

Warfarin – starý známý a přece stále neznámý

MUDr. Vladimír Tuka, Ph.D., MUDr. Tomáš Janota, CSc.

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Warfarin je velice užitečný, široce rozšířený, téměř nepostradatelný lék nejen pro dlouhodobou antikoagulační léčbu u tromboembolické nemoci, fibrilace síní, při implantované mechanické srdeční náhradě, ale i v prevenci tromboembolické nemoci při velkých ortopedických výkonech. Přes léta klinického využívání se ale stále setkáváme s řadou neznalostí a chyb v jeho podávání, které mohou být vzhledem k úzkému terapeutickému oknu a četným interakcím i velice nebezpečné.

Klíčová slova: warfarin, antikoagulační terapie, vedení léčby, rizika.

Warfarin – old friend

Warfarin is a useful, widely spread and indispensable drug used for both the treatment of pulmonary embolism and deep vein thrombosis as well as prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation, mechanical heart valve or after major surgery. Despite its widespread use spanning many years, mistakes in its application are still being made and can be life-threatening because of the narrow therapeutic window of warfarin and its many interactions.

Key words: warfarin, antithrombotic therapy, therapy management, risks.

Interní Med. 2011; 13(6): 244–246

Úvod

Název warfarin je složeninou zkratky názvu Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) a přípony –arin odkazující na jeho předchůdce kumarin. Zprvu byl warfarin používán jako rhodenticit. V roce 1951 požil americký branec větší množství warfarinu v sebevražedném pokusu. Po aplikaci vitamínu K, již tehdy známém jako antidotum warfarinu, se zcela zotavil. Od tohoto okamžiku začíná být warfarin zkoumán jako antikoagulans pro humánní účely.

Indikace a cílová účinnost

V současnosti již není warfarin běžnou součástí prevence po infarktu myokardu, ale je indikován v řadě klinických situací. Účinnost warfarinizace je hodnocena pomocí tzv. International Normalized Ratio (INR). Cílové INR se pohybuje

od 2 do 3,5. Pro prevenci tromboembolických komplikací u arytmií stačí nižší účinnost warfarinu s INR jen 2–2,5, ale s menším rizikem krvácení. U nemocných s mechanickými srdečními náhradami může být podle typu náhrady požadováno INR 2,5–3,5 (tabulka 1) (1).

Kontraindikace

Mezi kontraindikace podávání warfarinu patří vedle již zmíněných situací krvácivé stavy (von Willebrandova nemoc, hemofilie, trombocytopenie a porucha funkce krevních destiček), závažná jaterní insuficience nebo cirhóza, nekontrolovaná hypertenze, nedávné nitrolební krvácení, predispozice k nitrolebnímu krvácení, např. aneurysma cerebrální arterie, sklon k častým pádům a pohmožděním vlivem neurologických nebo jiných zdravotních stavů, recentnější ope-

race centrálního nervového systému nebo oka, infekční endokarditida, predispozice ke krvácení do močových cest nebo gastrointestinálnímu krvácení (divertikulóza nebo malignity). Absolutní kontraindikací je nespolupráce pacienta, ať už je podmíněna demencí, psychózou, alkoholizmem nebo jinou situací.

Zahajování léčby

Cílový léčebný nebo preventivní efekt warfarinu nastupuje až po několika dnech užívání. Doba a dávka k dosažení účinného antikoagulačního efektu je individuální v závislosti na metabolizačních schopnostech organismu. Při zahájení terapie dochází k postupné depleci vitamínu K – dependentních koagulačních faktorů, ale také k depleci proteinů S a C. Tyto dva proteiny mají krátký biologický poločas, a k jejich depleci tudíž

Tabulka 1. Indikace k antikoagulační terapii warfarinem a délka trvání terapie

Indikace	Délka trvání	Cílové INR	Poznámka
Prevence tromboembolické nemoci – náhrada kyčelního/kolenního kloubu	1 měsíc	2–3	Alternativou je již dabigatran, rivoraxaban
Fibrilace síní/flutter síní s CHA ₂ DS ₂ VASc skóre > 1*	trvale	2–3	Podávat i u paroxysmální arytmie
Plicní embolie, žilní trombóza	6 měsíců, při recidivách bez ovlivnitelné etiologie trvale	2–3	
Tromboembolická nemoc při trombofilních stavech	trvale	2–3	Vrozené trombofilní stavy, nádorová onemocnění
Chlopenní náhrada – bioprotéza	3 měsíce	2–3	U některých bioprotéz jen antiagregační terapie
Chlopenní náhrada – mechanická chlopeň	trvale	2,5–3,5	V mitrální pozici vyšší, v aortální pozici možno 2–3
Významná systolická dysfunkce levé komory	trvale	2–3	Doporučují někteří autoři, ale rutinně je podáván jen po kardioembolizační komplikaci
Trombus v levé komoře	do rozpuštění trombu, raději trvale	2–3	
Vrozený trombofilní stav	v rizikových situacích, např. těhotenství	2–3	Patří do péče hematologa
* viz text			

dochází nejdříve, což vede k „paradoxnímu“ hyperkoagulačnímu stavu a vysvětluje se tím i vznik kumarinových nekróz (nekrózy kůže a podkoží na podkladě trombózy objevující se typicky mezi 3. až 10. dnem od zahájení terapie vyššími dávkami/> 10 mg/warfarinu) (2). Proto je vhodné zpočátku podávat zároveň s warfarinem subkutánně nízkomolekulární heparin (LMWH) v terapeutické nebo jen trochu nižší dávce a LMWH vysazovat, je-li INR v terapeutickém rozmezí minimálně dva po sobě jdoucí dny a minimálně po pětidenní terapii LMWH. I při ambulantním zahajování terapie warfarinem je doporučováno současné podávání LMWH, pokud je to možné.

Nástup účinku lze sice urychlit vyšší vysocovací dávkou, ale s ní roste i úvodní hyperkoagulační efekt. Terapii proto optimálně zahájíme **předpokládanou udržovací** dávkou. Rychlejšího nástupu účinku dosáhneme, pokud v prvních dvou dnech podáme 1,5násobek této dávky, maximálně 10 mg warfarinu, a to zejména u mladších pacientů. Průměrná udržovací dávka je 4–5 mg warfarinu denně. U starších pacientů, pacientů se srdečním, jaterním nebo renálním selháním nebo u pacientů užívajících medikaci zvyšující citlivost k warfarinu (např. amiodaron) by zahajovací dávka 5 mg měla být ještě snížena. U pacientů, kteří se vrací k terapii warfarinem, např. po operaci, je možno zahájit léčbu jejich původní udržovací dávkou. K odhadu udržovací a tím i zahajovací dávky existuje řada algoritmů. Počítačové programy vycházející z velkých populačních studií (např. program na adrese www.warfarindosing.org) navrhnou postupy srovnatelné se zahajováním terapie zkušeným odborníkem (3). Dosažení ustáleného stavu INR trvá v průměru 14 dní od zahájení terapie. První INR stanovujeme druhý až třetí den od první dávky a dále jednou až dvakrát týdně do ustálení hodnot INR. Prvních 6–12 týdnů po zahájení terapie je spojeno s nejvyšším rizikem krvácivých komplikací. V této době je vhodné stanovení INR v týdenních, maximálně čtrnáct-

tidenních intervalech. V udržovací fázi by interval mezi jednotlivými INR neměl být delší než 4–6 týdnů (4). V dnešní době jsou již k dispozici přístroje pro domácí stanovení INR samotným pacientem, obdoba glukometru u pacientů s diabetes mellitus.

Odpověď individuálních pacientů na terapii warfarinem závisí na polymorfizmech genů pro cytochrom CYP2C9 a komplexu 1 vitamin K epoxid reduktázy (VKORC1). Nicméně rutinní genetické vyšetřování doporučováno není (5), protože je nákladné a nepřináší výrazný prospěch.

Udržovací terapie

K dosažení optimální dávky warfarinu je i při nabídce dvou, tří a pěti miligramových tablet někdy nutné střídat v různé dny různé dávky. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu warfarinu je vhodné sledovat týdenní dávku.

Cílové hodnoty INR ve velkých randomizovaných kontrolovaných studiích docilovali pacienti maximálně v 60–65 % sledované doby. V observačních studiích z rutinní klinické praxe bylo INR v cílovém rozmezí pouze necelých 50 % času (4). Příčinou tohoto stavu může být neúmyslné porušování doporučené léčby při složitých a měnících se dávkovacích schématech (např. střídání vyšší a nižší dávky obden či jiná dávka každý třetí den). Při nutnosti takovýchto schémat je vhodné pacientovi doporučit používání týdenních dávkovačů léků, nebo alespoň vázat určité dávky ke konkrétnímu dni v týdnu.

Nezanedbatelná je polypragmatie a četné interakce warfarinu včetně potravinových (tabulka 2).

Z léků zvyšujících efekt warfarinu užívají nemocní často nárazově nesteroidní antirevmatika (NSA). Důsledkem je především krvácení do zažívacího traktu. Nemáme-li možnost NSA nahradit např. jiným analgetikem, musíme zvažovat nepodávání warfarinu. Pokud je užívání NSA zcela pravidelné, lze upravit dávku warfarinu s otestováním efektu interakce. Z NSA je lepší po-

dávat coxiby a terapii doplnit preventivní dávkou inhibitorů protonové pumpy.

Warfarin je z 99 % vázán na plazmatické bílkoviny. Biologicky účinná je ale jen volná frakce. Pokud dochází k poklesu plazmatických bílkovin, např. při systémovém zánětu, průjmu či hladovění, dochází i k větší dostupnosti warfarinu a tím i jeho účinku. Také při změně medikace pacienta, zejména té se známou interakcí s warfarinem (tabulka 2), je vhodné častější vyšetření INR.

Obdobně, dochází-li ke změně jídelníčku a tím ke změně přísunu vitaminu K, je vhodné častější stanovení INR. Mělo by platit, že přizpůsobujeme dávku warfarinu stravování pacienta, nikoli stravování pacienta warfarinu. Nemocného jenom varujeme před velkými výkyvy ve složení stravy, např. před zeleninovými dny v rámci redukčního úsilí. Doporučená denní dávka vitaminu K je 80 µg u dospělých mužů a 70 µg u dospělých žen.

Pacienti se stabilním INR mají většinou v potravě pravidelný vyšší příjem vitaminu K v porovnání s pacienty s kolísajícím INR. U pacientů s deplecí vitaminu K vedou velmi malé jednorázové dávky vitaminu K k výraznému rozkolísání INR v porovnání s pacienty s přiměřenou saturací organismu vitaminem K. Suplementace deficitu vitaminu K přispívá k výraznému snížení variability INR. V literatuře se u pacientů, kteří mají kolísající hodnotu INR, doporučuje terapeutický pokus s podáváním nízkých dávek vitaminu K (100–200 µg denně), které je však možné předepsat jedinně magistraliter. Zároveň je třeba zvýšit dávku warfarinu a častěji kontrolovat INR (2). Stejně účinným, i když studiemi neověřeným postupem by měl být stabilní přísun zeleniny.

K zdánlivým výkyvům INR může vést nedodržení správného poměru plné krve a antikoagulans ve zkumavce při odběru, tj. neodebere se dostatečné množství krve. Výsledné INR je pak arteficiálně vyšší. Nesprávné hodnoty jsou také často naměřeny v důsledku přerušovaného toku krve do zkumavky. Samotná biologická variabilita INR je zatížena chybou měření odpovídající směrodatné odchylce 0,2. Kvůli snadnému zkreslení hodnot INR se doporučuje měnit dávku warfarinu až při nevyhovující hodnotě ve dvou po sobě jdoucích vyšetřeních. Úprava dávky warfarinu by neměla přesahovat 20 % původní dávky. Zvýšení týdenní dávky o třetinu je spojeno již s významným rizikem rozkolísání INR (3). Po úpravě dávky by měla následovat časná kontrola INR do týdne.

Předávkování

Při předávkování warfarinem se postup řídí podle INR a přítomnosti krvácivých komplika-

Tabulka 2. Nejčastější lékové a potravinové interakce s warfarinem

Potencují efekt – potřeba snížení dávky warfarinu			
Antiinfektiva	Analgetika	Antiarytmika/kardiologické léky	Různé
-azoly cefalosporin klarithromycin metronidazol cotrimoxazol	paralen aspirin nesteroidní antiflogistika	amiodaron propafenon simvastatin fibráty	alkohol anabolika grapefruit
Snížují efekt – potřeba zvýšení dávky warfarinu			
griseofulvin	mesalazin sulfasalazin metylprednisolon azathioprim	telmisartan	diazepam žen-šen zelený čaj bylinné čaje

cí. Je-li INR pod 5,0 a pacient asymptomatický, postačí snížení dávky warfarinu. V případě, že se jednalo o přechodnou příčinu, je možno ponechat původní dávku. Pokud pacient nekrváčí a INR je 5,0–9,0, na 1–2 dny vysadíme warfarin a dále pokračujeme sníženou dávkou za častějších kontrol INR. Je-li vyšší riziko krvácení, např. anamnéza gastroduodenálních vředů, lze podat 1–2 mg vitaminu K (1–2 kapky Kanavitu®) perorálně.

Při INR nad 10,0 a při krvácivých komplikacích je indikována hospitalizace s podáním chybějících koagulačních faktorů, a to nejlépe formou protrombinového komplexu (dávka 25–50 jednotek/kg). Po jeho podání dochází k poklesu INR pod 1,3 do 15 minut (6). Alternativou je podání čerstvě mražené plazmy, která je méně účinná a navíc obsahuje variabilní množství koagulačních faktorů, ale je přibližně 10× levnější.

Perioperační antikoagulace

V případě plánovaného chirurgického nebo intervenčního výkonu vysazujeme warfarin přibližně 5 dní před výkonem. Pokud je 1–2 dny před výkonem stále vysoké INR, podáváme perorálně vitamin K (1–2 mg). Pacienty s vysokým rizikem tromboembolie zajišťujeme po poklesu INR pod 2,0 podáváním LMWH v terapeutické dávce. Poslední dávku LMWH podáváme 24 hod. před výkonem.

U pacientů podstupujících malý chirurgický výkon (např. extrakce zubů, drobné dermatologické výkony, operace pro kataraktu) není nezbytně nutné přerušit antikoagulační terapii. Z nepřerušování warfarinizace nejvíce profitují pacienti s vyšším tromboembolickým rizikem. Doporučuje se však udržovat INR při spodní hranici terapeutického rozmezí. Při extrakci zubů a INR nad 2,0 je však vhodné mít připravené tkáňové lepidlo pro řešení event. excesivního krvácení (2). Pro běžnou praxi je ale drahé tkáňové lepidlo s krátkou expirační dobou relativní luxus. Přes literární doporučení mnoho chirurgů a stomatologů není ochotno operovat při INR > 1,5. V takovém případě je vhodné i při malých výkonech postupovat jako u pacientů podstupujících větší chirurgický výkon a při perioperačním vysazení warfarinu podávat LMWH v terapeutické dávce.

Speciální situace

S narůstajícím počtem **koronárních intervencí** a stárnoucí populací, která je často polymorbidní, jsme mnohem častěji konfrontováni s pacienty, u kterých je indikována warfarinizace

a po PCI (perkutánní koronární intervence) i podávání kyseliny acetylsalicylové a thienopyridinu (nejčastěji klopidoogrelu). Tato tzv. triple antitrombotická terapie je spojena s výrazně zvýšeným rizikem závažného krvácení (7, 8).

Na druhou stranu přerušit terapii warfarinem na dobu 1 měsíce po plánované PCI je spojeno s trojnásobným zvýšením rizika cévní mozkové příhody nebo epizody tromboembolie (9). V posledních doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti o koronárních intervencích je doporučována triple terapie po zvážení rizika vysazení warfarinu a tam, kde je toto riziko vysoké, např. u chlopenních náhrad, implantovat kovový stent, aby se omezila doba, po kterou pacienti potřebují užívat kombinovanou terapii (9).

U pacientů s **fibrilací a flutterem síní** je indikována dlouhodobá antikoagulační terapie. U kterých pacientů ale warfarin nepodávat? K odhadu rizika tromboembolie používáme CHA₂DS₂VASc skóre (z anglického: congestive heart failure, hypertension, age ≥75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65–74, and sex category (female); tj. kongestivní srdeční selhání/1 bod, hypertenze/1 bod, věk nad 75 let/2 body, diabetes mellitus/1 bod, cévní mozková příhoda/2 body, ischemická choroba dolních končetin/1 bod, věk 65–74 let/1 bod, ženské pohlaví/1 bod). Pokud je CHA₂DS₂VASc skóre rovno 0, nepodáváme ani antiagregační terapii (ale v celé kohortě 7329 pacientů zahrnutých do kalkulace skóre byl takový nemocný jenom jeden!). Je-li CHA₂DS₂VASc skóre více jak 1, je již indikována antikoagulační terapie. Při jednom rizikovém faktoru je možná antiagregace, ale preferována je antikoagulační terapie. Toto platí pro pacienty jak s permanentní, tak s paroxysmální fibrilací síní, protože i pacienti se symptomatickou paroxysmální fibrilací síní mají mnoho epizod asymptomatických a jsou vystaveni stejnému riziku kardioembolizační cévní mozkové příhody jako pacienti s permanentní fibrilací síní (4).

Těhotenství

Těhotenství je relativní kontraindikací podávání warfarinu. Warfarin přechází placentární bariérou, ale nepřechází do mateřského mléka a jeho podávání kojícím matkám je možné. O těhotné vyžadující antikoagulační terapii by měl pečovat specialista. Obecně platí, že těhotné převádíme na LMWH. Jedinou výjimkou, kdy preferujeme podávání warfarinu i během těhotenství, je přítomnost mechanické srdeční

náhrady. U těchto pacientek je warfarin účinnější v prevenci trombózy na chlopni a při dodržení několika pravidel (zejména nízké dávky warfarinu do 5 mg) je bezpečný i pro plod. Nicméně dávka během těhotenství se může podstatně lišit při těhotenském hyperkoagulačním stavu.

Pacientka s mechanickou srdeční chlopni plánující těhotenství by měla být poučena, a jakmile se nedostaví menstruace, provádí těhotenský test každé 3 dny do potvrzení těhotenství nebo menstruace. Od okamžiku potvrzení těhotenství vysazujeme warfarin a nasazujeme LMWH, jehož účinnost se opakovaně ověřuje stanovením aktivity anti-Xa (čtyři hodiny po aplikaci LMWH má být hodnota 0,7–1,2 IU/ml). Mezi 13. a 35. týdnem těhotenství pokračujeme v podávání warfarinu, který vysazujeme 36. týden těhotenství a převádíme na LMWH. Porod by měl být veden císařským řezem kvůli riziku intrakraniálního krvácení plodu (2, 10).

Literatura

1. Hirsh J, Guyatt G, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl 6): 1105–1125.
2. Ansell J, Hirsh J, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl 6): 1605–1985.
3. Gage BF, Fihn SD, et al. Management and dosing of warfarin therapy. Am J Med 2000; 109(6): 481–488.
4. Camm AJ, Kirchhof P, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31(19): 2369–2429.
5. Hirsh J, Guyatt G, et al. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(Suppl 6): 715–1095.
6. Aiyagari V, Testai FD. Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. Curr Opin Crit Care 2009; 15(2): 87–92.
7. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, et al. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. J Am Coll Cardiol 2009; 54(2): 95–109.
8. Johnson SG, Rogers K, et al. Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. Chest 2008; 133(4): 948–954.
9. Wijns W, Kolh P, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010; 31(20): 2501–2555.
10. Pieper PG, Balci A, et al. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. Neth Heart J 2008; 16(12): 406–411.

Článek přijat redakcí: 30. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 26. 4. 2011

MUDr. Vladimír Tuka, Ph.D.

3. interní klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 02, Praha 2
Vladimir.Tuka@vfn.cz