je značná. Základem pro vytvoření takového algoritmu je znalostní databáze, postavená na standardizovaném prvotním dávkování.

K vytvoření takovéto databáze by mohla být použita internetová aplikace, kde by byly zaneseny všechny potřebné biomedicínské údaje pacienta a zároveň by se zapisoval vývoj INR a dávkování pacienta. Aplikace by vykreslovala křivky závislosti Warfarinu/INR na ostatních veličinách. Z těchto křivek by pak pomocí učícího se algoritmu bylo možné predikovat hodnotu,

Grafické prostředí aplikace je vytvořeno podle „papírové“ předlohy pro sběr biomedicínských dat. Obrazovka je rozdělena na 2 poloviny, kde se na levé straně nacházejí veškeré informace o pacientovi a na pravé straně je tabulka dávkování.

V horním Menu jsou položky "Soubor" a "Graf". V "Soubor" může uživatel uložit či načíst data o pacientovi. V "Graf" je možné zvolit pomocí `JCheckBoxMenuItem` grafy, které budou vykreslovány v nových oknech.



Obrázek 24, vykreslení závislosti křivek v aplikaci

Jednotlivé třídy jsou rozděleny do tří balíčků. První balíček se jmenuje "File" ve kterém jsou třídy pro načítání a ukládání dat. Ve druhém nazvaném "Graph" jsou umístěny třídy, které jsou určeny pro zpracování a vykreslování grafu, které jsou vykresleny pomocí `JFreeChart`. Třetí balíček nazvaný "Main" vytváří hlavní okno aplikace.

Tento návrh ukazuje, jak by mohla aplikace internetové databáze vypadat. Do budoucna by jistě potřebovala řadu vylepšení. Realizace této aplikace by tak mohla být součástí další diplomové práce.

8 Závěr

Tato práce se ve své rešeršní části věnuje vysvětlení celého procesu koagulace a s ní spojených dalších pojmů. Problematika a složitost celého procesu je ale tak obsáhlá, že jsme se jí nemohli věnovat zcela do hloubky, a proto jsou některé pasáže zjednodušeny. Pro úplné vysvětlení jednotlivých dějů se autor této práce odvolává na seznam použité literatury.

Sběr dat, který předcházel analytické části této práce, byl realizován ve spolupráci s kardiologickým oddělením VFN v Praze. Cílem bylo vytvoření databáze 100 warfarinizovaných pacientů a sběr biomedicínských dat o těchto pacientech. Tuto databázi se nám podařilo vytvořit a touto prací vznikla do budoucna jistě zajímavá spolupráce mezi ČVUT a VFN, kterou doporučujeme prohlubovat. Takto vytvořený „most“ mezi technikou a medicínou nabízí do budoucna uplatnění studentů z oboru Biomedicínské inženýrství. Ti zde mohou přijít během práce na svých projektech ke kontaktu s reálnými daty od pacientů.

Po dobu sběru dat jsme se nesetkali vysloveně s negativní reakcí na naši přítomnost na oddělení. Většina personálu nás podporovala v tomto projektu, i když sami přiznali, že celková problematika Warfarinu do určité míry znemožňuje jeho efektivní dávkování.

Problém, který se ukázal na samotném konci sběru dat, jsme nedokázali překonat. Jedná se o zjištění chronické dávky. Tuto dávku totiž nenastavuje kardiologické oddělení VFN, ale je po čase nastavena obvodním lékařem. Sběr dat byl této skutečnosti uzpůsoben a počítalo se s kontaktováním pacientů za účelem zjištění chronické dávky s odstupem času. Zde ale padlo ze strany VFN vyjádření, že k tomuto kroku nemáme oprávnění, neboť nejsme zaměstnanci VFN a tudíž je tento krok právně napadnutelný, protože bychom se dopustili porušení zákona o ochraně osobních údajů. Tento problém nám tedy znemožnil dosáhnout předem stanoveného cíle a celková validita směrodatného výstupu je tím zatížena.

Dalším problémem se ukázalo nestandardizované dávkování během zahájení antikoagulační léčby. Vznikají tak velmi variabilní skupiny pacientů, co se týče prvotního dávkování. Vysledování reakcí pacientů na určitou dávku je tak omezeno. Další faktor, který se podílí na snížení optimalizace dávkování, je samotný lékař. Každý totiž předepisuje dávku na základě své vlastní zkušenosti – empirie. Tato empirie je pochopitelně u každého lékaře jiná a do celkového pokusu o optimalizaci dávkování vnáší nezanedbatelný podíl.

Proto je součástí této práce doporučení, jak by měly vypadat prvotní dávky. K úspěšné realizaci je ale zapotřebí dobrých vazeb ve VFN, neboť právě jako poslední článek, který určuje

dávku Warfarinu, je a vždy bude lékař. Pokud by byly prvotní dávky standardizované, pak takto zpracovaná studie má mnohem validnější výsledky a množství pacientů obsažených v takovéto databázi je obsáhlejší a odvozené výsledky přesnější.

K tomuto kroku standardizace nás vede domněnka, že je možné díky tomu rychleji dosáhnout chronické dávky a tím se vyhnout problému v podobě předávkování, nebo poddávkování, kdy pacienta vystavujeme riziku.

Na základě získaných dat však je možné provést některé statistické testy, které jsme zpracovávali v softwaru STATISTICA. Ověřili jsme například, že dávkování Warfarinu není závislé na hmotnosti, pohlaví, BSA ani BMI. Některé z těchto závislostí nebyly doposud testovány a publikovány, proto jsme všechny založili na hypotézách, které jsme následně s pomocí statistických metod dokazovali. Naopak jsme si potvrdili domněnku, že dávkování je nepřímo úměrně závislé na hodnotě INR.

Ve vytvořené databázi jsme i přes nestandardizované prvotní dávkování našli pacienty, kteří mají prvotní dávkování stejné. Z těchto pacientů jsme vytvořili skupiny, kde jsme zkoumali vliv rozdílnosti dávkování na poslední hodnotě INR a na výstupní, tzv. „nastavovací“ dávce Warfarinu. Celkově jsme tak vytvořili 3 skupiny, po 12 lidech (jen jedna byla po 11). Výsledkem statistického testování jsme nezjistili žádný rozdíl v těchto skupinách, který by měl prokazatelný vliv na poslední hodnotu INR, nebo na výstupní dávku. Otázkou však zůstává, do jaké míry je studie postavená na 12 pacientech v jedné skupině validní. Takto se opět dostáváme na začátek a tvrdíme, že je potřeba standardizace.

Seznam použité literatury

- [1] TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. přepr. a dopl. Praha: Grada Publishing, 2003. 771 s. ISBN 80-247-0512-5
- [2] KLENER, Pavel. *Vnitřní lékařství*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2006. 2 s. ISBN 80-246-1253-4.
- [3] KESSLER, Petr. *Léčba orálními antikoagulancii*. Praha, 2000. ISBN 80-238-6017-8.
- [4] LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vyd. Praha: Galén, c2002. 601 s. ISBN 80-246-0538-4.
- [5] ČIHÁK, Radomír a Petr HEINC. *Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní*. vyd. Cor Vasa, 2004, 46(5): K67-K77
- [6] Roche CoaguChek®XS. *Uživatelská příručka*. Dostupné z: [\[http://www.roche-diagnostics.cz/produkty/primarnipece/coaguchek.aspx\]](http://www.roche-diagnostics.cz/produkty/primarnipece/coaguchek.aspx)
- [7] Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. *Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 367 (9508): 404–11. Dostupné z: [[10.1016/S0140-6736\(06\)68139-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68139-7)].
- [8] Jack Ansell, Alan Jacobson, Jonathan Levy, Heinz Völler, J. Michael Hasenkam. *Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation*. Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *International Journal of Cardiology*, 10 March 2005. Dostupné z: [\[http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527304000890\]](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527304000890)
- [9] MALÝ Jaroslav, MATÝŠKOVÁ Miloslava, PENKA Miroslav. *Antikoagulační léčba – doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. vyd. CDP-PL, 2005. ISBN 80-903573-6-9
- [10] VÍTOVEC, Jiří a Jindřich ŠPINAR. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. 248 s. ISBN 80-247-0866-3.

- [11] ZHAO, Zhongming, Shivi KANSAL a Bonny L. BUKAVECKAS. *2009 International Symposium on Collaborative Technologies and Systems May 18-22, 2009, Baltimore, Maryland, USA: SmartWarf - A portable automated warfarin dosing tool*. Piscataway, N.J.: IEEE, 2009. ISBN 978-142-4445-844.

Seznam obrázků

- [1] Systém inhibitorů plazmatické koagulace, převzato z:
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b6/Coagulation_full.svg
- [2] Schéma fibrinolytického systému, převzato z:
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0e/Fibrinolysis.png>
- [3] Schéma molekuly fibrinu,
TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. přepr. a dopl. Praha: Grada Publishing, 2003. 771 s. ISBN 80-247-0512-5
- [4] Sled dějů při srážení krve,
TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. přepr. a dopl. Praha: Grada Publishing, 2003. 771 s. ISBN 80-247-0512-5
- [5] Měřicí souprava CoaguChek® XS, převzato z:
http://www.roche.sk/fmfiles/re7204001/Slovakia/Diagnostics/NPT/CoaguChek_XS/CoaguChek_XS_suprava_smaller.jpg
- [6] Warfarin jako jed na krysy, převzato z:
<http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/McIntosh/warfarinrat.jpg>
- [7] Význam vitamínu K pro tvorbu koagulačních faktorů,
TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. přepr. a dopl. Praha: Grada Publishing, 2003. 771 s. ISBN 80-247-0512-5
- [8] Fibrilace síní, převzato z:
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/64/Afib_ecg.jpg
- [9] Flutter síní, převzato z:
<http://www.stefajir.cz/files/FlutterSini.jpg>
- [10] Histogram dávkování během 1. dne
- [11] Histogram dávkování během 2. dne
- [12] Histogram dávkování během 3. dne
- [13] Graf závislosti warfarinu na INR, pacient č. 28

- [14] dávka Warfarinu a hodnota INR při propuštění (skupina 1)
- [15] dávka Warfarinu a hodnota INR při propuštění (skupina 2)
- [16] dávka Warfarinu a hodnota INR při propuštění (skupina 3)
- [17] charakteristika INR skupin
- [18] testování rozdílnosti skupin pomocí ANOVA testu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR)
- [19] box plot pro skupiny 1, 2, 3 (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR)
- [20] testování rozdílnosti skupin pomocí Kruskal-Wallisova testu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu)
- [21] box plot pro skupiny 1, 2, 3 (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu)
- [22] box plot (závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví)
- [23] grafické prostředí aplikace
- [24] vykreslení závislosti křivek v aplikaci

Seznam tabulek

- [1] Požadované cílové rozmezí při použití antikoagulační léčby, převzato z:
<http://www.medicentrum.cz/downloads/laboratorni-prirucka.pdf>
- [2] dávkovací schéma při warfarinizaci
VÍTOVEC, Jiří a Jindřich ŠPINAR. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2.*,
přepřac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. 248 s. ISBN 80-247-0866-3.
- [3] Zahájení antikoagulační léčby warfarinem,
KESSLER, Petr. *Léčba orálními antikoagulancií*. Praha, 2000. ISBN 80-238-6017-8.
- [4] Pravděpodobnost selhání bioprotézy v aortální pozici vzhledem k věku nemocných,
KLENER, Pavel. *Vnitřní lékařství. 3.*, přepřac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2006. 2 s.
ISBN 80-246-1253-4
- [5] Protokol pro sběr biomedicínských dat
- [6] Přehled celkové databáze pacientů
- [7] Rozdělení pacientů podle dávkování
- [8] Rozdělení pacientů při dávkování 5mg/den (skupina 1)
- [9] Rozdělení pacientů při dávkování 1. den 5mg, 2. den 7,5 mg, 3. den 5 mg (skupina 2)
- [10] Rozdělení pacientů při dávkování 1. den 5mg, 2. den 7,5 mg, 3. den 7,5 mg (skupina 3)
- [11] Srovnání skupin a průměrné dávky
- [12] Závislost INR skupiny na její průměrné denní dávce
- [13] Výsledky Anova testu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR)
- [14] Popisná statistika box plotu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní hodnotě INR)
- [15] Výsledky Kruskal-Wallisova testu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu)
- [16] Popisná statistika box plotu (rozdílnost skupin v závislosti na výstupní dávce Warfarinu)
- [17] Výsledky korelací mezi jednotlivými parametry

- [18] Výsledek t-testu (závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví)
- [19] Popisná statistika Box plotu (závislost výstupní dávky Warfarinu na pohlaví)

Seznam rovnic

- [1] Výpočet INR
- [2] Výpočet BSA
- [3] Výpočet BMI