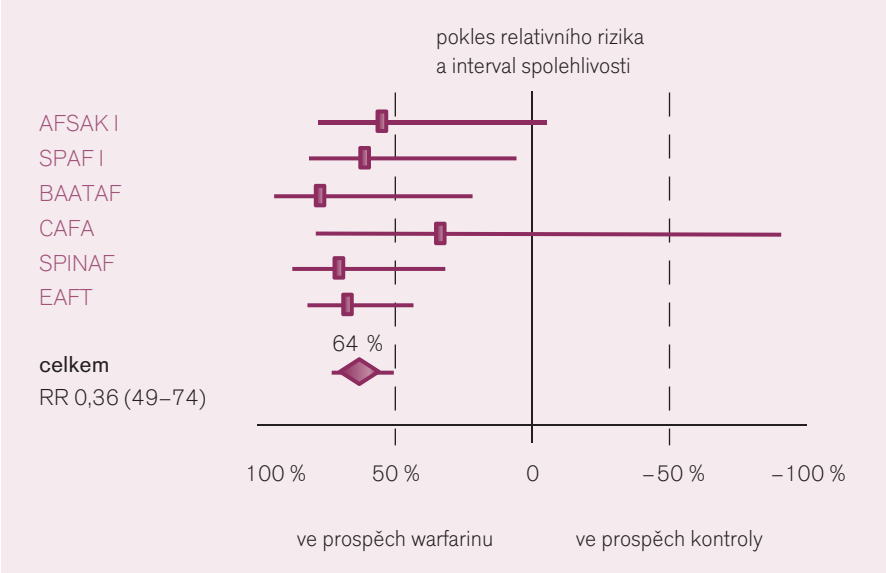
proLékaře.cz | 24.11.2026

tomu v expresi izoenzymu CYP2C9, z pohledu biodegradace warfarinu klíčového enzymu, nebyly zjištěny rozdíly v pohlaví.

Přítomnost závažného průvodního onemocnění je při léčbě warfarinem běžná, výslednou účinnou dávku warfarinu ovlivňuje významně renální selhání a významná hepatopatie. Při mírné renální insuficienci s glomerulární filtrací 0,5–1,0 ml/sec je v průměru nutno redukovat dávku warfarinu o 10 %, při selhání s filtrací pod 0,5 ml/sec již o 20 %. Také přítomnost jaterní léze zvyšuje citlivost k účinku antivitaminů K, bohužel kvantifikace redukce dávky není dostupná.

Příčin **intraindividuální variability** v léčebné odpovědi na warfarin je opět více. Léčíme-li pacienta antivitaminy K, často se setkáváme s významným kolísáním intenzity antikoagulace s „přestřelováním" do vysokých či nízkých hodnot INR. Ve velkých kontrolovaných studiích, ve kterých se klade velký důraz na kooperaci nemocných i na dodržování předepsaných postupů, se doba, po kterou je nemocný mimo terapeutickou hodnotu INR (zpravidla mezi 2 až 3 nebo 2 až 3,5), pohybuje kolem 40 %, dokonce i v zemích s vysokou úrovní zdravotnictví a na špičkových specializovaných pracovištích nebývá dosahováno více než 70 % „doby v terapeutickém rozmezí". Platí přitom vztah mezi touto „dobou" a výskytem tromboembolických příhod či krvácení. Tak například v nedávno zveřejněné studii ROCKET AF byl v centrech s dobou kontrolou intenzity antikoagulační léčby warfarinem roční výskyt příhod 1,8 % proti centrům s nižším procentem doby v terapeutickém rozmezí, kde byl výskyt příhod 2,5 % [1,2]. Za **intraindividuální** kolísání odpovědi na léčbu warfarinem jsou zodpovědné jednak příjem vitaminu K v potravě či v polyvitaminových kapslích, jednak lékové interakce.

Uvědomíme-li si, že warfarin je inhibitorem „regenerace" vitaminu K, pak nepřekvapí, že příjem vitaminu K v potravě významně ovlivní antikoagulační efekt. Řada potravin má vysoký obsah vitaminu K, zejména zelenina, vnitřnosti a maso jsou bohatým zdrojem. Odhad příjmu je však nespolehlivý, např. obsah vitaminu K v mase je závislý na stravě zvířete a sezónně kolísá. Výkyvy v konzumaci potravy bohaté na vitamin K zásadně ovlivní účinek antivitaminů K. Vedle potravy je část přijatého vitaminu K původem ze střevních bakterií, po jejich potlačení antibiotiky může být snížena nabídka vitaminu K a zvýšen účinek warfarinu.



Obr. 3. Srovnání účinku warfarinu s placebem v prevenci iktu u nemocných s fibrilací síní.

Posledním významným faktorem ovlivňujícím variabilitu účinku warfarinu jsou lékové interakce. Ty se zpravidla týkají ovlivnění metabolizmu biologicky aktivnějšího S-warfarinu, vzácněji se však mohou uplatnit i lékové interakce na úrovni R stereoizomeru. Klinicky významné interakce antikoagulačního efektu warfarinu mohou být na různých úrovních – ovlivněním *resorpce* léčiva ve střevě (např. pryskyřicemi), jeho vytěsněním z vazby na albumin a **zvýšením volné, účinné frakce léčiva** (např. acetylsalicylovou kyselinou), **indukcí či inhibicí hepatálních izoenzymů degradujících S-warfarin** (CYP2C9), event. R-warfarin (CYP 1A1, 1A2 či 3A4). Význam mají také interakce ovlivňující nabídku vitaminu K – jak přijímaného per os (multivitaminy), tak produkovaného bakteriemi v tlustém střevě (zejm. antibiotika, střevní dezinficiencia či laxativa).

Klinicky nejvýznamnější jsou interakce na úrovni oxidázy degradující S stereoizomer warfarinu – CYP2C9. Mezi významné **induktory** CYP2C9 – **snižující efekt warfarinu** – patří zejména barbituráty, rifampicin, karbamazepin či třezalka a extrakty z ní. K inhibitorům – **zvyšujícím nabídku warfarinu** a tak i antikoagulační efekt – patří zejména amiodaron, propafenon, azolová antimykotika, klarithromycin, diltiazem, omeprazol, clopidogrel, fluvastatin, nesteroidní antiflogistika, anabolické steroidy, fenofibrát, karbimazol, metronidazol aj. V metabolizmu R-formy warfarinu se může uplatnit pouze výrazná inhibice biodegradace oxidáz CYP zvyšující silně nabídku R-warfarinu. Mezi významné inhibitory CYP1A1 a 1A2 – zvyšující antikoagulační účinek warfarinu – patří ciprofloxacin, amiodaron, fluvoxamin či cimetidin. Z praktického hlediska je významná zejména interakce s amiodaronem či s propafenonem (nikoli však s dronedaronem), neboť tyto léky jsou velmi často podávány u nejčastější indikace antikoagulační léčby – fibrilace síní. Dále má význam nekontrolované užívání antiflogistik (koxibů, piroxikamu, indometacinu aj.), vedle rizika „přestřelení" antikoagulační léčby se zvyšuje i riziko slizničních lézí v trávicím traktu s krvácením. Lékař často o užívání těchto léků není informován, pacient by tak měl být poučen, že relativně bezpečná je kombinace s paracetamolem či s atypickými opioidy typu tramadolu.

Na výsledné variabilitě účinku warfarinu se podílí jak genetické, tak zevní vlivy – zdá se, že podíl obou složek je srovnatelný. Práce určující podíl jednotlivých faktorů se shodují, že na interindividuální variabilitě účinku se podílí známé polymorfizmy asi ze tří čtvrtin: variabilita reduktázy vitaminu K asi 40–50 %, variabilita aktivity CYP2C9 asi 10–20 % a ostatní polymorfizmy dohromady asi 10 %. Věk, hmotnost a pohlaví přispívají zbývající čtvrtinou. Naproti tomu intraindividuální variabilita účinku warfarinu je nejvíce ovlivněna měnlivým příjmem vitaminu K v potravě – odhaduje se, že podíl činí kolem 40 %, lékové interakce pak přispívají 10–20 %, nedostatečná spolupráce nemocných – vynechání léku či naopak du-

proLékaře.cz | 24.11.2026



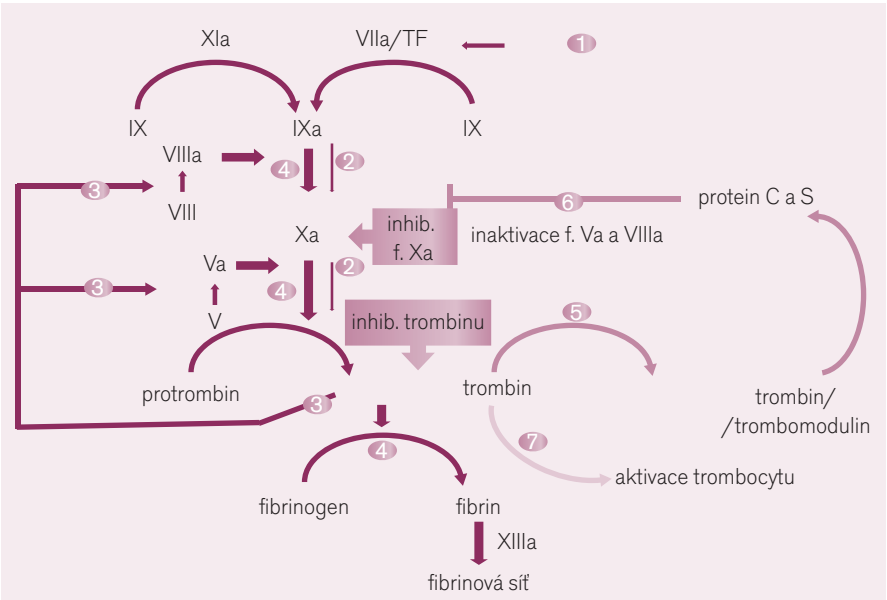
Obr. 4. Srovnání účinku warfarinu s protidestičkovými léky (zejm. s kyselinou acetylsalicylovou) v prevenci iktu u nemocných s fibrilací síní.

plicitní dávky – se pravděpodobně podílejí rovněž 10–20 % a zbytek příčin kolísání antikoagulační aktivity v průběhu léčby zůstává neodhalen.

Jaká máme data pro podávání warfarinu v profylaxi iktu a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní? Ač je léčba warfarinem – z pohledu vedení léčby lékařem i z pohledu nemocného – značně problematická, její klady v dané indikaci významně převyšují negativa. Platí to zejména stran účinnosti v profylaxi iktu. **Metaanalýzy dokládají snížení rizika příhody o dvě třetiny proti placebu a o dvě pětiny proti kyselině acetylsalicylové či jiným protidestičkovým lékům při antikoagulační léčbě warfarinem vedené lege artis** [3]. Konkrétně byl v šesti velkých studiích kontrolovaných placebem doložen konzistentní efekt warfarinu, zaznamenán pokles mozkových příhod o 64 % – RR 0,36; CI 49–74 (obr. 3). Obdobně byl v sedmi studiích kontrolovaných kyselinou acetylsalicylovou či ve třech hodnoceních srovnávajících efekt s duální protidestičkovou léčbou či s jinými antiagregancii pozorován další pokles incidence iktů o 37 % (obr. 4).

Efekt warfarinu je přísně vázán na kvalitu kontroly inhibice antikoagulačního působení, tj. udržením INR v rozmezí 2–3. V subterapeutických dávkách (INR 1,8–2) byl účinek významně menší, naopak při vzestupu INR nad 3 (resp. výrazněji při INR nad 4) se zvýšilo riziko krvácení. Jedním z významných omylů je názor, že u seniorů je optimální strategií dosahování nižší cílové úrovně INR, tedy 1,8–2,5 či dokonce jen 1,5–2,0. Ač nemáme v této otázce k dispozici dostatek dat z kontrolovaných prospektivních studií, kohortní retrospektivní studie dokládají dvojnásobný nárůst iktů při sub-terapeutické dávce warfarinu proti léčbě lege artis s dosaženými hodnotami INR v rozmezí 2–3.

Stanovení procenta dnů strávených v terapeutickém rozmezí (target therapeutic range – TTR) ukázalo na zásadní přínos kvality léčby, resp. kontroly efektu. Bohužel i zde platí, že v klinických studiích bylo dosahováno významně větší hodnoty TTR, než je pravidlem v běžné praxi. Uvědomíme-li si, že dle nepublikované „vnitřní analýzy" kvality léčby warfarinem v ČR provedené plátci zdravotní péče je TTR pod 50 %, řada nemocných vůbec kontrolována není! Je tak otázkou, zda předložená data platí i pro „reálný život". Špatná kontrola intenzity antikoagulační léčby (z podcenění ze strany pacienta či z nezájmu lékaře) je pravděpodobně důvodem ke zvážení pokračování v léčbě. Nejsou-li předpoklady pro účinnou a bezpečnou léčbu, pak je nutno aplikaci warfarinu ukončit a volit jinou strategii. Jednou je léčba novými přímými inhibitory trombinu či faktoru Xa.



Obr. 5. Místo působení přímých inhibitorů trombinu a faktoru Xa. Ve schématu je dobře dokumentován význam obou faktorů při *iniciaci koagulace* (fáze 1 a 2) – kdy působením tkáňového faktoru (TF) je uvolněno po aktivaci faktoru Xa malé množství trombinu, i ve fázi *propagace koagulace* (fáze 3 a 4) – kdy toto malé množství trombinu aktivuje celou kaskádu na více místech, včetně faktoru Xa. Uvolněné větší množství trombinu pak při *inhibici koagulace* (fáze 5 a 6) aktivuje trombomodulin a proteiny C a S degradující komplexy aktivních koagulačních faktorů. Paralelně trombin aktivuje destičkovou hemostázu stimulací trombocytárních receptorů PAR-1 (fáze 7 ve schématu).

proLékaře.cz | 24.11.2026

Přímé inhibitory trombinu (dabigatran)

Mezníkem v profylaxi tromboembolických mozkových příhod bylo zavedení nových perorálně účinných antikoagulancií – gatranů a xabanů. Dabigatran je jediným antikoagulanciem typu přímých inhibitorů trombinu, který je uvolněn v **indikaci profylaxe mozkových cévních příhod a systémové embolizace u nevalvulární fibrilace síní.**

Přímé inhibitory trombinu, jako je dabigatran, se selektivně vážou na katalytické místo trombinu a k jejich působení, na rozdíl od nepřímých inhibitorů (např. heparinů), není potřeba antitrombin. Díky tomu je léčba spolehlivější, působí též u nemocných s deficiencí antitrombinu. Proti nepřímým inhibitorům může dabigatran inaktivovat trombin vázaný ve fibrinové síti, a nevzniká tak riziko rebound-fenoménu s hyperkoagulačním stavem po uvolnění aktivního trombinu po rozpadu trombu. Dabigatran inhibuje nejen konverzi fibrinogenu na fibrin, ale též aktivaci trombocytů a trombomodulinu (obr. 5). Inaktivace trombinu je dobře predikovatelná a léčba nevyžaduje monitorování antikoagulační aktivity. Spolehlivost účinku, bez rizika navození prokoagulačního efektu, je významnou předností dabigatranu. Při potřebě posouzení antikoagulačního účinku, například před chirurgickým zákrokem, máme ke zjištění aktivity dabigatranu, resp. inaktivace trombinu dostupné aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) či přímé určení hladiny dabigatranu pomocí testu Hemoclot.

Dabigatran má velmi rychlý nástup účinku (≈ 30 min), plazmatický poločas (12–14 hod) je dostatečně dlouhý, aby spolehlivě pokryl dávkové období při podávání 1krát denně a současně udržel hladinu při jednorázovém vynechání dávky (tab. 3). Vylučován je převážně ledvinami, proto vždy před započetím léčby stanovujeme renální funkce. Pro riziko kumulace při renálním selhání (s clearancí kreatininu pod 0,5 ml/sec) je lék kontraindikován, při renální nedostatečnosti (s clearancí kreatininu mezi 1,0 až 0,5 ml/sec) dávku redukujeme. Společnou nevýhodou přímých inhibitorů trombinu i inhibitorů faktoru Xa je nedostupnost specifického antidota. Při krvácení je však možno zkusit aplikaci rekombinantního faktoru VII (NovoSeven®) nebo komplexního koncentrátu protrombinu a faktorů IX a X (FEIBA®). In vitro studie sledující efekt u zdravých dobrovolníků ukázala dobrou obnovu hemostázy při užití obou přípravků v testech in vitro [4]. Klinický účinek při krvácení a nutnost ukončení účinku dabigatranu však bude nutno ověřit.

Riziko **lékových interakcí** je při léčbě dabigatranem nízké. S lékovými interakcemi se setkáváme na úrovni farmakodynamické (potencuje se zpravidla efekt synergisticky působících léků) či na úrovni farmakokinetické (zejména vzájemným ovlivněním dostupnosti, metabolizmu a eliminace). Riziko krvácení zvyšují nesteroidní antirevmatika (ibuprofen, indometacin, diklofenak), naopak bezpečné jsou paracetamol, tramadol a krátkodobě léčba koxiby. Lékové interakce farmakokinetické jsou omezeny na ovlivnění dostupnosti na úrovni enterální resorpce a hepatální eliminace refluxní pumpou glykoproteinu P. Dabigatran-etexilát ani jeho účinný metabolit dabigatran totiž nejsou transformovány izoenzymy

Tab. 3. Srovnání farmakologických vlastností perorálně účinných antikoagulancií.

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
mechanizmus účinku	antivitamin K – inhibkoag. f. (IIa, VIIa, IXa, Xa, APC a APS)	přímý reverz. inhibitor trombinu	přímý reverz. inhibitor f. Xa	přímý reverz. inhibitor f. Xa
proléčivo	ne	ano	ne	ne
nástup účinku/max. účinek	3–4 dny	< 1 hod/1–3 hod	< 1 hod/ 2–3 hod	< 1 hod/ 1–2 hod
biol. dostupnost	100 %	6 %	80 %	50–85 %
bioeliminace	hepatální	renální (85–90 %)	renální i hepat.	hepat. i renální
interakce farmakokinetické	s inhib. a indukt. CYP2C9, s potravinami (vit. K) aj.	s inhib. a induktory P-gp	s inhib. a indukt. CYP3A4 a P-gp	s inhib. a indukt. CYP3A4 a P-gp
interakce farmakodynamické	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky
eliminační poločas	2–3 dny	12–14 hod	7–11 hod	11–14 hod
eliminace při renální insuficienci	neovlivněná	význ. snížená, dialysovatelný	mírně snížená	prakticky neovlivněná
eliminace při jaterním selhání	snížená	neovlivněná	mírně snížená	mírně snížená
vazba na bílkoviny	> 99 %	25–30 %	95 %	87–95 %
kontraindikace v graviditě	kontraindikace dávky > 5 mg/den, nižší dávky kontraindik. v 1. trimestru	ano	ano	ano
antidotum	vitamin K	není známo, částečně rekomb. f. VII	není známo, částečně rekomb. f. VII	není známo, částečně rekomb. f. VII
způsob podání	perorálně	perorálně	perorálně	perorálně
sledování efektu	INR	Hemoclot – stanovení hladiny, aPTT – stanovení aktivity	aktivita anti-Xa (např. Rotachrom assay) – stanovení aktivity	aktivita anti-Xa (např. Rotachrom assay) – stanovení aktivity

Vysvětlivky: aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, INR – international normalised ratio, P-gp – glykoprotein P, APC – aktivovaný protein C, APS – aktivovaný protein S.