

Farmakokinetické lékové interakce pramenící z metabolisme léčiv přes cytochrom P450 a jeho izoenzymy – substráty současné užívání dvou substrátů c. P450 vede ke zpomalení metabolisme warfarinu a <u>zvýšení rizika krvácení (riziko menší než u inhibitorů)</u>	
Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 3A4</u>	R-warfarin verapamil, diltiazem statiny (simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin) - změny INR hlavně na počátku léčby statiny → při nasazení, změně či ukončení terapie častěji monitorovat INR, příp. upravit dávku warfarinu dextrometorfan tamoxifen testosteron BZD – diazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, midazolam, clonazepam
Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 2D6</u>	beta blokátory TCA – amitriptylin, nortyptylin, imipramin, klomipramin SSRI – fluoxetin, paroxetin, venlafaxin neuroleptika – haloperidol, klozapin, risperidon, perfenazin, thioridazin dextrometorfan tramadol loratadin ondansetron kortikoidy
Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 2C9</u>	S-warfarin
Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 2C19</u>	BZD - diazepam, bromazepam
Substráty cytochromu P450 se silnou afinitou k <u>CYP 1A2</u>	R-warfarin kofein paracetamol xantiny (theofylin)

[Sem zadejte text.]

Farmakokinetické lékové interakce pramenící z metabolisme léčiv přes cytochrom P450 a jeho izoenzymy – <u>inhibitory</u> současné užívání inhibitorů c. P450 vede ke zpomalení metabolisme warfarinu a <u>zvýšení rizika krvácení</u>		
Inhibitory <u>CYP 3A4</u>	ketokonazol, flukonazol, itraconazol claritromycin cimetidin (obs.) ethinylestradiol ritonavir, nelfinavir (inhibitory HIV proteáz) fluvoxamin amiodaron gřepfruitová šťáva (dihydroxybergamotin, naringin)	v rámci antimykotická terapie lze použít např. <i>terbinafin</i> nižší inhibiční potenciál má <i>erytromycin</i> , <i>azitromycin</i> není inhibitorem CYP 3A4, pozn.: antibiotická terapie warfarinovaných pacientů – pozor na vybití fyziologické střevní mikroflóry antibiotiky (produkce vit. K) – předpoklad, že produkce vit. K bude snížena ve větší míře inhibuje CYP 2C9 inhibice presystémového metabolismu CYP 3A4 v enterocytech tenkého střeva
Inhibitory <u>CYP 2D6</u>	ketokonazol SSRI – fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin neuroleptika – haloperidol, perfenazin, thioridazin	
Inhibitory <u>CYP 2C9</u>	amiodaron sulfametoxazol	↑ INR pozorováno již v průběhu 1. týdne současného užívání a přetrvává až 3 měsíce po přerušení léčby → ↑ riziko krvácení; v úvodu léčby amiodaronem doporučeno profylakticky redukovat dávku warfarinu o 25% při pečlivém sledování INR po dobu podávání sulfamethoxazolu snížit dávku warfarinu o 10 – 20 % zavedené dávky (dle hodnot INR)
Inhibitory <u>CYP 2C19</u>	omeprazol sulfamethoxazol	omeprazol a esomeprazol jsou nejsilnější inhibitory CYP 2C19, menší inhibice: <i>lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol</i>
Inhibitory <u>CYP 1A2</u>	erytromycin estrogeny fluvoxamin cimetidin (obs.)	

Farmakokinetické lékové interakce pramenící z metabolizace léčiv přes cytochrom P450 a jeho izoenzymy – <u>induktory</u> současné užívání induktorů c. P450 vede ke zrychlení metabolizace warfarinu a <u>poklesu jeho antikoagulačního účinku</u>		
Induktory <u>CYP 3A4</u>	fenytoin, fenobarbital, karbamazepin rifampicin dexametazon omeprazol třezalka tečkovaná (hyperforin)	
Induktory <u>CYP 2D6</u>	rifampicin	
Induktory <u>CYP 1A2</u>	fenytoin, fenobarbital rifampicin omeprazol tělesná námaha cigaretový kouř ethanol silice	omeprazol a esomeprazol - inhibitory CYP 2C19 a zároveň induktor CYP 1A2 alkoholový exces již účinek warfarinu nesnižuje, ale zvyšuje!

Farmakokinetické lékové interakce pramenící z <u>kompetice léčiv o plazmatickou vazebnost na bílkoviny krevní plazmy</u>	
warfarin	vazba na albumin 99 %
phenylbutazon fibráty - fenofibrát glipizid	dochází k pouze prohloubení hypoglykemizujícího účinku glipizidu, efekt warfarinu není ovlivněn

Farmakodynamické lékové interakce warfarinu		
<p>Účinek warfarinu zvyšují :</p> <p>potenciace farmakodynamického účinku warfarinu</p>	<p>Kortikosteroidy ASA NSAID</p> <p>levothyroxin</p> <p>tetracykliny</p> <p>vit.- E (nad 300 mg denně) vit A (nad 25 000 I.U. denně) gingo biloba, papája, česnek, šalvěj, brusinky, andělíka čínská</p> <p>ženšen</p>	<p>ze skupiny NSAID jsou nejméně nebezpečné: <i>diklofenak, ibuprofen, naproxen</i></p> <p>levothyroxin zvyšuje katabolismus na vitamínu K závislých koagulačních faktorů (redukce syntézy koagulačních faktorů závislých na vitamínu K)</p> <p>ginsenosidy působí jako antiagregancia</p>
<p>Účinek warfarinu snižují:</p> <p>inhibice farmakodynamického účinku warfarinu</p>	<p>diuretika (amilorid, spironolakton)</p> <p>cholestyramin</p> <p>zelený čaj (zejména lístky čaje) bylinné čaje</p> <p>ženšen</p>	<p>deplecí tekutin způsobené v důsledku podání diuretik dochází ke zvýšení koagulační aktivity krve zabránění resorpce warfarinu v GIT</p> <p>zvýšený obsah vit. K v rostlinných drogách</p>