

Postavení warfarinu v dnešní době: budeme jej ještě potřebovat? – editorial

Jan Kvasnička

Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

Komentář k | Editorial on

Michalcová J et al. Postavení warfarinu v současné době. Vnitř Lék 2017; 63(12): 957–966.

Michalcová et al uvádějí v článku velmi sofistikovaný a instruktivní přehled o dosavadní antikoagulační léčbě warfarinem, který u nás patří k nejdéle používaným lékům v klinické medicíně. V současné době jej v České republice stále používá asi 66 % perorálně antikoagulovaných nemocných. Většinou jsou léčeni u praktických všeobecných lékařů. Postupně však narůstá počet pacientů, kteří již užívají nová perorální antikoagulantia (NOAC), jako je dabigatran etexilát (10,4 % pacientů), rivaroxaban (14,1 % pacientů) a apixaban (9,1 % pacientů) [1]. Jedním z důvodů, proč narůstá počet pacientů léčených NOAC, je nutnost pečlivé kontroly antikoagulačního účinku warfarinu, která u NOAC není nutná. Léčbu warfarinem však kontrolovat musíme a jeho dávku v průběhu léčby pak měnit podle dosažených hodnot INR. Z praxe je však známo, že u dlouhodobě léčených pacientů je jen u 33–64 % dosahováno uspokojivých hodnot INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0. Většina z léčených je tímto přípravkem poddávkována (až v 39–75 % s INR < 2,0), o asi 1/2 méně je předávkováno (INR > 3,5) [2]. Tím se pak snižuje efekt léčby, nebo se zvyšší

riziko krvácení. Je to vidět zejména v poslední době, v níž spolu s nárůstem preskripce warfarinu u nemocných s nevalvulární fibrilací síní dochází i k nárůstu krvácení [3].

Dnes již víme, že mimo problémů spjatých s dodržováním laboratorní kontroly, nedostatečné spolupráce pacientů a dalších rizik, zvyšujících tendenci k poddávkování nebo předávkování léčby warfarinem, je farmakokinetický i farmakodynamický účinek warfarinu u léčené osoby podmíněn zejména geneticky. Warfarin je velmi účinným antagonistou vitamínu K₁, který je nezbytný pro syntézu funkčních koagulačních faktorů II, VII, IX a X v játrech. Tento vitamin je totiž potřebný pro aktivaci enzymu γ-karboxylázy v jaterní buňce, která pak umožní tzv. γ-karboxylaci syntetizovaných koagulačních faktorů. Teprve potom jsou koagulačně účinné, tj. mohou se vázat pomocí Ca²⁺ můstků s fosfolipidy membrány destiček, či s tkáňovým faktorem a mezi sebou. Vitamin K₁ se však v lidském organismu nesyntetizuje, získává se z potravy. Lidský organismus si proto aktivní, redukovanou formu vitamínu K (vitamin K hydrochinonon, KH₂) stále obnovuje z jeho

Tab. Vliv CYP2C9 a VKORC1 na průměrnou denní dávku warfarinu dle genotypu – ČR [4]

senzitivita warfarinu	kombinace genotypu		prevalence v ČR (n = 1 448)	klinické doporučení	průměrná denní dávka warfarinu (mg)
	VKORC1	CYP2C9			
velmi vysoká	A/A	*1/*3,*2/*2,*2/*3/*3	1,7 %	snížit dávku + častěji INR	< 2,0–2,1
	G/A	*3/*3			
vysoká	A/A	*1/*2	3,0 %	snížit dávku + častěji INR	2,6–3,5
	G/A	*2/*3			
	G/G	*3/*3			
střední	A/A	*1/*1	25,8 %	snížit dávku + častěji INR	3,5–4,1
	G/A	*1/*2,*1/*3,*2/*2			
	G/G	*2/*3			
mírná	G/G	*1/*2,*1/*3,*2/*2	13,0 %	častěji kontrola INR	5,3
normální	G/A	*1/*1	27,7 %	běžná léčba dle SPC	5,6
méně než normální	G/G	*1/*1	28,8 %	snížit dávku + častěji INR	6,1 > 7,0

oxidované formy (vitamin K 2,3-epoxid, KO) pomocí enzymu vitamin K-epoxidreduktázy, respektive komplexu izoform tohoto enzymu, který se nazývá komplex reduktázy vitaminu K, podjednotka 1 (zkratka VKORC1). VKORC1 je pak warfarinem inhibován a recyklace redukované formy vitaminu K₁ a následná γ-karboxylace koagulačních faktorů je snížena. To pak vede k antikoagulačnímu účinku warfarinu. V genu *VKORC1* však dochází poměrně často k mutaci v jeho promotorové oblasti spojené s konverzí guaninu za adenin v pozici -1 639 (-1 639 G > A, rs 9923231), která vede k snížené translaci mRNA a nižší tvorbě enzymu VKORC1. Výskyt této mutace tedy u svého nositele zvyšuje senzitivitu na warfarin. Další geneticky podmíněný účinek warfarinu spočívá v tom, že jeho biotransformace, aktivita a doba, po kterou působí v organizmu, závisí i na aktivitě různých forem cytochromů systému P450 v jaterních buňkách, především cytochromu P 450 2C9. Ten je odpovědný za konverzi farmakologicky více účinného S enantiomeru warfarinu na jeho neaktivní metabolity. Pacientům s alelami 2C9*2 (mutace genu *CYP2C9* se záměnou cytosinu C v pozici 430 za tymidin T, 430 C > T, rs 1799853) a 2C9*3 (mutace genu *CYP2C9* se záměnou adeninu A za cytosin C v pozici 1 075, 1 075 A > C, rs 1057910) pak k udržování optima INR stačí menší dávky warfarinu než pacientům s nemutovanou alelou 2C9*1. Je to o 17 %, resp. o 37 % méně. V České republice se prevalence osob s geneticky danou vyšší senzitivou na warfarin pohybuje kolem 30 % [4]. U asi 3 % osob s výskytem homozygotních forem obou mutací pak hrozí krvácení již při zahájení léčby warfarinem, kdy je v úvodu podáván spolu s hepariny. Prevalenci výskytu i vlivu na dávkování a kontrolu INR uvádíme v tab.

Přes tyto nedostatky má však warfarin proti NOAC jednu výhodu: při pečlivém monitorování jeho účinku můžeme individualizovaným dávkováním ovlivňovat intenzitu jeho antikoagulačního účinku. To je nutné např. při prevenci kardioembolických příhod u nemocných s náhradou srdečních chlopní, zejména mechanických, u nichž je třeba podle výše rizika tromboembolie

(trombotická příhoda v anamnéze, náhrada trikuspidální nebo mitrální chlopně, fibrilace síní, mitrální stenóza nebo ejekční frakce levé komory < 35 %) nemocné dlouhodobě léčit warfarinem a dodržovat přitom INR až 4,0 [5]. Usilujeme proto (Česká kardiologická společnost a Česká společnost pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně), aby zdravotní pojišťovny hrady pro tyto nemocné možnost sebekontroly INR přenosnými přístroji, jako je např. CoaguChek® aj, s cílem snížit během potřebné dlouholeté léčby výskyt poddávkování, nebo předávkování warfarinem.

Podpořeno institucionální podporou výzkumu RVO VFN 64165.

Literatura

1. IMS Dataview – software společnosti Quintiles IMS. Dostupné z WWW: <<http://www.quintiles.com>>.
2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): 75-475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.141253>>. Erratum in Chest 2012; 141(4): 1129. Dosage error in article text. Chest 2012; 142(6): 1698. Dosage error in article text.
3. Čihák R, Heinc P, Haman L et al. Fibrilace síní. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace. Cor Vasa 2011; 53(Suppl 1): 27-52.
4. Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P et al. Prevalence polymorfismů *CYP2C9* a *VKORC1* v České republice a zamyšlení nad výhledy antikoagulační léčby warfarinem. Cor Vasa 2011; 53(10): 522-526.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017; 38(36): 2739-2791. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>>.

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

✉ jan.kvasnicka@vfn.cz

Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 26. 9. 2017