

Terapie warfarinem a režimová opatření – mýty a fakta

MUDr. Ondřej Moravec, MUDr. Martin Hutýra, Ph.D., MUDr. Tomáš Skála, Ph.D.,
doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

I. interní klinika – kardiologická, LF UP a FN Olomouc

Antikoagulační terapie warfarinem (Lawarin, Warfarin Orion) patří ke klíčovým léčebným opatřením v řadě interních indikací. Se stárnutím populace se počet pacientů na této terapii stále zvyšuje. Hlavní úskalí této léčby spočívá ve variabilitě dávky nutné k dosažení účinné hladiny preparátu u jednotlivých pacientů. Ačkoli důvody této rozdílné dávky jsou rozmanité, je mnohdy nesprávně kladen největší důraz na interakci s potravou. Článek podává přehled o možných příčinách interindividuální variability dávky warfarinu a jejich klinické důležitosti.

Klíčová slova: warfarin, lékové interakce, dieta, vitamin K.

Warfarin therapy management – myths and facts

Oral anticoagulant therapy has become a cornerstone in many internal cases. As the population as a whole is aging, the number of patients who need warfarin is likewise increasing. The main problem of this therapy is due to the difficulty in determining the correct dosage of the drug to obtain effective anticoagulation. Although there are miscellaneous reasons for this variability a great emphasis is often incorrectly placed on food interaction. The article provides an overview of several possible causes of interindividual variability in warfarin dose and their clinical importance.

Key words: warfarin, drug interactions, diet, vitamin K.

Interní Med. 2011; 13(11): 431–435

Úvod

Warfarin (Lawarin, Warfarin Orion) je jako antikoagulans využíván již od 50. let minulého století – je tak jedním z nejdéle používaných léků v moderní medicíně vůbec. Za éru svého působení se stal zlatým standardem ve skupině perorálních antikoagulačních preparátů. Vývoj v této oblasti jde však v posledním desetiletí neustále rychle dopředu, což mimo jiné dokládá pravidelné umísťování nejvýznamnějších studií s novými antikoagulačními preparáty na předních místech amerického žebříčku největších objevů v kardiologii. V současnosti se jedná zejména o léky interagující s koagulační kaskádou inhibicí na úrovni trombinu nebo faktoru X (dabigatran a rivaroxaban), jejichž implementace do klinické praxe je nejpokročilejší (1, 2). Aktuálně jsou v České republice rivaroxaban a dabigatran rutinně používány v prevenci tromboembolie po ortopedických operacích velkých kloubů a na podzim roku 2011 se očekává schválení v profylaxi systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní. V porovnání s warfarinem jsou tyto preparáty výhodnější jak pro pacienty, tak i pro lékaře zejména pro rychlý nástup klinického efektu a v neposlední řadě s ohledem na absenci nutnosti pravidelné monitorace koagulačních poměrů. Nejvýznamnější limitací masovějšího využití nových antikoagulancií však bude jejich cena. V nákladové analýze publikované na kongresu Americké kardiologické společnosti

v Chicagu 2011 byla cena terapie novými preparáty přibližně dvojnásobná oproti standardní léčbě warfarinem, dokonce i po odečtení nákladů na pravidelné laboratorní a klinické kontroly (3). Vzhledem k výše uvedeným farmakoekonomickým faktům lze předpokládat, že se s warfarinem budeme v klinické praxi setkávat ještě dlouhou dobu.

Historie

Ve 20. letech minulého století se v USA a Kanadě vyskytla do té doby neznámá krvácivá diatéza skotu, při které postižená zvířata hromadně umírala po běžných traumatických inzultech či např. při malých operačních zákrocích. V roce 1921 popsal kanadský veterinář Frank Schofield, že u postiženého dobytka došlo před rozvinutím onemocnění k požití zplsnivělé siláže z komonice bílé. Látka obsažená v rostlině, zodpovědná za její mohutný antikoagulační účinek, zůstala neznámá až do roku 1933, kdy ji chemik Karl Paul Link a jeho tým v univerzitě ve Wisconsinu izolovali a pojmenovali dikumarol. Později se Linkovi podařilo dikumarol připravit synteticky a dalším zlepšováním jeho vlastností v roce 1941 vyvinout látku warfarin (WARF – Wisconsin Alumni Research Foundation, koncovka -ARIN ukazuje na vztah s kumariny) (4). Warfarin byl v roce 1948 nejprve registrován jako rodenticid (pro zajímavost letální dávka pro hlodavce je 1 mg/kg/den po dobu 6 dní) (5).

Možnost využití v humánní medicíně byla intenzivně zkoumána po neúspěšné sebevraždě brance americké armády a jeho kompletním uzdravení bez jakýchkoliv následků po intoxikaci warfarinem podáním antidota – vitaminu K. V USA byl warfarin schválen k použití v medicíně v roce 1954 a jedním z prvních pacientů byl prezident Eisenhower, kterému byl podán v roce 1955 při terapii srdečního infarktu.

Přesný mechanismus působení warfarinu byl popsán až v roce 1978, kdy bylo zjištěno, že působí inhibicí epoxidreduktázy v játrech a tímto dochází k nedostatečné syntéze koagulačních faktorů závislých na vitaminu K (6).

Mechanismus účinku

Warfarin působí jako antagonist vitaminu K tím, že inhibuje subjednotku C1 enzymu vitamin K epoxid reduktázy (VKORC1). Tento enzym je potřebný k přeměně epoxidu vitaminu K na jeho účinnou formu – hydrochinon vitaminu K₁, který je nezbytný pro gama-karboxylaci vytvořených proteinů koagulačních faktorů II, VII, IX a X, ale také například proteinu C a S. Až po procesu gama-karboxylace se nově syntetizované koagulační proteiny stávají účinnými, tj. mohou se vázat pomocí Ca²⁺ můstků s fosfolipidy, membrány destiček či s tkáňovým faktorem a mezi sebou. Užívání 5 mg warfarinu denně vede u většiny pacientů po 3–4 dnech ke snížení tvorby těchto funkčních faktorů o 30–50 %, což

při vyšetření testu protrombinového času odpovídá hodnotě international normalized ratio (INR) 2.0 a více (7).

Faktory ovlivňující inter-
a intraindividuální variabilitu
dávky warfarinu

Průměrná terapeutická dávka warfarinu je asi 5 mg/den, ale u některých pacientů může být také 0,5 mg/den, zatímco u jiných může dosáhnout až 50 mg/den (8). To, jaká dávka bude u konkrétního pacienta nutná k dosažení terapeutického účinku, je individuální a je bohužel výsledkem působení mnoha faktorů (tabulka 1).

Warfarin je vyráběn jako racemická směs dvou odlišných S a R enantiomerů, přičemž platí, že S forma warfarinu je asi 2–5× antikoagulačně účinnější než R forma. Jednotlivé šarže distribuovaných preparátů se mohou lišit v poměru enantiomerů, což může vést ke kolísání účinku (7).

Genetické faktory mohou také zásadně ovlivnit antikoagulační efekt, a tedy klinickou odezvu pacienta na konkrétní dávku léku. Zjednodušeně, existují dva způsoby, jak může genetická výbava do této problematiky zasáhnout. První možností je geneticky podmíněná snížená aktivita systému cytochromu P 450 v jaterní buňce, která warfarin mění na jeho neaktivní metabolit. Pacientům s mutacemi genu cytochromu P450 2C9 stačí totiž k udržování optima INR o 17–37% menší dávky warfarinu. V kavkazské populaci se uvedené mutace vyskytují u přibližně 10–20% osob (2, 9). Druhou geneticky podmíněnou reakcí na warfarin může způsobit mutace genu C 1 subjednotky enzymu epoxid-reduktázy VKORC1, která jeho

Tabulka 1. Faktory ovlivňující variabilitu dávky warfarinu

Neovlivnitelné	- genetická výbava – mutace VKORC1 a cytochromu P450 - hmotnost - věk - pohlaví
Získané	- podané generikum W – rozdíly v poměrech racemátu - onemocnění organismu – tyreopatie, kardiální a renální selhání, nádorové onemocnění, febrilie atd. - interakce s léky - příjem vitamínu K potravou

enzymatickou aktivitu snižuje. Vyskytuje se asi u 14–37% osob kavkazské rasy. Nositelé této mutace potřebují nižší dávku warfarinu v porovnání s pacienty s její absencí, a může tedy u nich dojít snadněji k hypokoagulačnímu stavu se zvýšeným rizikem krvácení (10).

Efekt antikoagulační terapie je také ovlivněn probíhajícími interkurentním či chronickým onemocněním, např. akutní nebo chronické onemocnění jater, tyreopatie, pravostranné kardiální selhání, selhání ledvin, různá nádorová onemocnění, febrilie či průjemová onemocnění atd. (11).

Mezi další faktory ovlivňující variabilitu dávky warfarinu patří věk, pohlaví, hmotnost, výška pacienta a v neposlední řadě také získané faktory, jimž se dále budeme věnovat trochu podrobněji – interakcí s jinými léky a příjmem vitamínu K potravou.

Interakce s léky

Ovlivnění účinku perorální antikoagulace současně užívanými léky je možné mnoha různými

mechanizmy. Uplatňuje se jednak interakce na farmakokinetické úrovni, např. sníženou gastrointestinální absorpcí warfarinu (cholestyramin), vytěsněním warfarinu z vazby na bílkoviny (sulfasalazin), sníženým odbouráváním warfarinu v játrech inhibicí podjednotek cytochromu P450 (amiodaron, flukonazol, fluvastatin, isoniazid, lovastatin, phenylbutazon, sertralin, chinolony, makrolidy, metronidazol) (12), nebo naopak urychlenou metabolizací warfarinu indukci cytochromu P450 (rifampicin).

Další skupinou léků jsou preparáty, které přímo neovlivňují farmakokinetiku warfarinu, ale které interagují synergicky nepřímo, např. ovlivněním hemostázy, jako svým skupinovým efektem. Jedná se o nesteroidní protizánětlivé a antiagregační léky, které při současném podávání s warfarinem zvyšují riziko krvácení. Bezpečnost této kombinace nebyla spolehlivě prokázána ani u selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 Y (rofecoxib, celecoxib) (13).

Množství léků, u nichž byla dokumentována interakce s warfarinem, se neustále rozrůstá, i když reliabilita publikovaných sdělení je různá – většinou se jedná pouze o kazuistická sdělení či malé soubory pacientů. Holbrook ve své práci publikoval seznam léků s prokázanou interakcí s warfarinem, přičemž jednotlivé látky seřadil dle míry důkazů (tabulka 2). V klinické praxi je zřejmě nejčastější interakce se skupinou antibiotik, amiodaronem, omeprazolem a hypolipidemiky. Pokud nelze lék ze skupiny nejpotentnějších farmak interagujících s warfarinem nahradit jiným preparátem, měli bychom během dní následujících po jeho nasazení či vysazení zvýšit frekvenci kontrol INR.

Tabulka 2. Klinicky signifikantní interakce jednotlivých lékových skupin s warfarinem (upraveno dle 13)

Míra interakce	Antibiotika	Kardiovaskulární léky	Analgetika	CNS léky	GIT léky	Jiné
Potenciace						
Vysoká	Ciprofloxacin Kotrimoxazol Erytromycin Flukonazol Isoniazid Metronidazol Mikonazol	Amiodaron Klofibrát Fenofibrát Propafenon	Phenylbutazone Piroxikam	Alkohol Citalopram Sertralin	Cimetidine Omeprazol	Anabolické steroidy
Pravděpodobná	Amoxicilin/klavulanát Azithromycin Klarithromycin Levofloxacin Ritonavir Tetracyklin	Acetylsalicylová kyselina Fluvastatin Simvastatin	Acetaminophen Tramadol Celecoxib	Disulfiram Phenytoin Fluvoxamine		Fluorouracil Tamoxifen Levamisole Paclitaxel
Inhibice						
Vysoká	Griseofulvin Nafcillin Ribavirin Rifampin	Cholestyramin		Barbituráty Karbamazepin		Merkaptopurin
Pravděpodobná	Ritonavir	Bosentan	Azathioprin			Vakcína chřipky

Potrava a doplňky

Patrně nejkontroverznější část tohoto sdělení se týká ovlivnění perorální antikoagulační léčby množstvím vitamínu K ve stravě. Názory na důležitost zavedení diety po nasazení terapie warfarinem se rozcházejí od jejího naprostého odmítání až po rigorózní dodržování.

Vitamin K může organismus získat z přirozených zdrojů – vitamin K₁ (fytomenadion) z potravin rostlinného původu nebo vitamin K₂ (menachinon) vyráběný kmeny bakterií v tenkém a tlustém střevě člověka, nebo lze využít syntetického preparátu (vitamin K₃ – menadion) (14).

Doporučená denní dávka vitamínu K je u dospělých mužů 80 µg, u dospělých žen 70 µg. Pro správné antikoagulační působení warfarinu je nutné, aby pacienti neměli nižší přísun vitamínu K, aby bylo možné zajistit účinek warfarinu – tzn. že úplná restrikce vitamínu K by byla kontraproduktivní (15).

Vitamin K je důležitý nejen jako kofaktor při tvorbě koagulačních působků, ale také pro správný chrupavkový a kostní metabolismus. Restrikce zeleniny jako nejdůležitějšího zdroje vitamínu K by tedy měla pro pacienty neblahé důsledky, nehledě na její zásadní zastoupení v racionální výživě a jako zdroje vlákniny, antioxidantů, minerálů a jiných vitaminů.

Jednorázový ani excesivní příjem těchto potravin úroveň antikoagulace zásadně neovlivní. Terapeutická dávka vitamínu K je 1–5 mg Kanavitu jednorázově. Tuto dávku tedy podáváme s cílem změny INR. Pokud bychom chtěli dosáhnout dávky 5 mg Kanavitu.

Například při požití špenátu by ho musel pacient zkonzumovat najednou přibližně 2 kilogramy za předpokladu 100 % vstřebání obsahu vitamínu v zelenině (16).

Nicméně je však prokázáno, že dlouhodobý příjem vitamínu K dietou vyšší než 250–500 µg/denně může ovlivnit úroveň efektu kumarinů (17, 18). Uvádí se, že hodnota INR klesá o 0,2 na každých 100 µg vitamínu K. Nejbohatší zdroje vitamínu K jsou obsaženy zejména v listové a košťálové zelenině (tabulka 3). Nutescu doporučuje příjem těchto potravin v rozmezí 5–7 dávek za týden (dávka je specifikována jako jeden šálek) (19). Problémem může být fakt, že obsah vitamínu K v zelenině je nestálý, protože je závislý na podmínkách jejího pěstování, klimatu a délce slunečního svitu. Za bezpečné ke konzumaci ve větším množství se ze zeleniny považují například brambory, cukety, papriky, okurky, rajčata a kořenová zelenina.

Ovoce se v zásadě považuje za bezpečné v jakémkoliv množství, snad pouze s výjimkou u nás nepříliš rozšířeného avokáda, které vyvolá interakci s warfarinem spíše indukci zrychleného odbourání léku v játrech než obsahem vitamínu K. Kazuisticky popisovaná interakce mezi grapefruitovým džusem a warfarinem definitivně prokázána nebyla (20). Kontroverzní zůstává otázka v urologii v poslední době často užívaných brusinek. Kazuisticky jsou opět popsány případy významného hypokoagulačního stavu po požití brusinkového džusu. Tuto interakci se však v následně provedených studiích nepodařilo reprodukovatelně prokázat, proto konzumace přiměřeného množství tohoto nápoje (240–480 ml/den/je považována za bezpečnou) (21).

Vyšší obsah vitamínu K nebyl prokázán pomocí moderních metod stanovení v minulosti tradovaných pokrmů z jater. Analytickou metodou vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC) byl stanoven obsah vitamínu K kolem 5 µg/100 g jaterní tkáně (19).

Také česnek se známým antiagregačním účinkem nebyl shledán zásadně nebezpečným pro pacienty užívající warfarin (22).

Pokud se týká často diskutovaného alkoholu, platí fakt, že excesivní konzumace vede ke zpomalení metabolismu warfarinu v játrech, zatímco chronický abúzus spíše k indukci podjednotek cytochromu P450 a tímto navození opačného efektu. Etanol také zvyšuje volnou, na proteiny nevázanou složku warfarinu v plazmě. S ohledem na tyto skutečnosti je doporučena konzumace méně než 2 drinků za den (19). Chronický excesivní abúzus alkoholu (navíc s předpokládanou špatnou compliance

pacienta) je jednou z kontraindikací perorální antikoagulace.

Existuje řada dalších potravin a doplňků stravy, u kterých byla více či méně validně popsána interakce s perorální antikoagulací. Pro bližší informace je možno využít internetové stránky – www.dietary-supplements.info.nih.gov, www.naturaldatabase.com, www.natural-standard.com (23).

Závěr

Variabilitu dávky warfarinu (Lawarin, Warfarin Orion) ovlivňuje řada faktorů. V praxi je třeba myslet hlavně na lékové interakce – zejména při nasazování antibiotik, hypolipidemik, omeprazolu či amiodaronu.

Popsané možné potravinové interakce se v klinické praxi vzhledem ke stravovacím návykům v naší populaci uplatní spíše minimálně (24). Důležité je na ně myslet především u pacientů postupujících různými formami redukční diety či například u vegetariánů. Hlubší, tedy farmakogenetickou analýzu možných zevních vlivů si dále zaslouží pacienti s neobvyklou či nestabilní dávkou antikoagulace (25). V ambulanci se setkáváme spíše s přehnaným strachem pacientů z nutnosti vynechání zeleniny z jídelníčku vyplývajícím ze zavádějícího poučení než s klinicky relevantní potravinovou interakcí. Tento strach někdy vede až k odmítnutí antikoagulační terapie, které může mít pro pacienta katastrofické důsledky. Pacient by měl být instruován v dodržování obecných zásad racionální diety, specifická „warfarinová dieta“ s nutností striktního a rigidního dodržování pravděpodobně neexistuje.

Literatura

1. Mahaffey K. Rivaroxaban Once-Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. Presented at the American Heart Association Scientific Sessions, Chicago, IL, November 15, 2010.
2. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, on behalf of the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–983.
3. Attay JK, Flumara K, Piazza G. Cost analysis of substituting Dabigatran for Warfarin, Poster, ACC's 60th Annual Scientific Sessions 2011.
4. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959, 19(1): 97–107.
5. United States Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (16 August 1996). Documentation for Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations (IDLHs): Warfarin. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved 7 July 2008.
6. Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978, 17(8): 1371–1377.

Tabulka 3. Obsah vitamínu K (upraveno dle (12))

Potravina	Hmotnost (g)	Vitamin K (µg)
Kapusta	130–150	900–1150
Špenát	180–210	850–1080
Řeřicha	160	850
Brukev	150	300–850
Tuřín	140	420
Brokolice	160	220
Růžičková kapusta	150	220
Hlávkový salát	160	180
Zelená petržel	10	165
Chřest	180	160
Zelí	230	135
Kysané zelí	100	62–1540
Ledový salát	530	130
Čekanka	50	115

7. Product information: Coumadin (warfarin). Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co. (2010).
8. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A, Amin AN. A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants. *Cleve. Clin. J. Med.* 2005; 72(Suppl 1): S2–S6.
9. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGenet™ systemic review and meta-analysis. *Genet Med.* 2005; 7: 97–104.
10. Wadelius M, Chen LY, Downes K, et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5: 262–270.
11. Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, Self TH. Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States. *South Med J* 2000; 93(5): 448–455.
12. Holbrook AM, Wells PS, Crowther NR. Pharmacokinetics and drug interactions with warfarin. In: Poller L, Hirsh J (eds.). *Oral anticoagulants*. Dunton Green, England: Hodder and Stoughton; 1996.
13. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of Warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095–1106.
14. Dieta při léčbě orálními antikoagulanty. *Farmakoterapeutické informace* 2011; 3: 2–3.
15. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 872–875.
16. Lefflerová K. Úskalí antikoagulační léčby Warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce. *Interv Akut Kardiolog* 2008; 7(6): 220–224.
17. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, et al. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: Proposal of a diet with constant vitamin K1 content. *Thromb Haemost* 1997; 77(3): 504–509.
18. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am. J. Med.* 2004; 116: 651–656.
19. Nutescu EA, Shapiro LN, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(3): 433–451.
20. Sullivan DM, Ford MA, Boyden TW. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1998; 55: 1581–1583.
21. Nutescu EA, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 326–343.
22. Macan H, Uykimpang R, Alconcel M, et al. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *J. Nutr.* 2006; 136: 793S–795S.
23. Matýšková M. Warfarin, potrava a potravinové doplňky. *Interni Med.* 2010; 12(2): 87–91.
24. Ryšavá L. Omezovat konzumaci zeleniny při léčbě warfarinem a etylbiskumacetatem? *Interni Med.* 2008; 10(12): 581–582.
25. Karetová D, Bultas J. Dlouhodobá antikoagulační léčba dnes a v blízké perspektivě. *Postgrad Med*, 2006; 8(4): 429–434.
26. The ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Aug 30.
28. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPOR-TIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146: 431–438.
29. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(5): 285–295.

Článek přijat redakcí: 4. 8. 2011
Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2011

MUDr. Ondřej Moravec
I. interní klinika – kardiologická
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
ondrasko@centrum.cz

