

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

LÉKOVÉ INTERAKCE A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY WARFARINU

Diplomová práce



Vedoucí diplomové práce: Doc. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Hradec Králové 2011

Pavla Prášková

PROHLÁŠENÍ

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

V Kostelci nad Orlicí dne 28.8.2011

podpis.....

OBSAH

1. Zadání práce	5
2. Úvod	6
3. Obecná část	8
3.1. Warfarin	8
3.2. Vitamín K	9
3.2.1. Názvosloví a chemická stavba	9
3.2.2. Funkce	11
4. Farmakogenetika warfarinu	15
5. Farmakokinetika	17
5.1. Absorpce	17
5.2. Distribuce	17
5.3. Metabolismus	18
5.4. Eliminace	19
6. Indikace warfarinu	22
7. Dávkování a monitorování	25
8. Lékové interakce	31
8.1. Mechanismy lékových interakcí warfarinu	31
8.2. Interakce warfarinu s léky používanými v kardiiovaskulární farmakoterapii	34
8.2.1. Antiarytmika	34
8.2.2. Kalcioví antagonisté	34
8.2.3. Antiagregancia	35
8.2.4. Hypolipidemika	35
8.2.5. Beta blokátory	36
8.3. Interakce warfarinu se salicyláty	36
8.4. Lékové interakce warfarinu s léky na léčbu na bolesti	38
8.5. Léková interakce warfarinu a postkoitální antikoncepcí obsahující levonorgestrel	39
8.6. Lékové interakce warfarinu a antibiotiky	40

8.7. Lékové interakce warfarinu s fluvastatinem	41
8.8. Lékové interakce warfarinu s léky užívanými při léčbě neuralgických bolestí	42
8.9. Lékové interakce warfarinu se ženšenem	42
8.10. Lékové interakce warfarinu a hypnotik	42
8.11. Warfarin a allopurinol	42
8.12. Warfarin a alkohol	43
8.13. Interakce warfarinu s vitamíny C, A, D,E	43
9. Nežádoucí účinky warfarinu	46
10. Pregnanový nukleární receptor (PXR)	48
11. Diskuze	53
12. Závěr	55
13. Abstrakt	56
14. Literatura	58
15. Seznam obrázků	61

1. Zadání práce

Cílem této rešeršní práce je sumarizovat informace týkající se lékových interakcí a nežádoucích účinků warfarinu s ohledem na jeho stereospecifické formy.

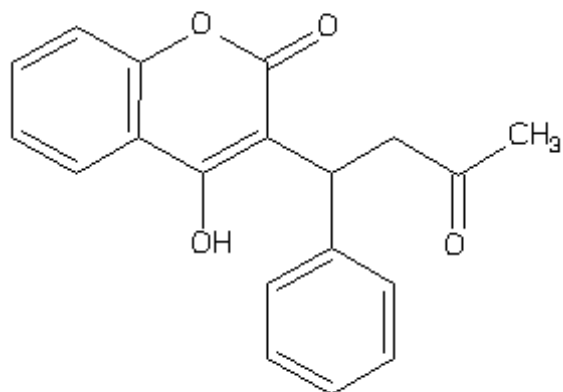
Informace budou čerpány z odborné literatury a elektronických medicínských databází PubMed a ScienceDirect.

2. Úvod

Warfarin je syntetický derivát dikumarolu. Dikumarol je odvozen z kumarinu, sladce vonící, ale koagulačně neaktivní látky objevené v “sweet clover” (sladký jetel) a dalších mnoha rostlinách. Název warfarin pochází z místa jeho objevení na University of Wisconsin, zahrnuje zkratku pro organizaci, která se podílela na výzkumu (WARF, for Wisconsin Alumni Research Foundation) a koncovka -arin udává propojení s kumarinem.

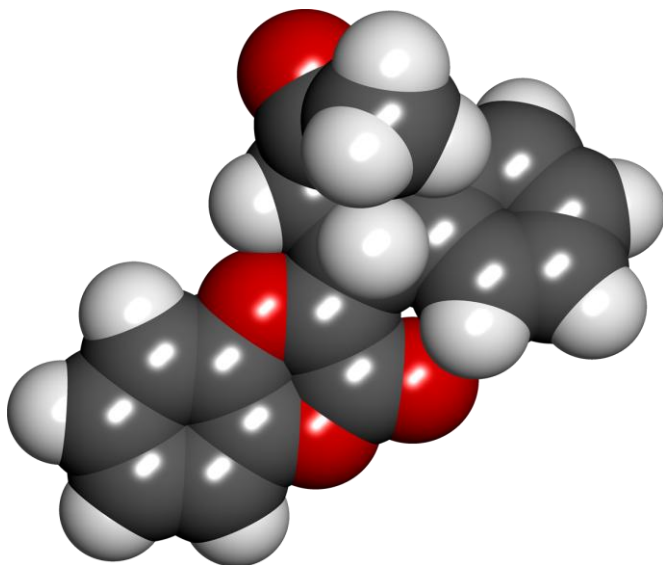
Warfarin je v praxi nejvíce používaný lék ze skupiny perorálních antikoagulancií. Podaná látka je racemická směs R a S enantiomeru, který vykazuje 5x vyšší účinnost. Biologická dostupnost warfarinu je asi 95 %. Charakteristická je vysoká vazba na plasmatické proteiny, hepatální a renální metabolismus, exkrece močí a stolicí. R-warfarin je přeměňován za účasti cytochromu P-450, forem CYP3A4 a CYP1A2 a zčásti dochází k redukci jeho karbonylové skupiny na fenolickou. S-warfarin je metabolizován cestou CYP2C9 na dva hydroxyderiváty 7- a 6- hydroxywarfarin. Biologický poločas warfarinu je 35 hodin, což umožňuje dávkování 1x denně a vede ke stabilnější plazmatické hladině v porovnání s dříve často užívaným etylbiskumacetátem (Pelentan). Dosažení ustálených hladin lze očekávat zhruba za 1 týden (Suchý 2006, Praktické lékařství-klinická farmacie).

Významným jevem, který se uplatňuje při metabolických transformacích léčiv cytochromem P-450 je enzymová indukce. Látka může působit jako induktor enzymu, který ji metabolizuje nebo může indukcí urychlit biotransformaci a tím ovlivnit i farmakologický účinek jiné, současně podané látky. K ovlivnění exprese genů důležitých enzymů cytochromu P-450 na transkripční úrovni dochází prostřednictvím aktivace nukleárních receptorů. Aktivace nukleárních receptorů farmaky může být příčinou farmakokinetických lékových interakcí.



Obr. 1. Chemická struktura warfarinu

Systematic (IUPAC) name (*RS*)-4-hydroxy- 3-(3- oxo- 1-phenylbutyl)- 2*H*-chromen- 2-one



Obr. 2. 3D Struktura warfarinu

3. Obecná část

3.1. Warfarin

Perorální antikoagulans warfarin byl poprvé syntetizován v roce 1948 ve Wisconsinu v laboratoři Dr. Karla Linka jako součást programu vyvíjecího účinnější rodenticidy založené na struktuře dikumarolu, kterou Dr. Link identifikoval jako hemorrhagickou komponentu „sweet clover disease“. Do klinické praxe byl warfarin uveden v roce 1950, jedná se o nejvíce užívaný perorální lék v prevenci tromboembolických příhod, včetně atriální fibrilace a hluboké žilní trombózy (Rettie a Tai 2006).

Asymetrický uhlík v poloze 9 warfarinu umožňuje existenci dvou enantiomerů – R- a S- warfarinu, které jsou odlišně metabolizovány procesem zvaným stereoselektivní metabolismus (Kaminsky a Zhang, 1997). Podaná látka je racemická směs S a R enantiomeru, S enantiomer je zodpovědný za hlavní podíl terapeutického efektu.

Warfarin, stejně jako ostatní 4-hydroxykumarinové deriváty používané jako perorální antikoagulancia, se chová jako antagonist vitamínu K. Inhibuje vitamín K-dependentní syntézu biologicky aktivních forem kalcium dependentních koagulačních faktorů II, VII, IX a X, stejně jako regulační faktory proteinu C, proteinu S a proteinu Z. Cílovým enzymem pro warfarin je vitamín K epoxid reduktázový komplex 1 VKORC1. Gen pro VKORC1 byl identifikován v roce 2004 a tento objev vedl k intenzivnímu zkoumání skutečnosti, že genetické změny v sekvenci genu VKORC1 mohou hrát důležitou roli v antikoagulační léčbě (Rettie a Tai 2006).

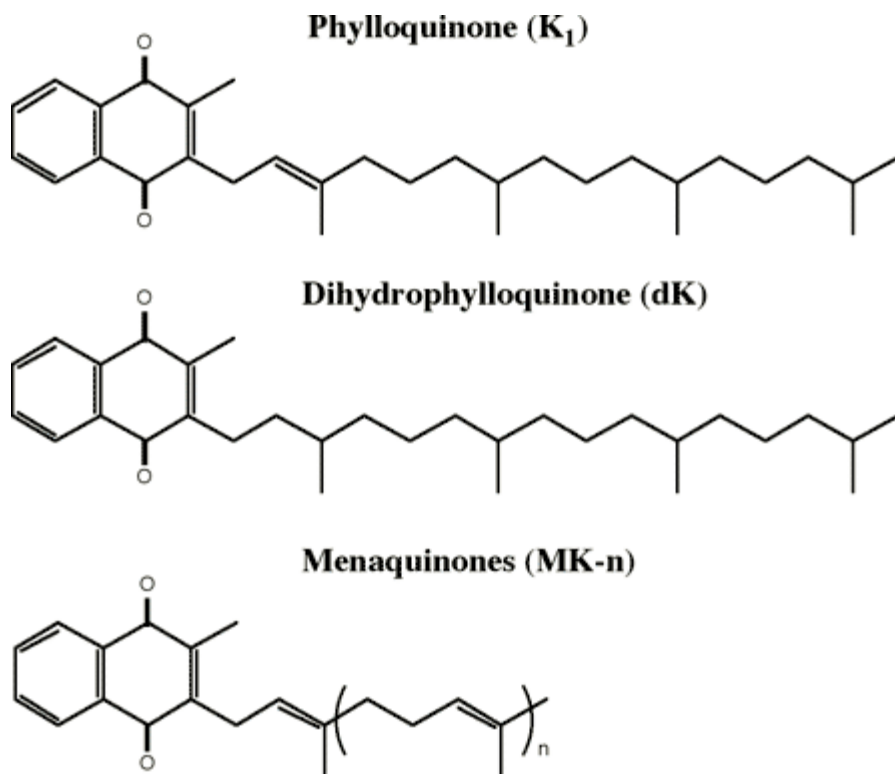
Gen pro humánní VKORC1, lokalizovaný na 16. chromozomu, obsahuje tři exony kódující integrální membránový protein. Mutace kódujícího úseku u pacientů homozygotů způsobuje syndrom kombinované deficiencie vitamín K dependentních faktorů 2. typu, zatímco u heterozygotů se vyskytuje rezistence na warfarin. Byli identifikováni pacienti s odlišnými stupni rezistence na warfarin, kteří nesou mutaci v jednom genu kódujícího vitamín K epoxid reduktázový

komplex 1. Faktory, zahrnující non-compliance, akcelerovaný metabolismus a excesivní příjem vitamínu K dietou, mohou přispět k rezistenci fenotypově nezávislé na VKORC1 (Rettie a Tai 2006).

3.2. Vitamín K

3.2.1. *Názvosloví a chemická stavba*

Existují dvě přirozeně se vyskytující formy vitamínu K. Vitamín K₁, fylochinon, je syntetizován rostlinami. Vitamín K₂, menachinon, je produkován bakteriemi. Vitamín K₂ se dále dělí podle počtu opakujících se izoprenových jednotek v bočním řetězci molekuly. Pro podtypy vitamínu K₂ používáme zkratku MK a přidáváme specifikaci číslem n (MK-n), kde n označuje počet izoprenových jednotek. Existuje ještě syntetický vitamín K₃, menadion, přidávaný do zvířecích krmiv, z něhož se v organismu vytváří K₂ ve formě MK-4. Podávání menadionu lidem je v ČR zakázáno. Vitamíny K₁ a K₂ jsou v organismu využívány rozdílným způsobem. K₁ je využíván především pro srážení krve a jeho hlavním orgánem působení jsou játra, K₂ hraje důležitou úlohu v nekoagulačních dějích, a to v metabolismu a mineralizaci kostí, buněčném růstu a v metabolismu buněk cévní stěny.

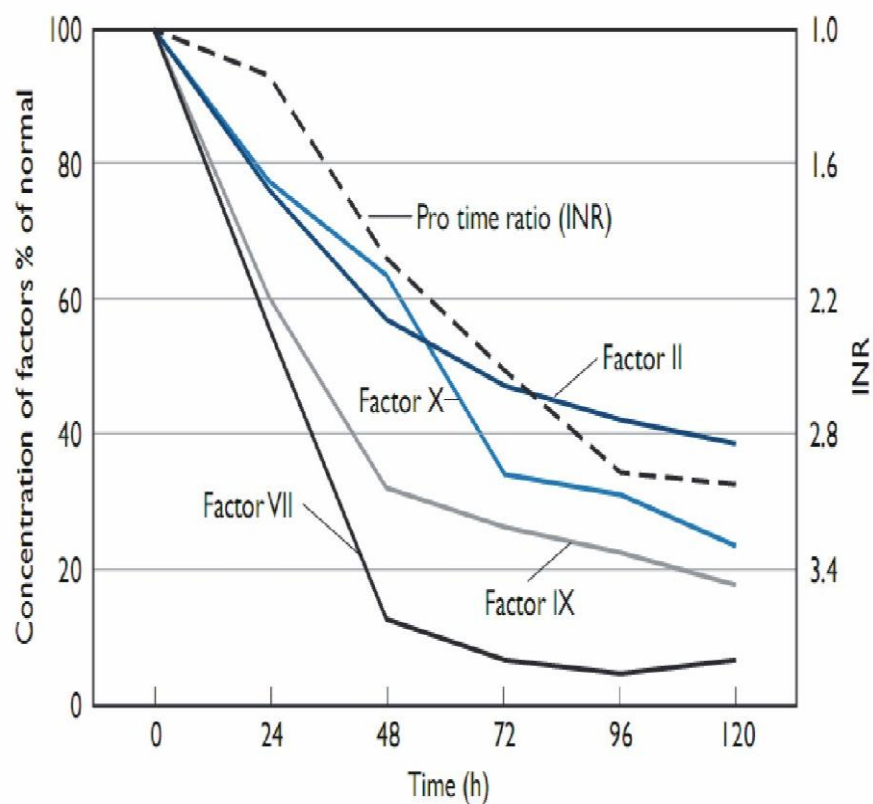


Obr. 3. Tři formy vitamínu K

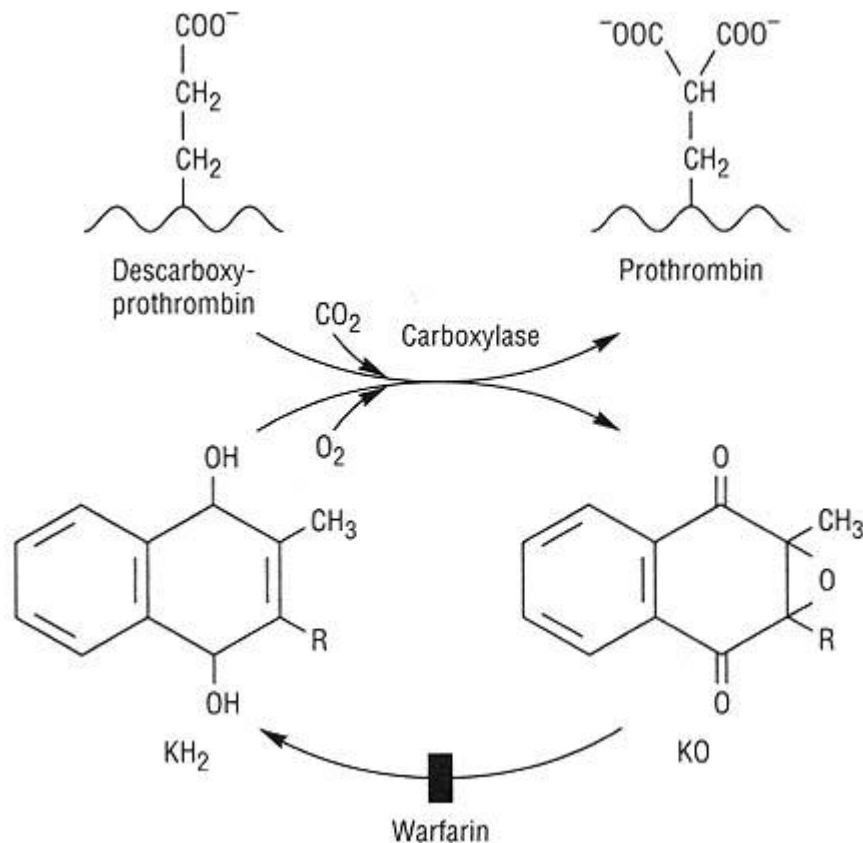
3.2.2. *Funkce*

Vitamin K je kofaktor karboxylace glutamátových zbytků na N-konci vitamin K dependentních koagulačních faktorů II (fibrinogen), VII, IX a X, které γ -karboxylaci potřebují ke své biologické aktivitě. γ -karboxylové skupiny mají význam pro navázání faktorů prostřednictvím iontů Ca^{2+} na fosfolipidové povrchy, tato vazba vytváří podmínky pro vznik komplexů s proteolytickou aktivitou, v nichž jsou faktory koagulační kaskády aktivovány. Karboxylace je též nutná pro syntézu antikoagulačních proteinů C a S. Protein C má kratší biologický poločas (8 hodin) než fibrinogen (60-90 hodin), což může v prvních dnech terapie vést k potenciálnímu prokoagulačnímu působení warfarinu. Z farmakodynamiky warfarinu vyplývají klinické důsledky jako nepřímá úměra účinku k obsahu vitamínu K v organismu, opožděný nástup účinku, možný přechodný hyperkoagulační stav na počátku léčby, obnova srážlivosti několik dní po vysazení, obnova srážlivosti několik hodin po podání vitamínu K, zvýšená pohotovost k trombóze po náhlém ukončení léčby (Poller a Hirsh 1996, Kessler 2000, Bultas a Karetová 2004).

Antikoagulační působení je výsledkem ovlivnění poměru mezi parciální inhibicí syntézy a nezměněnou degradací čtyř koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Výsledná inhibice koagulace závisí na rychlosti jejich degradace v cirkulaci (viz. obr. 4) (Bertram G. Katzung 2006).



Obr. 4. Aktivita čtyř na vitamínu K závislých faktorů a protrombinový čas vyjádřený v jednotkách INR jako funkce času po zahájení podání warfarinu. Skutečný protrombin, faktor II, má poločas 60 hodin; je zapotřebí několika dnů podávání, aby se dosáhlo terapeutického rozmezí. Aktivita přirozeného antikoagulačního proteinu C, (který je rovněž závislý na vitamínu K a citlivý na kumariny) klesá rychlostí shodnou s faktorem VII a může přispět k počátečnímu *prokoagulačnímu* účinku warfarinu.



Obr. 5. Cyklus vitamínu K- metabolické přeměny spojené se syntézou koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Vitamín K_1 nebo K_2 se aktivuje redukcí na hydrochinonovou formu (KH_2). Postupná oxidace na epoxid vitamínu K (KO) je spojena s karboxylací protrombinu enzymem karboxylázou. Reaktivace epoxidu vitamínu K je krok citlivý na warfarin. R v molekule vitamínu K představuje 20-ti uhlíkový fytylový postranní řetězec vitamínu K_1 a 30-65-ti uhlíkový polyprenylový postranní řetězec vitamínu K_2 .

Ačkoliv je vitamín K rozpustný v tucích, v organismu je uchovávan v malém množství. Bez pravidelného denního příjmu je jeho zásoba rychle vyčerpána. Možná kvůli své omezené schopnosti uchovávat větší množství vitamínu K, jej tělo dokáže recyklovat v tzv. cyklu vitamínu K. Regenerační cyklus vitamínu K je narušen až zastaven působením perorálních antikoagulancií. Vzniká nedostatek vitamínu K a tím se brzdí tvorba krevní sraženiny. Vysoký příjem vitamínu K může překonat antikoagulační účinek antagonistů vitamínu K. Pacienti užívající tyto léky musí hlídat příjem vitamínu K potravou. Odborníci radí konzumovat stabilní množství vitamínu K bez větších výkyvů. Stabilita v příjmu neznamena restrikci v příjmu. I lidé užívající warfarin mohou přijímat 90-120mg/den , což jsou současné dietní doporučení pro zdravou dospělé populaci.

4. Farmakogenetika warfarinu

Mezi osobami léčenými warfarinem existují výrazné rozdíly ve velikosti dávky potřebné k dosažení optimálního léčebného účinku. Kromě zevních vlivů (interakce s léky a potravou) se zde významně uplatňují genetické dispozice. Polymorfismy cytochromu P-450 2C9 ovlivňují rychlost odbourávání S-warfarinu, polymorfismy VKORC1 ovlivňují kvantitu i kvalitu epoxid reduktázy. Tyto dva geny jsou zodpovědné za nejméně 50% variability účinku warfarinu. Efekt warfarinu je dále určován genetickými variantami gama-karboxylázy, protrombinu, faktorů VII a IX (Kessler 2006).

Dosud byly identifikovány dva stěžejní geny, jejichž polymorfismus hraje zásadní roli v individuální senzitivitě vůči warfarinu. První z nich (CYP2C9) ovlivňuje biotransformaci warfarinu, druhý (VKORC1) determinuje cílový enzym blokový warfarinem.

CYP2C9

Vzhledem k významu CYP2C9 pro metabolismu warfarinu i řady dalších léků (losartan, tolbutamid), byl jeho gen podroben důkladné analýze. U bělochů bylo identifikováno celkem 132 polymorfismů sdružených do 6 velkých skupin příbuzných haplotypů. Podstatný význam pro biotransformaci S-warfarinu mají varianty CYP2C9*2 (intermediální metabolizátoři), *3 (pomalí metabolizátoři), *11. Zastoupena je i forma CYP2C9*1 (rychlí metabolizátoři).

Varianty CYP2C9 *2, *3 jsou významně zastoupeny v bělošské populaci a byly zkoumány v řadě studií. Výsledky byly shrnuty v metaanalýze a bylo zjištěno 12,2% nosičů alely CYP2C9*2 a 7,9% nosičů alely CYP2C9*3. Oproti homozygotům alely CYP2C9*1 (wild typ) potřebovali k udržení cílového INR nosiči alely CYP2C9*2 dávku warfarinu o 17% nižší, nosiči alely CYP2C9*3 dávku o 37% nižší (Kessler 2006).

Varianta CYP2C9*11 se vyskytuje asi u 1% kavkazské a afroamerické populace. Heterozygotní nosiči této mutace potřebují udržovací dávku warfarinu o

cca 33% nižší, než homozygoti CYP2C9*1. Pomalejší odbourávání S-warfarinu je způsobeno kratším poločasem genového produktu, jehož enzymatická aktivita není snížena.

VKORC1=„Vitamin K epoxid Reductase Complex subunit 1“

Gen VKORC1 kóduje transmembránový protein o 163 aminokyselinách, tvořící podjednotku komplexu epoxid reduktázy. Bylo odhaleno celkem 28 polymorfismů tohoto genu. Poslední výzkumy ukazují, že mutace 1639G→A v promotorové oblasti genu, známá u evropské populace, redukuje expresi VKORC1 v játrech a tím snižuje potřebnou dávku warfarinu. I polymorfismus 6853G→C predikuje nižší dávku warfarinu u chronicky léčených pacientů (Šlechtová a Hajšmanová 2009).

Data o populačním výskytu jednotlivých alel genů CYP2C9 a VKORC1 samy o sobě neříkají, jak je kdo citlivý na warfarin. Klíčová je kombinace alel obou genů u jednotlivých osob, počet rizikových alel (žádná až 4) těchto dvou genů-alel *2 a *3 genu CYP2C9 a alel haplotypů H1 a H2 genu VKORC1.

5. Farmakokinetika

5.1. Absorpce

Biologická dostupnost perorálně podávaného warfarinu je větší než 90 % a maximální koncentrace v plasmě se dosáhne za 3 - 9 hodin. Jídlo prodlužuje dobu absorpce, ale nesnižuje biologickou dostupnost. Warfarin se hromadí v játrech, slezině, plicích a ledvinách. Je metabolizován na neaktivní a slabě aktivní produkty metabolismu, které jsou vylučovány do moči. Poločas vylučování je 18 - 35 hodin pro enantiomer S-warfarin a 20 - 70 hodin pro R-warfarin. Biodegradace warfarinu (který je směsí S- a R-formy) a jeho vylučování závisí na podílu zastoupení izoform cytochromu P-450 u daného jedince (Švihovec a kol., Warfarin: profil léčivého přípravku).

Biologická dostupnost může být snížena nevhodným skladováním, vystavením vlhku, teple nebo světlu.

5.2. Distribuce

Warfarin je rychle distribuován do jater, kde se kumuluje primárně v mikrosomech. Dosahuje vysoké vazby na plazmatické proteiny (97,4 – 99,9%), hlavně na albumin. Warfarin má primární a sekundární vazebné místo, R izomer vykazuje vyšší afinitu k vazbě na albumin než S izomer. Warfarin vázaný na albumin je farmakologicky inaktivní a je chráněn před biotransformací a exkrecí.

Vysokou vazbu na bílkoviny odráží malý distribuční objem, který činí pro racemát 0,09 – 0,17 l/kg. Distribuční objem R izomeru může převýšit S izomer, což nejspíš odráží rozdílnou afinitu izomerů k vazbě na proteiny.

Warfarin prochází přes placentu do tkání plodu, což do značné míry limituje použití léku. Terapie warfarinem během prvního trimestru je asociována s malformacemi plodu, tzv. warfarinovou embryopatií. Může způsobit chondrodysplazii (změny tarzálních kůstek, obratlů, nazální hypoplazie). Expozice warfarinu v graviditě je též spojována s abnormalitami centrálního nervového systému, zahrnující dorsální a ventrální dysplazii s následkem absence corpus callosum nebo oční atrofie, a hemorrhagie. Ve druhém a třetím trimestru je

popsán vývin mikrocefalie a slepoty po podání warfarinu (Poller a Hirsh 1996, Karetová a kol. 2002). Pacientky se převádí na antikoagulační léčbu heparinem. Jedinou výjimkou je antikoagulační léčba warfarinem u gravidních s implantovanou mechanickou chlopenní protézou pro vysoké riziko embolie. Zde nemusí být léčba nízkomolekulárními hepariny vždy dostatečně účinná. FDA schválil alternativní postup a od 3. trimestru do 38. týdne povolil aplikaci warfarinu.

Během kojení je možné warfarin podávat, neprochází do mléka a u kojenců nebyl pozorován antikoagulační efekt (Hirsh a kol. 2003, Bultas a Karetová 2004).

5.3. *Metabolismus*

Asymetrický uhlík warfarinu v poloze 9 tvoří dva enantiomery, R- a S-warfarinu. Podávaná látka je racemická směs R- a S-warfarinu. S enantiomer představuje většinu terapeutického účinku (Hewick and McEwen 1973). Kromě rozdílného farmakodynamického působení enantiomerů warfarinu, prochází enantiomery rozdílně i stereoselektivním metabolismem.

Hlavní biotransformace warfarinu u lidí je katalyzována cytochromem P-450. CYP2C9 převážně působí na metabolismus S-warfarinu, což představuje 78-95% metabolitů S-warfarinu. CYP1A2 a CYP3A4 jsou hlavní jaterní enzymy, které přispívají k metabolismu R-warfarinu (Kaminsky and Zhang 1997, Rettie et al. 1992, Zhang et al. 1995).

Stereoselektivní metabolismus warfarinu různými formami CYP je spojen s rizikem ovlivnění jeho farmakologického účinku v důsledku různých faktorů, které ovlivňují účinnost CYP (lékových interakcí). V současných studiích se ukazuje, že 10- a 4'-hydroxymetabolity R-warfarinu, produkty biotransformace CYP3A4, mají vysokou schopnost indukce CYP3A4 a CYP2C9. Navíc, 10- a 4'-hydroxywarfarin a R-warfarin mají vysokou afinitu k inhibici CYP2C9 v klinicky významných koncentracích. Nejdůležitější biotransformační enzym CYP3A4 vykazuje širokou interindividuální a intraindividuální variabilitu v expresi a

metabolické aktivitě v populaci, což se může projevit i ve velké variabilitě metabolismu R-warfarinu. Kromě toho, že enzymy CYP1A1 a CYP1A2, které přispívají k metabolismu R-warfarinu na 6- a 8-hydroxymetabolity jsou vysoce inducibilní prostřednictvím AhR receptoru a jeho ligandů (např. některých léků nebo cizorodých ligandů jako jsou polychromované aromatické uhlovodíky) a to jak v hepatocytech, tak v extrahepatální tkáni. Bylo zjištěno, že vysoce polymorfní a variabilní enzymy CYP2C8, CYP2C18, CYP3A5 a CYP2C19 metabolizují R-warfarin (Wadelius and Pirmohamed 2007). Všechny tyto aspekty stereospecifického metabolismu enantiomerů warfarinu představují velké riziko variabilní a nepředvídatelné biotransformace warfarinu spojené s rizikem nežádoucích účinků. Paradoxně, pokud je podán warfarin jako racemát, vysoká variabilita v biotransformaci R-warfarinu může způsobit nepředvídatelný antikoagulační účinek zprostředkovaný především S enantiomerem warfarinu. Tento fakt vyvolává otázku, zda podání S-warfarinu by nebylo lepší variantou, aby se předešlo nepříznivé lékové interakci.

5.4. Eliminace

Hlavní cesta biotransformace je lokalizovaná v hladkém plazmatickém retikulu jater. Je pravděpodobné, že malá část je eliminována žlučí a prochází enterohepatálním oběhem.

K eliminaci warfarinu z organismu dochází asi za 40–45 hodin po podání. Podáváme-li jej tedy denně po delší dobu, musíme počítat s tím, že se jeho antikoagulační vliv bude v organismu sčítat. Biotransformace S- a R-form warfarinu a jejich vylučování v lidském organismu jsou však rozdílné i individuálně. Závisí totiž na podílu zastoupení různých forem cytochromů systému P-450 zejména (CYP1A1, CYP1A2 a CYP3A4) v jaterních buňkách, který je dědičně závislý. Lze tím vysvětlit až 30% rozdíly v senzitivitě léčených osob na warfarin, nehledě na užívání dalších léků, které aktivitu cytochromů P-450 rovněž ovlivňují (Kvasnička, Přehled současné antikoagulační terapie).

Pro newarfarinová perorální antikoagulancia existují důkazy o tom, že hydroxylované formy jsou také konjugovány v játrech, exkretovány se žlučí do střeva, rekonjugovány a částečně reabsorbovány do krve a konečně vyloučeny

močí v nekonjugované hydroxylované formě. U ethylbiskumacetátu byla popsána silně zvýšená exkrece kyseliny močové. Není známo, zda se tyto metabolické účinky vyskytují i u warfarinu, ale publikovaná data naznačují, že hlavní podíl metabolismu warfarinu na úrovni cytochromu P-450 se liší od ostatních perorálních antikoagulancií (Poller a Hirsh 1996).

Renální dysfunkce může pozměnit metabolismus warfarinu. U dvou pacientů s nefrotickým syndromem a závažnou hypoalbuminemií byla popsána rezistence na warfarin na základě zvýšené clearance (Poller a Hirsh 1996). Dříve se považovalo, že chronické renální selhání nezpůsobuje velké změny ve vztahu dávka-účinek. Nová klinická studie popisuje zvýšené riziko závažné hemorrhagie u pacientů s chronickou renální dysfunkcí. Na druhou stranu bylo popsáno snížení poločasu na 15 hodin u hemodialyzovaných pacientů (Poller a Hirsh 1996).

Četné studie prokázaly, že starší pacienti jsou více náchylní k výskytu hemorrhagických komplikací přes kontrolu antikoagulace. Studie ukazují, že clearance warfarinu klesá s věkem, proto se u těchto pacientů zahajuje léčba opatrně nižšími dávkami.

Jisté izoformy P-450 mohou být aktivovány u pacientů s cystickou fibrózou, současná data však neukazují signifikantní alteraci clearance warfarinu. Horečka a hypertyreóza, „hypermetabolické stavy“, zesilují odpověď na léčbu perorálními antikoagulancií. Děje se tak díky zvýšenému katabolismu vitamin K dependentních koagulačních faktorů, než ovlivněním metabolismu warfarinu. Katabolismus koagulačních faktorů může být až třikrát zvýšen než obvykle po podání warfarinu (Poller a Hirsh 1996).

Tab. 1 *Farmakokinetika*

Příznivé farmakokinetické vlastnosti warfarinu	dobrá resorpce z trávicího traktu, předvídatelný začátek a konec účinku a poměrně dlouhý poločas
Poločas v plazmě	36-42 hodin
Dávkování	1x denně
Závislost účinné dávky warfarinu	genetická výbava, interakce mezi S izomerem warfarinu a cytochromem P-450, věk, komorbidita, lékové interakce (ovlivnění vstřebávání, vazba na albumin) a dietní návyky
Vylučování metabolitů	ledviny
Dosažení maximálního účinku	warfarin 72-96 hod.
Trvání účinku	warfarin 96-120 hod.

6. Indikace warfarinu

Indikace dělíme na krátkodobé a dlouhodobé, ty pak na jisté a individuální.

I. Krátkodobé indikace:

1. První akutní žilní trombóza

2. Recidivující žilní trombóza byla donedávna považována bez výjimky za celoživotní indikaci antikoagulační léčby. Bylo však zjištěno, že pacienti s opakovanou žilní trombózou, která byla vždy vyvolána zjevnou příčinou, nemají již po odeznění této příčiny zvýšené riziko dalšího opakování trombózy. Tyto nemocné nyní léčíme jen 6 měsíců. I u nich podáváme důsledně antitrombotickou profylaxi v každé nové rizikové situaci.

3. První idiopatická plicní embolie by měla být léčena podle rozsahu 6 měsíců až 1 rok.

4. Akutní tepenný uzávěr představuje indikaci antikoagulační léčby, jejíž trvání kolísá od několika týdnů, šlo-li o chirurgicky definitivně vyřešenou příhodu, až po mnoho let (např. po embolickém uzávěru s přetrvávající příčinou).

5. Při fibrilaci síní dochází ke stagnaci krevního proudu s nebezpečím vzniku trombu a jeho následné embolizace do periferie. Uvolnění tohoto trombu hrozí zejména po obnově hemodynamicky účinné akce síní, proto by měl být pacient 3 až 4 týdny před plánovanou kardioverzí léčen warfarinem. Během této doby totiž dojde ke stabilizaci povrchu trombu a nebezpečí embolie je tak sníženo. V antikoagulační léčbě bychom měli pokračovat ještě 4 týdny po úspěšné kardioverzi. Echokardiografickými studii bylo zjištěno, že hemodynamický účinek akce síní se v mnoha případech obnovuje se značným zpožděním oproti akci elektrické (přechodná elektromechanická disociace síní).

6. Profylaxe žilní trombózy po velkých kostních operacích v oblasti kyčelního a kolenního kloubu jsou doménou především nízkomolekulárního heparinu (LMWH), poté pokračujeme v léčbě warfarinem.

7. Chemoterapie metastatického karcinomu prsu. Warfarin podáváme po dobu trvání chemoterapie, cílové INR je nižší než v jiných indikacích (1,3-1,9).

8. U onkologických pacientů s dlouhodobě zavedeným centrálním žilním katétreem bylo popsáno podstatné snížení trombózy katetrizované žíly při léčbě malými dávkami warfarinu (1mg denně).

II. Dlouhodobé jisté indikace:

1. Umělé chlopně (INR udržovat v rozmezí 2,5-3,5)
2. Recidivující idiopatická žilní trombóza a plicní embolie
3. Systémové embolizace při známé přetrvávající příčině
4. Mitrální vada s dilatovanou levou síní
5. Fibrilace síní při mitrální vadě
6. Primární plicní hypertenze

U významné části pacientů s diagnózou primární plicní hypertenze bylo prokázáno, že dlouhodobá antikoagulační léčba dokáže zpomalit nepříznivý průběh onemocnění. U pacientů trpících v důsledku plicní hypertenze pravostranným srdečním selháváním přináší léčba warfarinem snížení rizika tromboembolických komplikací stejně jako u ostatních pacientů s městnavou srdeční slabostí.

7. Nerevmatická fibrilace síní s dalšími rizikovými faktory (věk nad 60 let, diabetes mellitus, hypertenze, prodělaná trombotická příhoda, dilatace levé síně a dysfunkce komory srdeční).

8. Homozygotní nebo smíšená heterozygotní trombofilie (s prodělanou tromboembolickou příhodou).

III. Dlouhodobé individuální indikace:

1. Stav po splenektomii. Pacienti po splenektomii mívají zejména zpočátku vysoký počet trombocytů (až kolem $1000 \times 10^9/l$). Taková trombocytóza představuje zvýšené riziko trombózy a je na místě snaha o antitrombotickou profylaxi. Warfarin se preferuje u pacientů s faktory predisponujícími ke vzniku žilní trombózy.

2. Stav po rozsáhlém infarktu myokardu přední stěny, zejména s aneurysmatem, velmi nízkou ejekční frakcí levé komory pod 20%, městnavou srdeční slabostí a s nitrosrdeční trombózou.

3. Maligní nádory

4. Imobilní pacienti s varixy

5. Těžká chronická pravostranná dekompenzace

6. Stav po jedné život ohrožující trombotické příhodě (Chlumský a kol. 2005)

Terapii warfarinem je třeba ukončovat postupně, aby se zabránilo rebound fenoménu (navození hyperkoagulačního stavu). Obvykle se denní dávka nejprve sníží na polovinu, posléze se odstup mezi podáváním jednotlivých dávek prodlouží na 48 hodin a teprve poté se terapie ukončí (Karetová a Bultas 2009).

7. Dávkování a monitorování

Obvyklá denní udržovací dávka je 2-10 mg, ale u některých pacientů je nutno podávat k udržení žádoucí hodnoty INR i dávky vyšší (až 25 mg). Menší dávky jsou naopak obvyklé u jedinců nad 80 let. Antitrombický efekt warfarinu je opožděn, přichází až 72-96 hodin po první dávce, proto také není rychlá nasycovací dávka výhodná (Karetová a kol. 2002).

Terapeutické rozmezí perorální antikoagulační léčby se definuje pomocí mezinárodního normalizovaného poměru (International Normalized Ratio-INR). INR je poměr protrombinových časů (čas testovaného vzorku/ čas standardu), získaný při použití mezinárodního referenčního tromboplastinu připraveného z lidských mozků, který je citlivější než tromboplastin z králičích mozků (Bertram G. Katzung 2006).

Rozmezí hodnoty INR se pohybuje mezi 2,0-3,0. Zejména v úvodu léčby je nutné opakované stanovení INR. I když jsou laboratorní testy dostupné, neobejdou se bez určitých komplikací. V praxi je procedura testování INR zdlouhavá a vyžaduje opakované návštěvy lékaře a laboratorní analýzu. Kontrola spojená s návštěvou ordinace, zapojení sestry, lékaře, převoz krve a zpětné informování lékaře vedla k vývoji jednoduché metody stanovení protrombinového času z kapky kapilární krve pomocí přenosného přístroje. Jedná se o malý bateriový přístroj, do kterého se vkládá testovací proužek. Do příslušného okénka se nanese kapka kapilární krve a cca po 2 minutách se na displeji odečte přímo hodnota INR. V ČR je zatím přístroj Coagucheck S. Přístroj je používán v široké praxi od roku 1996.



Obr. 6. Coaguchek S, měření protrombinového času pomocí osobního přenosného přístroje

Z řady výsledků vyplývá, že selfmonitoring snižuje riziko vzniku tromboembolických stavů o 55%, celkovou úmrtnost o 39% a vznik větších krvácivých příhod o 35%. Dále se zjistilo, že nemocní, kteří sami upravovali dávky, prodělali méně tromboembolických příhod nežli ti, kteří se pouze sami měřili. Při selfmonitoringu bylo dosaženo ve všech randomizovaných studiích častěji žádoucího terapeutického rozmezí. Selfmonitoring rozhodně zlepšuje kvalitu antikoagulační terapie, není ovšem vhodný pro všechny pacienty. Doporučuje se u těch nemocných, kteří budou antikoagulační léčbu užívat celoživotně, kteří jsou schopni zvládnout techniku měření, jsou si vědomi své odpovědnosti a rizik a ocení výhody metody, jež je činí nezávislymi na laboratoři. Moderní způsob hodnocení INR z kapky krve představuje výhodu i pro zdravotnický personál (Gebauerová 2006).

Tab. 2 *Cílové hodnoty INR*

Hodnoty
<p>Cílové INR (v rozpětí 2,0-3,0) u většiny pacientů indikovaných k antikoagulaci</p> <ul style="list-style-type: none">: léčba akutní žilní trombózy a profylaxe recidivy po akutní fázi: plicní embolizace: fibrilace síní, dysfunkce levé komory srdeční, aneurysma levé komory s trombem nebo jakákoliv intrakardiální trombóza
<p>Cílové INR 3,0 (rozpětí 2,5-3,5)</p> <ul style="list-style-type: none">: většina nemocných s mechanickými chlopenními protézami: předchozí “selhání” warfarinu při nižší cílové hodnotě INR

Tab. 3 Příčiny výkyvů INR

Příčina
Zásahy do farmakokinetiky nebo farmakodynamiky metabolismu warfarinu : změny v absorpci warfarinu nebo vitamínu K : změny v metabolismu warfarinu : změny v metabolismu nebo syntéze koagulačních faktorů závislých na vitamínu K
Laboratorní chyba stanovení INR : nepřesné stanovení INR (málo pravděpodobné)
Klinické situace : non-compliance ze strany pacienty : interkurentní onemocnění : lékové interakce : jaterní a renální insuficience : změny příjmu vitamínu K v dietě : staří pacienti (nižší clearance warfarinu, více komorbidit, častější změny dávkování léků, větší úzus analgetik apod.)

Další příčiny vedoucí k ovlivnění INR a to ke zvýšení INR - vnitřní příčiny: vyšší věk, jaterní nedostatečnost, hypermetabolické stavy, pravostranné srdeční selhání, horečka, malabsorpční stavy. Snížení INR - vnitřní příčiny: hypometabolické stavy, urémie, vrozená rezistence, strava bohatá na vitamín K (Malý a kol. 2005).

8. Lékové interakce

Metabolismus warfarinu je realizován prostřednictvím tří forem cytochromu P-450: CYP1A2 a CYP3A4 (metabolismus R-warfarinu), a CYP2C9 (S-warfarin). Léky, které inhibují tyto enzymy, mohou vést k snížené metabolické přeměně warfarinu s výslednou kumulací aktivní látky v plazmě a následně i zvýšeným antikoagulačním efektem. Za nejnebezpečnější se považují inhibitory enzymu CYP2C9 jako sulfonamidy, mikonazol, metronidazol, trimetoprim. Hladiny klinicky méně účinného R-warfarinu jsou v plazmě vyšší, než S-warfarinu, jsou často významné i lékové interakce zprostředkované cestou CYP3A4. V této souvislosti se jedná o interakce následující po medikaci látkami, které jsou silnými inhibitory tohoto enzymu (ketokonazol, itrakonazol, cimetidin, erytromycin, amiodaron, sertralin, fluvoxamin). Naopak řada látek indukuje tvorbu cytochromů P-450, podílejících se na metabolismu warfarinu s následným snížením hladin metabolizovaného izomeru. Patří mezi ně rifampicin (CYP1A2, CYP2C9), barbituráty, karbamazepin, griseofulvin a další (Suchý 2006).

8.1. Mechanismy lékových interakcí

1. Vazba léku s antikoagulanciem v zažívacím traktu s následným snížením biologické dostupnosti a narušením enterohepatálního cyklu.
2. Vytěsnění antikoagulancia z vazby na albumin.
3. Inhibice, případně aktivace biotransformace antikoagulancia.
4. Potenciace inhibičního účinku antikoagulancií na recyklaci hydrochinonové formy vitamínu K.
5. Samostatná inhibice vitamín K epoxid reductázy.
6. Zvýšené odbourávání aktivních koagulačních faktorů.
7. Narušení hemostázy jiným mechanismem (např. protidestičkovým).

Tab. 4 *Mechanismus lékových interakcí s warfarinem*

ovlivnění absorpce (např. pryskyřice typu cholestyramin)
vytěsnění z vazby na albumin (např. kyselina acetylsalicylová)
indukce či inhibice izoenzymů CYP2C9
: indukce - barbituráty, rifampicin, alkohol aj. : inhibice - amiodaron, propafenon, klarithromycin, klopidogrel, omeprazol, fluvastatin, NSA, cefalosporiny, karbimazol, metronidazol aj.
příjem vitamínu K v potravě
: zvýšení příjmu (zelenina, multivitamíny s obsahem vitamínu K) : snížení příjmu (např. antibiotika, laxativa aj.)

Převzato z: Farmakoterapie tromboembolických stavů (Bultas a Karetová 2009)

Tab. 5 Lékové interakce warfarinu s přípravky přírodní medicíny

zvyšují účinek	snižují účinek
andělíka čínská (<i>Angelica sinensis</i>)	bylinné čaje ze zelených částí rostlin
česnek (<i>Allium sativum</i>)	Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)
ginko (<i>Ginkgo biloba</i>)	ženšen (<i>Panax spp.</i>)
papája (<i>Carica papaya</i>)	
šalvěj (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	

Převzato z : <http://www.warfarin.cz/cs/interakce-s-potravinami-a-leky.html>

8.2. Interakce warfarinu s léky používanými v kardiovaskulární farmakoterapii

8.2.1. Antiarytmika

Warfarin vstupuje do interakcí s řadou antiarytmik. Jedná se zejména o amiodaron, propafenon, chinidin, sotalol a v zahraničí i moricizin.

Amiodaron inhibuje metabolismus obou forem warfarinu. Tento efekt je možno pozorovat 4-6 dní po začátku terapie amiodaronem a interakce může perzistovat až týdny či měsíce po ukončení léčby (6-16 týdnů). Protrombinový čas má být monitorován při zahájení terapie amiodaronem až 3x týdně.

Chinidin je substrát enzymu CYP3A4. Mechanismus interakce není nejspíše výrazněji určován ovlivněním cytochromového systému, spočívá spíše v aditivním účinku warfarinu a hypoprotrobinémie vyvolané chinidinem.

Propafenon je antiarytmikum s molekulou podobnou propranololu. Převažuje biotransformace prostřednictvím CYP2D6, který hydroxyluje propafenon na dva základní metabolity. Jiná cesta metabolismu propafenonu využívá CYP3A4 a CYP1A2, které se podílejí na metabolismu R-warfarinu. Literární zdroje uvádějí až 50% zvýšení plazmatických hladin warfarinu při současném podávání propafenonu.

Moricizin může dle stejného zdroje zvyšovat i snižovat antikoagulační efekt warfarinu (Suchý a Poklopová 2005).

8.2.2. Kalcioví antagonisté

Blokátory kalciových kanálů patří mezi typické substráty CYP3A4 s celou paletou možných interakcí. Po podání 120 mg diltiazemu 3x denně bylo zaznamenáno snížení clearance R-formy warfarinu o přibližně 20%. Podobná situace byla popsána i při dávce 90 mg diltiazemu denně. Rozporuplně jsou dokumentovány případy elevace INR při chronické terapii konkomitantní terapii warfarin-isradipin či warfarin-nifedipin.

8.2.3. Antiagregancia-viz interakce warfarinu se salicyláty

8.2.4. Hypolipidemika

Cholestyramin může snížit absorpci warfarinu. Možnou alternativou je colestipol, ačkoliv i ten může nepřímo zvýšit účinnost antikoagulační léčby snížením resorpce vitamínu K ve střevě.

Zvýšenou opatrnost při léčbě a častější monitoraci INR je třeba zajistit i u pacientů léčených inhibitory 3hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reductázy. Simvastatin, lovastatin, cerivastatin a atorvastatin jsou metabolizovány v játrech především za účasti CYP3A4 a jejich současné podání s warfarinem vede v různé míře k zpomalení metabolismu jeho R-enantiomerů. Lipofilní pravastatin je majoritně metabolizován renálně a nebezpečí interakcí na této úrovni není dokumentováno.

Interakce warfarin s fluvastatinem viz bod 8.6.

Jsou doloženy případy popisující vznik krvácivých komplikací u chronicky antikoagulovaných pacientů léčených fenofibrátem. Jsou uvažovány dva mechanismy vedoucí k této interakci: uplatňuje se snížení syntézy vitamín K-dependentních koagulačních faktorů fibráty. Navíc, vzhledem k výrazné vazbě na plazmatické proteiny, která je pro fibráty charakteristická, je pravděpodobný i podíl kompetice o vazbu na plazmatické proteiny. Z výše uvedeného vyplývá nutnost častějšího monitorování INR u těchto pacientů.

Gemfibrozil jako silný inhibitor izoenzymu CYP2C9 může vést k laboratorním i klinickým známkám intoxikace warfarinem (Suchý a Poklopová, Lékové interakce warfarinu s kardiovaskulárními léky, interní medicína pro praxi).

8.2.5 Beta blokátory

Interakce warfarinu s beta blokátory nejsou ve většině případů klinicky příliš významné. Beta blokátory jsou v naprosté většině metabolizovány izoenzymem CYP2D6, ale je známa i eliminace jinými cestami. Tato léčiva jsou zpravidla ve formě stereoizomerů a CYP2D6 nemetabolizuje jednotlivé optické formy stejně rychle. Metoprolol a timolol patří mezi látky, u kterých dochází při zpomalení jaterního metabolismu k většímu nárůstu beta-lytické aktivity. Naopak propranolol je navíc metabolizován částečně i cestou CYP2C19, a proto nedochází v tomto případě k významnému nárůstu plazmatických hladin. Léčba acebutolem, metoprololem či betaxololem nevede k signifikantním změnám INR (Suchý 2005).

8.3. *Interakce warfarinu se salicyláty*

Je znám dvojí mechanismus, jímž salicyláty snižují krevní srážlivost. Ve vysokých dávkách (6g denně na 70kg tělesné hmotnosti) má kyselina acetylsalicylová přímý hypoprotrombinový účinek mechanismem inhibice syntézy vitamín K dependentních koagulačních faktorů (II VII, IX a X). Již v nižších dávkách (75-100 mg) působí kyselina acetylsalicylová ireverzibilní acetylaci destičkové cyklooxygenázy (poškozuje tak destičkové funkce na dobu 7 až 10 dní), což je podstatou jejího široce léčebně využívaného antiagregačního účinku.

Salicyláty potencují účinek antikoagulancií, antiagregancií a trombolitik. Této farmakodynamické lékové interakce se využívá v prevenci a léčbě ICHS a obecně trombofilních stavů. Na druhé straně je tato interakce spojena s vyšším rizikem krvácivých komplikací, především v oblasti gastrointestinálního traktu. Pacienti léčení NSAID mají 3-4krát vyšší riziko vzniku krvácení z horní části GIT. Toto riziko přirozeně vzrůstá v případě současné terapie dále snižující krevní srážlivost.

V případě warfarinu existuje vedle farmakodynamické potenciace účinku také vzájemné ovlivnění na úrovni farmakokinetiky. Jak salicyláty, tak perorální

antikoagulantia jsou vysoce vázány na bílkoviny krevní plazmy a vzájemně se z této vazby vytěsňují. Klinický dopad této interakce je však kompenzován zvýšením clearance nevázané frakce kumarinového derivátu, a proto jsou ohroženi jen pacienti se sníženou schopností eliminace antikoagulantia (pacienti se sníženou funkcí jater nebo srdečním selháním). Ve vyšších dávkách (2-4 g denně) zesiluje kyselina acetylsalicylová antikoagulační účinek warfarinu a v závislosti na dávce zvyšuje riziko krvácení, především z gastrointestinálního traktu. V případě současného podávání perorálních antikoagulantů a kyseliny acetylsalicylové (2-4 g denně) je vhodné snížit dávkování antikoagulantia asi o 30 %, nebo nahradit kyselinu acetylsalicylovou paracetamolem. Nebezpečí zvýšené krvácivosti se vztahuje také na lokální formy salicylátů.

Užití tiklopidinu během antikoagulační léčby může vést ke vzniku intrahepatální cholestázy s ikterem. Nebezpečí krvácení vzniká i při terapii sulfipyrazonem, kdy dochází k inhibici metabolismu warfarinu na úrovni izoenzymu CYP2C9, vedoucí ke zvýšení hladin antikoagulantia. Při chronické terapii dipyridamolem byl pozorován vznik krvácivých komplikací i při normálních hodnotách protrombinového času u léčených pacientů (Doležal, Lékové interakce salicylátů).

Přehled možných kombinací:

Warfarin a aspirin

Klinické studie ukazují, že u pacientů s umělou srdeční chlopní, léčených warfarinem (INR 3,0-4,5), se po přidání aspirinu (100 mg/den) riziko významného krvácení zvyšuje z 10,3% na 12,9% a celkový výskyt případů krvácení z 26,1% na 38,7%. Riziko je vyšší i u pacientů, léčených warfarinem s INR mezi 2,0 - 3,0.

Warfarin a dypiridamol

Dosavadní poznatky naznačují, že doplnění terapie warfarinem o dipyridamol (u pacientů s umělou chlopní) nezvyšuje riziko krvácení. Pokud tuto kombinaci doplníme o aspirin, riziko závisí na INR (pro interval INR 2,0-2,9 je riziko 4%, v intervalu INR 3,0-4,5 ale již 21%). Většinou jde o krvácení do GIT.

Warfarin a inhibitory COX-2

Pokud je to nezbytné, mohou inhibitory COX-2 nahradit v kombinaci s warfarinem nevhodné NSA. Přestože je nežádoucí působení na gastrointestinální trakt výrazně nižší, problémům se nevyhneme - inhibitory COX-2 mohou totiž nepříznivě ovlivňovat hodnoty INR (resp. zapříčinit jejich nestabilitu).

Warfarin a thienopyridiny

Před touto kombinací musíme zatím lékaře varovat - dosud nejsou známy žádné údaje, které by vliv léčby objektivně zhodnotily. **Kombinace může být potenciálně nebezpečná!**

Warfarin a antagonisté glykoproteinových receptorů IIb/IIIa

Rovněž v tomto případě je průkazných údajů nedostatek. Vzhledem k tomu, že jde o i.v. preparáty, podávané pacientům v infuzi, může dojít k nebezpečnému krvácení velmi rychle - v řádu několika hodin. Proto se zatím jednoznačně doporučuje u pacientů, jimž je nutno tyto inhibitory aplikovat, bezpodmínečně ukončit léčbu warfarinem.

8.4. Lékové interakce warfarinu s léky na léčbu bolesti

Při léčbě bolesti je možno použít léky obsahující paracetamol v dávce 1000 mg denně. Pozor se musí dát na pacienty s poškozením jaterních funkcí, které může paracetamol dále zhoršovat. Je možné použít léky s obsahem metamizolu, tramadolu, kodeinu a dalších derivátů morfinu. Tyto léky hladinu INR

neovlivňují.

Je-li nutno podat léky ze skupiny nesteroidních antirevmatik (léky proti bolesti a revmatismu), je třeba zvážit 2 okolnosti:

1. Některé z těchto léků zvyšují účinek warfarinu-jde zejména o fenylbutazon, piroxikam, nimesulid, lornoxikam, meloxicam, ibuprofen, tyto léky nejsou vhodné pro riziko krvácivých komplikací.

2. Nesteroidní antirevmatika narušují žaludeční sliznici a mohou vést k žaludečním nebo dvanáctníkovým vředům, což u pacientů léčených warfarinem významně zvyšuje riziko krvácení do zažívacího traktu.

Platí tedy tyto zásady: jednorázové použití 1-2 tablet nevádí, pro dlouhodobé užívání je vhodný diklofenak, zároveň je však nutná ochrana žaludeční sliznice lékem typu omeprazolu-inhibitoru protonové pumpy (Kohout a kol. 2007).

8.5. Léková interakce warfarinu s postkoitální antikoncepcí obsahující levonorgestrel

Nedávno byla popsána kazuistika 35-leté ženy s dědičným defektem tvorby antitrombinu typu 1, která měla v anamnéze rozsáhlou hlubokou žilní trombózu a tromboembolické postižení plicního řečiště. Jedinou medikací, kterou užívala byl warfarin v dávce 7 mg denně (hodnota INR byla 2,1). Při volbě kontracepce upřednostnila levonorgestrel před nitroděložním tělískem. Tři dny poté ji bylo naměřeno INR v hodnotě 8,1. Následně ji byl warfarin na dva dny vysazen a INR kleslo na 2,5. Opětovně byla zahájena terapie warfarinem v dávce 5 mg denně.

Na základě této, zatím ojedinělé kazuistiky, je možné doporučit používat u žen léčených warfarinem raději kombinovaný postkoitální antikoncepční režim. Jedno z možných vysvětlení této interakce je vytěsnění warfarinu levonorgestrem z vazby na vazebném místě F1S na alfa1-kyselém glykoproteinu. Tento glykoprotein je významným transportním proteinem pro léčiva (např. dipyridamol, chlorpromazin, progesteron). Vazebné místo F1S

podléhá genetickému polymorfismu, které může být příčinnou různé klinické výraznosti lékové interakce (Doležal, Lékové interakce mezi warfarinem a postkoitální antikoncepcí obsahující levonorgestrel).

8.6. Lékové interakce warfarinu s antibiotiky

Penicilinová antibiotika většinou nevstupují do interakcí s warfarinem. Ojedinele byly popsány případy zvýšeného antikoagulačního účinku u pacientů užívajících benzylpenicilin i amoxicilin.

Cefalosporiny (cefoperazon, cefazolin) vyvolávají v kombinaci s warfarinem hypoprotrombinémii a prodloužení času krvácení. Obdobné problémy přináší i komedikace vankomycinem i tetracykliny. Problematické je současné užití makrolidových antibiotik (klaritromycin), tetracyklinů a metronidazolu. Jako jejich alternativu lze podat azitromycin nebo chinolonová antibiotika (ciprofloxacin, norfloxacin), ačkoliv i zde je nutná zvýšená opatrnost. Místo metronidazolu lze použít ornidazol (Suchý, Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léčivy a potravinovými doplňky, Praktické lékařství).

Sulfonamidy jsou léky, které se silně vážou na plazmatické bílkoviny. Mohou z této vazby vytěšňovat řadu léků (např. perorální antikoagulancia). Trimetoprim je silný inhibitor CYP2C8 a slabší inhibitor CYP2C9. Sulfamethoxazol a trimetoprim mohou snížit, ale i zvýšit plazmatické koncentrace warfarinu, a způsobit tak krvácivé komplikace (Prokeš, Lékové interakce antibiotik).

8.7. Lékové interakce warfarinu s fluvastatinem

Byl zaznamenán vzácný případ lékové interakce mezi warfarinem a fluvastatinem. U 73-leté nemocné diabetičky a hypertoničky na dlouhodobé perorální antikoagulační léčbě warfarinem po náhradě aortální chlopně. Nemocné byl nasazen vzhledem k hyperlipoproteinémii a velmi vysokému

kardiovaskulárnímu riziku fluvastatin, dávkování warfarinu nebylo po tuto dobu měněno. Po 20 dnech této léčby se u nemocné objevily bolesti končetin a následně rozsáhlé podkožní krvácení na břicho, které vedlo k hospitalizaci. Při přijetí byla u nemocné naměřena hodnota INR nad 15. Příčinou uvedeného stavu byla pravděpodobně interakce warfarinu s fluvastatinem, pravděpodobně na úrovni enzymu CYP2C9. Stav si vyžádal úplné vysazení perorální antikoagulace, vysazení hypolipidemika, převedení nemocné na nízkomolekulární heparin a urgentní substituci krevními deriváty.

Interakce R-warfarinu s fluvastatinem na úrovni CYP2C9 lze předpokládat. Výsledky dvou farmakokinetických studií se zdravými dobrovolníky, které možnost této interakce zkoumaly, však vyzněly rozporně. Bylo popsáno několik kazuistik, které popisují prodloužení INR při současné medikaci warfarinem a fluvastatinem, které si vyžádalo redukci dávku warfarinu či změnu statinu. Dosud však nikdy nebyla při výše uvedené medikaci popsána žádná krvácivá komplikace.

Vzhledem k velmi vzácnému a ojedinělému výskytu prodloužení protrombinového času či epizod krvácení při současné terapii fluvastatinem s warfarinem je doporučeno monitorovat protrombinový čas při zahájení a ukončení léčby fluvastatinem, stejně jako při změně v jeho dávkování (Holý a Havránek, Zvýšení antikoagulačního účinku warfarinu s krvácivou komplikací vlivem interakce s fluvastatinem).

8.8. Lékové interakce warfarinu s léky užívanými při léčbě neuralgických bolestí

K léčbě neuralgických bolestí např. po pásovém oparu nebo při neuropatiích se běžně používá karbamazepin. Tento lék významně snižuje účinek warfarinu, po jeho nasazení i po jeho vysazení nebo změně dávky je nutno několik týdnů pečlivě kontrolovat INR 1x týdně. U neuralgických bolestí je tedy vhodnější použít gabapentin, který účinek warfarinu neovlivňuje (Kohout a kol. 2007)

8.9. Lékové interakce warfarinu se ženšenem

Na základě dostupné literatury dochází k nepředvídatelnému účinku při kombinaci warfarinu s ženšenem. Větší množství prací včetně kazuistik poukazuje na snížení účinku warfarinu při nasazení ginsengu, tedy na snížení antikoagulačního účinku, to znamená na větší srážlivost s potenciálním rizikem vzniku trombózy.

Na základě sděleného může být pro pacienty užívajícího warfarin rizikové přidání ženšenu do terapie. Na druhou stranu mohou mít pacienti dlouhodobě užívající ženšen dávku warfarinu upravenou tak, že INR je v požadovaných mezích, a proto pro tyto pacienty by mohlo být naopak rizikové právě náhlé vysazení ženšenu (Gregorová, Starý známý, neznámý warfarin).

8.10. Lékové interakce warfarinu a hypnotik

Z léků proti nespavosti je možno bez rizika použít zolpidem. Nevhodný je Nitrazepam a Rohypnol.

8.11. Warfarin a allopurinol

U pacientů léčených allopurinolem jsou vhodné častější kontroly INR, vzhledem k jeho inhibičnímu vlivu na metabolismus warfarinu. Ostatní antiuratika vykazovala interakce s warfarinem, t. č. nejsou však na našem trhu k dispozici (Suchý 2006).

8.12. Warfarin a alkohol

V literatuře se uvádí, že nárazová konzumace alkoholu zvyšuje účinek warfarinu, dlouhodobý příjem alkoholu účinek snižuje. Alkohol (ethanol) je enzymatický induktor a tudíž při jednorázovém podání účinek warfarinu zvyšuje. Při léčbě warfarinem je možno bez rizika pít 1 drink denně, případně 1x týdně

zvýšit dávku na 2 drinky. Vyšší množství alkoholu se zdá být z hlediska ovlivnění antikoagulační aktivity jako rizikové (Kohout a kol. 2007).

8.13. Interakce warfarinu s vitamíny C, A, D, E

Bylo potvrzeno, že vysoké dávky vitamínu C snižují antikoagulační aktivitu warfarinu. Proto by pacienti užívající warfarin neměli současně užívat vitamín C v dávkách vyšších než 500mg denně.

Suplementace vitamínem A může zvýšit účinek warfarinu a toto může potenciálně vést ke zvýšené krvácivosti. Z tohoto důvodu by pacienti užívající warfarin neměli užívat přípravky se zvýšeným množstvím vitamínu A.

Vitamín D může zvyšovat aktivitu warfarinu. I když tato možná interakce nebyla v praxi potvrzena, přesto by pacienti užívající warfarin neměli užívat vyšší dávky vitamínu D než 400 IU denně.

Nedoporučuje se kombinovat vysoké dávky vitamínu E (více jak 800 IU denně) s užíváním warfarinu. Předpokládá se, že by tyto vysoké dávky mohly zvyšovat působení warfarinu a způsobovat zvýšenou krvácivost.

Tab. 6a Interakce léků s warfarinem- zvýšení efektu

Léky zvyšující efekt warfarinu	<ul style="list-style-type: none">· antiinfektiva- ciprofloxacin, kotrimoxazol, neomycin, metronidazol, ketokonazol· kardiovaskulární léky- amiodaron, chinidin, fenofibrát, simvastatin, propranolol, tiklopidin· NSA a analgetika- piroxicam, fenylobutazon, indometacin, tramadol· cimetidin, cizaprid, sulfasalazin· tyroxin, tamoxifen, methylprednisolon· alkohol
Léky pravděpodobně zvyšující efekt warfarinu	<ul style="list-style-type: none">· allopurinol, tetracyklin, antihistaminika, antacida, omeprazol, barbituráty, fenytoin, perorální kontraceptiva

Tab. 6b Interakce léků s warfarinem- snížení efektu

Léky snižující efekt warfarinu	<ul style="list-style-type: none">· Vitamín K (i v multivitamínech), koenzym Q10, karbamazepin, cholestyramin, sukralfát, cyklosporin· nikotin
Léky pravděpodobně snižující efekt warfarinu	<ul style="list-style-type: none">· dikloxacilin, ritonavir, bosentan, azathioprim, chlordiazepoxid

Hypertyreóza, horečka a nekompensovaná srdeční insuficience mohou zesilovat účinek warfarinu. Hypotyreóza může účinek warfarinu snižovat. Při mírné jaterní insuficienci je účinek warfarinu zvýšený. Při insuficienci ledvin a při nefrotickém syndromu dochází ke zvýšení volné frakce warfarinu v plazmě, což v závislosti na přidružených onemocněních pacienta vede buď ke zvýšení nebo ke snížení účinku warfarinu. Za těchto okolností je nutné pečlivě monitorovat klinický stav pacienta a hodnoty INR.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by přípravek neměli užívat.

9. Nežádoucí účinky

Často udávanými (1-10%) nežádoucími účinky léčby warfarinem jsou krvácivé komplikace. Celková frekvence výskytu krvácení je přibližně 8% ročně pro celkové krvácení, zahrnující drobné krvácení, silné krvácení a smrtelné. Nejčastějšími rizikovými faktory intrakraniálního krvácení je neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze. Pravděpodobnost krvácení se zvyšuje s výrazným růstem hodnoty INR nad cílové rozmezí.

Warfarinová nekróza kůže je vzácnou komplikací (pod 0,1%) léčby warfarinem. Zpočátku se projevuje otokem a ztmavými kožními lézemi obvykle na dolních končetinách nebo na hýždích, mohou se však projevit i na jiných místech. Později dochází k nekróze lézí. 90% pacientů jsou ženy. Léze se objevují od 3. do 10. dne léčby warfarinem a jejich etiologie zahrnuje relativní nedostatek antitrombotických proteinů C a S (mají krátký poločas ve srovnání s prokoagulačními faktory II, IX a X, takže vznikne hyperkoagulační stav). Z uvedených důvodů je u těchto pacientů nutné zahajovat léčbu warfarinem souběžně s heparinem při použití nízkých počátečních dávek warfarinu. Vyskytnou-li se komplikace, je nutné léčbu warfarinem přerušit. Podat vitamín K i.v., popřípadě mraženou plazmu, heparin, infuze proteinu C (Chlumský a kol. 2005).

Syndrom purpurových prstů je ještě vzácnější komplikací. Může k němu dojít u jedinců s aterosklerotickými cévními změnami po 3 až 8 týdnech od zahájení antikoagulační terapie. Je způsoben embolizací cholesterolu. Pacienty jsou zpravidla muži. Mohou se vyskytnout symetrické purpurové léze na kůži prstů a chodidel a tyto léze jsou provázeny palčivou bolestí. Léčbu warfarinem je nutné přerušit, poté kožní léze zpravidla zmizí.

Tab. 7 Nežádoucí účinky

Cévní poruchy	časté 1-10%	krvácení
	vzácné 0,01-0,1%	kumarinová nekróza, syndrom purpurových prstů
	velmi vzácné pod 0,01%	vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné pod 0,01%	tracheální kalcifikace
Gastrointestinální poruchy	časté 1-10%	nausea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné pod 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 pod 0,01%	priapismus
Celkové a jinde nezařazené poruchy	velmi vzácné pod 0,01%	alergické reakce (obvykle se projevují kožní vyrážkou)

10. Pregnanový nukleární receptor X (PXR)

Pregnanový nukleární receptor X (Pregnane X receptor, PXR, syn. steroid X receptor, SXR) a konstitutivní androstanový receptor (Constitutive androstane receptor, CAR) náleží do “ligandem aktivované” rodiny transkripčních faktorů a jsou označovány jako tzv. nukleární receptory. Do této rodiny náleží také receptor pro vitamín D (VDR), glukokortikoidní receptor ($GR\alpha$), estrogenní receptor (ER) a řada dalších.

Přestože je PXR lokalizován především v jádře, byla popsána také cytoplazmatická lokalizace a translokace receptoru PXR z cytoplasmy do jádra během aktivace. V těle je PXR ve velké míře přítomen především v játrech, méně v tenkém a tlustém střevě, v žaludku a v ledvinách. Tato lokalizace významně koreluje s expresí cytochromu CYP3A4 i P-glykoproteinového transportéru. Aktivace PXR probíhá přímou vazbou ligandu v jádře. PXR tvoří dimer s retinoidním receptorem $X\alpha$ ($RXR\alpha$) a společně rozpoznávají specifické sekvence promotorové DNA regulovaných genů označované jako responzivní sekvence PXR-RE (PXR response element). V případě nejdůležitějšího biotransformačního cytochromu P-450 CYP3A4 byla identifikována dvě vazebná místa označovaná jako proximální a distální, která pro maximální indukční účinek spolupracují (Pávek a kol. 2005).

Cytochrom CYP3A4

Nejvíce zastoupená forma CYP450 v lidských játrech, která zaujímá 30% veškerého CYP450 je CYP3A. Zprostředkování metabolismu a obecně přeměň endogenních steroidů převážně v játrech, střevě a mozku, byla zřejmě jeho původní role (Thummel a Wilkonson 1998). Genová rodina 3A (CYP3A) cytochromu CYP-450 u člověka zahrnuje 4 geny, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 a CYP3A43. Podrodina CYP3A usnadňuje eliminaci mnoha léčiv, dalších xenobiotik a endogenních molekul jako androgenů, estrogenů a vitamínu D, z těla (Lambda a kol. 2002). CYP3A4 je u dospělého člověka dominantním enzymem v lidských játrech a tenkém střevě, CYP3A5 a CYP3A7 je exprimován převážně v

játrech fetálních. CYP3A4 je zapojen v metabolismu více než 50% klinicky užívaných léčiv, jako cyklosporin, nifedipin, erythromycin a endogenních látek, katalyzuje 6 β -hydroxylaci testosteronu a kortizolu a je součástí bioaktivace enviromentálních karcinogenů, jako aflatoxin B1 (Shimada 1989).

Regulace CYP3A4

V játrech exprimovaný CYP3A4 je transkripčně regulován množstvím transkripčních růstových faktorů a hormonů (např. glukokortikoidy, trijódthyronin) a xenobiotiky fenobarbitalem, klotrimazolem a rifampicinem.

Po podání určitých látek, tzv. induktorů (barbituráty, některé steroidy, rifampicin, extrakt z třezalky tečkované) se jeho hladiny zvyšují. Důsledkem tohoto typu interakcí je snížení hladiny metabolizované látky a vzrůst hladiny metabolitu. Látkami, které jsou buď současně substráty (statiny, blokátory vápníkových kanálů), nebo látkami, které pevně obsadí vazebné místo enzymu a znemožní tak účinnou eliminaci léčiva (azoly, některé makrolidová antibiotika), případně jinými mechanismy (složky grapefruitového džusu), dochází k inhibici a snížení aktivity CYP3A4. Velmi častým typem lékových interakcí je kompetice dvou nebo více látek, vztahujících se na CYP3A4, o vazebné místo na tomto enzymu, což vede ke zvýšení hladiny “znevýhodněného” léčiva. Farmakokinetické interakce na základě popsaných principů měly v řadě případů závažné důsledky včetně selhání léčby nebo nežádoucích a toxických účinků vedoucích až k úmrtí pacienta (v důsledku významného zvýšení hladiny jednoho nebo obou současně podávaných léčivých přípravků) (Guengerich 1997).

Tab. 8 *Některé induktory a inhibitory cytochromu 3A4*

induktory CYP3A4
barbituráty, fenytoin, karbamazepin, griseofulvin, primidon, rifampicin, dexamethason, sexuální steroidy
inhibitory CYP3A4
blokátoři kalciového kanálu: diltiazem antimykotika: itraconazol, ketokonazol, flukonazol makrolidová antibiotika: erythromycin, klarithromycin, azithromycin kortikosteroidy antiestrogeny: tamoxifen antiulceróza: cimetidin antidepresiva: fluoxetin, fluoxamin hypnotika: midazolam imunosupresiva: cyklofosfamid grapefruitová šťáva

K ligandům PXR náleží farmaka z řady terapeutických skupin, některé toxiny i endogenní steroidy. Ligandy PXR mají velice různorodou chemickou strukturu a fyzikálně-chemické vlastnosti molekul. Tím se odlišuje od ostatních nukleárních receptorů a díky této široké specifitě ligandů i množství regulovaných biotransformačních enzymů a lékových transportérů je PXR receptor považován za jeden z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících prostřednictvím eliminačních procesů farmakokinetiku mnoha léčiv.

PXR společně s CAR regulují celou řadu genů pro enzymy I. a II. fáze biotransformace a transportérů. K nejdůležitějším patří hlavní izoforma cytochromu P-450 zapojená do metabolismu léčiv, CYP3A4, který se podílí na biotransformaci více než 50% léčiv používaných v humánní medicíně.

Nukleární receptory PXR a CAR společně představují jeden z hlavních regulačních mechanismů určujících finální aktivitu základních enzymů a transportních proteinů zapojených do eliminace léčiv. V oblasti metabolismu jsou to především izoformy (enzymy) cytochromu P-450, CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19, které tvoří až 80% obsahu cytochromu P-450 v játrech a střevě a zprostředkují většinu reakcí I. fáze biotransformace léčiv. Další izoforma cytochromu P-450, CYP2B6, je charakteristická svojí indukovatelností především prostřednictvím receptoru CAR. Ovlivnění PXR a CAR při současné aplikaci několika léčiv je proto významným mechanismem farmakokinetických interakcí. Většina dosud popsaných klinických lékových interakcí, při kterých dochází k indukci CYP3A4, je zprostředkována PXR nukleárním receptorem.

Dobře dokumentované jsou interakce antiepileptik phenobarbitalu, karbamazepinu a fenytoinu a antituberkulotika rifampicinu, které prostřednictvím PXR a CAR indukují izoformy cytochromu P-450 (např. CYP3A4, 2C9, 2C19, 2B6). To vede k urychlení eliminace jejich substrátů, poklesu plazmatických koncentrací a vážným klinickým interakcím.

Tab. 9 *Některá léčiva, xenobiotika a endogenní steroidy interagující s PXR a CAR*

PXR	CAR
rifampicin	fenytoin
troglitazon	fenobarbital
dexamethason	cerivastatin
clotrimazol	simvastatin
hyperforin	fluvastatin
nifedipin	atorvastatin
paclitaxel	
spironolakton	
tamoxifen	
lovastatin	
fenobarbital	

11. Diskuze

Cílem této rešeršní práce je studium lékových interakcí a nežádoucích účinků warfarinu s ohledem na jeho stereospecifické formy.

Perorální antikoagulans warfarin je široce užívaný v řadě indikací. Je součástí léčby akutní flebotrombózy, plicní embolizace, dále v prevenci tromboembolických příhod, v prevenci systémové embolizace u nemocných s náhradami srdečních chlopní, fibrilací síní, ischemické choroby srdeční.

Z hlediska lékových interakcí může ovlivnění účinku warfarinu způsobit celá řada léků. Podaná látka je racemická směs R a S enantiomeru. S enantiomer vykazuje 5x vyšší terapeutický efekt. Metabolismus warfarinu je katalyzován cytochromem P-450 na řadu monohydroxylovaných metabolitů. Enantiomery warfarinu jsou odlišně metabolizovány tzv. stereoselektivním metabolismem. Na biotransformaci R-warfarinu se podílí CYP1A2, S-warfarin je v terapeutických koncentracích metabolizován hlavně prostřednictvím CYP2C9. CYP3A4 se podílí na metabolismu obou enantiomerů. CYP3A4 je nejrozšířenější jaterní forma a je známo, že se podílí na metabolismu R-a S-warfarinu, vytváří dva metabolity 10-hydroxywarfarin a 4'-hydroxywarfarin.

Většina léků vchází do interakce s izomerem S cestou ovlivnění cytochromu P-450 (2C9). V ovlivnění degradace izomeru R je celá řada nejasností a může probíhat rozličným způsobem.

Výhodou warfarinu je to, že se podává v tabletové formě. Mezi nevýhody bych zařadila nástup a vymizení účinku (jsou pomalé), je silně teratogenní, lze se s ním vcelku snadno předávkovat. Závažný nežádoucí účinek je krvácení, zejména pokud nemocný současně užívá jiné léky ovlivňující srážení krve. Mohou se objevit kožní nekrózy, syndrom purpurových prstů. Z literatury jsem získala informace o snížené denzitě kostí a zvýšenému výskytu fraktur u osob dlouhodobě léčených warfarinem. Výsledky studií jsou však rozporné, a proto zatím nebylo prokázáno, že by warfarin přímo vedl k většímu výskytu osteoporózy.

Většina chirálních léků se podává ve formě racemické směsi dvou nebo více diastereoizomerů, které mohou vykazovat značně odlišné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. V reakci na rostoucí požadavky ze strany regulačních orgánů, je trend v oblasti farmaceutického průmyslu vyvinout a použít jeden enantiomer, který by byl z hlediska aktivity nejpříznivější. K dnešnímu dni bylo použití warfarinu jako racemátu zdůvodněno tím, že hlavní nežádoucí účinek, riziko krvácení, by neměl být snížen pomocí silnějšího eutomeru S-warfarinu. Jakékoliv rozhodnutí o vývoji léku jako jediného enantiomeru, by však mělo být provedeno pouze po pečlivém vyhodnocení poměru náklad-výnos.

12. Závěr

Antikoagulační léčba pomocí warfarinu a dalších derivátů dikumarolu je velmi obtížná vzhledem k velmi širokému terapeutickému oknu a výrazné individuální variabilitě odpovědi na tyto preparáty.

Na lékových interakcích warfarinu se podílí změna biotransformace warfarinu. Jeho účinek může být potencován léky inhibujícími jeho metabolickou clearance stereoselektivními nebo neselektivními cestami. Stereoselektivní interakce mohou ovlivnit biotransformaci S nebo R izomeru. Inhibice metabolismu S-warfarinu je klinicky významnější vzhledem k tomu, že je S pětkrát účinnější antagonistu vitamínu K než R izomer.

Ze zjištěných dat, se zdá být R-warfarin silnější induktor nežli účinnější S-warfarin. Proto by pro farmakoterapeutické užití bylo vhodné podávání S-warfarinu namísto používaného racemátu.

13. Abstrakt

Warfarin je v praxi nejvíce používaný lék ze skupiny perorálních antikoagulancií. Je to racemická směs S- a R- warfarinu, kdy S-warfarin vykazuje 5x vyšší účinnost. Warfarin, stejně jako ostatní 4-hydroxykumarinové deriváty používané jako perorální antikoagulantia, se chová jako antagonist vitamínu K. Inhibuje vitamín K- dependentní syntézu biologicky aktivních forem kalcium dependentních koagulačních faktorů. Cílovým enzymem pro warfarin je vitamín K epoxid reduktázový komplex 1 VKORC1.

Při biotransformaci xenobiotik jaterními enzymy cytochromu P450 může dojít k farmakokinetickým lékovým interakcím, kdy jedna látka zvyšuje aktivitu biotransformačních enzymů podílejících se na metabolismu jiného léčiva a urychlit tak jeho eliminaci. Zásadní roli v tomto mechanismu má pregnanový X receptor (PXR), který prostřednictvím transkripční aktivace indukuje řadu biotransformačních enzymů I. i II. fáze biotransformace včetně nejdůležitějšího enzymu CYP3A4.

Efekt warfarinové terapie je komplikován jednotlivými odchylkami v metabolismu. Nedávné studie ukázaly, že izoformy CYP3A pravděpodobně přispívají ke klinickým výsledkům a k pacientově reakci. I přes výrazné zaměření na CYP3A4, je také něco málo známo o CYP3A5 a CYP3A7.

Abstract

Warfarin is the most frequently used drug of a group of oral anticoagulants. It is a racemic mixture of S- and R-warfarin, the S-warfarin has a 5 times higher efficiency. Warfarin, like other 4hydroxycumarin derivatives used as oral anticoagulants, acts as an antagonist of vitamin K inhibits vitamin K dependent synthesis of biologically active forms of calcium-dependent coagulation factors. The target enzyme for warfarin is vitamin K epoxide reductase complex 1 VKORC1.

Xenobiotics are metabolized by hepatic biotransformation enzymes of cytochrome P450. Drug-drug interactions, where one substance increases the activity of biotransformation enzymes involved in the metabolism of other drug and accelerate its elimination, often occur in xenobiotics metabolism. The pregnane X receptor is a ligand-activated nuclear receptor, which plays a central role in induction of numerous genes involved in the phase I and II of biotransformation including the most important hepatic enzyme CYP3A4.

Effective warfarin therapy is complicated by inter-individual variability in metabolism. Recent studies have demonstrated that CYP3A isoforms likely contribute to clinical outcomes and patient responses. Despite a significant focus on CYP3A4, little is known about CYP3A5 and CYP3A7.

14. Literatura

Booth SL., Golly I., Sackeek JM., et al. (2004) Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr.* (1):143-145

Doležal T. Lékové interakce salicylátů [cit. 2002-02-21] dostupné z: http://nova.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=4119

Doležal T. Lékové interakce mezi warfarinem a postkoitální antikoncepcí obsahující levonorgestrel [cit. 2001-02-21] dostupné z: http://nova.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=2627&s_ts=40692,8367592593

Gebauerová M. (2006) Nové směry v kontrole účinnosti antikoagulační léčby, *Remedia*,525-526

Gregorová J. Starý známý, neznámý warfarin
dostupné z : <http://www.edukafarm.cz/soubory/farminews-2009/022.pdf>

Holý J., Havránek P. Zvýšení antikoagulačního účinku warfarinu s krvácivou komplikací vlivem interakce s fluvastatinem [cit. 2008-11-11] dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/zvyseni-antikoagulacniho-ucinku-warfarinu-s-krvacivou-komplikaci-388271>

Chlumský J., Holá D.,Charvát J., Janková R. a kol. (2005) Antikoagulační léčba, 1. vydání, Grada, 21-31

Karetová D., Bultas J. (2009) Farmakoterapie tromboembolických stavů, Maxdorf, 60-67

Katzung Bertram G.(1995) Basic and clinical pharmacology, 6. vydání, 511-514

Kessler P. Farmakogenetika warfarinu [cit. 2006-03-16] dostupné z:

http://www.thrombosis.cz/sources/Guidelines-Warfarin_farmakogenetika_STH_III062.pdf

Kohout P.,Kessler P., Růžičková L. (2007) Dieta při antikoagulační léčbě,1.vydání, 26-28

Kvasnička T. Přehled současné antikoagulační terapie [cit. 2010-02-24] dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/16725>

Lambda JK.,Lin YS. Schuetz EG., Thummel KE. (2002) Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1271-1294

Limdi N.A., Beasley T.M., Baier M.F., Goldstein J.A., McGwin G., Arnett D.K., Acton R.T., Allon M.(2009) Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications, *J Am. Soc. Nephrol.*, roč. 20, č. 4, 912-921

Malý J., Matýšková M., Penka M. (2005) Antikoagulační léčba- Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, 1-3

Moláček J., Třeška V., Šlauf F., Čertík B. Krvácivé komplikace u nemocných léčených warfarinem [cit. 2004-08] dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/int/2004/08/04.pdf>

Pávek P., Červený L., Mičuda S., Štaud F., Novotná-Čečková M., Fendrich Z. (2005) Nukleární receptory: xenosenzory zprostředkující odpověď organismu na xenobiotika a příčina některých lékových interakcí, *Remedia*, roč. 15, č. 4-5, 380-383

Poller L., Hirsh J. (1996) Oral anticoagulants, 1. vyd. London: Arnold, 280

Prokeš M. Lékové Interakce antibiotik [cit. 2005-09-18] dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/clanek.php?id=533>

Rettie A.E., Tai G. (2006) The pharamodynamics of warfarin: closing in on personalized medicine. Mol. interv., roč. 6, č. 4, 223-227

Shimada T., Guengerich FP. (1989) Evidence for cytochrome P-450NF, the nifedipine oxidase, being the principal enzyme involved in the bioactivation of aflatoxins in human liver, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 462-465

Suchý D. Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léčivy a potravinovými doplňky [cit. 2006-06] dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/lek/2006/06/06.pdf>

Suchý D., Poklopová Z. Lékové interakce warfarinu s kardiovaskulárními léky [cit. 2005-03] dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/int/2005/03/04.pdf>

Šlechtová J., Hajšmanová Z. Farmakogenetika a farmakokinetika warfarinu [cit. 2009-03] dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2009/3-09/KBM09-3-Slechtova.pdf>

Wadelius M and Pirmohamed M (2007) Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 7(2):99-111

15. Seznam obrázků

Obr. 1 Chemická struktura warfarinu

Obr.2 3D Struktura warfarinu

Obr.3 Tři formy vitamínu K

Obr.4 Aktivita čtyř na vitamínu K závislých faktorů a protrombinový čas

Obr. 5 Cyklus vitamínu K

Obr. 6 Coaguchek S