

Ústav aplikované farmacie  
Farmaceutická fakulta VFU Brno

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

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



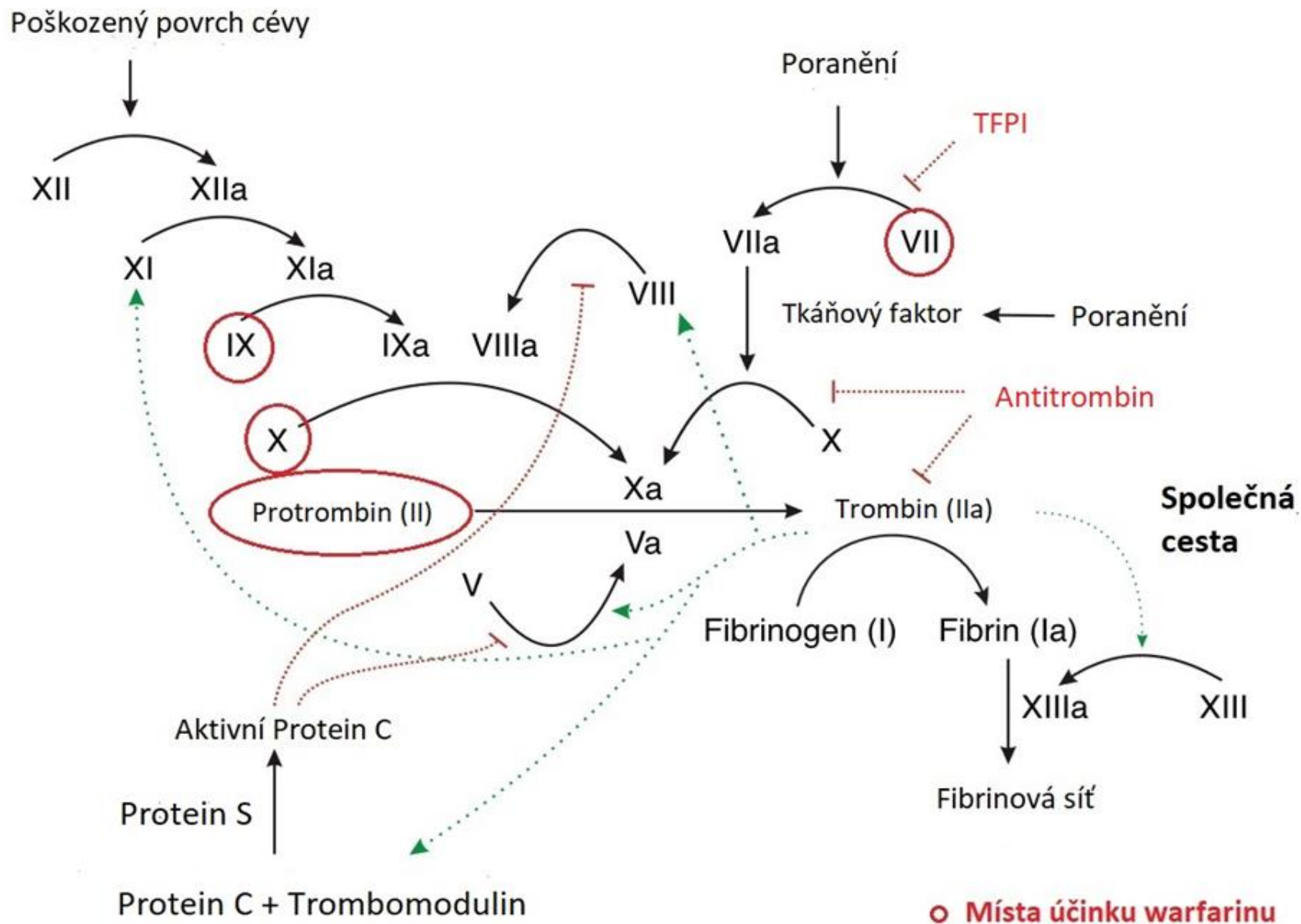
# FARMACEUTICKÁ PÉČE U WARFARINIZOVANÝCH PACIENTŮ

# ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

- stále více využívaná v souvislosti s civilizačními onemocněními a s nimi spojenými trombotickými komplikacemi
- trombotická komplikace
  - 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.)
- vzniku trombu se předchází podáváním antikoagulační léčby, jedním z léčiv této skupiny je i **warfarin**
- 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

## Vnitřní koagulační kaskáda

## Vnější koagulační kaskáda



# 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 %
  - znamená **okamžité vstřebání**
- **váže se z 99 % na plazmatický albumin**
- biologický poločas je **34 - 35 hod**
- warfarin tvoří racemickou směs dvou izomerních forem
  - **warfarin-S a warfarin-R**
  - příčina četných lékových interakcí na CYP 450

# FARMAKOKINETIKA WARFARINU

- 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
- problematické farmakokinetické vlastnosti, vysoká **interindividuální variabilita** účinných dávek a **intraindividuální variabilita** efektu během léčby
- nástup účinku nastává až za **2-3 dny**
- doznívání 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

# FARMAKOKINETIKA 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

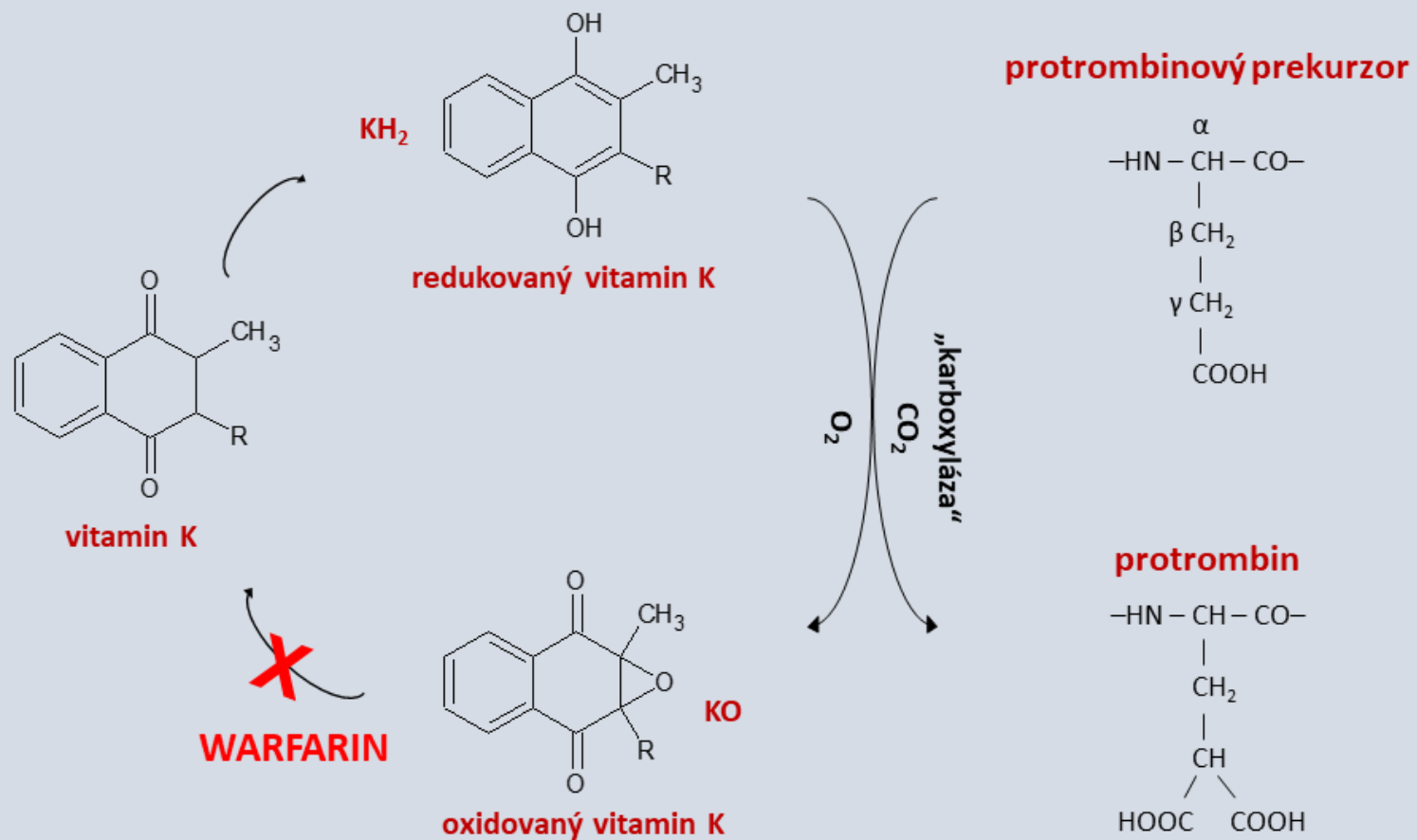
Typ metabolizátorů	Plazmatický poločas S-warfarinu [h]	Přibližná dávka warfarinu [mg]
Rychlí	20	10 a více
Středně rychlí	40	5
Pomalí	60-80	i nižší než 3

# FARMAKODYNAMIKA WARFARINU

- warfarin zasahuje do koagulační kaskády inhibicí tvorby koagulačních faktorů II, VII, IX a X
- 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 zasahuje do **metabolismu na vitamínu K dependetních působků** ovlivňujících redukční pochody
- efekt warfarinu je způsoben bloádou **vitamin K epoxidázy**, která redukuje oxidovaný vitamin K (jeho epoxidovou formu) na aktivní redukovanou formu
- tato redukovaná aktivní forma vitamínu 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

# FARMAKODYNAMIKA WARFARINU

## MECHANISMUS ÚČINKU





# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY WARFARINU

- nejzávažnější a nejvíce obávaná komplikace: **krvácení**
- vzácný nežádoucí účinek: **kumarinová kožní nekróza**
  - je způsobena trombózou drobných cév kůže a podkoží
- další možné nežádoucí účinky:
  - **zažívací potíže** (nauzea, zvracení, průjem)
  - velmi vzácně se může vyskytnout např. **hepatopatie, cholestáza, priapismus, reverzibilní alopecie či alergická reakce**

# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY WARFARINU

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)

# LÉČBA KRVÁČIVÝCH KOMPLIKACÍ

- Podání vitamínu K
- Podání čerstvě zmražené plazmy
- Podání koncentrátu protrombinového komplexu (PCC)

## 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

# 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 **játerní 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

# DÁVKOVÁNÍ WARFARINU

- 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 pohybují v rozmezí **1,5 – 12,5 mg v jedné denní dávce**, lze také jak podávat i vyšší dávky, tak i dávkovat warfarin ob den
- 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**

# 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**

# ŘEŠENÍ PŘEDÁVKOVÁNÍ WARFARINEM

- 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**



## ŘEŠENÍ PŘEDÁVKOVÁNÍ WARFARINEM

- **do 12 hodin** vzít zapomenutou dávku **ihned**
- **nad 12 hodin** nebrat zapomenutou dávku
- **nikdy nezdvojovat 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 poločasu warfarinu účinek přetrvává i při vynechání jedné či více dávek, je však nutné kontrolovat změny INR

## 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
- 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

# MONITORING ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

- cílem pravidelného monitoringu při léčbě warfarinem je individuální optimalizace dávky warfarinu
- 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  $\text{Ca}^{2+}$  a thromboplastinu přes aktivaci koagulace zevní koagulační cestu

# INR

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

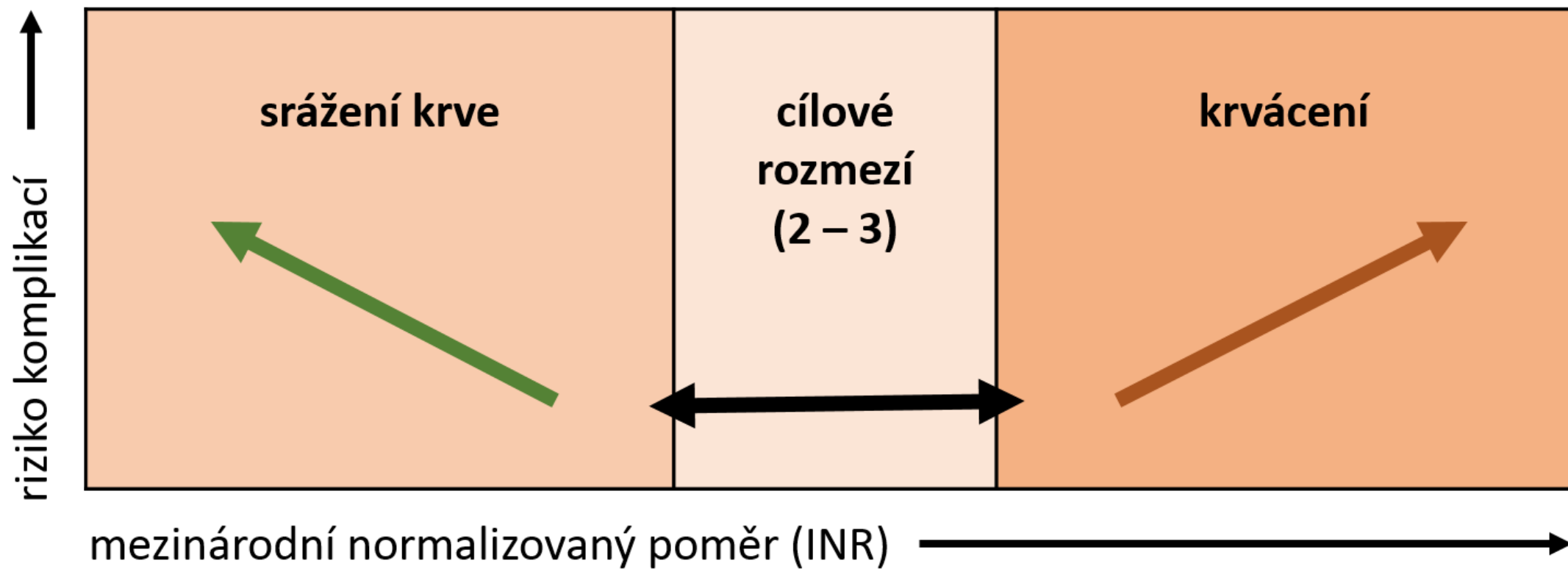
$$INR = \left( \frac{PT_{pacienta}}{PT_{standard.}} \right)^{ISI}$$

- $PT_{pacienta}$  ... 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

- 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
- je-li je hodnota INR příliš nízká (krev se sráží více, vznikají tromby), je léčba neúčinná
- 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“

# INR



## REŽIMOVÁ OPATŘENÍ – PREVENCE ZRANĚNÍ 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

## REŽIMOVÁ OPATŘENÍ – PREVENCE ZRANĚNÍ 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



## LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU – SOUHRN MECHANISMŮ

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

# LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU – FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

- u warfarinu lze očekávat farmakokinetické interakce jak na úrovni absorpce, distribuce, tak i metabolismu
- změny v absorpci můžeme očekávat při současném podávání warfarinu s léčivými látkami, které mají adsorpční účinek
  - **aktivní uhlí, diosmektit** nebo **vláknina**
  - řešením je 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
- lékové interakce na úrovni metabolismu souvisejí se změnou aktivity biotransformačních enzymů (především isoforem CYP 450)

# LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU – FARMAKODYNAMICKÉ INTERAKCE

- 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

# LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU

## léčiva působící iritaci žaludeční sliznice

- **nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy**
  - nesteroidní antiflogistika, které mimo jiné působí i protidestičkovým antitrombotickým účinkem, mají iritační až ulcerogenní účinek na sliznici žaludku díky svému mechanismu inhibice cyklooxygenázy
- vhodné je používat nesteroidní antiflogistika s nižším iritačním účinkem, jako jsou **ibuprofen, diklofenak** nebo **meloxikam**
- vhodné je po dobu terapie podávat inhibitory protonové pumpy – vzhledem k farmakokinetickým interakcím omeprazolu se volí **pantoprazol**, případně **lansoprazol** nebo **rabeprazol**

# LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU

## 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

# LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU

## 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

# LÉKOVÉ SKUPINY VYŽADUJÍCÍ ZVÝŠENOU POZORNOST

## ANTIBIOTIKA

- širokospektrá ATB 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

## ANTIARYTMIKA

- u antiarytmik je nejdůležitější brát v potaz lékovou interakci s **amiodaronem** - působí jako inhibitor obou isoform cytochromu P450 (CYP3A4, především CYP2C9) a proto může zvyšovat antikoagulační účinek

# LÉKOVÉ SKUPINY VYŽADUJÍCÍ ZVÝŠENOU POZORNOST

## HYPOLIPIDEMIKA

- inhibitory 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

## BLOKÁTORY VÁPŇÍKOVÝCH KANÁLŮ

- léčiva této skupiny představují především substráty CYP3A4
- navíc se některé z nich vyznačují i protidestičkovým 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



# LÉKOVÉ SKUPINY VYŽADUJÍCÍ ZVÝŠENOU POZORNOST

## LÉČIVA POUŽÍVANÁ PŘI TERAPII DNY

- při současném podávání **allopurinolu** lze předpokládat jeho inhibiční účinek na metabolismus warfarinu, což může mít za následek zvýšenou krvácivost

## ANTIPILEPTIKA

- **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

## ANTIPILEPTIKA

- **deriváty sulfonyleurey** - které mohou účinek warfarinu buď snižovat nebo zvyšovat
- mechanismus je pravděpodobně založený na vytěsnění warfarinu z vazby na plazmatické proteiny

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

# LÉKOVÉ INTERAKCE NA ÚROVNI POTRAVY

- 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

## 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

## OBSAH VITAMINU K V RŮZNÝCH POTRAVINÁCH

Rizikové potraviny		Bezpečné potraviny	
<b>zelenina</b>	<b>µg/100 g</b>	<b>zelenina</b>	<b>µg/100 g</b>
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	<b>ovoce</b>	<b>µg/100 g</b>
ledový salát	35	jahoda	13
<b>ovoce</b>	<b>µg/100 g</b>	jablko	5
kiwi	29	pomeranč	5
avokádo	20	<b>tuky a oleje</b>	<b>µg/100 g</b>
<b>tuky a oleje</b>	<b>µg/100 g</b>	máslo	7
sójový olej	193	slunečnicový olej	3
bavlníkový olej	60	<b>zdroje proteinů</b>	<b>µg/100 g</b>
olivový olej	55	játra	5
margarín	42	vejce	2
<b>zdroje proteinů</b>	<b>µg/100 g</b>	mléko	<1
sójové boby	47	vepřové maso	18
suchá čočka	22		
kuřecí maso	300		
krůtí maso	250		
hovězí maso	210		

# LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU S DOPLŇKY STRAVY

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
Hřebíčkovec kořený ( <i>Syzygium aromaticum</i> )	Eugenol má protideštičkovou aktivitu
Kofein	Může mít protideštičkovou aktivitu (černý a 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 vitaminu 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

## LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ INR PŘI LÉČBĚ WARFARINEM

- Koenzym Q10
- Třezalka tečkovaná – *Hypericum perforatum*
- Ženšen – *Panax quinquefolius*, *Panax ginseng*, *Eleutherococcus senticosus*
- Jinan dvoulaločný – *Ginkgo biloba*
- Česnek setý – *Allium sativum*
- Glucosamin a chondroitin
- Papain
- Sója

# FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ZVÝŠENÉ RIZIKO KRVÁCENÍ U PACIENTŮ UŽÍVAJÍCÍCH WARFARIN

## ALKOHOL

- **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

- geriatrictí pacienti mají pomalejší jaterní metabolismus a sníženou rychlost syntézy koagulačních faktorů
- nutné pečlivě nastavit dávkování warfarinu v závislosti na naměřených hodnotách INR
- léčbu warfarinem u starších pacientů zahajovat opatrně, aby v důsledku pomalejšího metabolismu warfarinu a jeho vyšším koncentracím nedocházelo ke krvácení



# FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ZVÝŠENÉ RIZIKO KRVÁCENÍ U PACIENTŮ UŽÍVAJÍCÍCH WARFARIN

- Další faktory, které mohou zvýšit účinek warfarinu
  - **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** - způsobuje oslabení střevní mikroflóry, jež je producentem vitamínu K

# OPERACE WARFARINIZOVANÉHO PACIENTA

- **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**
- hodnota INR se měří i večer před samotným zákrokem
  - hodnota 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

# OPERACE WARFARINIZOVANÉHO PACIENTA

- **stomatochirurgické zákroky** probíhají za zvážení poměru risk/benefit
  - dle českých i zahraničních zkušeností se přiklání k ponechání zavedené antikoagulační léčby bez její přerušování
  - při ošetření extrakční rány se používají hlavně prostředky pro lokální hemostázu
- v dávkování warfarinu je pokračováno co nejdříve **po zastavení krvácení** spojeného s výkonem, z pravidla v obvyklé udržovací dávce

# 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 z 25 - 30 %
- **polymorfismus izoenzymu CYP2C9**
  - rozdíly mezi rychlými a pomalými metabolizátory
  - má vliv na farmakokinetiku z 10 – 20 %
- další genetické faktory ovlivňující dostupnost warfarinu nebo aktivitu R – formy warfarinu mají už jen malý vliv

**DŮVODY  
PRO UŽÍVÁNÍ  
WARFARINU**

<b>Výhodné vlastnosti warfarinu</b>	<b>Nevýhodné vlastnosti warfarinu</b>
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



# Vzhled tablet warfarinu dostupných na českém trhu



Warfarin Orion 3 mg



Warfarin Orion 5 mg



Warfarin PMCS 2 mg



Warfarin PMCS 5 mg

# DISPENZAČNÍ MINIMUM

- 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



## DISPENZAČNÍ MINIMUM

- 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 případně 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