

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA WARFARINEM

MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov, p.o.

Warfarin je široce používán v profylaxi a léčbě trombózy. Mechanismus jeho účinku je velmi komplexní, vztah dávky a léčebné odpovědi obtížně předvídatelný. S jeho podáváním je spojeno významné riziko krvácení. Toto riziko může být sníženo pečlivou monitorací, optimalizací cílového rozmezí INR a vyloučením významných lékových interakcí. Odhad rizika rekurence tromboembolické nemoci nám umožňuje u individuálního pacienta určit nejvhodnější dobu léčby.

Klíčová slova: warfarin, lékové interakce, fibrilace síní, tromboembolická nemoc.

ORAL ANTICOAGULANT THERAPY

Warfarin is widely used in prophylaxis and treatment of thrombosis. Mechanism of its action is very complex, the dose – response relationship is hard to predict. The risk of bleeding associated with its use is substantial. This risk may be decreased by careful monitoring, optimization of INR target range and by avoidance of significant drug interactions. Optimal duration of treatment in an individual patient with venous thromboembolism may be prescribed by using recurrence risk assessment.

Key words: warfarin, drug interactions, atrial fibrillation, venous thromboembolism.

Mechanismus účinku antikoagulancií

Antikoagulační léčba je umělé snížení krevní srážlivosti s cílem zabránit vzniku trombózy nebo zastavit progresi již vzniklého trombu. V široké medicínské praxi jsou používány 2 základní přístupy, u většiny pacientů jsou užívány oba v různých fázích onemocnění, neboť se navzájem doplňují. Jde o heparin a jeho frakcionované formy a o antagonisty vitamínu K, reprezentované v našich podmínkách warfarinem.

Heparin a nízkomolekulární hepariny (LMWH) působí prostřednictvím aktivace antitrombinu, přirozeného inhibitoru koagulační kaskády. Jejich účinek nastupuje rychle, čehož je využíváno k léčbě akutní trombózy a ke krátkodobé profylaxi.

Účinek antagonistů vitamínu K je mnohem komplexnější a spočívá v inhibici klíčových enzymů cyklu vitamínu K, umožňujících recyklaci jeho aktivní hydrochinonové formy(1). Protože s cyklem vitamínu K je asociována karboxylace zbytků glutamátu, potřebná k transformaci inaktivních prekurzorů některých koagulačních faktorů v aktivní faktory, vede léčba warfarinem ke snížení aktivity těchto vitamin K dependentních faktorů (obrázek 1).

Účinek antagonistů vitamínu K u léčeného jedince tedy kolísá v závislosti na příjmu vitamínu K potravou, ale také závisí na metabolické situaci, významné a četné jsou interakce s léky. Účinnost kumarinových antikoagulancií je provázána zvýšeným rizikem krvácivých komplikací a jejich významnou charakteristikou je nízký terapeutický index – malá změna dávky může vést k významné změně účinku. Nadto denní dávka, potřebná k dosažení optimální účinnosti, je u různých osob velmi rozdílná – pohybuje se v běžné praxi od 0,5 mg až po 15 mg.

Farmakogenetika

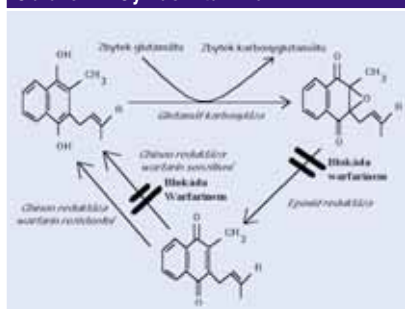
Warfarin je odbouráván několika izoenzymy cytochromu P450, pro metabolismus S-warfarinu je rozhodující CyP450 2C9. Gen pro tento cytochrom existuje v několika funkčně odlišných variantách. Nositelé mutací CyP2C9*2 a CyP2C9*3 metabolizují S-warfarin pomaleji, potřebují tedy k dosažení cílového INR nižší dávku léku a jsou náchylní k předávkování, zejména v úvodu léčby (2, 3). Zdá se, že polymorfismus CyP2C9 nebude zdaleka jediným genetickým mechanismem rozdílné citlivosti různých jedinců vůči warfarinu, byl např. popsán polymorfismus VKORC1, určující inhibovatelnost epoxid reduktázy warfarinem(4).

dávkování signalizuje riziko krvácivých komplikací. K laboratornímu sledování účinnosti antikoagulační léčby je používán protrombinový test – hemokoagulační vyšetření, zjišťující aktivitu faktorů zevního a společného řetězce koagulační kaskády v citrátové, destičkami chudé plazmě. Zásadním přelomem bylo zavedení vyjadřování výsledku prostřednictvím INR, které umožnilo standardizaci vyšetření, srovnatelnost výsledků při použití různých reagentů a tedy i standardizaci léčby (5). V 90. letech byly do praxe poprvé uvedeny přenosné přístroje, umožňující vyšetření protrombinového testu, resp. jeho analoga z plné kapilární krve. Jsou určeny k domácímu monitorování léčby samotným pacientem (selfmonitoring). I přes řadu problémů, které zbývá v této souvislosti vyřešit, pro určitou vybranou skupinu pacientů představuje tato možnost podstatné zlepšení kvality života, aniž by došlo ke zhoršení stability antikoagulační léčby (6, 7, 8).

Cílové rozmezí INR

Snížení cílového rozmezí INR ve většině indikací na 2–3, případně 2–3,5, vedlo v posledních letech k podstatnému poklesu výskytu závažných krvácivých komplikací. U většiny pacientů s umělými chlopněmi zůstává cílové rozmezí 2,5–3,5 s výjimkou umělých chlopní v aortální pozici typů St. Jude bileaflet, CarboMedics bileaflet a Medtronic Hall tilting disc, kdy při absenci dalších rizikových faktorů (fibrilace síní, dilatace levé síně, nízká ejekční frakce LK, infarkt myokardu) je možno dolní hranici cílového rozmezí INR snížit na 2,0 (9). Nízké dávky warfarinu s cílovým rozmezím pod hranici 2,0, případně nemonitorované podávání ultranízkých dávek warfarinu, se ve většině indikací ukázalo jako neúčinné nebo méně účinné než léčba konvenčními dávkami (10, 11). Toto nízké dávkování warfarinu

Obrázek 1. Cyklus vitamínu K



Monitorace účinku antikoagulancií

Z uvedených farmakologických vlastností warfarinu vyplývá nutnost monitorování léčby s následným upravováním dávky antikoagulancia. Naštěstí existuje dobrá korelace laboratorního a klinického efektu, takže laboratorní poddávování je v klinice provázáno nedostatečnou účinností a zvýšeným rizikem trombotických komplikací, laboratorní pře-

je v současné době opodstatněné jen jako profylaxe trombózy asociované s dlouhodobě zavedeným centrálním žilním katetrem (12), (alternativou v této indikaci je LMWH), profylaxe žilního tromboembolismu během chemoterapie metastatického ca prsu (13) nebo jako možnost dlouhodobé sekundární profylaxe žilního tromboembolismu u osob s prodělanou idiopatickou tromboembolickou příhodou po ukončení standardní šestiměsíční léčby, pokud by dlouhodobé pokračování v konvenční léčbě znamenalo pro daného individuálního pacienta neúměrně vysoké riziko krvácivých komplikací (14).

Indikace antikoagulační léčby

Indikace antikoagulační léčby lze shrnout do dvou skupin:

1. Aktuální trombóza – cílem je zabránit extenzi a rekurenci trombózy
2. Situace patofyziologicky a statisticky asociované s vysokým rizikem trombotických příhod – cílem je profylaxe trombózy.

U pacientů s aktuální trombózou je léčba zahájena nízkomolekulárním heparinem, současně nebo s latencí několika dní je zahájeno podávání středních dávek warfarinu, jeho dávka je upravována podle INR a LMWH je vysazen poté, co INR je nejméně 24 hodin v terapeutickém rozmezí. U pacientů 2. skupiny zahajujeme podávání warfarinu zpravidla malými dávkami, které jen pomalu zvyšujeme, bez současného podávání LMWH. V případě, že jde o krátkodobé zvýšení rizika trombózy, podáváme samotný LMWH.

Nejčastějšími indikacemi antikoagulační léčby jsou dnes fibrilace síní, žilní tromboembolismus a chlopenní náhrady.

Zatímco fibrilace síní při mitrální vadě je již desítky let etablovanou indikací antikoagulační léčby, nrevmatická fibrilace síní (bez chlopenní vady) se jako významná indikace léčby warfarinem dostala do povědomí lékařů až v 90. letech minulého století po zveřejnění metaanalýzy 5 studií s průkazem snížení rizika cévní mozkové příhody o 68%, přičemž u léčených osob nebylo zaznamenáno statisticky významné zvýšení výskytu velkého krvácení (15). V současné době představují u nás pacienti s nrevmatickou fibrilací síní kolem 50% klientely antikoagulačních ambulancí.

Pacienti s fibrilací nebo flutterem síní, u nichž je plánována kardioverze, by měli být před výkonem léčeni warfarinem nejméně 3–4 týdny v terapeutickém rozmezí, vlastní kardioverze by měla být provedena optimálně v době, kdy aktuální INR je vyšší než 2,5. Alternativou je vyšetření transesofageální echokardiografií, kdy v případě nenalezení trombu v síních je možno kardioverzi provést po krátkodobé

přípravě heparinem (resp. LMWH) a poté pacienta převést na warfarin. V každém případě po úspěšné verzi (včetně spontánní verze) na sinusový rytmus by měl být pacient léčen ještě další 4 týdny v terapeutickém rozmezí INR a teprve potom je možno warfarin postupně vysadit.

Žilní tromboembolismus je jednou z prvních indikací antikoagulační léčby, přesto dochází stále k upřesňování podrobností. Nejvýznamnější změna pohledu na antikoagulační léčbu v této indikaci se týká optimalizace doby léčby. Při rozhodování bereme v úvahu několik faktorů, které ovlivňují riziko rekurence trombózy:

1. Vyvolávající (provokující) příčina – podle její přítomnosti označujeme trombózu za provokovanou nebo neprovokovanou (idiopatickou). Působení vyvolávající příčiny pak může být časově limitované nebo přetrvávající. Riziko rekurence je větší u idiopatické trombózy a při přetrvávání vyvolávající příčiny než u trombózy vyvolané silnou přechodnou provokující příčinou (16).
2. Lokalizace trombózy. Trombóza distální (distálně od v. poplitea) má menší pravděpodobnost rekurence než trombóza proximální nebo plicní embolie.
3. Rekanalizace uzavřené cévy. Nedošlo-li k plné rekanalizaci, je riziko rekurence větší (17).
4. Přítomnost zvýšené hladiny D-dimerů po ukončení léčby. Pacienti se zvýšenou hladinou D-dimerů mají vyšší riziko rekurence (18).
5. Přítomnost některých trombofilních stavů, asociovaných s vysokým rizikem rekurence trombózy – antifosfolipidový syndrom, deficiencie antitrombinu, homozygotní mutace f.V.Leiden, kombinace více trombofilních stavů.

Na druhé straně zvažujeme i riziko krvácivých komplikací u daného pacienta. Riziko je zvýšené zejména u pacientů špatně spolupracujících, u pacientů s výraznou nestabilitou INR a u polymorbidních pacientů s častými změnami medikace.

Pacienti s přetrvávající vyvolávající příčinou by měli být léčeni dlouhodobě. Pacienti s provokovanou trombózou, u nichž vyvolávající příčina pominula, by měli být léčeni 3–6 měsíců (rozhodujeme se podle lokalizace trombózy a rekanalizace). Pacienti s idiopatickou trombózou by měli být léčeni dlouhodobě v konvenčním terapeutickém rozmezí INR se 2 výjimkami:

1. Pacienti s relativně nízkým rizikem re-trombózy (distální trombóza s dobrou rekanalizací postižené cévy, nízká hladina D-dimerů po vysazení) mohou být léčeni

Tabulka 1. Ostatní indikace antikoagulační léčby warfarinem

Akutní tepenný uzávěr konzervativně léčený
Stav po rekonstrukci tepenného řečiště pro opakovanou trombózu
Profylaxe u operací proximálního femoru (fraktura nebo TEP kyčle)
Stav po infarktu myokardu + další rizikové faktory
Systémové embolizace při přetrvávající příčině
Mitrální vada s dilatovanou levou síní
Primární plicní hypertenze
Stav po splenektomii + další riziko žilní trombózy
Dlouhodobá imobilizace
Chronická srdeční nedostatečnost s nízkou ejekční frakcí LK

jen 6 měsíců, poté může být léčba ukončena.

2. U pacientů s vysokým rizikem krvácivých komplikací se po 6 měsících léčby můžeme podle dosavadního průběhu rozhodnout buď pro ukončení léčby, nebo pro převedení do nižšího cílového rozmezí (INR 1,5–2,5).

Zatímco umělá chlopenní protéza je indikací k celoživotní antikoagulační léčbě, náhrada chlopně bioprotézou a plastika chlopně je indikací pro tříměsíční léčbu warfarinem, poté jsou pacienti převedeni na protidestičkovou léčbu.

Krvácivé komplikace antikoagulační léčby

Krvácivé komplikace jsou nejvýznamnějším nežádoucím účinkem antikoagulační léčby kumarinovými antikoagulanty. Za nejdůležitější rizikové faktory jsou považovány vysoké cílové INR, nestabilita INR (vede k opakovanému zvýšení INR nad terapeutické rozmezí), vysoký věk (nad 75 let), komorbidita (cévní mozková příhoda, renální insuficience, hypertenze, maligní nádor). Na vzniku krvácivých komplikací se často podílejí lékové interakce. Výskyt krvácivých komplikací je nejvyšší v prvních měsících antikoagulační léčby, v dalším průběhu klesá. Na tomto fenoménu se zřejmě podílí manifestace skrytých potenciálních zdrojů krvácení za počátku antikoagulační léčby a narůstající zkušenosti individuálního pacienta v průběhu léčby (19).

Dojde-li u pacienta léčeného warfarinem k závažnému krvácení, je nutno rychle upravit koagulační poměry. S čerstvě zmrazenou plazmou (2–4 TU) vystačíme jen u pacienta v terapeutickém rozmezí INR při krvácení, které neohrožuje bezprostředně život. Jde-li o život ohrožující krvácení nebo o závažné krvácení u pacienta předávkovaného warfarinem,

je nutno podat koncentrát faktorů protrombino-vého komplexu (Prothromplex) v dávce 25–50 j/kg. Velmi účinnou, byť ještě nákladnější alternativou je podání rekombinantního aktivovaného faktoru VIIa (Novoseven). Zároveň u těchto pacientů podáme intravenózně vitamin K v dávce 5–10 mg.

Lékové interakce

Vzhledem ke komplexnímu účinku kumarinových antikoagulancií a jejich odbourávání enzymatickým systémem cytochromu P450, který je řadou léků inhibovatelný a jinými léky naopak indukovatelný, patří antagonisté vitamí-

nu K k lékům s nejčastějšími a nejzávažnějšími lékovými interakcemi (20). K nejvýznamnějším mechanismům lékových interakcí patří:

1. ovlivnění biotransformace antikoagulancia
2. vytěsnění antikoagulancia z vazby na albumin
3. vazba léku s antikoagulanciem v zažívacím traktu s následným snížením biologické dostupnosti a narušením enterohepatického cyklu
4. potence inhibičního účinku antikoagulancií na recyklaci hydrochinonové formy vitamínu K
5. samostatná inhibice epoxid reduktázy
6. zvýšené odbourávání aktivních koagulačních faktorů
7. narušení hemostázy jiným mechanismem (např. protidestičkovým).

Nejnebezpečnější jsou interakce s enzymatickými inhibitory, blokujícími cytochrom P450 2C9, po jejichž podání dochází s každou další dávkou warfarinu k výraznému zvyšování koncentrace jeho S-izomeru a tedy k prohlubování jeho antikoagulačního efektu. V tabulkách 2 a 3 jsou uvedeny nejdůležitější lékové interakce warfarinu.

Literatura:

1. Hemker HC, Jie KSG. Proteins induced by vitamin K absence (PIVKAs): effect of coumarins on circulating clotting factors. In: L. Poller, J. Hirsh: Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.
2. Linder MW, Looney S, Adams JE, et al. Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. J Thromb Thrombolysis. 2002 Dec; 14 (3): 227–232.
3. Palkimas Jr. MP, Skinner HM, Gandhi PJ, Gardner AJ. Polymorphism induced sensitivity to warfarin: a review of the literature. J Thromb Thrombolysis. 2003 Jun; 15 (3): 205–212.
4. D'Andrea G, D'ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in VKORC1 gene is associated with an inter-individual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. Blood. 2005 Jan 15; 105 (2): 645–649.
5. Widimský J, Chrobák L, Přerovský I, et al. Současný stav a perspektivy perorální antikoagulační léčby. Praktický lékař, 67, 1987 (10); 67: 390–393.
6. White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H, Woodruff DE Jr, Leftgoff L. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. A randomized, prospective study. Ann Intern Med 1989 Nov 1; 111 (9): 730–737.
7. Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, Nozzolillo E, Peterson AM, Fish L. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. Arch Intern Med 1995 Nov 13; 155 (20): 2185–2189.
8. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000 Nov 7; 133 (9): 687–695.
9. Salem DN, Stein PD, Amin Al-Ahmad, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy CHEST 2004; 126: 457S–482S.
10. Herlitz J, Holm J, Peterson M, et al. For the LoWASA study group. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study. Eur Heart J. 2004 Feb; 25 (3): 232–239.
11. Crowther MA, Clase CM, Margetts PJ, et al. Low-intensity warfarin is ineffective for the prevention of PTFE graft failure in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. J Am Soc Nephrol 2002 Sep; 13 (9): 2331–2337.
12. Boraks P, Seale J, Price J, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 1998 Jun; 101 (3): 483–486.
13. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet. 1994 Apr 9; 343 (8902): 886–889.
14. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-Term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2003 Apr 10; 348 (15): 1425–1434.
15. Atrial Fibrillation Investigators: Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Analysis of Pooled Data From Five Randomized Controlled Trials. Arch. Intern. Med. 1994; 154: 1449–1457.
16. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A Comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after first episode of venous thromboembolism. New Engl. J. Med. 1995; 332: 1661–1665.
17. Piovello F, Crippa L, Barone M, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. Haematologica. 2002; 87: 515–522.
18. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. JAMA. 2003; 290: 1071–1074.
19. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy CHEST 2004; 126: 287S–310S.
20. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. Annals of intern. med. 1994; 121 (9): 676–683.

Tabulka 2. Časté a závažné lékové interakce kumarinových antikoagulancií:

1. Účinek zvyšují

- salicyláty, co-trimoxazol, metronidazol
- erythromycin a některé další makrolidy
- doxycyklin*, některé sulfonamidy
- flukonazol, itraconazol, mikonazol, vorikonazol
- další imidazolová antismykotika*
- amiodaron**, propafenon, chinidin, sotalol
- sulfinpyrazon, disulfiram, fenylbutazon
- bucolome

2. Účinek snižují

- vitamin K, koenzym Q10 (ubidecarenone)
- barbituráty, rifampicin, rifabutin, karbamazepin
- nafcilin, dicloxacilin, griseofulvin
- cholestyramin, chlórdiazepoxid*

*Údaje od různých autorů se liší.

** Interakce je závažná v období nasycování amiodaronem, v období udržovací léčby je pak inhibice biodegradace warfarinu již stabilní a je tedy možno dosáhnout stabilní úroveň antikoagulační léčby.

Tabulka 3. Ostatní lékové interakce kumarinových antikoagulancií

1. Účinek zvyšují

- ostatní tetracykliny*, chloramfenikol, nidrazid, chinolony*
- cefotetan, cefamandol, latamoxef, cefoperazon
- vysoké dávky PNC, piroxikam, allopurinol, benzbromaron
- anabolika, danazol, cimetidin**, omeprazol**, phenytoin***
- tamoxifen, statiny, fibráty, 5-fluorouracil, thyroxin
- benzodiazepiny+, hormon. kontraceptiva+

2. Účinek snižují

- glutethimid, metformin, diuretika, colestipol, phenytoin***
- rioprostil, vitamin E, antacida*, sucralfat*, metylxantiny+
- benzodiazepiny+, glukokortikoidy+, hormon. kontraceptiva+

* Údaje od různých autorů se liší.

** Interakce s warfarinem většinou nevýznamná, s acenocoumarolem snad významnější

*** Bifázický účinek - nejprve zvyšuje účinek, potom snižuje.

+ ojedinelé údaje, účinek pravděpodobně vzácný.