

# 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  $\gamma$ -karboxyglutamovou;  $\gamma$ -karboxyglutamát je zásadní pro vazbu vápníku koagulačními faktory, které využívají **Ca<sup>2+</sup>** jako kofaktor. Podílí se ale i na funkci dalších bílkovin interagujících s kalcie, 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 reduktázy a systému CYP2C9. Interagují **léčiva** (zejm. amiodaron, fluvastatin, klopido-rel, nesteroidní antirevmatika, ...) a **potravin s obsahem vitaminu K** (listová zelenina, maso, dobytek přikrmované 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<sup>[1]</sup>.

**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:

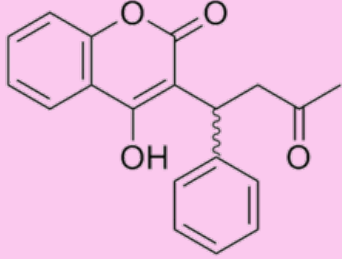
- vrozené či získané rezistenci na warfarin.

## Indikace k podávání warfarinu

**Nejčastějšími indikacemi** k podávání warfarinu jsou:

- profylaxe **flebotrombózy**;
- profylaxe trombózy a embolie u **pacientů s fibrilací síní**;
- profylaxe trombózy a embolie u **pacientů s implantovanými mechanickými chlopenními protézami**.

|                 |
|-----------------|
| <b>warfarin</b> |
| Warfarin        |
| B01AA03         |

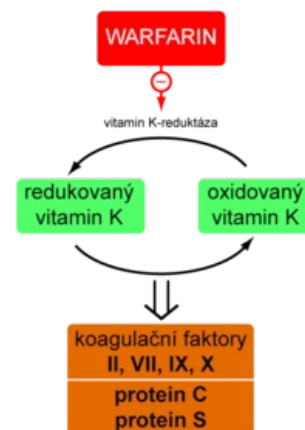
*Chemický vzorec warfarinu*

**Indikace** profylaxe a léčba tromboembolické nemoci

**Systematický název** 4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-fenylbutyl)kumarin



Léková forma warfarinu



Jak funguje warfarin?

# 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  $\text{Ca}^{2+}$  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 <sup>[2]</sup>                             |             |
|--|-------------|
| 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).