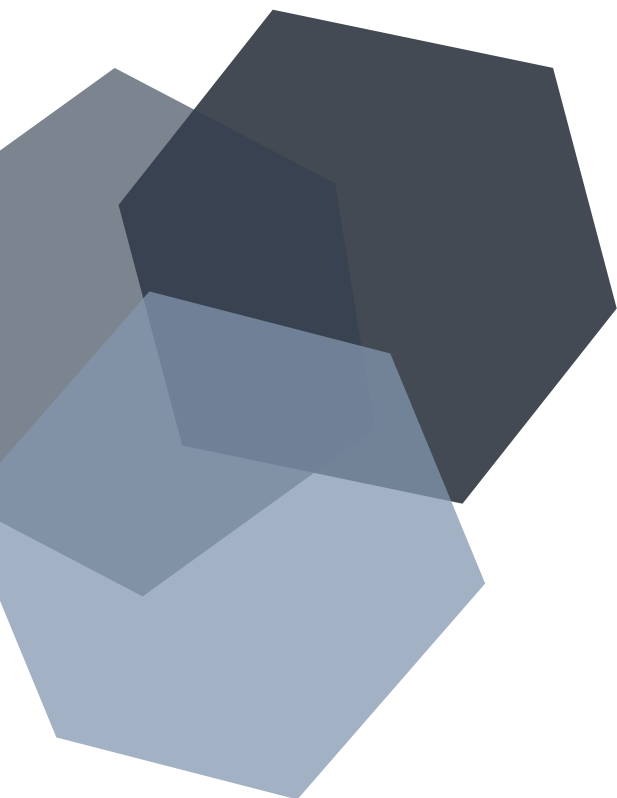


Ústav aplikované farmacie
Farmaceutická fakulta VFU Brno



FARMACEUTICKÁ PÉČE WARFARINIZOVANÝCH PACIENTŮ

PharmDr. Bc. Dana Mazánková, PhD.
Veronika Bárková, Hoa Anh Nguyenová

Práce vznikla za finanční podpory projektu IVA VFU Brno č.
2019FaF/3110/73

Farmaceutická péče u warfarinizovaných pacientů

Obsah

Farmaceutická péče u warfarinizovaných pacientů	1
1. Antikoagulační léčba	4
1.1 Hemokoagulace	4
1.2 Aktivace trombocytů	4
1.3 Koagulační kaskáda	4
1.3.1 Vnější hemokoagulační kaskáda.....	5
1.3.2 Vnitřní koagulační kaskáda.....	6
1.3.3 Společná cesta pro vnitřní a vnější kaskádu	6
1.3.4 Regulátory koagulační kaskády	6
1.3.5 Vitamín K	6
2. Farmakokinetické a farmakodynamické parametry warfarinu	8
2.1 Farmakokinetika warfarinu	8
2.2 Farmakodynamika warfarinu	8
3. Nežádoucí účinky warfarinu	9
3.1 Krvácivé komplikace	9
3.1.1 Léčba krvácivých komplikací.....	9
3.2 Kumarinová nekróza.....	10
3.3 Syndrom purpurových prstů.....	10
4. Indikace warfarinu	11
5. Kontraindikace warfarinu	11
6. Dávkování warfarinu	12
6.1 Řešení předávkování warfarinem.....	12
6.2 Řešení zapomenuté dávky warfarinu	12
7. Situace, kdy je nutné kontaktovat lékaře	12
8. Monitoring antikoagulační léčby	13
8.1 INR hodnota.....	13
8.2 Měření INR	14
8.3 Přístroje dostupné pro domácí měření INR.....	14
9. Režimová opatření u warfarinizovaných pacientů	16
9.1 Prevence zranění pacienta v interiéru.....	16
9.2 Prevence zranění pacienta v exteriéru	16
10. Lékové interakce warfarinu	17
10.1 Farmakokinetické interakce warfarinu.....	17

10.2	Farmakodynamické interakce warfarinu.....	20
10.2.1	Léčiva ovlivňující dostupnost vitamínu K.....	20
10.2.2	Léčiva působící iritaci žaludeční sliznice	20
10.2.3	Hormony štítné žlázy	20
10.2.4	Diuretika	20
10.3	Lékové skupiny vyžadující zvýšenou pozornost	21
10.3.1	Antibiotika	21
10.3.2	Antiarytmika	21
10.3.3	Hypolipidemika.....	21
10.3.4	Blokátory vápníkových kanálů.....	22
10.3.5	Léčiva používaná při terapii dny	22
10.3.6	Antiepileptika	22
10.3.7	Antidiabetika	22
10.4	Vhodná léčiva pro warfarinizované pacienty při řešení klinických situací	23
10.5	Lékové interakce warfarinu na úrovni potravy	24
10.5.1	Důležité posláné vitamínu K při koagulaci.....	24
10.5.2	Dietní doporučení u warfarinizovaných pacientů	24
10.5.3	Obsah vitamínu K v některých potravinách	24
10.5.3.1	Obsah vitamínu K v zelenině	25
10.5.3.2	Obsah vitamínu K v ovoci	25
10.5.3.3	Obsah vitamínu K v masu a živočišných produktech.....	25
10.5.3.4	Obsah vitamínu K v tucích	25
10.5.3.5	Obsah vitamínu K v nápojích	25
10.5.3.6	Alkohol.....	25
10.6	Lékové interakce warfarinu s doplňky stravy	26
10.6.1	Interakce s látkami, které ovlivňují hladinu INR.....	27
10.6.2	Interakce s látkami, které obsahují kumarinové deriváty	28
10.7	Další faktory ovlivňující zvýšené riziko krvácení u pacientů užívajících warfarin.....	29
11.	Operace warfarinizovaného pacienta	30
12.	Warfarin a farmakogenetické vlivy	30
13.	Důvody pro užívání warfarinu	31
14.	Dostupná léčiva s obsahem warfarinu v ČR.....	32
15.	Dispenzační minimum při výdeji warfarinu	33

1. Antikoagulační léčba

Vzhledem k narůstajícímu počtu pacientů s civilizačními onemocněními a s nimi spojenými trombotickými komplikacemi se stále zvyšuje využití antikoagulační léčby. Trombotickou komplikací rozumíme vznik koagula, které je překážkou pro tok krve a může tak způsobit nejen žilní insuficienci, ale také být zdrojem tromboembolizace (plicní embolizace, tromboembolické mozkové příhody atd.). Takové komplikace mohou vyústit až ve smrt pacienta. Proto se vzniku trombu, případně jeho další progresi a zvětšování předchází podáváním antikoagulační léčby. Jedním z používaných antikoagulancií je warfarin, jehož užívání přináší pacientům jak benefit, tak i určitá úskalí, která jsou s léčbou spojená. Aby byla antikoagulační léčba efektivní, je třeba zvolit správnou terapii, nahlédnout na všechny aspekty léčby a pacientovi předat odborné informace tak, aby byl zajištěn maximální efekt, bezpečnost a aby pacient věděl, proč je třeba k léčbě přistupovat zodpovědně.

1.1 Hemokoagulace

Hemokoagulaci nazýváme proces vedoucí k zástavě krvácení (hemostáza) a zabránění ztrátám krve z poškozených cév s následnou obnovou poškozených cév. Mechanismus koagulace zahrnuje **aktivaci, adhezi a agregaci trombocytů** a také tvorbu **fibrinu**, resp. **fibrinové sítě**, která zachytává erythrocyty, leukocyty a trombocyty. Rozlišujeme dva typy hemostázy, primární a sekundární, které vedou ke vzniku **definitivního trombu**. Tento děj je doprovázen reflexní vazokonstrikcí, která je ovlivňována tromboxanem A₂, serotoninem, adrenalinem a fibrinopeptidy, které se uvolňují z aktivovaných trombocytů. Hemokoagulace nastává okamžitě po poškození cévního endotelu. Při poškození dochází ke kontaktu trombocytů se subendoteliálním prostorem cévy a následnému styku subendoteliálního tkáňového faktoru s faktorem VII vedoucí k formaci fibrinových vláken. To má za následek okamžité vytvoření „zátky“ pomocí trombocytů v místě poranění. Tento děj nazýváme jako **primární hemostázu**. **Sekundární hemostáza** pak zahrnuje koagulační kaskádu popsanou níže, která vede k tvorbě fibrinové sítě.

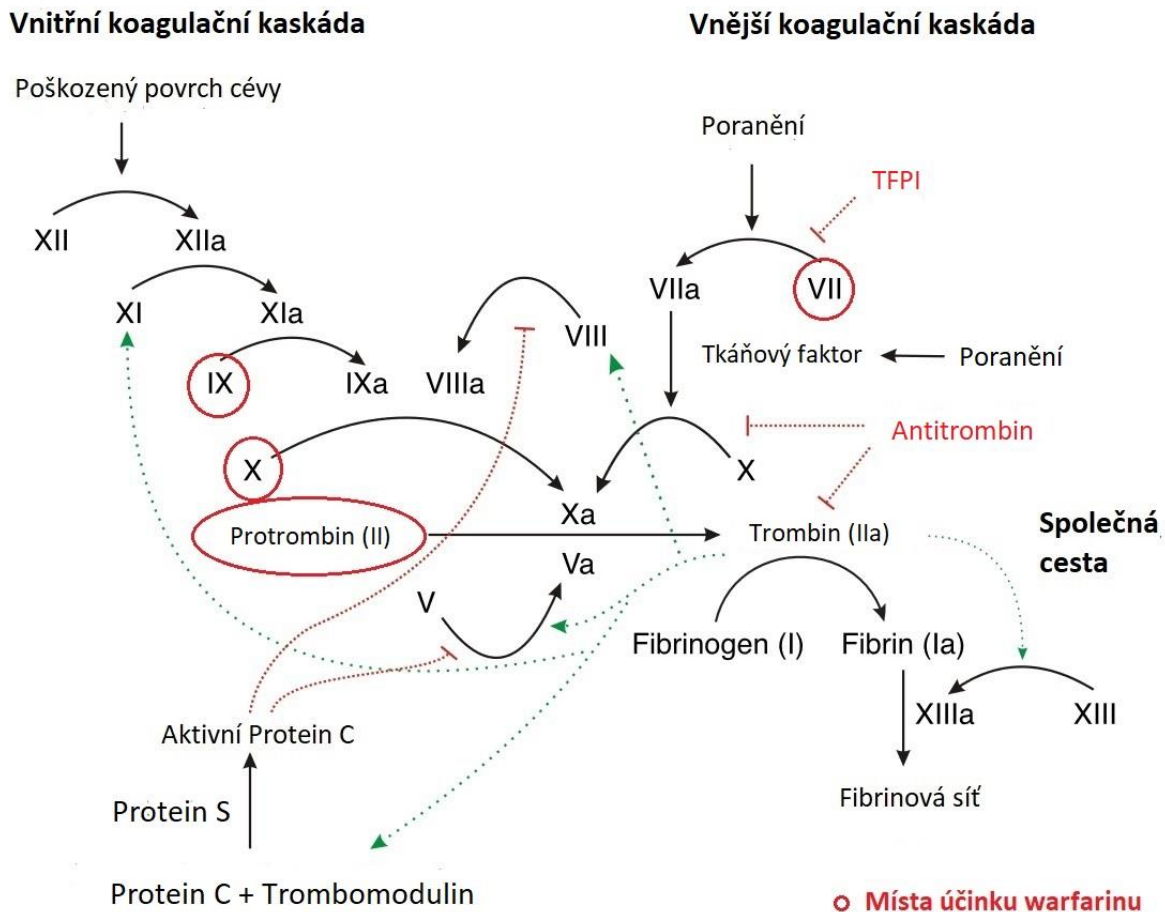
1.2 Aktivace trombocytů

K aktivaci trombocytů dochází při poškození cévy v důsledku kontaktu s kolagenem uloženým v cévách. Trombocyty se přímo vážou na kolagen pomocí **glykoproteinových receptorů Ia/IIa**, které jsou na povrchu trombocytu a jsou určeny pro kolagen typu I a IV. Následná adheze trombocytů k vláknům kolagenu je posílena **von Willebrandovým faktorem (vWF)**, který je uvolňován z endotelia. V důsledku své aktivace destičky mění tvar na kulovitý a začínají se shlukovat. Von Willebrandův faktor pak vytváří další spojení mezi destičkovým glykoproteinem Ib/IX/V a A1 doménou s tím, že tato lokalizace trombocytů usnadňuje interakci kolagenu s destičkovým **glykoproteinem VI**. Vazba kolagenu na glykoprotein VI spouští signální kaskádu vedoucí k aktivaci destičkových **integrinů**, díky nimž jsou destičky pevně vázány k extracelulární matrix. Následně aktivované trombocyty uvolňují adenosindifosfát (ADP), serotonin, destičkový aktivační faktor, vWF, destičkový faktor 4 a kyselinu arachidonovou, která je metabolizována na endoperoxidy a tromboxan A₂.

1.3 Koagulační kaskáda

Koagulační kaskádu lze definovat jako systém postupně se aktivujících proteáz, který slouží k tvorbě dostatečného množství trombinu, který polymerizuje fibrinogen na fibrinová vlákna. Během tohoto procesu dochází k postupné aktivaci jednotlivých koagulačních faktorů. Můžeme ji rozdělit na **vnější a vnitřní hemokoagulační kaskádu**, které obě aktivují společnou kaskádu **faktoru X, trombinu a fibrinu**. Obě cesty totiž vedou ke stejným reakcím, jejichž výsledkem je vytvoření fibrinu. Primární cestou pro zahájení koagulace je cesta vnější.

Obecně jde o aktivaci zymogenu, což je neaktivní prekurzor enzymu, serinové proteázy a glykoproteinového kofaktoru. Díky tomu se faktory stávají aktivními a mohou tak katalyzovat následující reakci v kaskádě.



Obrázek č. 1: Koagulační kaskáda

1.3.1 Vnější hemokoagulační kaskáda

Slouží k vytvoření dostatečného množství trombinu, který pak může být velmi rychle uvolněn. Faktor VIIa stojící na počátku této kaskády se nachází v krevním oběhu ve vyšším množství než kterýkoliv jiný aktivovaný koagulační faktor.

Vnější koagulační kaskáda se skládá z jednotlivých kroků:

1. **faktor VII** v závislosti na poškození cévy přichází do kontaktu s **tkáňovým faktorem (TF)** a vytváří společně aktivovaný komplex (**TF-VIIa**)
2. **TF-VIIa** aktivuje **faktor X**
3. samotný **faktor VII** je aktivován **trombinem, faktorem XIa, faktorem XII a faktorem Xa**
4. aktivace **faktoru X** na **faktor Xa** pomocí TF-VIIa je téměř okamžitě inhibována **TFPI** (tissue factor pathway inhibitor)
5. **faktor Xa** a jeho kofaktor **faktor Va** vytváří protrombinázový komplex, který aktivuje **protrombin na trombin**

6. **trombin** následně aktivuje další komponenty koagulační kaskády (zahrnující **faktor V** a **faktor VIII**, kteří vytváří komplex s **faktorem IX**) a také uvolní a aktivuje **faktor VIII** z vazby na **vWF**
7. **faktor VIIIa** je kofaktorem **faktoru Xa** a společně vytvářejí komplex, který aktivuje **faktor X**

1.3.2 Vnitřní koagulační kaskáda

Pokud dojde ke kontaktu krve s negativně nabitým nebo smáčivým povrchem, dochází k aktivaci **faktoru XII**. Reakcí **faktoru XIIa** s **HMWK** (vysokomolekulární kininogen), **prekallikreinem** a **faktorem XII** (Hagemanův faktor) dochází k přeměně **faktoru XI** na **faktor XIa**. V přítomnosti Ca^{2+} následně dochází k aktivaci **faktoru IX** (vzniká **IXa**). **Faktor VIIIa, IXa, destičkové fosfolipidy** a **Ca^{2+} ionty** umožňují aktivaci **faktoru X**.

1.3.3 Společná cesta pro vnitřní a vnější kaskádu

Faktor Xa se váže na fosfolipidy tkáňového faktoru a s pomocí faktoru V vytváří **aktivátor protrombinu**, v přítomnosti Ca^{2+} a destičkových fosfolipidů přeměňuje **protrombin na trombin**.

Funkce trombinu je konvertovat fibrinogen na fibrin, aktivovat faktory VIII, V a také jejich inhibitor **protein C**. Dále trombin aktivuje **faktor XIII**, který vytváří kovalentní vazby, které spojují fibrinová polymerní vlákna, která se vytváří z aktivovaných monomerů. Koagulační kaskáda je udržovaná v protrombotickém stavu díky kontinuální aktivaci **faktoru VII** a **faktoru IX**, než dojde k aktivaci antikoagulačních drah.

1.3.4 Regulátory koagulační kaskády

Protein C spolu s proteinem S a fosfolipidy jako kofaktorem degraduje **faktor Va** a **VIIIa**. Antitrombin je inhibitorem serinových proteáz, dochází k **inhibici trombinu, FXa, FXIa, FXIIa**.

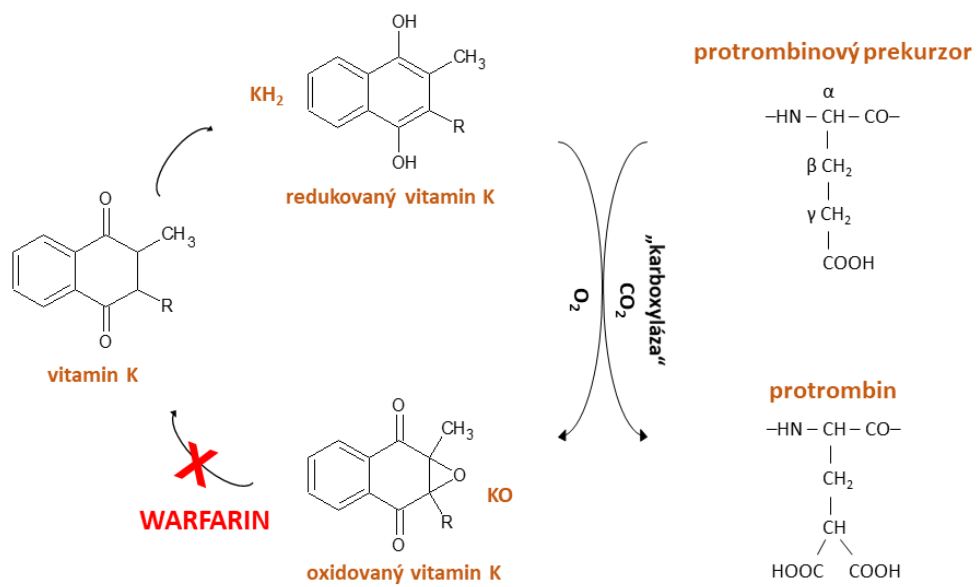
Inhibitor tkáňového faktoru zasahuje do aktivity tkáňového faktoru a také inhibuje tkáňovým faktorem zprostředkovanou aktivaci **faktoru VII** a **X**. Mezi regulátory patří také **plasmin**.

V neposlední řadě do této skupiny patří prostacyclin, který inhibuje aktivaci destiček pomocí snížení hladiny vápníku v cytosolu a tím také brání uvolnění granul, které by mohlo vést k aktivaci dalších destiček a koagulační kaskádě

1.3.5 Vitamín K

Je kofaktorem karboxylace kyseliny glutamové na **γ -karboxyglutamovou**. γ -karboxyglutamát má zásadní vliv na vznik **vazby vápníku koagulačními faktory**, které ho využívají jako kofaktor (faktory II, VII, IX a X). Karboxylové vazby jsou nezbytné pro navázání na povrch fosfolipidů. Tuto vazbu zprostředkovávají vápníkové ionty. K resorpci je třeba žlučových kyselin. Je také významný pro syntézu protisrážlivého proteinu C a S.

MECHANISMUS ÚČINKU



Obrázek č. 2: Mechanismus účinku warfarinu

2. Farmakokinetické a farmakodynamické parametry warfarinu

2.1 Farmakokinetika warfarinu

Absorpce warfarinu na úrovni enterocytů i hepatocytů je usnadněna influxním transportérem OATP (organic anion transporting polypeptide – transportní bílkovina v bazolaterální membráně hepatocytu). Biologická dostupnost se po perorálním podání blíží 100 %, což znamená **okamžité vstřebání**. Váže se z **99 % na plazmatický albumin**. Biologický poločas je **34 - 35 hod.** Warfarin navíc tvoří racemickou směs dvou izomerních forem **warfarinu-S** a **warfarinu-R**, což je příčinou četných **lékových interakcí na CYP 450**. V inhibici vitamin K-reduktázy je **S forma 2 až 3x účinnější** než R forma. S-izomer je dominantně degradován oxydázou CYP2C9 (změna její aktivity významně ovlivňuje účinek). Kvůli rozdílné aktivitě CYP2C9 u jednotlivých pacientů je nutné jednotlivě stanovit přesnou dávku. Plazmatický poločas **R-warfarinu je 40 - 90 hod.**

Dlouhý eliminační poločas znamená **přetrvání antikoagulačního efektu warfarinu** i při náhodném vynechání více dávek.

U warfarinu se setkáváme s problematickými farmakokinetickými vlastnostmi, také kvůli vysoké **interindividuální variabilitě** účinných dávek a **intraindividuální variabilitě** efektu během léčby. Nástup účinku nastává až za **2 - 3 dny**, dozívání účinku po vysazení trvá **4 - 5 dnů**, proto se v prvních dnech léčby warfarin podává společně s nízkomolekulárními hepariny, aby se předešlo patologické tvorbě sraženin, než se dostaví účinek warfarinu.

K eliminaci dochází **glomerulární filtrací** i **tubulární sekrecí** do moče – vzhledem k předchozí inaktivaci v játrech nemají renální funkce vliv na výsledný antikoagulační účinek. Zahajovací i udržovací dávka je bohužel špatně odhadnutelná.

Typ metabolizátorů	Plazmatický poločas S-warfarinu [h]	Přibližná dávka warfarinu [mg]
Rychlí	20	10 a více
Středně rychlí	40	5
Pomalí	60-80	i nižší než 3

Tabulka č. 1: Rozdíly plazmatických poločasů a dávek warfarinu v závislosti na typu metabolizátorů

2.2 Farmakodynamika warfarinu

Antagonisté vitaminu K (4-hydroxykumariny) brání karboxylaci gamaglutamátových zbytků N-terminálních konců aminokyselin **faktorů protrombinového komplexu** (faktory II, VII, IX a X, protrombin) a **proteinů C a S** tím, že zasahují do **metabolismu na vitaminu K dependentních působků** ovlivňujících redukční pochody. Jejich efekt je způsoben bloádou **vitamin K epoxidázy**, která redukuje oxidovaný vitamin K (jeho epoxidovou formu) na aktivní redukovanou formu. Tato redukovaná aktivní forma vitaminu K poskytuje **karboxylovou skupinu** enzymu **vitamin K – dependentní karboxyláze**, která umožňuje karboxylaci zmíněných koagulačních faktorů. Již vytvořený trombus však warfarin neovlivňuje, protože nemá vlastní fibrinolytickou aktivitu.

3. Nežádoucí účinky warfarinu

Stejně jako ostatní léčiva se vyskytují u warfarinu nežádoucí účinky. Nejzávažnějším a nejvíce obávanou komplikací je krvácení. Kumarinová kožní nekróza představuje vzácný nežádoucí účinek léčby warfarinem, která je způsobena trombózou drobných cév kůže a podkoží. Mezi další možné nežádoucí účinky warfarinu patří zažívací potíže (nauzea, zvracení, průjem), velmi vzácně se může vyskytnout např. hepatopatie, cholestáza, priapismus, reverzibilní alopecie či alergická reakce.

Orgán či orgánová soustava, kde se nežádoucí účinek projeví	Frekvence výskytu	Klinický projev
cévní poruchy	časté 1-10 %	krvácení
	vzácné 0,01-01 %	kumarinová nekróza, syndrom purpurových prstů
	velmi vzácné < 0,01 %	vaskulitida
respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné < 0,01 %	tracheální kalcifikace
gastrointestinální poruchy	časté 1-10 %	nauzea, zvracení, průjem
poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné < 0,01 %	reverzibilní zvýšení hladin hepatického enzymu, cholestatická hepatitida
poruchy kůže a podkoží	velmi vzácné < 0,01 %	reverzibilní alopecie, vyrážka
poruchy reprodukčního systému, muži	velmi vzácné < 0,01 %	priapismus (obvykle na začátku léčby)
celkové a jinde nezařazené poruchy	velmi vzácné < 0,01 %	alergické reakce (obvykle se projevují kožní vyrážkou)

Tabulka č. 2: Nežádoucí účinky warfarinu

3.1 Krvácivé komplikace

Krvácivé komplikace jsou často udávaným (1-10 %) nežádoucím účinkem. Celková frekvence výskytu krvácení je přibližně 8 % ročně pro celkové krvácení, zahrnující drobné krvácení (6 %/rok), silné krvácení (1 %/rok) a smrtelné (0,25 %/rok). Pravděpodobnost krvácení se zvyšuje s růstem hodnoty INR nad cílové rozmezí. Za rizikovou skupinu pacientů považujeme seniory, diabetiky, hypertoniky, nemocné s renální insuficiencí nebo nemocné s vaskulárním postižením (kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním). Vyšší riziko výskytu krvácení pramení i z řady lékových interakcí warfarinu, se kterými u této antikoagulační léčby musíme počítat.

3.1.1 Léčba krvácivých komplikací

a) podání vitamínu K

Vitamin K podáváme intravenózně při závažném krvácení nebo perorálně při méně závažném krvácení. Doporučovaná dávka vitamínu K při nezávažném krvácení je 1 - 3 mg, při závažném krvácení 5 mg. Při podání vyšších dávek je zde možnost vzniku rezistence k warfarinu po dobu až několika týdnů.

V těžkých případech se podává 10 mg až 20 mg vitamínu K zředěného 5 ml až 10 ml vody na injekci nebo 5% roztokem glukózy, pomalu intravenózně. V případě, že je perorální antikoagulační léčba indikována do budoucna, je nutné se vyhnout dávkám vitamínu K přesahujících 10 mg. Pokud jsou dávky vyšší než 10 mg, lze očekávat, že pacient bude po dobu až dvou týdnů vůči warfarinu

rezistentní. Pokud krvácení přetrvává, po 3-4 hodinách je možno dávku opakovat. V naléhavých případech je třeba transfuze plné krve nebo mražené plazmy. V lehčích případech lze vitamin K podat intramuskulárně. Účinek vitaminu K je protražovaný, protože musí dojít k vytvoření nových koagulačních faktorů. Z tohoto důvodu lze maximální účinek očekávat až po 24 hodinách. Po uplynutí této doby je nutné počítat s možným nežádoucím zvýšením srážlivosti krve. Je tedy nutné postupovat opatrně a raději volit nižší dávky vitaminu K, aby nedošlo k ohrožení pacienta novou tromboembolickou příhodou kvůli rychlému zvýšení hladin koagulačních faktorů.

Závažnost krvácivých komplikací je hodnocena podle hodnoty INR, podle níž jsou vytvořené jednotlivé postupy. V případě absence klinicky závažného krvácení a hodnoty INR nižší než 5 a nachází se v terapeutickém rozmezí, stačí vysadit příští dávku warfarinu a léčbu obnovit nižšími dávkami. Při hodnotách INR 5-9 je nutné INR snížit do terapeutického rozmezí a následně vysadit příští 1 až 2 dávky warfarinu a obnovit léčbu nižšími dávkami (nebo vysadit 1 dávku warfarinu a podat vitamin K v dávce 3 až 5 mg p.o.). Při hodnotách INR nad 9 je nutné vysadit warfarin a podat vitamin K v dávce 3 mg až 5 mg p.o.

V případě nutnosti rychlého zvratu antikoagulační léčby je stav pacienta taktéž hodnocen podle hodnot INR. U hodnot 5-9 se vysazuje warfarin a podává vitamin K v dávce 2 mg až 4 mg p.o. (v případě plánované operace se volí stejný postup a přibližně 24 hodin před plánovaným zákrokem je možné podat 1 mg až 2 mg vitaminu K p.o.). U hodnot INR vyšších než 20 nebo při závažném krvácení se vitamin K aplikuje v dávkách 10 mg pomalou i.v. infuzí. V případě potřeby je možné podání vitaminu K opakovat každých 12 hodin.

b) podání čerstvě zmražené plazmy

Čerstvá zmražená plazma se podává v dávkování 10 - 15 ml/kg podle hodnoty INR a vždy současně i vitamin K. Dochází k rychlejší korekci koagulopatie než při podání samostatného vitaminu K.

c) podání koncentráту protrombinového komplexu (PCC)

Protrombinový komplex se skládá z koncentrátu vitaminu K dependentních faktorů (tj. faktory II, VII, IX, X) + proteinu C, proteinu S a heparinu, ve variabilní koncentraci dle jednotlivých výrobců. Podáním PCC dosáhneme velmi rychlou a efektivní léčbu krvácivých komplikací. Nevýhodou je riziko vzniku tromboembolických komplikací a pouze dočasný efekt trvající přibližně 6 - 8 hod (dáno poločasem obsažených koagulačních faktorů). Po podání je tedy nutností monitorace koagulačních parametrů a v případě potřeby opakovaná aplikace PCC.

3.2 Kumarinová nekróza

Kumarinová nekróza se projevuje otokem a ztmavými kožními lézemi obvykle na dolních končetinách nebo na hýždích, mohou se však objevit i na jiných místech. Později dochází k nekróze lézí, které vznikají od 3. do 10. dne léčby warfarinem. Příčinou vzniku lézí je relativní nedostatek antitrombotických proteinů C a S. U pacientů s vrozeným nedostatkem těchto antitrombotických proteinů je nutné zahajovat léčbu warfarinem souběžně s heparinem při použití nízkých počátečních dávek warfarinu. Jestliže se vyskytnou komplikace, je nutné léčbu warfarinem přerušit a pokračovat v podávání heparinu, až do zahojení lézí nebo do vytvoření jizvy. Kumarinová nekróza se vyskytuje v 90 % u pacientů ženského pohlaví.

3.3 Syndrom purpurových prstů

Při tomto syndromu vznikají načervenalé bolestivé kožní léze na prstech nohou a chodidlech. Pacienty jsou zpravidla muži, typicky mající arteriosklerotické onemocnění. Léčbu warfarinem je nutné přerušit, poté kožní léze zpravidla pomalu zmizí.

4. Indikace warfarinu

- sekundární prevence **infarktu myokardu**
- prevence **mozkové i systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo s náhradou srdečních chlopní**
- risk embolizace zvyšuje již proběhlá mozková příhoda, srdeční selhání, diabetes, hypertenze, i vyšší věk.
- u pacientů s fibrilací síní při významné mitrální chlopenní vadě nebo po implantaci chlopenní náhrady je warfarin jediným schváleným p.o. antikoagulanciem
- **hluboká žilní trombóza**
- stavy při a po **náhradě nosných kloubů**
- **flebotrombóza**
- akutní, subaktrní a sukcesivní **plicní embolizace**, závažné postižení žilního řečiště

5. Kontraindikace warfarinu

- těhotenství: v I. trimestru má warfarin teratogenní účinek (přechází přes placentární bariéru, a proto může u plodu způsobit vznik vrozených vývojových vad nebo krvácení a jeho užívání je většinou spojené se spontánním potratem, mrtvě narozeným dítětem, neonatální smrtí a předčasným porodem); ve III. trimestru je riziko poporodního krvácení, z tohoto důvodu jsou těhotné ženy vždy převáděny na nízkomolekulární hepariny, které neprocházejí placentou
- vážná jaterní insuficience nebo cirhóza
- neléčená hypertenze
- infekční endokarditida nebo hemoperikard (nahromadění krve v osrdečnickové dutině – perikardu)
- predispozice k intrakraniálnímu krvácení, krvácení do GIT nebo močových cest
- stavy bezprostředně/časně po operaci
- sklon ke kolapsům, hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku
- nízká compliance, alkoholismus, demence a psychiatrická onemocnění pacienta, které vedou k nedostatečné spolupráci při léčbě a kontrole onemocnění
- vrozené nebo získané krvácivé stavy (von Willebrandova nemoc, hemofilie, trombocytopenie, porucha funkce krevních destiček)
- operace CNS nebo oka

6. Dávkování warfarinu

Warfarin se podává v jedné denní dávce **vždy ve stejnou hodinu**. Dávkování může být variabilní, je především závislé na hodnotách INR a **dávka v jednotlivých dnech nemusí být vždy stejná**. Přípustné rozdíly mezi jednotlivými dny jsou do **2,5 mg**. U jednotlivých pacientů se dávky warfarinu pohybují v rozmezí **1,5 - 12,5 mg v jedné denní dávce**. Warfarin lze podávat i ve vyšších dávkách, či podávat warfarin ob den.

Ke sledování účinku léčby se využívá protrombinového času metodou podle Quicka. Dávka se nastavuje podle pacienta a jeho stravovacích návyků, z tohoto důvodu je nutné se vyhnout nárazové nadměrné konzumaci potravin s vysokým obsahem vitamínu K, které mohou mít na účinek warfarinu značný vliv. Třetí až čtvrtý den po nasazení dávky je nutná kontrola INR a účinnosti léčby, podle výsledků se vždy upřesňuje další dávkování.

Dávky potřebné k udržení terapeutického rozmezí u pacientů nad 60 let s **věkem snižují**.

6.1 Řešení předávkování warfarinem

Zvýšení INR nad hodnotu 4 bývá u warfarinizovaných pacientů častou příhodou, nicméně tyto hodnoty ještě nemusí vést k závažnějšímu krvácení. Při větším krvácení je řešením **dočasné přerušení léčby nebo snížení dávky**. Pokud se při předávkování warfarinem objeví krvácení, obvykle stačí tamponáda a lokální ošetření krvácejícího místa, k ukončení antikoagulačního účinku se přistupuje až u závažných krvácení (do GIT nebo parenchymatózních orgánů).

Jestliže dojde k výraznému předávkování, je nutné warfarin okamžitě vysadit a opakovaně podat **carbo medicinalis**.

Dostupnost vitamínu K1 je vysoká a absorpce rychlá, je však třeba vyčkat na obnovu koagulačních faktorů. Nástup účinku vitamínu K1 lze očekávat za 24 hod.

U urgentních stavů se k rychlé obnově koagulace používá **infuze čerstvě zmražené plazmy**, jejíž dávka 15ml/kg obnovuje srážlivost krve během 10 - 20 minut. Alternativou je podání koncentráту koagulačních faktorů – **faktorů protrombinového komplexu**.

6.2 Řešení zapomenuté dávky warfarinu

- **do 12 hodin** vzít zapomenutou dávku **ihned**
- **nad 12 hodin** nebrat zapomenutou dávku
- **nikdy nezdvajovat dávky ani nebrat dvě dávky v krátkém časovém intervalu!**
- zapomenutou dávku je třeba **poznámenat** do průkazky se záznamy o léčbě warfarinem
- při dvou a více zapomenutých dávkách je nutné navštívit lékaře
- díky velmi dlouhému eliminačnímu poločasů warfarinu účinek přetrvává i při vynechání jedné či více dávek, je však nutné kontrolovat změny INR

7. Situace, kdy je nutné kontaktovat lékaře

Vyskytne-li se zvýšená náchylnost nebo přecitlivělost k tvoření podlitin, krvácení z nosu nebo dásní, krev v moči, černá nebo krvavá stolice, zvracení krve nebo silnější a delší menstruační krvácení, je doporučeno kontaktovat lékaře. Mezi další příznaky, které mohou být projevem nadměrného účinku warfarinu patří silná bolest hlavy, ztráta chuti k jídlu po dobu 2 – 3 dnů, změny na pokožce (vyrážka nebo svědění). Mezi rizikové stavy, které mohou zvyšovat účinek warfarinu patří horečka či průjem. Pacienti by měli kontaktovat svého lékaře i při závažnějších zraněních, kdy je riziko krvácení zvýšené a zároveň může docházet k vnitřnímu krvácení.

8. Monitoring antikoagulační léčby

Cílem pravidelného monitoringu při léčbě warfarinem je individuální optimalizace dávky warfarinu. Mezi faktory, které mohou ovlivnit účinek léčby a které musíme brát v úvahu, patří např. strava pacienta, užívání jiných léčiv nebo potravinových doplňků.

Monitoring pacienta se provádí měřením protrombinového času (Quickův test), který je vyjádřený v sekundách. Měří se čas, kdy plazma vytváří sraženinu (přeměna protrombinu na trombin) v přítomnosti Ca^{2+} a tromboplastinu přes aktivaci koagulace zevní koagulační cestu.

8.1 INR hodnota

Výsledek měření protrombinového času je vyjádřen pomocí INR (international normalized ratio = mezinárodní normalizovaný poměr).

$$INR = \left(\frac{PT_{pacienta}}{PT_{standard.}} \right)^{ISI}$$

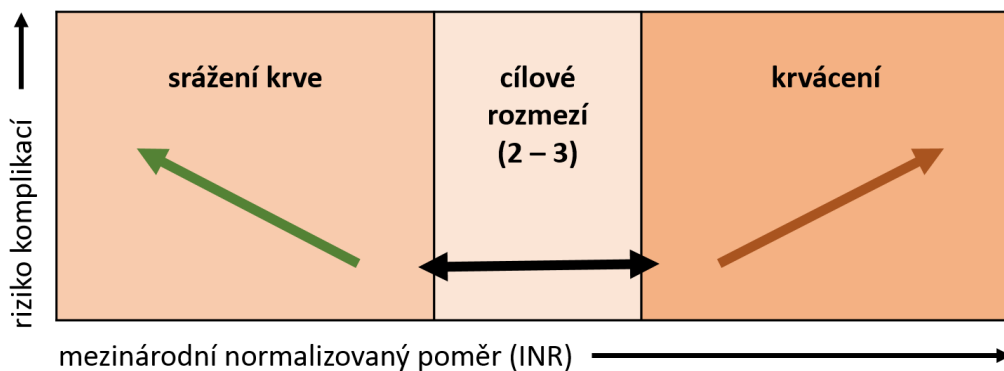
Obrázek č. 3: Vzorec pro výpočet INR

$PT_{pacienta}$... naměřená hodnota protrombinového času pacienta (doba srážení vyšetřované krve)

$PT_{standard.}$... standardizovaný protrombinový čas (průměrná doba srážení krve zdravých jedinců)

ISI (International Sensitivity Index)... citlivost použitého tromboplastinu vůči standardnímu tromboplastinu WHO

INR hodnota je bezrozměrná a její optimální hodnota je při většině indikací mezi 2,0 a 3,0, výjimka nastává u profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů s náhradou srdeční chlopně, kde se hodnoty INR pohybují v rozmezí 2,5-3,5. Když je hodnota INR příliš nízká (krev se sráží více, vznikají tromby), je léčba neúčinná. Naopak je-li hodnota INR příliš vysoká (krev se sráží málo, krev je moc „naředěná“), hrozí krvácivé komplikace. Pacienti by měli mít hodnoty INR vždy zapsané v „Záznamu o léčbě warfarinem“.



Obrázek č. 4: Závislost antikoagulačního účinku warfarinu na hodnotách INR

8.2 Měření INR

INR stanovíme buď z odstředěné plazmy, která je zasílána do hematologické laboratoře nebo lze využít měření z plné venózní či kapilární krve pomocí POCT (point of care testing) přístroje přímo v ambulanci.

Při zahájení léčby se měření INR provádí každý den (obvykle po dobu 5 - 6 dnů), dokud není dosažena stabilní cílová hodnota. Poté pacienti dochází na monitoring jednou za 4 týdny. Jestliže se v hodnotách INR objeví velké výkyvy nebo pacient trpí jaterním nebo jiným onemocněním ovlivňujícím absorpci vitamínu K, interval mezi jednotlivými měřeními musí být kratší než 4 týdny. Je-li potřebné upravit dávkování, další měření INR se provádí za 1 až 2 týdny po úpravě dávky. Poté lze interval měření opět upravit na čtyřtýdenní. Pacienti dochází na měření INR k ambulantnímu specialistovi, k praktickému lékaři nebo si provádí měření sami v domácím prostředí (tzv. self-monitoring) a dávkování poté konzultují s lékařem.

8.3 Přístroje dostupné pro domácí měření INR

Nákup přístroje není v současné době hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

CoaguChek® INRange:

Koagulometr slouží ke kvantitativnímu stanovení protrombinového času (PT) z čerstvé kapilární krve a je určen pouze pro testování u jednoho pacienta. Pacienti self-monitoring mohou provádět pouze po dohodě s lékařem a po zaškolení kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem.

Princip měření:

Testovací proužek obsahuje lyofilizované činidlo, které má reaktivní složky tvořící tromboplastin a peptidový substrát. Po nanesení vzorku tromboplastin aktivuje koagulaci, která vede ke vzniku trombinu. V tomto okamžiku měřicí přístroj začne měřit čas. Enzym trombin štěpí peptidový substrát a generuje přitom elektrochemický signál. V závislosti na době, která uplyne do jeho prvního objevení, je pak tento signál pomocí algoritmu převeden na obvyklé jednotky koagulace (INR, %Quick, sekundy) a přístroj zobrazí výsledek.



Obrázek č. 5: Obsah balení CoaguChek® INRange:
měřicí přístroj, alkalické baterie, kabel USB, odběrové pero CoaguChek® XS Softclix, lanceta, transportní pouzdro pro systém, uživatelská příručka, stručný návod

CoaguChek® XS:

Systém CoaguChek® XS slouží ke kvantitativnímu stanovení protrombinového času s použitím kapilární krve odebrané z konečku prstu nebo neošetřené žilní plné krve. Vložíme kódovací čip (nesoucí informace o testovacích informacích o proužcích, specifické pro každou šarži, zahrnující kalibrační údaje, které umožňují výpočet správných výsledků), zapneme přístroj, vložíme testovací proužek a nanese vzorek krve. Když je přístroj připraven k měření, zobrazí se výsledek na displeji asi 1 minutu po nanesení vzorku krve. Po skončení měření uloží přístroj výsledky automaticky do paměti.

Princip měření je stejný jako u přístroje CoaguChek® INRange



Obrázek č. 6: Obsah balení CoaguChek® XS:

přístroj, alkalické manganové baterie, odběrové pero CoaguChek® XS Softclix, lancetky, transportní pouzdro, uživatelská příručka, stručný návod, záruční list a potvrzení o zaškolení

9. Režimová opatření u warfarinizovaných pacientů

Pacient by měl mít vždy u sebe průkazku se záznamy o léčbě warfarinem a vždy upozornit lékárníka či svého ošetřujícího lékaře, že užívá warfarin. Měl by také vyhledat neprodleně lékaře, jestliže se uhodil do hlavy nebo utrpěl jakékoliv závažné zranění. Může dojít k vnitřnímu krvácení, které není na pohled patrné.

Nejméně týden před plánovanou operací nebo jiným zákrokem (např. extrakce zubů, gastrokopie, koloskopie nebo enteroskopie) by měl pacient uvědomit o výkonu svého lékaře, který mu warfarin předepisuje, aby mohl před plánovaným zákrokem léčbu upravit.

Je důležité edukovat pacienta o tom, že by měl lék stále užívat ve stejnou denní dobu. V případě cestování do oblasti s velkým časovým posunem měnit čas užití léku pozvolna – posouvat postupně cca o 1 hodinu denně.

V neposlední řadě by měl pacient dodržet předepsaná dietní opatření.

9.1 Prevence zranění pacienta v interiéru

- Obezřetnost při zacházení s noži, nůžkami, žiletkami a ostatními ostrými nástroji.
- Používat elektrický holicí strojek.
- Používat měkký zubní kartáček, voskovanou zubní nit, nepoužívat párátka.
- Nechodit naboso, nosit obuv s neklouzavým povrchem.
- Opatrně provádět manikúru a pedikúru.
- Sami si nestříhat mozoly či kuří oka.

9.2 Prevence zranění pacienta v exteriéru

- Vyvarovat se aktivitám, u kterých by mohl vzniknout riziko úrazu či poranění (např. kontaktní sporty, zahradničení, šití nebo alespoň nosit ochranné pomůcky (např. helma, chrániče, rukavice).
- Nechodit naboso, nosit obuv s neklouzavým povrchem.
- Snažit se vyvarovat poštípání hmyzem, používat ochranné repelenty.

10. Lékové interakce warfarinu

Kvůli úzkému terapeutickému indexu warfarinu se mohou i malé odchylky od optimální antikoagulační aktivity projevit negativně. Pokles účinku antikoagulační terapie znamená vyšší riziko trombózy, zvýšení účinku antikoagulační terapie naopak znamená vyšší krvácivost. Interakce warfarinu můžeme rozdělit do třech hlavních skupin, na interakce farmakokinetické, farmakodynamické a potravinové.

Souhrn mechanismů interakcí warfarinu je následující:

- vytěsnění antikoagulantů z vazby na plazmatické bílkoviny
- vazba léku s antikoagulantem, následné snížení biologické dostupnosti a narušení enterohepatálního cyklu
- ovlivnění biotransformace na úrovni CYP 450
- inhibice vitamin K epoxid reduktázy
- potence inhibičního účinku antikoagulantů na recyklaci hydrochinonové formy vitamínu K
- zvýšené odbourávání aktivních koagulačních faktorů
- ovlivnění hemostázy jiným mechanismem – například vliv na aktivitu destiček

10.1 Farmakokinetické interakce warfarinu

Vzhledem k výše zmíněným farmakokinetickým vlastnostem lze u warfarinu očekávat farmakokinetické interakce jak na úrovni absorpce, distribuce, tak i metabolismu. Změny v absorpci můžeme očekávat při současném podávání warfarinu s léčivem, které má adsorpční účinek. Mezi taková léčiva a látky patří **aktivní uhlí**, **diosmektit** nebo **vláknina**. Řešením je v tomto případě dostatečný časový odstup od podání těchto léčiv – alespoň 3 hodiny od podání warfarinu.

Na úrovni distribuce vzniká riziko vytěsnění warfarinu z vazby na plazmatické bílkoviny. Vzhledem k tomu, že je warfarin navázaný na plazmatické bílkoviny z 99 % a volná frakce tvoří pouze 1 %, zvýšení volné frakce i o 1 % znamená zdvojnásobení účinku (98 % navázáno, 2 % volná frakce). S ohledem na klinický význam nejde o závažnou interakci, protože pokud dojde ke zvýšení volné frakce, dojde zároveň ke kompenzačnímu zvýšení eliminace warfarinu. Navíc na jedné bílkovině má každé léčivo k dispozici pouze 2-3 vazebná místa, tím pádem je pravděpodobnost, že bude warfarin společně s podaným léčivem kompetovat o shodná vazebná místa, poměrně nízká. Nicméně vzhledem k úzkému terapeutickému oknu je na místě zvýšená opatrnost.

Lékové interakce na úrovni metabolismu souvisejí se změnou aktivity biotransformačních enzymů (především isoformou CYP 450). Pokud současně s warfarinem podáme induktor biotransformačního enzymu, který se podílí na metabolismu warfarinu, dojde ke snížení hladin warfarinu. Tato interakce snižuje terapeutickou účinnost warfarinu a je spojená s tvorbou krevních sraženin (induktor způsobuje rychlejší metabolizaci warfarinu, který díky tomu není k dispozici v koncentraci potřebné k antikoagulačnímu účinku, a proto klesá jeho koncentrace). Naopak při podání inhibitoru biotransformačního enzymu odbourávání warfarinu blokuje a jeho hladina v krvi vzhledem ke každodennímu podávání jeho hladina stoupá. Vyšší hladina warfarinu v krvi umocňuje jeho antikoagulační účinek a hrozí riziko krvácení. Problém může nastat i v případě, kdy podáváme s warfarinem substrát daného biotransformačního enzymu. V tomto případě může docházet ke kompetici o daný biotransformační enzym a díky tomu ke zvýšené hladině léčiva, které má k enzymu menší afinitu. Metabolismus obou izoform warfarinu je zprostředkován třemi isoformami cytochromu P450. R-warfarin je metabolizován CYP3A4 a CYP1A2, metabolismus S-warfarinu zprostředkovává CYP2C9.

Tabulky s přehledem jednotlivých izoenzymů cytochromu P450 a jejich substrátů, induktorů a inhibitorů:

Izoenzym	Substrát	Induktor	Inhibitor
CYP1A2	R – warfarin bufurazol cimetidin clozapin fluvoxamin imipramin kofein ondansetron paracetamol phenacetin tacrin tamoxifen theophyllin	cigaretový kouř ethanol omeprazol phenobarbital phenytoin rifampicin tělesná námaha silice rifampicin	erythromycin ethanol fluvoxamin estrogeny cimetidin

Tabulka č. 3: Interakce léčiv na CYP1A2

Izoenzym	Substrát	Induktor	Inhibitor
CYP2C9	S – warfarin diclofenac ibuprofen losartan phenytoin tolbutamid fluvastatin	barbituráty carbamazepin rifampicin fenytoin primidon	amiodaron flukonazol fluoxetin fluvoxamin sulfametoxazol chloramfenikol mikonazol sulfafenazol

Tabulka č. 4: Interakce léčiv na CYP2C9

Izoenzym	Substrát	Induktor	Inhibitor
CYP2C19	warfarin amitryptilin citalopram klomipramin diazepam imipramin indometacin moklobemid omeprazol diazepam bromazepam propranolol fenytoin papaverin	karbamazepin fenobarbital fenytoin primidon	cimetidin fluoxetin fluvoxamin ketokonazol omeprazol teniposid topiramát felbamát sulfametoxazol

Tabulka č. 5: Interakce léčiv na CYP2C19

Izoenzym	Substrát	Induktor	Inhibitor
CYP2D6	kodein tricyklická antidepresiva: amitriptylin, nortryptilin, imipramin, klomipramin fluoxetin paroxetin venlafaxin dextrometorfan tramadol loratadin ondansetron kortikoidy B-blokátory haloperidol klozapin risperidon perfenazin thioridazin	rifampicin	chinidin ketokonazol fluoxetin paroxetin fluvoxamin sertralin haloperidol perfenazin thioridazin

Tabulka č. 6: Interakce léčiv na CYP2D6

Izoenzym	Substrát	Induktor	Inhibitor
CYP3A4	R-warfarin verapamil diltiazem simvastatin lovastatin atorvastatin tamoxifen testosteron benzodiazepiny: diazepam bromazepam triazolam alprazolam midazolam clonazepam	fenytoin fenobarbital karbamazepin rifampicin dexametason omeprazol třezalka tečkovaná	clarithromycin ketokonazol flukonazol itrakonazol cimetidin ethinylestradiol ritonavir nelfinavir fluvoxamin amiodaron grepfruitová šťáva (dihydroxybergamotin, naringin)

Tabulka č. 7: Interakce léčiv na CYP3A4

10.2 Farmakodynamické interakce warfarinu

10.2.1 Léčiva ovlivňující dostupnost vitamínu K

Jak již bylo zmíněno, změny hladiny vitamínu K jsou u warfarinizovaných pacientů zásadní. Tento vitamin je produkován bakteriemi střevní mikroflóry, proto je třeba dbát zvýšené pozornosti u užívání **širokospektrých antibiotik** a **antibiotik s enterohepatálním oběhem**, které střevní mikroflóru vybíjejí. Snížení hladiny vitamínu K pak může způsobit vyšší riziko krvácení. Řešením této situace je sledování hodnoty INR po nasazení antibiotické léčby a podle výsledku případně upravit dávkování.

Vyšší riziko krvácení také hrozí u současného podávání jiných **antitrombotik**, které účinek warfarinu umocňují.

Problém může nastat i při současném užívání **paracetamolu**, který ve vyšších dávkách inhibuje vitamin K dependentní karboxylázu, což je enzym aktivující koagulační faktory II, VII, IX a X. U pacientů proto snižujeme maximální denní dávku paracetamolu z původních 4 g na 2 g denně.

10.2.2 Léčiva působící iritaci žaludeční sliznice

K této skupině se řadí **nesteroidní antiflogistika** a **kortikosteroidy**. Nesteroidní antiflogistika, které mimo jiné působí i protidestičkovým antitrombotickým účinkem, mají iritační až ulcerogenní účinek na sliznici žaludku díky svému mechanismu inhibice cyklooxygenázy. Nepochází tak k produkci prostaglandinů, které mají na žaludeční sliznici protektivní účinky a snižují sekreci HCl. Na základě tohoto působení může vzniknout krvácení do GIT, které je v případě warfarinizovaného pacienta rozsáhlé. Proto je vhodné používat nesteroidní antiflogistika s nižším iritačním účinkem, jako jsou **ibuprofen**, **diklofenak** nebo **meloxicam**. Vhodné je po dobu terapie podávat inhibitory protonové pumpy – vzhledem k farmakokinetickým interakcím omeprazolu se volí **pantoprazol**, případně **lansoprazol** nebo **rabeprazol**.

Působení kortikosteroidů má na žaludeční sliznici obdobné účinky, proto je i zde vhodné léčbu doplnit inhibitorem protonové pumpy.

Je důležité si uvědomit, že kortikosteroidy ani nesteroidní antiflogistika nezpůsobují změny INR, protože nezasahují do žádného z kroků koagulační kaskády.

10.2.3 Hormony štítné žlázy

Účinek **levothyroxinu** může způsobit zvýšený katabolismus koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Zvýšená hladina levothyroxinu tak může zvyšovat účinek warfarinu a s ním spojené vyšší riziko krvácení. Proto je u warfarinizovaných pacientů začínající užívat levothyroxin důležité sledovat hodnoty INR a v případě potřeby snížit dávku. Stejně se postupuje, pokud je dávka levothyroxinu změněna. Naopak pokud je stabilizovaným pacientům, kteří užívají levothyroxin, přidán do medikace warfarin, významnější nežádoucí účinky nejsou očekávané.

10.2.4 Diuretika

Vzhledem k účinku diuretik může docházet ke zvýšení koncentrace koagulačních faktorů v důsledku sníženého objemu vody, což má za následek možné snížení účinku warfarinu. Při léčbě diuretiky je opět důležité sledovat hodnotu INR a podle potřeby případně zvyšovat dávky warfarinu.

10.3 Lékové skupiny vyžadující zvýšenou pozornost

Vzhledem k tomu, že pacienti užívající warfarin mohou být v mnohých případech polymorbidní, je vždy vhodné se při vydávání warfarinu pacienta zeptat, jaká další léčiva užívá a podle typu lékové skupiny se zeptat na případné nežádoucí účinky či projevy lékové interakce. Léčiva z následujících lékových skupin se v medikaci u pacientů s warfarinem mohou běžně vyskytovat, a proto je důležité znát mechanismy jejich interakcí.

10.3.1 Antibiotika

S antibiotiky přijde do kontaktu dříve nebo později většina warfarinizovaných pacientů. Antibiotika, obzvláště ta širokospektrá, významně zasahují do osídlení střevní mikroflóry, která je přirozeným producentem vitamínu K. Ve chvíli, kdy ve střevě dojde ke snížení počtu bakterií, klesá i hladina vitamínu K (antagonista warfarinu), což může způsobit zvýšené krvácení. V tomto případě se pacientovi změří INR v adekvátním časovém odstupu od začátku antibiotické léčby a v závislosti na výsledku se upraví dávka.

Co se týče jednotlivých skupin, **peniciliny** do farmakokinetických interakcí většinou nevstupují. Při léčbě pacienta **cefalosporiny** může docházet k hypoprotrombinémii a prodloužení času krvácení. Hladinu protrombinu pravděpodobně nejvíce ovlivňuje cefamandol. Podobný problém s sebou nesou i **tetracykliny** a **vankomycin**. U **makrolidových antibiotik** se setkáváme s farmakokinetickou interakcí inhibice CYP3A4, především s **clarithromycinem** (lékem volby je pak azitromycin). U **sulfonamidů** hraje roli vazba na plazmatické bílkoviny, a hlavně inhibice CYP2C9 zvyšující hladiny warfarinu a s ním spojené krvácení. Se zvýšeným krvácením se můžeme setkat i u **metronidazolu** a **tetracyklinů** v důsledku vlivu na střevní mikroflóru.

10.3.2 Antiarytmika

U antiarytmik je nejdůležitější brát v potaz lékovou interakci s **amiodaronem**. Ten působí jako inhibitor obou isoformů cytochromu P450 (CYP3A4, především CYP2C9) a proto může zvyšovat antikoagulační účinek. Efekt této interakce pozorujeme za 4–6 dní po začátku terapie amiodaronem a může trvat až 6–16 týdnů. Při současné terapii je nutná redukce dávky warfarinu. U dávky 200 mg amiodaronu se doporučuje redukovat denní dávku warfarinu o 35 %, při dávkování 400 mg amiodaronu je nutné redukovat denní dávku warfarinu až o 50 %. Nutný je při zahájení terapie také monitoring INR, který se optimálně provádí 3x týdně.

Dalším interagujícím léčivem je **propafenon**, jakožto inhibitor CYP2C9.

Naopak β -blokátory vykazují jen minimální riziko interakcí.

10.3.3 Hypolipidemika

U hypolipidemik představují rizikovou skupinu inhibitor y 3-hydroxy-3-metaglutaryl koenzym A reduktázy – **statiny**, ale také léčiva ze skupiny **fibrátů**. **Simvastatin**, **lovastatin** a **atorvastatin** podléhají metabolismu pomocí CYP3A4, což při současném použití warfarinu znamená kompetici obou léčiv a může vést ke zpomalení metabolismu R-warfarinu a tudíž k jeho zvýšené koncentraci v krvi. Potenciál pro farmakokinetickou interakci má i **fluvastatin**, který je metabolizovaný CYP2C9. Změny INR lze pozorovat hlavně na počátku léčby statiny, proto při nasazení, změně či ukončení terapie statiny je nutno častěji monitorovat INR, příp. upravit dávku warfarinu.

Fibráty mohou s warfarinem interagovat pravděpodobně těmito dvěma mechanismy: snížení syntézy vitamin-K dependentních koagulačních faktorů a vytěsnění warfarinu z vazby na plazmatické bílkoviny. Z tohoto důvodu je důležité monitorovat hladinu INR, obzvláště na začátku terapie fibráty.

10.3.4 Blokátory vápníkových kanálů

Léčiva této skupiny představují především substráty CYP3A4. Navíc některé z nich se vyznačují i protideštičkovým efektem. **Verapamil** se vyznačuje inhibicí agregace krevních destiček a inhibicí formace trombu – účinek je zprostředkovaný pomocí inhibice destičkového faktoru a uvolňování serotoninu, které se účastní shlukování krevních destiček. Dále také zamezuje na agregaci závislém uvolnění tromboxanu B2. I u **diltiazemu** je nutný monitoring hladin INR, které může být zvýšené v důsledku inhibice CYP3A4 diltiazemem.

10.3.5 Léčiva používaná při terapii dny

Při současném podávání **allopurinolu** lze předpokládat jeho inhibiční účinek na metabolismus warfarinu. To může mít za následek zvýšenou krvácivost.

10.3.6 Antiepileptika

Interakce této lékové skupiny souvisí především v ovlivnění metabolismu warfarinu. **Karbamazepin** jakožto silný induktor CYP2C19 účinek warfarinu snižuje. Při zahájení léčby je nutné zvýšit dávku warfarinu (pokud dojde k vysazení karbamazepinu je nutné dávku opět snížit) a stabilizovat hladinu INR. Stabilizace v tomto případě vyžaduje alespoň 4 týdny.

10.3.7 Antidiabetika

Zde jsou z hlediska rizika lékové interakce významné především **deriváty sulfonylurey**, které mohou účinek warfarinu buď snižovat nebo zvyšovat. Mechanismus je pravděpodobně založený na vytěsnění warfarinu z vazby na plazmatické proteiny. Navíc warfarin může zvyšovat hladinu těchto antidiabetik inhibicí jejich metabolismu v játrech. Nicméně klinická data ohledně této lékové interakce jsou velmi variabilní. U této kombinace je nutné pečlivě sledovat hladinu cukru v krvi a pacienta edukovat, jak rozeznat hypoglykémii a jak tento stav řešit. To stejné platí o monitoringu INR a řešení situací, kdy se objeví krvácení.

10.4 Vhodná léčiva pro warfarinizované pacienty při řešení klinických situací

Jak bylo shrnuto v předešlém textu, u řady léčiv hrozí riziko výskytu lékové interakce, pokud se podá warfarinizovanému pacientovi. Z tohoto důvodu je nutné znát vhodné farmakoterapeutické alternativy pro pacienty užívající warfarin.

Typ léčby	Řešení – léčivo volby
Analgetická léčba	Metamizol Paracetamol - snížení maximální denní dávky z původních 4 g na 2 g denně Kodein Slabé opiáty (př. tramadol) Silné opiáty
Protizánětlivá léčba nesteroidními antiflogistiky (NSA)	Diclofenak - v případě nutnosti NSA volit, v pokud možno co nejnižší dávce Nepodávat piroxikam a jeho deriváty, fenylbutazon Vyhnout se i.m. aplikaci NSA kvůli riziku tvorby rozsáhlých hematomů Podávání čípků s obsahem NSA neznamena vyšší bezpečnost z hlediska zvýšeného krvácení Užívání specifických COX-2 inhibitorů se nedoporučuje Kvůli ulcerogennímu efektu NSA je třeba do terapie zařadit inhibitor protonové pumpy – pantoprazol
Antipyretická léčba	Metamizol nebo paracetamol (doporučená denní dávka paracetamolu 2 x 500 mg, maximální denní dávka 2g) Samotná horečka může potencovat antikoagulační účinek
Antibiotická léčba	Makrolidy: Clarithromycin se z důvodu lékové interakce nahrazuje buď erytromycinem nebo azithromycinem Vhodné jsou peniciliny , cefalosporiny , ciprofloxacin nebo ofloxacin . Nepodává se ani kotrimoxazol, doxycyklin ani jiné tetracykliny kvůli prodloužení protrombinového času a zesílení účinku warfarinu
Kolpitida, trichomonáza nebo anaerobní infekce	Možné je podat ornidazol - za sledování INR hladiny alespoň 2x týdně Metronidazol se u warfarinizovaných pacientů nepodává ani perorálně ani vaginálně kvůli potenciaci antikoagulačního účinku, vedoucího k prodlouženému protrombinovému času.
Antiulcerózní léčba inhibitory protonové pumpy	Místo omeprazolu, který je inhibitorem CYP 2C19 je vhodné použít pantoprazol , rabeprazol nebo lansoprazol

Tabulka č. 8: Léčiva volby u warfarinizovaných pacientů

10.5 Lékové interakce warfarinu na úrovni potravy

10.5.1 Důležité posláání vitamínu K při koagulaci

Vitamin K dependentní faktory (f. II, VII, IX, X = PIVKA = koagulační faktory, které jsou nutné pro normální srážení krve) jsou v játrech vytvářeny v neúčinné formě. Pro vyvolání účinku je nutná přítomnost vitamínu K. Pokud vitamin K chybí nebo je jeho účinek blokován warfarinem, jsou vytvořeny pouze neaktivní formy těchto faktorů a koagulace je tím výrazně zpomalena.

10.5.2 Dietní doporučení u warfarinizovaných pacientů

- Nekonzumovat potraviny s vysokým nebo kolísavým obsahem vitamínu K, např. kysané zelí nebo jiná kvašená zelenina.
- Vyhnout se vyloučení vitamínu K z diety na několik dní a poté jíst potraviny s jeho vysokým obsahem. Hladina INR je poté velmi nevyrovnaná a může vést k trombotickým nebo krvácivým komplikacím.
- Neomezovat množství konzumované zeleniny a ovoce a tím množství vlákniny, vitaminů a flavonoidů.
- Nenahrazovat kuřecí maso za maso vepřové, které má vyšší obsah nasycených tuků a cholesterolu a tím by se zvýšilo riziko vzniku obezity, aterosklerózy a jejich následných komplikací.

10.5.3 Obsah vitamínu K v některých potravinách

Rizikové potraviny		Bezpečné potraviny	
zelenina	µg/100 g	zelenina	µg/100 g
zelený čaj	1 428	okurky	16
kapusta	440	celer – kořen	12
špenát	380	mrkev	10
zelené saláty	315	rajčata	6
brokolice	180	cuketa	3
růžičková kapusta	177	brambory	1
zelí	145	ovoce	µg/100 g
ledový salát	35	jahoda	13
ovoce	µg/100 g	jablko	5
kiwi	29	pomeranč	5
avokádo	20	tuky a oleje	µg/100 g
tuky a oleje	µg/100 g	máslo	7
sójový olej	193	slunečnicový olej	3
bavlníkový olej	60	zdroje proteinů	µg/100 g
olivový olej	55	játra	5
margarín	42	vejce	2
zdroje proteinů	µg/100 g	mléko	<1
sójové boby	47	vepřové maso	18
suchá čočka	22		
kuřecí maso	300		
krůtí maso	250		
hovězí maso	210		

Tabulka č. 9: Vybrané potraviny a jejich množství vitamínu K

10.5.3.1 Obsah vitamínu K v zelenině

Zeleninu můžeme rozdělit do dvou základních skupin podle obsahu vitamínu K na **zeleninu listovou**, která vykazuje většinou vysoké množství vitamínu K (např. kapusta, špenát, čínské zelí, hlávkový salát, hlávkové zelí apod.) a na **zeleninu kořenovou** s nízkým obsahem vitamínu K (např. mrkev, celer, petržel, ředkvičky apod.). Nízké množství vitamínu K najdeme i v rajčatech, okurkách, bramborech, paprikách či v houbách.

Obsah vitamínu K v listové zelenině kolísá podle stupně zralosti, podle způsobu skladování po sklizni a podle způsobu úpravy, kdy kvasný proces zvyšuje množství vitamínu K.

10.5.3.2 Obsah vitamínu K v ovoci

Většina ovoce se řadí do skupiny s nízkým obsahem vitamínu K, proto je možné ho volně konzumovat. K výjimkám s vysokým obsahem vitamínu K patří kiwi, avokádo, sušené švestky, mango, ostružiny a maliny.

10.5.3.3 Obsah vitamínu K v masu a živočišných produktech

Kuřecí, krůtí a hovězí maso patří mezi potravinami s kolísavým obsahem vitamínu K, protože množství tohoto vitamínu závisí na tom, čím jsou zvířata krmena. Kuřata z velkochovů mají nízký obsah vitamínu K, kuřata se zeleným krmivem mají naopak vyšší obsah vitamínu K. Nutné je však také zvážit vhodnost výměny kuřecího masa za maso vepřové, které má sice hodnoty vitamínu K nízké, ale na druhé straně má vyšší obsah nasycených tuků a cholesterolu. Nejvhodnějším způsobem, jak použít masa s nestabilním množstvím vitamínu K, je využití pokrmů s menším množstvím masa, např. rizoto, zapečené brambory s kuřecím masem, kuřecí nudličky s vhodnou zeleninou.

10.5.3.4 Obsah vitamínu K v tucích

Větší množství vitamínu K je v tucích olivovém a sójovém, lze používat jen v malém množství, např. lžička olivového oleje do zeleninového salátu. Nižší množství vitamínu K je naopak přítomno v řepkovém a slunečnicovém oleji.

10.5.3.5 Obsah vitamínu K v nápojích

Omezení z důvodu vysokého obsahu vitamínu K platí pouze u bylinných čajů, a to zejména u kopřivového a zeleného čaje (zvýšené riziko by bylo při konzumaci vlastních lístků čaje). Povolená dávka u těchto čajů je 1 či 2 šálky denně. Jestliže by byl očekávaný příjem vyšší, je lépe nahradit tyto čaje čajem černým či ovocným.

10.5.3.6 Alkohol

Alkohol je enzymatický induktor, čímž při jednorázovém podání účinek warfarinu zvyšuje. Při léčbě je možno bez rizika pít 1 drink denně, případně 1x týdně zvýšit dávku na 2 drinky (je-li pacient zvyklý pít pravidelně 2 drinky denně, lze i tuto dávku tolerovat). Za drink se považuje takové množství alkoholického nápoje, které obsahuje přibližně 20 - 30 g alkoholu (např. 0,5 litru 10 - 12 st. piva, 2 dcl vína (10 – 14 % alkoholu), 0,5 dcl destilátu (40 – 50 % alkoholu).

10.6 Lékové interakce warfarinu s doplňky stravy

Obsahové látky řady doplňků stravy ovlivňují antikoagulační léčbu warfarinem nejen přítomností vitamínu K, ale mohou mít vliv na metabolismus warfarinu i jinými způsoby. Látky přítomné v některých rostlinách zvyšují riziko krvácení (např. kumariny, salicyláty), některé látky mohou zvyšovat vstřebávání warfarinu (např. kořen danshen v tradiční čínské medicíně). I přesto, že mechanismus účinku některých látek obsažených v léčivech přírodního původu na systémy krevního srážení není přesně známý (např. papain), doporučuje se u pacientů užívajících tyto přípravky častěji kontrolovat INR.

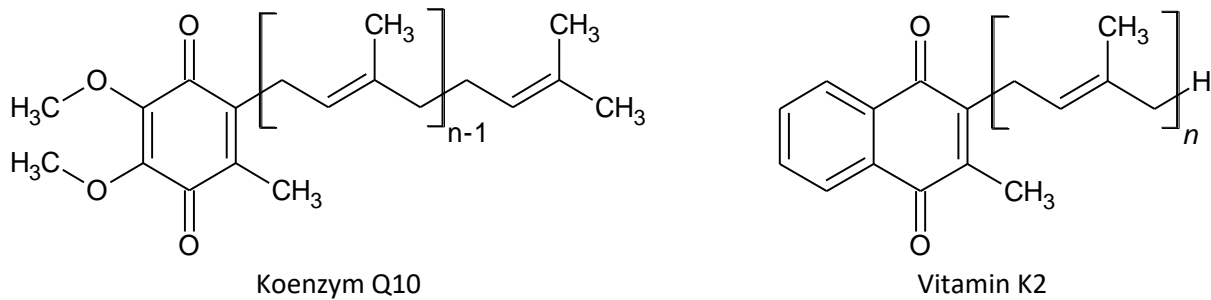
Složka	Mechanismus
Andělíka čínská (<i>Angelica sinensis</i>)	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Česnek setý (<i>Allium sativum</i>)	Má antikoagulační účinky a může inhibovat agregaci krevních destiček
Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Snížená agregace krevních destiček; může mít také antitrombotické účinky
Gama linolenová kyselina	Má antikoagulační účinky (brutnák, pupalkový olej)
Jinan dvoulaločný (<i>Ginkgo biloba</i>)	Snížená agregace krevních destiček; ginkgolid B je silným inhibitorem faktoru aktivujících destiček
Hřebíčkovce kořený (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Eugenol má protideštičkovou aktivitu
Kofein	Může mít protideštičkovou aktivitu (černý čaj, zelený čaj, oolong, yerba maté, guarana)
Kurkumovník dlouhý (<i>Curcuma longa</i>)	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Lněná semínka (<i>Lini semen</i>)	Snížená agregace krevních destiček a prodloužená doba krvácení
Lopuch větší (<i>Arctium lappa</i>)	Snížená agregace krevních destiček inhibicí aktivačního faktoru destiček
Melatonin	Neznámý mechanismus; může zvyšovat antikoagulační a protideštičkový efekt
Olej z tresčích jater	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Pískavice řecké seno (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Podběl lékařský (<i>Tussilago farfara</i>)	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Policosanol	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Rakytník řešetlákovitý (<i>Hippophae rhamnoides</i>)	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Resveratrol	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Rybí olej	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Topol černý (<i>Populus nigra</i>)	Obsahuje salicyláty a může snížit agregaci destiček
Vinpocetin	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Vitamin E	Inhibuje agregaci krevních destiček a antagonizuje účinky koagulačních faktorů závislých na vitamínu K
Vrbová kůra (<i>Salicis cortex</i>)	Může inhibovat agregaci krevních destiček
Zázvor lékařský (<i>Zingiber officinale</i>)	Inhibuje tromboxan-syntetázu a snižuje agregaci krevních destiček
Ženšen (<i>Panax quinquefolius</i> , <i>Panax ginseng</i> , <i>Eleutherococcus senticosus</i>)	Může inhibovat agregaci krevních destiček

Tabulka č. 10: Příklady vybraných rostlinných drog a obsahových látek ve volně prodejných léčivech či doplňcích stravy, u nichž dochází k potenciaci antikoagulačního působení warfarinu

10.6.1 Interakce s látkami, které ovlivňují hladinu INR

Koenzym Q10

Koenzym Q10 neboli ubichinon má chemickou strukturu podobnou menachinonu (vitaminu K2), tudíž může mít podobný antikoagulační účinek a tím snížit účinek warfarinu. Riziková dávka je dávka koenzymu Q10 vyšší než 30 mg.



Obrázek č. 7: Vzorce Koenzymu Q10 a Vitaminu K2

Třezalka tečkovaná – *Hypericum perforatum*

Při současném užívání třezalky s warfarinem může dojít k poklesu hodnot INR a tedy i terapeutického efektu warfarinu. Třezalka indukuje izoenzymy CYP450 (izoenzym CYP1A2, CYP3A4 a CYP2C9), kterými je metabolizován warfarin a jeho účinnost se snižuje. Warfarin také interaguje s aktivními složkami třezalky – hypericinem a pseudohypericinem.

Ženšen

Při pokusech na krysách bylo zjištěno, že ginsenoidy obsažené v ženšenu (*Panax quinquefolius*, *Panax ginseng*, *Eleutherococcus senticosus*) prodlužují protrombinový čas a aktivovaný parciální protrombinový čas. V dalších experimentech in vitro byl prokázán antiagregační účinek na lidské krevní destičky. Byl také nahlášen případ, kdy došlo k poklesu účinku warfarinu u pacienta při současném užívání orientálního druhu ženšenu (Ginsana). Stabilizované hodnoty INR pacienta spadly pod terapeutické rozmezí po užití ženšenu a následně po vysazení ženšenu se hodnoty vrátily do normálu.

Jinan dvoulaločný – *Ginkgo biloba*

Jedná se o jednu z nejčastějších složek obsažených v přípravcích na podporu kognitivních funkcí. Během užívání těchto přípravků současně s warfarinem byly nahlášený krvácivé komplikace. Terpenické laktony, především diterpeny – ginkgolidy A, B a C obsažené v ginkgo, mohou způsobit snížení agregace krevních destiček, a navíc ginkgolid B je silným inhibitorem faktoru aktivujících destiček.

Vitaminy

Warfarin může vykazovat interakci nejen s vitaminem K, ale i s dalšími vitaminy. Rizikové jsou zejména vyšší dávky, u kterých je výraznější riziko snížení nebo zvýšení účinku antikoagulační léčby. U vitamínu C (kyseliny askorbové) je důležité nepřekročit dávku 500 mg/den, zřejmě snižuje vstřebávání warfarinu z trávicího traktu. Pacienti si také musí dávat pozor na zvýšený příjem vitamínu E (denní dávka >300 mg) kvůli jeho potenciálnímu riziku zvýšení účinku warfarinu a tím zvýšené pravděpodobnosti výskytu krvácivých komplikací. Možným mechanismem účinku je inhibice oxidace redukováného vitamínu K.

Česnek setý – *Allium sativum*

Přípravky s obsahem česneku jsou užívány pacienty pro snížení krevního tlaku a cholesterolu nebo pro prevenci ischemické choroby srdeční a aterosklerózy. Účinek alicinu v česneku na krevní destičky je známý tím, že může zvýšit riziko krvácivých komplikací. Užívání doplňků stravy s obsahem alicinu způsobuje poruchu činnosti destiček, prodlužuje krvácení, pooperační krvácení a spinální epidurální hematom u pacientů, kteří neužívají antikoagulantia.

Glucosamin a chondroitin

Glucosamin a chondroitin jsou součástí kloubních preparátů pro zmírnění zánětu, bolesti a pro regeneraci kloubů. Vysoké dávky chondroitin sulfátu (2 400 mg/den) v kombinaci s vysokými dávkami glukosaminu (3 000 mg/den) může zvýšit účinky warfarinu. Tím, že je glukosamin chemická složka heparinu a chondroitin je součástí danaparoidu, předpokládá se, že vysoké dávky těchto látek mohou mít na koagulaci negativní účinek.

Papain

Papain je směs enzymů obsažený v extraktu papáji (*Carica papaya*). Ačkoliv neexistují důkazy o interakci s warfarinem, papain může způsobit poškození gastrointestinální sliznice a krvácení.

Sója

Sója je protein získaný ze sójových bobů obsahující isoflavonoidy genistein a daidzein, které mají předejít kardiovaskulárním chorobám. Ačkoliv mechanismus interakce mezi sójou a warfarinem není znám, v sójových bobech bylo nalezeno vysoké množství vitamínu K. Naproti tomu sójový protein v mléku obsahuje pouze stopy vitamínu K a nepředpokládá se, že by konzumace sójového mléka měla účinek na antikoagulační léčbu warfarinem.

10.6.2 Interakce s látkami, které obsahují kumarinové deriváty

Danshen

Danshen je kořen šalvěje červenokořenné (*Salvia miltiorrhiza*), který se užívá při různých kardiovaskulárních chorobách. Při pokusech na krysách danshen zvyšoval absorpci a snižoval eliminaci warfarinu a byl zde prokázán protideštičkový efekt.

Andělíka čínská – *Angelica sinensis*

Andělíka čínská neboli *Dong quai* je v tradiční čínské medicíně užívaná bylina při menopauze a menstruačních potížích. Kořen andělíky čínské obsahuje kumarinové deriváty jako je osthol, psoralen a bergapten. Při experimentech na králicích bylo zjištěno prodloužení protrombinového času, ale žádné změny ve farmakokinetických parametrech warfarinu se neobjevily. Navíc se ukázalo, že kyselina ferulová z kořene a osthol inhibuje agregaci destiček.

Pískavice – *Trigonella*

Pískavice řecké seno se používá při diabetu, nechutenství, pálení žáhy, obstrukci, ateroskleróze, hyperlipidémii a pro zvýšení laktace. Pískavice obsahuje kumarinové deriváty, které mohou zvyšovat INR hodnoty.

Harpagofyt ležatý – *Harpagophytum procumbens*

Harpagofyt je používán jako analgetikum při léčbě dny, artritidy a myalgií. Přesný mechanismus vlivu harpagofytu na metabolismus warfarinu není znám.

10.7 Další faktory ovlivňující zvýšené riziko krvácení u pacientů užívajících warfarin

Z nelékových interakcí je důležité zmínit i další faktory, které mají vliv na účinek warfarinu.

Alkohol

Prvním z těchto faktorů je **abusus alkoholu**. Zpočátku zvýšeného příjmu alkoholu dochází k indukci CYP1A2 a ethanol může být zodpovědný za snížení antikoagulačního účinku. Pokud se nadměrná konzumace alkoholických nápojů stává rutinní záležitostí, ethanol funguje jako inhibitor CYP1A2 a kvůli pomalejšímu metabolismu warfarinu dochází ke zvýšení antikoagulačního účinku.

Věk pacienta

Významným faktorem je i věk pacienta. Geriatričtí pacienti mají pomalejší jaterní metabolismus a sníženou rychlost syntézy koagulačních faktorů. Proto je u těchto pacientů nutné pečlivě nastavit dávkování warfarinu v závislosti na naměřených hodnotách INR.

Důležité je léčbu warfarinem u starších pacientů zahajovat opatrně, aby v důsledku pomalejšího metabolismu warfarinu a jeho vyšším koncentracím nedocházelo ke krvácení.

Další faktory

Mezi další faktory, které mohou zvýšit účinek warfarinu, patří:

- **hypertyreóza** (hypotyreóza naopak účinek warfarinu snižuje)
- **horečka**
- **nekompenzovaná srdeční insuficience, insuficience ledvin a nefrotický syndrom** (může docházet ke změnám koncentrace volné frakce warfarinu a v závislosti na dalších onemocněních může nastat inhibice ale i potenciace účinku warfarinu)
- **nechutenství spojené s nižším příjmem vitamínu K v potravě**
- **průjem**, který způsobuje oslabení střevní mikroflóry, jež je producentem vitamínu K.

11. Operace warfarinizovaného pacienta

Pokud dojde k situaci, při které je nutné akutně antagonistovat účinek warfarinu (operace či jiný intervenční zákrok), je třeba pacienta adekvátně připravit.

Týden před plánovaným zákrokem se provádí stanovení INR a podle jeho hodnoty následně dochází k postupnému vysazování warfarinu (rozmezí vysazení je 1 až 5 dnů).

Pokud má pacient zjištěné vysoké riziko trombózy, používá se jako profylaxe subkutánně aplikované **nízkomolekulární heparin**. Tabulka ukazuje vztah mezi INR a počtem dnů před operací po vysazení warfarinu.

Hodnota INR	Počet dnů před chirurgickým zákrokem
>4	5 dnů
3–4	3 dny
2–3	2 dny

Tabulka č. 12: Vztah mezi INR a počtem dnů před operací po vysazení warfarinu

Hodnota INR se měří i večer před samotným zákrokem. Pokud má pacient hodnotu INR **vyšší než 1,8** podává se perorálně nebo intravenózně vitamin K. V den operace je potřeba zvážit nutnost podání infuze nefrakcionovaného heparinu nebo profylakticky nízkomolekulárního heparinu.

Po zákroku se po dobu 5 až 7 dnů pokračuje v subkutánní aplikaci nízkomolekulárního heparinu a souběžně je zavedena léčba warfarinem. Warfarin je nasazen večer po menším chirurgickém zákroku a ode dne, kdy je pacientovi poprvé aplikována parenterální výživa, po velkém chirurgickém zákroku.

Stomatochirurgické zákroky probíhají za zvážení poměru risk/benefit, který se podle českých i zahraničních zkušeností přiklání k ponechání zavedené antikoagulační léčby bez přerušování. Při ošetření extrakční rány se používají hlavně prostředky pro lokální hemostázu. Pokud se INR u pacienta pohybuje v terapeutickém rozmezí, před extrakcí zubů stačí warfarin vynechat 2 až 3 dny před zákrokem a také v den zákroku (hodnota INR začíná exponenciálně klesat po 12 - 36 hodinách od podání poslední dávky warfarinu, proto pokud pacient s INR v rozmezí 2-3 vysadí warfarin, pokles na hodnotu <1,5 nastává v průběhu 4 až 5 dnů, pro starší osoby platí delší časový odstup). U pacientů, kteří užívají dávky warfarinu nižší než 3mg je třeba vynechat warfarin déle a ideálně se v den výkonu přesvědčit, že hodnota INR je 1,5 nebo nižší.

O případném profylaktickém podání nízkomolekulárního heparinu rozhoduje lékař, jenž antikoagulační léčbu indikoval a nutná je i spolupráce s lékařem provádějícím daný výkon.

V dávkování warfarinu je pokračováno co nejdříve **po zastavení krvácení** spojeného s výkonem, z pravidla v obvyklé udržovací dávce.

12. Warfarin a farmakogenetické vlivy

Farmakogenetické odchylky mají vliv jak na farmakokinetiku warfarinu (zejména biodegradaci aktivnější S – formy warfarinu) tak i na farmakodynamiku warfarinu.

Polymorfismus reduktázy vitaminu K – VCORC1 ovlivňuje variabilitu farmakodynamického účinku warfarinu z 25 - 30 %. Polymorfismus izoenzymu CYP2C9 (rozdíl mezi rychlými a pomalými metabolizátory warfarinu) mají vliv na farmakokinetiku warfarinu z 10 – 20 %. Další genetické faktory ovlivňující dostupnost warfarinu nebo aktivitu R – formy warfarinu mají už jen malý vliv.

13. Důvody pro užívání warfarinu

I přes nástup nových perorálních antikoagulancií (New Oral Anticoagulants, NOAC) je warfarin stále nejčastěji užívaným perorálním antikoagulanciem. V populaci je jím léčeno více než 1 % obyvatel a 5 - 10 % seniorů. Je to především z důvodu nízkých nákladů na léčbu, nízkého kolísání efektu při vynechání dávky, dlouholetých zkušeností s danou léčbou, možností monitoringu jeho antikoagulační aktivity, možnosti užití u stavů renálního selhání a při kojení a v neposlední řadě dostupnost finančně dostupných antidot.

V řadě indikací má navíc warfarin oproti NOAC prověřený účinek, zejména proto, že v těchto indikacích NOAC nebyla testována nebo se neosvědčila. Především v situacích s velmi vysokým rizikem trombotických a tromboembolických příhod – tou je například implantace chlopenní protézy, u které je podávání warfarinu jedinou možností.

Výhodné vlastnosti warfarinu	Nevýhodné vlastnosti warfarinu
Nízké náklady na léčbu	Variabilní antikoagulační efekt s nutností monitorovat efekt a titrovat dávku (monitoring INR)
Malé kolísání antikoagulačního efektu při vynechání dávky	Vysoké riziko lékových a potravinových interakcí (nutná edukace pacienta a dodržování režimových opatření, monitoring INR)
Možnost spolehlivého a dostupného monitorování antikoagulační aktivity (monitoring INR) a dlouhodobé klinické zkušenosti s optimalizací dávky	Možné navození prokoagulačního stavu na počátku léčby (nutné podání LMWH)
Dostupné a nenákladné antidotum	Pomalý nástup účinku na začátku léčby a pomalé odeznívání účinku při ukončení léčby
Možnost podání u renálního selhání	Vyšší výskyt nežádoucích účinků v porovnání s NOAC
Prověřený efekt v řadě indikací, kde NOAC doposud nebyla testována nebo se neosvědčila	Obava pacientů z léčby

Tabulka č. 11: Porovnání kladů a záporů léčby warfarinem

14. Dostupná léčiva s obsahem warfarinu v ČR

V současné době na českém trhu můžeme nalézt dva výrobce warfarinu – výrobce Orion Corporation, Espoo (léčivo: **Warfarin Orion**) a výrobce PRO.MED.CS Praha (léčivo: **Warfarin PMCS**). V žádném případě není vhodné výše uvedená léčiva jednotlivých výrobců mezi sebou nahrazovat (generická substituce), protože každý jednotlivý pacient má své INR přesně nastavené na farmakokinetiku daného přípravku výrobce a dané síly.

Warfarin Orion se vyrábí ve dvou silách, **3mg** a **5mg**.

Tablety **3mg** jsou **světle modré**, ploché s půlicí rýhou a symbolem **ORN 17**, mohou být skvrnitě. Tablety **5mg** jsou **růžové**, ploché s půlicí rýhou a symbolem **ORN 18**, taktéž mohou být skvrnitě. Warfarin se v tabletách obou sil nachází v podobě soli **warfarinum natricum**.

Warfarin PMCS je dostupný v silách **2mg** a **5mg**.

Bikonvexní, téměř **bílé tablety** s půlicí rýhou na jedné straně jsou charakteristické pro sílu **2mg**. Tablety **5mg** jsou taktéž bikonvexní, **světle růžové** s půlicí rýhou na jedné straně. Obě síly obsahují sůl **warfarinum natricum** (jako warfarinum clathratum 2,17mg u slabší síly a 5,4mg u silnější).



Warfarin Orion 3 mg



Warfarin Orion 5 mg



Warfarin PMCS 2 mg



Warfarin PMCS 5 mg

Obrázek č. 8: Vzhled tablet warfarinu dostupných na českém trhu

15. Dispenzační minimum při výdeji warfarinu

- Zjistit, komu je lék určen, zjistit případně věk a zdravotní stav pacienta
- Zjistit, zda pacient zná dávkování, denní dobu užívání
- Zjistit, jaká další léčiva na recept, volně prodejná léčiva nebo doplňky stravy pacient užívá – případně upozornit na možné lékové interakce mezi léčivy, na nevhodnost koupě určitého potravního doplňku
- Upozornit, že se warfarin musí užívat dlouhodobě, nesmí se bez vědomí lékaře náhle vysadit – riziko vzniku krevních sraženin
- V případě, že pacient pozoruje zvýšené známky krvácení, zjistit, zda nemůže jít projev předávkování warfarinem či o projev lékové interakce
- Zjistit, zda pacient zná situace, kdy je nutné kontaktovat lékaře
- Zjistit, zda je u pacienta pravidelně monitorována hodnota INR, jaká je její hodnota, zda se daří INR v tomto terapeutickém rozmezí udržovat
- Zjistit, zda pacient ví, jaká režimová opatření je vhodné při antikoagulační léčbě dodržovat – v případě neznalosti pacienta informovat
- Zjistit, zda pacient zná zásady konzumace zeleniny, podporovat ho v dlouhodobém a vyváženém příjmu zeleniny (upozornit na nevhodné výkyvy v konzumaci)
- Podporovat pacienta v tom, aby informoval všechny zdravotnické pracovníky o faktu, že užívá warfarin

POUŽITÁ LITERATURA

KESSLER, P: *Jak připravit pacienta léčeného warfarinem k operaci?*. Interní medicína pro praxi [online]. SOLEN, 2012, 14(4), 173-176 [cit. 2019-9-17]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/04/10.pdf>

LINHARTOVÁ, A: *Lékové interakce warfarinu*. Practicus [online], Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP, 2015, 14(6), 10-12 [cit. 2019-9-17]. Dostupné z: <http://www.practicus.eu/data/Practicus2015/practicus2015-06.pdf>

AKINWUNMI, F: *Common concerns of warfarin patients*, [online]. [cit. 2019-9-21]. Dostupné z: <https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/common-concerns-of-warfarin-patients/11083381.article?firstPass=false>

MARCATTOL, R, SACILOTTO, L, TAVARES L, C: *Pharmaceutical Care Increases Time in Therapeutic Range of Patients With Poor Quality of Anticoagulation With Warfarin*. Frontiers in Pharmacology [online]. 2018, 9 [cit. 2019-9-17] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160801/>

--: *Warfarin, Oral tablet* [online]. [cit. 2019-9-19]. Dostupné z: <https://www.healthline.com/health/warfarin-oral-tablet#interactions>

--: *Warfarin* [online]. [cit. 2019-9-24] Dostupné z: <https://www.drugs.com/warfarin.html>

ŠVIHOVEC, J, BULTAS, J, ANZENBACHER, P: *Farmakologie*. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.

--: *Coagulation* [online]. [cit. 2019-9-24] Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation>

VALONE, F, H: *Inhibition of platelet-activating factor binding to human platelets by calcium channel blockers*. Thrombosis Research [online]. 1987, 45(5), 427-435 [cit. 2019-9-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3590086>

Státní úřad pro kontrolu léčiv: *Souhrn údajů o přípravku Kanavit*. 2016. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC102408.pdf&type=spc&as=kanavit-spc>

Státní úřad pro kontrolu léčiv: *Souhrn údajů o přípravku Verapamil AL*. 2008. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC15084.pdf>

--: *Hemokoagulace* [online]. [2019-10-12] Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Hemokoagulace>

--: *Hemostáza* [online]. [2019-10-12] Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Hemost%C3%A1za>

SUCHÝ, D, POKLOPOVÁ, Z: *Lékové interakce warfarinu s kardiovaskulárními léky*. Klinická farmakologie a farmacie [online]. SOLEN, 2005, 19(1), 40-42 [cit. 2019-10-19] Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2005/01/07.pdf>

Státní úřad pro kontrolu léčiv: *Souhrn údajů o přípravku Entizol*. 2016. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC103684.pdf&type=spc&as=entizol-spc>

Státní úřad pro kontrolu léčiv: *Souhrn údajů o přípravku Doxycyclin AL*. 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC27391.pdf>

Státní úřad pro kontrolu léčiv: *Souhrn údajů o přípravku Apo-Allopurinol*. 2018. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC135272.pdf&type=spc&as=apo-allopurinol-spc>

LEFFLEROVÁ, K: *Úskalí antikoagulační léčby warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce*. *Intervenční a akutní kardiologie* [online]. SOLEN, 2008, 7(6): 220–224 [2019-9-12]. Dostupné z: <https://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2008/06/03.pdf>

KOHOUT, P, KESSLER, P, RŮŽIČKOVÁ, L: *Dieta při antikoagulační léčbě*. Praha: Forsapi, [2007]. Stručné informace pro pacienty. ISBN 978-80-903820-1-5.

NUTESCU, E, A, SHAPIRO, N, L, IBRAHIM, S, WEST, P: *Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements*. *Expert Opinion on Drug Safety* [online]. 2006, 5(3), 433-451 [cit. 2019-11-11]. DOI: 10.1517/14740338.5.3.433. ISSN 1474-0338. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.5.3.433>

SUCHÝ, D: *Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léčivými a potravinovými doplňky*. *Praktické lékařství* [online]. SOLEN, 2006, 2006, (6), 268-269 [cit. 2019-11-11]. ISSN 1801-2434. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2006/06/06.pdf>

Státní úřad pro kontrolu léčiv: *Souhrn údajů o přípravku Warfarin Orion*. 2016. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC99992.pdf&type=spc&as=warfarin-orion-spc>

MICHALCOVÁ, J, BULIKOVÁ, A, ZAVŘELOVÁ, J: *Postavení warfarinu v současné době*. *Vnitřní lékařství* [online]. 2017, 63(12), 957-966 [cit. 2019-11-11]. ISSN 0042-773X. Dostupné z: <https://wp.interna-cz.eu/postaveni-warfarinu-soucasne-dobe/>

LEŠKOVÁ, A: *Doporučený postup - Pacient s antikoagulační léčbou* [online]. Česká lékárnická komora, 2015 [cit. 2019-11-11]. Dostupné z: <https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI-KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Pacient-s-antikoagulacni-lecbou/DP-Antikoagulacni-lecba-2016-04-03.pdf.aspx>

KOVÁČIK, F, MORAVEC, O, HEINC, P: *Perioperační management antikoagulační léčby warfarinem*. *Interní medicína pro praxi* [online]. SOLEN, 2015, 15(6-7), 236-239 [cit. 2019-11-12]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/artkey/int-201306-0011-Perioperacni-management-antikoagulacni-lecby-warfarinem.php>

STENTON, S, B, BUNGARD, T, J, ACKMAN, M, L: *Interactions between Warfarin and Herbal Products, Minerals, and Vitamins: A Pharmacist's Guide*. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* [online]. 2001, 54(3), 186-192 [cit. 2019-11-12]. DOI: 10.4212/cjhp.v54i3.649. Dostupné z: <https://www.semanticscholar.org/paper/Interactions-between-Warfarin-and-Herbal-Products%2C-Stenton-Bungard/d3a65bab02a4282932546deb16bef676df7c4680#references>

PRUDKÁ, H: *Farmaceutická péče u warfarinizovaných pacientů v lékárně*. Praktické lékárenství [online]. SOLEN, 2011, 7(5), 218-221 [cit. 2019-11-12]. Dostupné z: https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-201105-0005_Farmaceuticka_pece_u_warfarinizovanych_pacientu_v_lekarne.php

--: *Coaguchek. Produkty pro pacienty* [online]. [cit. 2019-11-12]. Dostupné z: <http://www.coaguchek.cz/produkty/produkty-pro-pacienty/>

--: *Blood Thinner Pills: Your Guide to Using Them Safely* [online] 2015. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [cit. 2019-11-12]. Dostupné z: www.ahrq.gov/patients-consumers/diagnosistreatment/treatments/btpills/btpills.pdf

--: *Antikoagulační léčba warfarinem*. Warfarin – upozornění při užívání, IKEM. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/warfarin-upozorneni-pri-uzivani/a-2000/>

--: *Warfarin Orion*. Orion Pharma s.r.o. 2019. Dostupné z: <http://www.warfarin.cz/>

--: *Warfarin PMCS*. PRO.MED.CS Praha a.s. 2019. Dostupné z: <https://www.lecba-warfarinem.cz/>

TŮMOVÁ, L, BAJEROVÁ, J: *Ginkgo biloba – interakce s ostatními léky*. Praktické lékárenství [online]. 2006, 2(5), 229-230 [cit. 2019-11-12]. Dostupné z: https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-200605-0009_Ginkgo_biloba-interakce_s_ostatnimi_lekami.php

--: *Dietní doporučení při léčbě warfarinem*. Edukační leták. Moje ambulance. Dostupné z: https://www.mojeambulance.cz/content_data/edukacni_letaky/dieta-pri-lecbe-warfarinem.pdf

DVOŘÁKOVÁ, I, TESÁK, M: *Dietní režim pro pacienty s medikací warfarinu*. Dietní rady. Nemocnice Třebíč. Dostupné z: <https://www.nem-tr.cz/data/editor/1756.pdf>