

Farmaceutická péče u warfarinizovaných pacientů v lékárně

Hana Prudká
Pfäffikon, Curych, Švýcarsko

Látky s antikoagulačním účinkem snižují srážlivost krve a jsou skupinou léčiv, která u řady pacientů slouží především k léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Z perorálních antikoagulancií byl v České republice do dnešního roku jediným registrovaným přípravkem warfarin (Warfarin Orion tbl. 3 a 5 mg a Lawarin tbl. 2 a 5 mg). Jednotlivci užívající warfarin jsou v lékárenské praxi považováni za tzv. „rizikové pacienty“. Úloha lékárníka při výdeji warfarinu nespočívá jenom v samotném výdeji tohoto léku, ale především v upozornění pacienta na četné a mnohdy velmi závažné interakce warfarinu s jinými léčivy, potravinovými doplňky a obecně s vitaminem K.

Klíčová slova: warfarin, interakce, farmaceutická péče.

Pharmaceutical care in warfarinized patients in the pharmacy

Medications with anticoagulant effects reduce blood clotting and, in a number of patients, are particularly used to treat cardiovascular disease. Among oral anticoagulants, warfarin (Warfarin Orion 3 and 5 mg tablets and Lawarin 2 and 5 mg tablets) has been the only registered agent in the Czech Republic until this year. Individuals taking warfarin are considered to be “at-risk patients” in the pharmaceutical practice. The role of the pharmacist when dispensing warfarin consists not only in dispensing the medication itself but, in particular, in alerting the patient to numerous and often very serious interactions of warfarin with other medications, food supplements and vitamin K in general.

Key words: warfarin, interaction, pharmaceutical care.

Prakt. lékáren. 2011; 7(5): 218–222

Úvod

Látky s antikoagulačním účinkem snižují srážlivost krve a jsou skupinou léčiv, která u řady pacientů slouží především k léčbě kardiovaskulárních onemocnění, při prevenci i léčbě hluboké žilní trombózy, plicní embolie, u tromboembolických příhod – s fibrilací síní, s umělými náhradami chlopní a tromboembolickou nemocí (TEN) (1). Z perorálních antikoagulancií se v evropských zemích kromě warfarinu používají i fenpropion a hirudin. V České republice byl donedávna jediným registrovaným perorálním přípravkem antikoagulační léčby právě warfarin, zastoupený preparátem Warfarin Orion tbl. 3 a 5 mg a Lawarin tbl. 2 a 5 mg. V současné době byly na trh uvedeny nové léky, Dabigatran etexilát (Pradaxa) a Rivaroxaban (Xarelto), se specifickým antitrombotickým účinkem. Přípravek ethylbiskumacetát (Pelentan) se z důvodů kolí-

sání koncentrace a nestálého antikoagulačního účinku již nevyrábí (2, 3, 22).

Warfarin se jako jeden z mála dosud užívaných léků může pyšnit téměř stoletou historií. První zmínky pochází již z roku 1920, kdy ve Spojených státech docházelo k masovému umírání hovězího dobytka díky siláži, kterou byla zvířata krmena. Ta totiž obsahovala komonici lékařskou, jež se chovala jako antivitamin K – potenciální antikoagulant. Warfarin vyvinul Karl Paul Link ve 40. letech minulého století. Název zvolil na počest pracoviště ve Wiskonsinu (Wisconsin Alumni Research Foundation). Nejprve byl warfarin užíván jako jed na hlodavce. Tomu, že byl zaveden do klinické praxe v roce 1954, vděčíme požití jedu v sebevražedném úmyslu, při kterém napadlo zachraňujícího lékaře, že by se antikoagulačních vlastností dalo využít terapeuticky. Tak začala více než půl století trvající éra jednoho z nejproblematictějších léků.

Kumarinové deriváty

Warfarin je dikumarolovým derivátem a antagonistou vitaminu K, skládá se z racemické směsi dvou izomerů: S-izomeru a R-izomeru. S forma warfarinu je asi pětikrát účinnější než R forma a je i rychleji eliminována. Oba izomery se navzájem liší farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. R-warfarin je metabolizován přes cytochromální izoenzym P450 a jeho izoenzymové složky CYP3A4 i CYP1A2. Tím dochází k hydroxylaci a částečné redukci jeho karbonylové skupiny na fenolickou. S forma warfarinu je přeměňována také přes cytochrom P450, ale cestou izoenzymové složky CYP2C9 na dva hydroxyderiváty 7 a 6-hydroxywarfarin (4). S warfarin při antikoagulační léčbě představuje 70 % účinnosti warfarinu a R forma odpovídá za zbývajících 30 % aktivity warfarinu.

Mechanismem účinku kumarinových derivátů je ovlivnění přirozeného cyklu vitaminu K a za-

Tabulka 1. Lékové interakce

Zvýšení INR		Snížení INR	
Antibiotika	Tetracykliny, trimethoprim (včetně kombinací se sulfamethoxazolem), erythromycin, metronidazol – ani lokálně, ani vaginálně (lze podat azitromycin, penicilin nebo cefalosporin)	Antiepileptika	Karbamazepin a barbituráty
Antiarytmika	Amiodaron (pozor, i po vysazení přetrvává hladina několik týdnů v organizmu), chinidin	Vitamin K	Pozor na čajové směsi a vitaminové komplexy
Antimykotika	Miconazol, fluconazol, itraconazol – i při lokálním podání	Koenzym Q10	Součástí volného prodeje
Ostatní interakce:	Clopidogrel, statiny, fibráty, tamoxifen, ticlopidin	Ostatní interakce:	Diazepam, estradiol, nikotin, rifampicin

bránění konverze jeho oxidované formy na redukovanou, která je nezbytně důležitá pro koagulační faktory (VII, IX, X a II-protrombin) ve srážecí kaskádě (2, 3). Klíčovým enzymem, který hraje důležitou roli v této reakci, je vitamin K epoxid reduktáza, (VKORC1) jejíž genetický polymorfismus má zásadní úlohu v individuální senzitivě vůči warfarinu (5). Současně s VKORC1 warfarin ovlivňuje i přirozené antikoagulačně působící proteiny C a S, čímž se zvyšuje prokoagulační potenciál (6). V případě nedostatku vitaminu K dochází k nedokonalé a neúplné karboxylaci glutamátových zbytků a uvedené koagulační faktory jsou uvolňovány v neúčinné formě jako tzv. PIVKA (7, 8).

Při perorálním podání je warfarin téměř se 100% úspěšností absorbován s vrcholovou plazmatickou koncentrací v prvních 4 hodinách po podání. Biologický poločas warfarinu se pohybuje v průměru okolo 40 hodin, čímž je umožněno dávkování pouze 1x denně. Dosažení terapeutického účinku lze očekávat za dva až pět dní (6, 7). Při ukončování terapie je potřeba dávku warfarinu snižovat postupně z důvodu rizika výskytu rebound fenomenu. Po vysazení účinek warfarinu přetrvává 4 až 5 dní a eliminace se uskutečňuje ledvinami (9, 10).

Indikace

Léčba warfarinem je indikovaná u nemocných s vysokým rizikem tromboembolických příhod – s fibrilací síní, s umělými náhradami chlopní a tromboembolickou nemocí (TEN) (1, 11).

Kontraindikace

Warfarin je kontraindikován zejména při klinicky významném krvácení (např. nitrolebním krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu, při vředové lézi nebo krvácení z porušené cévy). Dále při přecitlivělosti na warfarin a především v graviditě, kde warfarin prostupuje placentou a může poškodit plod a vyvolat řadu vrozených defektů. U žen je proto nutné těhotenství plánovat a před početím přejít na jinou formu antikoagulační léčby (upřednostňovány jsou nízkomolekulární hepariny). V období kojení, kdy neprostupuje do mateřského mléka, již není warfarin překážkou (2, 7, 10).

Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem je krvácení a s ním spojené klinicky závažnější krvácivé komplikace. Příznaky mohou být různé, v závislosti na místě a rozsahu krvácení (např. krvácení z dásní, epistaxe, hematurie, metroragie i do sliz-

nic, silné menstruační krvácení nebo samovolná tvorba modřin). Méně často se projevuje nevolnost, průjem a kožní nekrózy (3, 12).

Monitoring léčby, rozmezí a cílové hodnoty INR

Optimální dávka i léčba warfarinem je vysoce individuální pro každého pacienta, a to především z důvodů jeho úzké terapeutické šíře. U léčených pacientů se pravidelně provádí měření protrombinového času tzv. Quickův tromboplastinový test, který je vyjádřen pomocí mezinárodně stanovené hodnoty INR (*International Normalized Ratio*) (13). U zdravého člověka se hodnota INR pohybuje kolem 1 (0,8 až 1,2), přičemž cílová hodnota pro optimální úroveň antikoagulace je stanovena individuálně dle onemocnění (u většiny v rozmezí 2–3). Pokud je dávka warfarinu příliš nízká (INR nižší než 2,0), je léčebný efekt nedostatečný. Dochází k riziku zvýšeného srážení krve a následnému vytváření krevních městků. Naopak příliš vysoká dávka (INR nad 3,0) může vyvolat krvácení a s ním spojené komplikace.

Při zahájení léčby warfarinem se doporučuje kontrola INR 2. až 3. den a dále dle naměřených hodnot 1–2x týdně, dokud nedojde ke stabilizaci INR a dávky warfarinu. Následné kontroly, pokud se nemění klinický stav pacienta, se provádí za 4–6 týdnů (2, 3, 9, 14).

Farmaceutická péče v lékárně

Interakce

S warfarinem je spojeno velké množství lékových i potravinových interakcí, které jsou způsobeny různými mechanismy. Jejich znalost je pro lékárníka jak při vydávání léčiv na recept, tak i při volném prodeji léčivých přípravků velmi důležitá.

Mechanismy interakcí (15)

- vytěsnění antikoagulancia z vazby
- vazba léku s antikoagulanciem a následné snížení biologické dostupnosti a narušení enterohepatálního cyklu
- ovlivnění biotransformace antikoagulancia
- inhibice vitamin K epoxid reduktázy
- potenciace inhibičního účinku antikoagulancií na recyklaci hydrochinonové formy vitaminu K
- zvýšené odbourávání aktivních koagulačních faktorů
- ovlivnění hemostázy jiným mechanismem (např. ovlivnění aktivity destiček)

Nejčastější lékové interakce

Nesteroidní analgetika a antirevmatika

Problémem podání nesteroidních antirevmatik a analgetik současně s warfarinem spočívá v potenciaci jejich ulcerózního efektu a tím k možnosti vzniku zvýšeného gastrointestinálního krvácení. Je třeba se vyhnout léčivům s vysokým ulcerogenním efektem, např.: ketoprofen, indometacin, piroxicam a jeho deriváty, přípravkům s obsahem kyseliny acetylsalicylové atd. (4). Současným použitím inhibitorů protonové pumpy (PPI) lze, alespoň minimálně, snížit riziko ulcerózního krvácení. Jako nejbezpečnějším se jeví lansoprazol a pantoprazol. U omeprazolu se doporučuje opatrnosti z hlediska možného zvýšení účinku kumarinů a prodloužení clearance warfarinu (16). Z dalších analgetik je potřeba se vyhnout všem přípravkům, které obsahují acetylsalicylovou kyselinu (ASK), z důvodů inhibice biodegradace warfarinu (následně dojde ke zvýšení jeho účinku), a lékům ovlivňujícím cyklooxygenázy (coxiby). Naopak relativně bezpečný je paracetamol v jakékoli lékové formě, který v rozmezí dávky 500–2000 mg INR významně neovlivní. Také metamizol (Novalgin) je dostatečně bezpečný, stejně jako kodein a příbuzné opiáty. Pozor je potřeba dávat na tramadol, kde se doporučuje častější kontrola INR. V případě nutnosti, pokud jiná léčiva nezabírají, je možné pod dohledem lékaře podat v co nejnížší dávce i přípravky s diclofenakem a ibuprofenem. Podání v čípcích není o mnoho bezpečnější než podání perorální. Obecně si je potřeba uvědomit a počítat s tím, že při jakémkoliv užití nových analgetik nebo antirevmatik dojde u stabilního pacienta ke zvýšení hladin INR (vyjma těch léků, které neinteragují) a naopak při vysazení dojde k poklesu hladiny INR, proto je při každé manipulaci s novými léky potřeba upozornit ošetřujícího lékaře a INR častěji kontrolovat (16).

Antibiotika (ATB)

Z důvodů zvýšení účinku antikoagulancií se nedoporučují podávat tetracykliny (doxycyklin) ani trimethoprim (jak samostatně, tak i v kombinaci se sulfamethoxazolem (Biseptol, Cotrimoxazol)). Z makrolidových ATB lze bezpečně podat azitromycin (Sumamed) a klaritromycin. Z penicilinových antibiotik lze podávat penicilin V nebo cefalosporin. Metronidazol se nedoporučuje vůbec, ani vaginálně či lokálně (12, 15, 16).

Antiarytmika: V této skupině je nejrizikovějším lékem amiodaron. Na počátku léčby jsou potřeba častější kontroly, kdy dochází (po dobu prvních 8 týdnů) k rapidnímu zvý-

šení účinku warfarinu snížením jaterního metabolismu antikoagulantia. Při změně dávky a především při ukončování léčby amiodaronem (dlouhý poločas eliminace až 16 týdnů) je nutné provádět častější kontroly INR. Stejně opatrnosti je potřeba dbát při užívání propafenonu (7, 16).

Antimykotika: Velmi závažné interakce ve smyslu potenciace antikoagulačního účinku warfarinu mohou nastat při podání mikonazolu, flukonazolu, itraconazolu a dalších imidazolových antimykotik. Lékárník musí pamatovat i na to, že i při lokálním podání v podobě mastí může docházet k interakcím a tím k nestabilitě antikoagulační léčby (16).

Ostatní lékové interakce

- Zvýšení účinku warfarinu
Clopidrogel, obecně statiny, fibráty, tamoxifen, ticlopidin a některé léky ze skupiny kalciových blokátorů.
- Snížení účinku warfarinu
Antiepileptika (zejména barbituráty a karbamazepin), amilorid, dexamethason, diazepam, estradiol, nikotin, spironolakton (16).

Volně prodejné léky a potravinové interakce

Nemocní užívající warfarin jsou povětšinou velmi dobře edukováni svým ošetřujícím lékařem. V lékárně tuto úlohu zastávají lékárníci, kteří by měli každého warfarinizovaného pacienta obeznámit s lékovou problematikou a také s možnými úskalími léčby, která souvisejí s lékovými a potravinovými interakcemi. Většímu riziku jsou pacienti vystaveni především při domácí samoléčbě, upravování jídelníčku a životosprávy. Proto je velmi důležité, aby i lékárník byl s touto problematikou obeznámen a dokázal poskytnout profesionální radu nejen při výdeji na recept, ale i na volném prodeji. Existují dietní doplňky a potraviny, které by se neměly používat vůbec, opatrně nebo pod dohledem lékaře, popř. lékárníka. Níže je uveden stručný přehled těchto přípravků (16, 17, 18, 19).

Např.:

- Koenzym Q10 – vyšší dávky mohou snižovat účinek warfarinu, nedoporučuje se používat bez dohledu lékaře.
- Pastilky STREPFEN obsahují flurbiprofen – riziko krvácení!
- Carbo medicinalis – má velkou adsorpční kapacitu a tím snižuje biologickou dostupnost řady léčiv (i warfarinu), mezi jeho podáním a podáním ostatních léčiv je třeba odstup asi dvou hodin.

Tabulka 2. Stručný přehled koncentrace vitamínu K v některých potravinách

Zelenina	µg/100 g	Tuky a oleje	µg/100 g
zelený čaj – listy	1 428	sójový olej	193
kapusta	440	bavlníkový olej	60
špenát	380	olivový olej	55
zelené saláty	315	margarín	42
brokolice	180	Vařená jídla	µg/100 g
růžičková kapusta	177	salátové dressingy	100
zelí	145	zelný salát	80
chřest	60	majonéza	41
ibíšek jedlý	40	chipsy bramborové	15
ledový salát	35	zdroje proteinů	µg/100 g
zelené fazole	33	suché sójové boby	47
zelený hrášek	24	suchá čočka	22
okurky	20	játra	5
květák	20	vejce	2
celer – kořen	12		
mrkev	10		
rajčata	6		

- Vitaminové komplexy – pozor na přípravky obsahující vitamin K (Calibrum a Centrum)!
- **POZOR** na čajové směsi, které často obsahují sušené části rostlinek bohatých na vit. K (zejména zelený čaj, kopřiva)
- Přípravky s třežalkou tečkovanou (i v čajových směsích) – velký interakční potenciál, dochází ke snížení účinku warfarinu.
- Listová zelenina s obsahem vitamínu K – snižuje až ruší účinek warfarinu (viz tabulka níže).
- Alkohol – zvyšuje účinek warfarinu.
- Žen-šen – snížení účinku warfarinu na základě ovlivnění aktivity krevních destiček a možný vznik trombózy.
- Přípravky obsahující Ginkgo bilobu.
- Česnek – při více jak 5 g denně (přibližně 5 stroužků) je v kombinaci s warfarinem kontraindikován. Zvyšuje účinky warfarinu a prodlužuje dobu krvácení.

Vitamin K

Vitamin K patří mezi poměrně stabilní látky, které se nemění tepelnou úpravou ani skladováním a množství obsaženého vitamínu K v listové zelenině kolísá dle ročního období. Nejčastějším projevem nedostatku vitamínu K bývá krvácení z nosu, z dásní, tvorba podlitin, hematomů a již méně často se objevuje krev ve stolici či v moči (20).

Obecně platí

Nemocní užívající warfarin by se měli vyvarovat nadměrného a především nevyrovnaného příjmu potravin obsahujících vysoké množství

vitamínu K i výše uvedených dietních doplňků s vitamínem K. U warfarinizovaných pacientů je nejdůležitější se vyhnout jakýmkoliv výkyvům v dietě. Potraviny s obsahem vitamínu K je nejlepší konzumovat pravidelně a ve stejném množství! Stejně tak tomu je u alkoholu, kdy v malých a pravidelných dávkách nedochází k nepřiměřeným výkyvům hladin INR. Pacient by si měl být vědom možných rizik a úskalí spojených s antikoagulační léčbou – stravovacích návyků, krvácení, potravinových i lékových interakcí. Došlo-li by k většímu krvácení, které nelze zastavit, nebo k tvorbě hematomů neznámého původu, měl by pacient neprodleně kontaktovat ošetřujícího lékaře, který zkontroluje hladinu INR a dále upraví dávku.

Závěrem

Z výše uvedeného vyplývá významnost role lékárníka a jeho znalostí při kontaktu s pacientem užívajícím warfarin. Následná farmaceutická péče v lékárně o tyto rizikové pacienty zahrnuje především poradenství při výdeji léků na recept i na volný prodej. Doufejme, že budoucnost farmaceutické péče v lékárně se bude nadále ubírat tímto směrem a v budoucnu se dočkáme dalších léků bez potřeby monitorace, podobně jako je tomu u nových antikoagulantů.

Literatura

1. Kessler P. Interní indikace antikoagulační léčby. Practicus 2011; 3: 20–21.
2. Čepelák V. Ambulantní antikoagulační léčba. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Medicína po promoci 2010; 11(Suppl. 2): 3–5.

3. Lefflerová K. Doporučení pro pacienty užívající warfarin. *Medicína po promoci* 2010; 11(Suppl. 2): 6–11.
4. Suchý D. Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léčivy a potravinovými doplňky. *Praktické lékařství* 2006; 6: 268–269.
5. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives. *Thromb Res* 2007; 120(1): 1–10. Epub 2006 Dec 11.
6. Karetová D, Bultas J. Antikoagulační léčba v ambulantní praxi. *Via practica* 2004; 1: 29–30.
7. Suchý D, Poklopová Z. Lékové interakce warfarinu s kardiovaskulárními léky. *Klinická Farmakologie Farm* 2005; 19: 40–42.
8. Kessler P. Farmakogenetika warfarinu. Doporučení pro klinickou praxi 2006: 2–4.
9. Malý J, et al. Antikoagulační léčba. Doporučený diagnostický postup pro všeobecné praktické lékaře. 1. Vyd. Praha: CDP-PL, 2005: 1–5.
10. Lefflerová K. Úskalí antikoagulační léčby warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce. *Interv Akut Kardiolog* 2008; 7(6): 220–224.
11. Farmakoterapeutické informace. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty 2011; 6. Farmakologická prevence trombembolické nemoci s 1–4. Příloha zdravotnických novin 2011; 22.
12. Gumulec J, Kessler P, Penka M, Klodová D, Králová S, Brejcha M. Krvácivé komplikace antikoagulační léčby. *Vnitřní lékařství* 2009; 55(3): 277–282.
13. Kessler P. Léčba orálními antikoagulancii, 1. Vyd. Praha: Orion Pharma 2002: 10–40.
14. Lefflerová K. Antikoagulační a antiagregační léčba v praxi. *Postgraduální medicína* 2010; 5: 508–514.
15. Kessler P. Obsah vitamínu K v některých vybraných potravinách. Lékové interakce warfarinu. Orion Pharma. Stručná doporučení pro ošetřující lékaře.
16. Baxter K. *Stockley's Drug Interaction*, Ninth Edition 2010 Pharmaceutical Press, 405–532.
17. Suchopár J, Valentová Š. *Remedia Compendium*, 2009 Panax Co.
18. Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press 2009: 30–360.
19. Tůmová L, Bajzerová J, Dušek J. Panax ginseng – interakce s ostatními léky. *Praktické lékařství* 2007; 3(6): 294–295.
20. Tůmová L. Interakce léčivých rostlin a léků. V. Kongres Praktického lékařství. *Prakt. lékař* 2011; 7(Suppl. A): 6–7.
21. Kohout P, Kessler P, Růžicková L. Dieta při antikoagulační léčbě, Forsapi, 1. vydání, 2007: 31–58.
22. Bultas J, Karetová D. Nová antikoagulancia v prevenci a léčbě kardiovaskulárních chorob. *Postgraduální medicína* 2010; 1: 72–75.

Článek přijat redakcí 30. 6. 2011

Článek přijat k publikaci 26. 9. 2011

PharmDr. Hana Prudká

Pfäffikon, Curych, Švýcarsko

hprudka@seznam.cz
