

Warfarin

Warfarin je nepřímé perorální antikoagulans. Dlouhou dobu byl víceméně jediným použitelným perorálním léčivem s antikoagulačním působením. Zpočátku se používal jako jed na krysy, možnosti jeho potenciálního využití v medicíně však odhalil sebevražedný pokus, jenž byl sledován poruchou krevní srážlivosti. Warfarin patří společně s *ethylbiskumacetátem* (Pelentan® – původní československý přípravek, velmi nestabilní, již není v ČR registrován) mezi tzv. **kumariny**.

Jak funguje warfarin?

Warfarin blokuje **vitamin K**. Bez vitaminu K nemůže jaterní buňka syntetizovat koagulační faktory **II, VII, IX a X** (= vitamin K-dependentní koagulační faktory). Warfarin tedy v játrech **blokuje syntézu vitamin K-dependentních koagulačních faktorů**.

Vitamin K je **kofaktorem karboxylace** kyseliny glutamové na γ -karboxyglutamovou; γ -karboxyglutamát je zásadní pro vazbu vápníku koagulačními faktory, které využívají **Ca²⁺** jako kofaktor. Podílí se ale i na funkci dalších bílkovin interagujících s kalcíem, např. osteokalcinem; funkce těchto bílkovin bude rovněž warfarinem ovlivněna.

Farmakokinetika

K příznivým **farmakokinetickým vlastnostem** warfarinu patří jeho **dobrá resorpce, předvídatelný začátek a konec účinku** a poměrně **dlouhý poločas**. Warfarin je prokazatelný v plazmě do jedné hodiny a maximální hladiny v krvi je dosaženo po cca 90 minutách.

Ve farmakokinetice warfarinu jsou velké interindividuální rozdíly, proto je třeba dávku **přísně individualizovat**. Uplatňuje se polymorfismus vitamin K reductázy a systému CYP2C9. Interagují **léčiva** (zejm. amiodaron, fluvastatin, klopidogrel, nesteroidní antirevmatika, ...) a **potraviny s obsahem vitaminu K** (listová zelenina, maso dobytka přikrmovaného vitaminem K). V dietě by proto mělo být zastoupení těchto potravin pokud možno **konstantní**.

Polymorfismus CYP2C9 lze dnes rutinně laboratorně stanovit.

Citlivost na warfarin

Odpověď na warfarin je u jednotlivých nemocných **nezávislá** na věku, pohlaví a hmotnosti nemocného. Odpověď na warfarin může být zvýšena či snížena. Novější výzkumy ukazují, že v reakcích pacientů na warfarin sehrávají významnou roli i dědičné předpoklady^[1].

Zvýšenou odpověď můžeme očekávat při:

- malabsorpčním syndromu – u nemocných s nedostatkem vitaminu K;
- obstrukční žloutence;
- jaterních chorobách;
- terapii antibiotiky potlačující saprofytickou střevní flóru;
- zvýšeném metabolismu – thyreotoxikóza, horečnatý stav (urychlené odbourávání koagulačních faktorů);
- interakci s některými léky (viz výše).

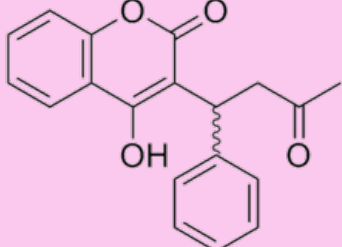
Sníženou odpověď můžeme očekávat při:

- vrozené či získané rezistenci na warfarin.

Indikace k podávání warfarinu

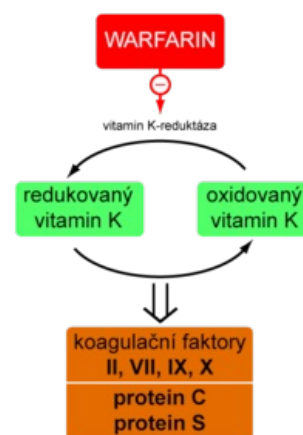
Nejčastějšími indikacemi k podávání warfarinu jsou:

- profylaxe **flebotrombózy**;
- profylaxe trombózy a embolie u **pacientů s fibrilací síní**;

warfarin	
Warfarin	
B01AA03	
	
Chemický vzorec warfarinu	
Indikace	profylaxe a léčba tromboembolická nemoci
Systematický název	4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-fenylbutyl)kumarin



Léková forma warfarinu



Jak funguje warfarin?

- profylaxe trombózy a embolie u **pacientů s implantovanými mechanickými chlopenními protézami**.

Kontraindikace

Mezi hlavní kontraindikace řadíme **krvácivé stavy** a **graviditu** (při dávkách nad 5 mg/den převedení na LMWH).

Podávání warfarinu v graviditě a v šestinedělí

Warfarin přestupuje placentou, což má za následek:

- **riziko fetální embryopatie** (nasální hypoplazie a poškození epifýz), které je největší mezi 8.–12. týdnem gravidity;
- **neurotoxicitu**, jejíž riziko je stejné během celého těhotenství;
- **riziko krvácení**, které je spolu s rizikem traumatu při porodu největší právě v tomto období.

Výhodou warfarinu je možnost užívání v době kojení, protože nepřechází do mateřského mléka.

Zahájení terapie warfarinem

Na začátku léčby dochází ke krátkodobému prokoagulačnímu účinku warfarinu, protože se poněkud **sníží syntéza proteinu C a S**. Tuto periodu je proto třeba **krýt aplikací nízkomolekulárního heparinu**. Začíná se dávkou 5 mg/den (s překrytím LMWH). Dávkování se pak upravuje dle výsledků INR (Quick).

Monitoring warfarinizovaných pacientů

Jak již bylo řečeno, účinek warfarinu kolísá. Proto je nutné **pravidelně kontrolovat INR**, které by se mělo pohybovat v rozmezí **2–3,5**. Měření by se mělo provádět jednou za 3–5 dní, u stabilních pacientů (tj. 2× po sobě v terapeutickém rozmezí) jednou za 4 týdny. Aktuálním trendem je domácí monitorování jednou týdně.

Nejčastějším **laboratorním testem** pro monitorování perorální antikoagulační terapie je **protrombinový čas**.

Test se provádí tak, že se k citrátové plazmě přidá tromboplastin a Ca^{2+} a měří se čas do vzniku prvního fibrinového vlákna. Výsledky lze udávat v procentech, poměru času nemocného ku kontrole a nebo ve formě **INR** (International Normalized Ratio).

INR se vypočte dle následujícího vzorce:

$$\text{INR} = \text{protrombinový čas nemocného}^{\text{ISI}} / \text{protrombinový čas kontroly}$$

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

INR [2]	
Klinická indikace	Hodnota INR
Profylaxe pooperační DVT (obecná chirurgie)	2,0–2,5
Profylaxe DVT při operacích a frakturách kyčle	2,0–3,0
Infarkt myokardu, prevence VTE	2,0–3,0
Léčba žilní trombózy	2,0–3,0
Léčba plicní embolie	2,0–3,0
Profylaxe tranzitorních ischemických příhod	2,0–3,0
Fibrilace síní, profylaxe	2,0–3,0
Opakované DVT a PE	3,0–4,5
Mechanické náhrady srdečních chlopní	3,0–4,5
Opakující se systémová embolizace	3,0–4,5

Komplikace při terapii warfarinem

Krvácení je nejčastější komplikací terapie. Je nutno rozlišovat krvácení závažné (major) a mírné (minor). Ačkoliv hodnocení závažného a mírného krvácení není stále ještě jednotné, za závažné krvácení se zpravidla pokládá intrakraniální krvácení, retroperitoneální krvácení a krvácení, které si vynutilo převod 2 a více transfuzních jednotek erytrocytární masy. Nejčastější příčinou fatálního krvácení je krvácení do CNS. Mírné krvácivé projevy se projevují většinou epistaxí, hematomy, sufúzemí či mikroskopickou nebo makroskopickou hematurií.

Jak je nutno postupovat při předávkování warfarinem?

1. Je možné ukončit warfarinizaci – pak se warfarin vysadí a zváží další rizikové faktory pro event. krvácení – věk, ostatní choroby – v případě rizika krvácení lze podat vitamin K – 10 mg Kanavitu per os.
2. Není možné ukončit warfarinizaci – pak se warfarin přechodně vysadí a kontroluje se INR každý den; při

poklesu INR se pokračuje v další warfarinizaci ve snížené dávce.

Odkazy

Související články

- Antikoagulancia
- Hemokoagulace
- Heparin
- Vyšetření krevní srážlivosti
- Vyšetření krvácivosti

Zdroje

- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, Stanislav MIČUDA a Jolana CERMANOVÁ. *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Kumarinová antikoagulancia* [online]. ©2005. [cit. 2010-06-21]. <<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/krev/kumarin-bak.doc/>>.
- BULTAS, Jan. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění* [přednáška k předmětu Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění, obor Všeobecné lékařství, 3. LF UK v Praze]. Praha. 2010.

Reference

1. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *The New England Journal of Medicine*, 360:753-764, 2009
2. MARTÍNKOVÁ, Jiřina, Stanislav MIČUDA a Jolana CERMANOVÁ. *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Kumarinová antikoagulancia* [online]. ©2005. [cit. 2010-06-21]. <<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/krev/kumarin-bak.doc/>>.

Použitá literatura

- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2.. vydání. Praha : Galén, 2007. 672 s. s. 272-277. ISBN 978-80-7262-373-0.
- TROJAN, Stanislav, et al. *Lékařská fyziologie*. 4. vydání. Praha : Grada, 2004. 772 s. ISBN 80-247-0512-5.
- HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2000. 520 s. ISBN 80-7254-181-1.
- LEDVINA, Miroslav, et al. *Biochemie pro studující medicíny : II. díl*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2006. ISBN 80-246-0850-2, ISBN 80-246-0851-0 (soubor).