

Farmakokinetika warfarinu

Absorbce

Warfarin (W) je absorbován v GIT, $t_{max} = 80 \text{ min.}$, kumuluje se v játrech. Potrava zpomaluje absorpci, ale nemění biodostupnost. Vlákna (psyllium), aktivní uhlí, diosmektit, sukralfát, cholestyramin, kolestipol snižují absorpci W vazbou na své velké molekuly, ovlivňují také enterohepatální cirkulaci a tak zvyšují exkreci W. Ionty Fe, Mg, Zn (multivitamíny s minerály, antacida) stejně jako dávky vitamínu C > 500 mg/den snižují absorpci W.



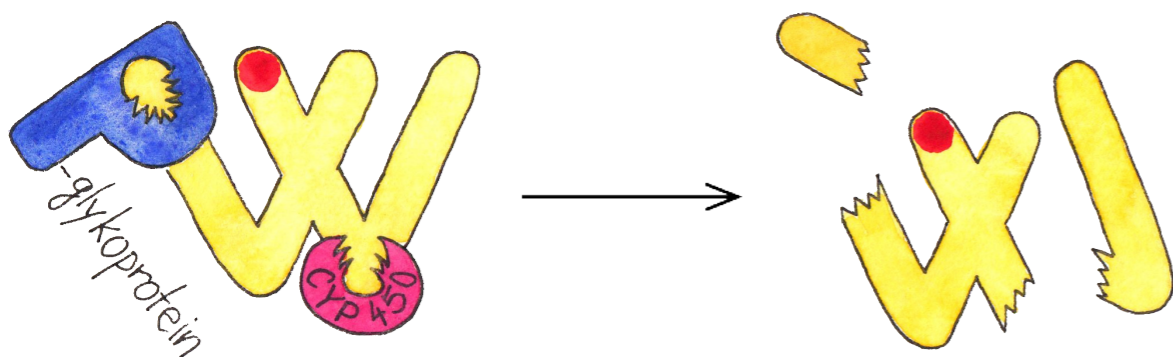
Distribuce

Přes 90 % W doputuje až do krve, kde se 97-99 % W váže na sérový albumin a v krvi zůstane pouze 1-3 % volného (účinkujícího) W. Hypoalbuminémie (při hladovění, redukční dietě, nefunkčním chrupu, chudobě (malnutrici), systémovém zánětu, průjmů) vede k vyšší dostupnosti, účinku, ale i metabolismu. Hyperalbuminémie při vysokoproteinové dietě naopak snižuje účinek W. Některé léky (sulfasalazin, NSAID, fenytoin) vytěsňují W z vazby na albumin a zvyšují tak účinek W.



Metabolismus

W je biodegradován mikrosomálními cytochromy P₄₅₀ (S-W CYP2C9, R-W CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19) a odstraňován P-glykoproteiny.



inhibitory CYP ₄₅₀			induktory CYP ₄₅₀	
2C9	3A4	1A2	3A4	1A1, 1A2, 3E1
azolová antimykotika		ciprofloxacín	rifampicin	tyto izoenzymy indukují vzplodiny kouření cigaret, samotný nikotin W neovlivňuje
kotrimoxazol	erythromycin	norfloxacín	rifabutin	
metronidazol	klarithromycin	propafenon	barbituráty	
amiodaron	simvastatin		griseofulvin	
některé sulfonamidy	excesivní pití alkoholu		karbamazepin	
5-fluorouracil			azathioprin	
kapecitabin			merkaptopurin	
gemfibrozil			chronický abúzus alkoholu indukuje jaterní enzymy	
lornoxikam			fibráty potencují účinek W	
fluvastatin				
snížení odbourávání W vede ke zvýšení jeho účinku a tedy ke krvácivým NÚ			zvýšení odbourávání W snižuje jeho účinek, hrozí proto riziko zvýšené koagulace	

Eliminace

W je eliminován jaterním metabolismem, rozložen na neaktivní metabolity vylučované močí. Eliminační poločas S-W je 18-35 hodin, R-W 20-70 hodin.

Léčiva zvyšující účinek warfarinu

- Antibiotika (kotrimoxazol, metronidazol, makrolidy, fluorochinolony) snižují produkci vitamínu K redukcí střevní mikroflóry.
- Anabolické steroidy, erythromycin a některé cefalosporiny redukcí syntézu koagulačních faktorů
- Brusinkové extrakty potencují účinek warfarinu
- Paracetamol - bezpečná dávka 2 g/den (3 dny), lze nahradit bezpečnějším metamizolem.
- U NSAID je hlavním nebezpečím jejich ulcerogenní účinek (relativně nejbezpečnější je diklofenak).
- Klopidoogrel (eptifibatid, tirofiban), eprostamol, iloprost, abciximab, anagrelid, tiklopidin, dipyridamol, NSAID kromě COX-2 inhibitorů, ASA, pentoxyfilin, piracetam, ω_3 -MK inhibují agregaci trombocytů a mohou vést ke zvýšené krvácivosti.
- Glukosamin a chondroitin zvyšují účinek W.

Léčiva snižující účinek warfarinu

- Vitamin K (zelenina, multivitaminové přípravky (např. Calibrium 50 μg , Centrum 30 μg)). Pacienti se stabilním vyšším příjmem vitamínu K mají stabilnější INR než pacienti s deplecí vitamínu K po jednotlivé dávce vitamínu K. Rozumná je proto strava bez excesů příjmu vitamínu K.
- Vyšší dávky koenzymu Q₁₀ mohou snižovat účinek W.
- U extraktů z Ginkgo biloby se uvádí možné riziko ovlivnění účinku W. K dispozici je množství dat zejména u nejlépe definovaného a zdokumentovaného extraktu EGb 761 z Ginkgo biloby (Tanakan, Tebokan). Riziko ovlivnění W nebylo v terapeutických dávkách potvrzeno. Autoři však varují před extrakty neznámé kvality.

0,6	< 0,8-1,0	< INR <	2,0-3,0	< 5,0
riziko hemokoagulace	Normální rozsah INR u zdravých osob		cílový rozsah INR u warfarinizovaných	vysoká pravděpodobnost krvácení

Rizikové faktory

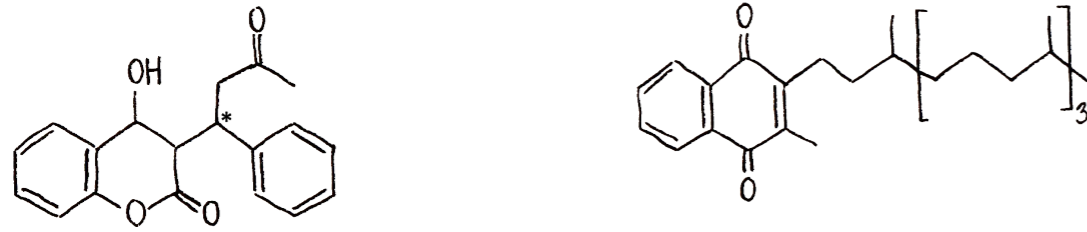
- Genetický polymorfismus VKOR má zásadní vliv na individuální vnímavost k W. Roli hraje genetická mutace VKORC1 a cytochromu P₄₅₀, věk a pohlaví.
- Účinek W ovlivňují také komorbidity - tyreopatie, kardiální a renální selhání, nádorové onemocnění, horečka, zánět.

Seznam zkratk

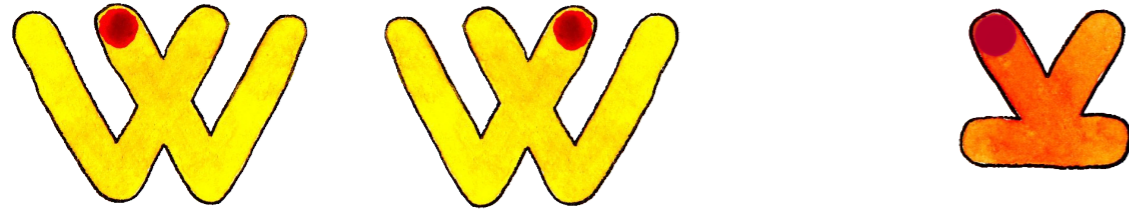
ASA	kyselina acetylsalicylová
COX-2	cyklooxygenáza typu 2
CYP	cytochrom P
EGb 761	označení extraktu Ginkgo biloba
GIT	gastrointestinální trakt
INR	International Normalized Ratio (mezinárodní normalizovaný poměr)
NSAID	nesteroidní antiflogistik
PIVKA	Proteins Induced by Vitamin K Absence (proteiny indukované za nepřítomnosti vitamínu K)
VKOR	enzym vitamín K epoxyreduktáza
VKORC1	gen kódující podjednotku 1 komplexu enzymu VKOR
W	warfarin
X _a	aktivovaný faktor X (Stuart-Prowerové faktor)
ω_3 -MK	omega 3 nenasycené mastné kyseliny

Warfarin

Warfarin je derivát 4-hydroxykumarinu. Vyskytuje se ve dvou izomerech jako R-warfarin a 4-5x účinnější S-warfarin.



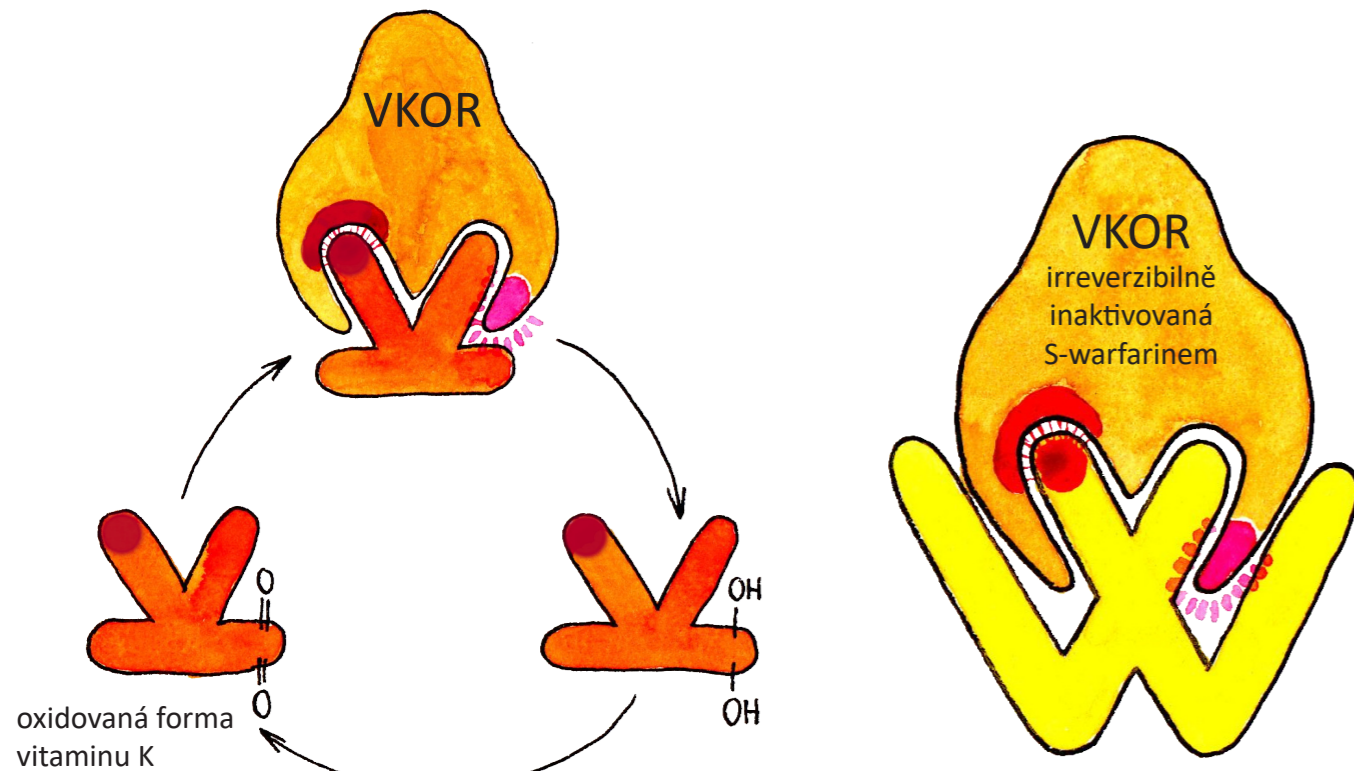
Chemická struktura warfarinu a vitamínu K₁ (fytomenadion)



Zjednodušená podoba S- a R-warfarinu a vitamínu K

Farmakodynamika warfarinu

Warfarin díky své struktuře podobné vitamínu K zamezuje vzniku aktivní redukované formy vitamínu K cestou ireverzibilní inhibice enzymu vitamin K epoxyreduktázy (VKOR).

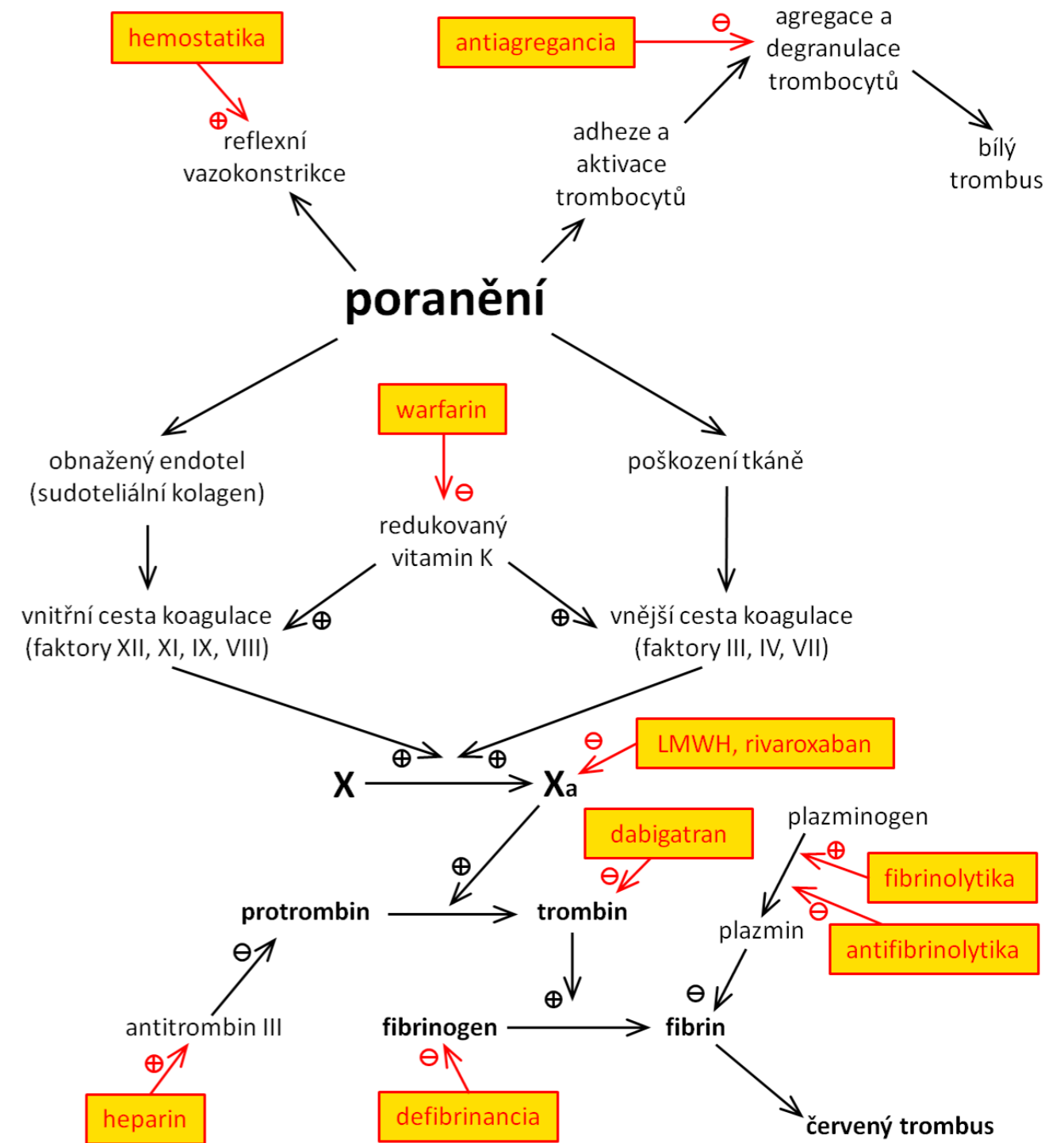


redukovaná (účinná) forma vitamínu K se účastní karboxylace zbytků kyseliny glutamové na koagulačních faktorech II, VII, IX, X a proteinech C a S.

Koluje-li v krvi málo vitamínu K, karboxylace neprobíhá a vznikají tzv. PIVKA (Proteins Induced by Vitamin K Absence) - neúčinné koagulační faktory. Výsledná snížená koagulace je vlastním účinkem warfarinu.

Koagulační kaskáda

Na následujícím obrázku je schematicky zachycen průběh hemostázy a jsou v něm vyznačena místa, na která cílí jednotlivé skupiny léčiv ovlivňující krevní srážlivost.



Koagulační faktory

- | | | | |
|------|-------------------------------------|------|---------------------------------------|
| I | fibrinogen | VIII | antihemofilický faktor |
| II* | protrombin | IX* | Christmasův faktor |
| III | tkáňový tromboplastin | X* | Stuartův-Proverův faktor |
| IV | Ca ²⁺ | XI | plazmatický předchůdce tromboplastinu |
| V | proakcelerin | XII | Hagemanův faktor |
| VI | starší název faktoru V _a | XIII | fibrin stabilizující faktor |
| VII* | prokonvertin | | * faktory závislé na vitamínu K |