

Lékové interakce warfarinu s běžně používanými léčivy a potravinovými doplňky

MUDr. David Suchý

Warfarin patří do skupiny antagonistů vitamínu K. Podstatou jeho mechanismu účinku je ovlivnění vitamínu K epoxid reduktázy a vitamínu K reduktázy, dvou klíčových enzymů v metabolismu vitamínu K.

Warfarin je racemickou směsí dvou enantiomerů (R-, S-) s rozdílnými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Vzhledem ke svému metabolismu podléhá warfarin řadě interakcí na podkladě různých mechanismů. Nejvýznamnější jsou interakce na podkladě inhibice jeho jaterního metabolismu.

Informovanost o těchto interakcích pomáhá eliminovat riziko vyplývající z „přestřelené“ a neadekvátní antikoagulační léčby.

Klíčová slova: warfarin, farmakodynamika, farmakokinetika, lékové interakce.

Klinická farmakologie warfarinu

Látky s antikoagulačním účinkem jsou široce užívanou lékovou skupinou u řady pacientů s kardiovaskulárními onemocněními a při léčbě a prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Perorální antikoagulant patří mezi léky s poměrně úzkou terapeutickou šíří s rizikem krvácení při předávkování. Z toho vyplývá nutnost častého monitorování účinku metodou měření protrombinového času. Perorální antikoagulant jsou navíc skupinou vykazující široké spektrum lékových interakcí vznikajících různými mechanismy.

Warfarin je racemickou směsí dvou aktivních enantiomerů, přičemž S- forma je asi 3–7x účinnější než R-warfarin a je i rychleji eliminována (5, 9). Biologická dostupnost warfarinu je asi 95%. Charakteristická je vysoká vazba na plasmatické proteiny, hepatální a renální metabolismus, exkrece močí a stolicí. R-warfarin je přeměňován za účasti cytochromu P450, forem CYP3A4 a CYP1A2- (je hydroxylován) a zčásti dochází k redukci jeho karbonylové skupiny na fenolickou. S-warfarin je metabolizován cestou CYP2C9 na dva hydroxyderiváty 7- a 6-hydroxywarfarin. Biologický poločas warfarinu je 35 hodin, což umožňuje výhodu dávkování 1x denně a vede k stabilnější plasmatické hladině v porovnání s dříve často užívaným etylbiskumacetátem (Pelentan). Dosažení ustálených hladin lze očekávat zhruba za 1 týden (5, 9). Warfarin inhibuje syntézu vitamínu K-dependentních koagulačních faktorů II, VII, IX a X a antikoagulačně

účinných proteinů C, S a proteinu Z. Jako vitamin K se označuje celá skupina v tukách rozpustných vitamínů, jeho zásoby v organismu jsou poměrně malé, část je syntetizována i střevní flórou jako vitamin K2. Vitamin K působí jako kofaktor při karboxylaci glutamátových zbytků v protrombinu a koagulačních faktorech VII, IX a X, proteinu C a S (5, 9). Perorální antikoagulant kumarinového typu ireverzibilně inhibují enzym vitamínu K epoxid reduktázu a vitamín K reduktázu, a tím zabraňují obnově hydrochinonové formy vitamínu K s následnou syntézou neúčinných nebo pouze parciálně účinných koagulačních faktorů. Výsledný antikoagulační efekt warfarinu je závislý jednak na dávce podaného léčiva, ale i na rychlosti degradace jednotlivých koagulačních faktorů (5, 9).

Warfarin je téměř kompletně absorbován po p. o. podání s vrcholovou plasmatickou koncentrací v prvních 4 hodinách po podání. Distribuční fáze trvá 6 až 12 hodin, distribuční objem se pohybuje okolo 0,14 l/kg. Asi 99% warfarinu se váže na plasmatické proteiny.

Warfarin prostupuje placentou a svojí interakcí s fetálními bílkovinami v kostech a krvi plodu může vyvolat řadu vrozených defektů charakterizovaných abnormální tvorbou kosti (9).

Mechanismy vzniku lékových interakcí warfarinu

Perorální antikoagulant jsou lékovou skupinou s častými interakcemi s jinými léky

(event. i chorobnými stavy), které mohou probíhat několika mechanismy.

Uplatňuje se ovlivnění:

1. Absorpce antikoagulantia.
2. Vytěsnění antikoagulantia z vazby na albumin.
3. Potenciace inhibičního účinku antikoagulantia na metabolismus vitamínu K.
4. Změna hepatálního metabolismu warfarinu mechanismem enzymatické indukce či inhibice mikrozomálních enzymů (9).

Metabolismus warfarinu je realizován prostřednictvím tří forem cytochromu P450: CYP1A2 a CYP3A4 (metabolismus R-warfarinu), CYP2C9 (S-warfarin). Léky, které inhibují tyto enzymy, mohou vést k snížené metabolické přeměně warfarinu s výslednou kumulací aktivní látky v plazmě a následně i zvýšeným antikoagulačním efektem. Z tohoto pohledu považujeme za nejnebezpečnější právě inhibitory enzymu CYP2C9 jako sulfonamidy, mikonazol, metronidazol, trimetoprim. Jelikož hladiny klinicky méně účinného R-warfarinu jsou v plazmě vyšší, než S-warfarinu, jsou často klinicky významné i lékové interakce zprostředkované cestou CYP3A4. V této souvislosti se jedná o interakce následující po medikaci látkami, které jsou silnými inhibitory tohoto enzymu (ketokonazol, itraconazol, cimetidin, erytromycin, amiodaron, nefazodon, fluvoxamin, sertralin) (5, 6, 9, 10). Naopak řada látek indukuje tvorbu cytochromů P450, podílejících se na metabolismu warfarinu s následným snížením hladin metabolizovaného izomeru. Patří mezi ně rifampicin (CYP1A2, CYP2C9), barbituráty, karbamazepin, griseofulvin a další (6, 9, 10).

Analgetika

Nepříliš významná léková interakce nastává mezi tramadolem a warfarinem. Podkladem je pravděpodobně interakce na úrovni cytochromového systému. Ani běžně užívaný paracetamol není zcela bezpečný. Dávky nad 2,3 gramu týdně již přispívají ke zvýšení hypoprotrombinemického účinku warfarinu, který se většinou manifestuje jako hematurie nebo krvácení z dásní. Metamizol patří z hlediska potenciální interakce mezi léčiva s minimálním rizikem (5, 10).

Problémem současného podání nesteroidních antirevmatik a warfarinu je potenciace jejich ulcerogenního efektu při antikoagulační léčbě. Zásadně je třeba se vyhnout léčivům s vysokým ulcerogenním potenciálem (ketoprofen, piroxicam, indometacin). Totéž platí

pro vyšší dávky kyseliny acetylosalicylové, například v kombinovaných analgetických přípravcích (Alnagon).

Současně s warfarinem lze tedy podat metamizol (Novalgin), paracetamol v nižších dávkách, kodein, tramadol, opiátová analgetika (5). Akceptovatelné je i použití diklofenaku, nimesulidu, meloxicamu nebo celecoxibu (10).

Antibiotika

Penicilinová antibiotika většinou nevstupují do interakcí s warfarinem. Ojedinelé byly popsány případy zvýšeného antikoagulačního účinku u pacientů užívajících benzylpenicilin i amoxicilin. Jedná se však o raritní záležitosti. Cefalosporiny (cefamandol, cefoperazon, cefazolin) vyvolávají v kombinaci s warfarinem hypoprotrombinemii a prodloužení času krvácení. Hladina protrombinu je zřejmě nejvíce ovlivněna cefamandolem. Obdobné problémy přináší i komedikace vankomycinem i tetracykliny (5, 10). Problematické je současné užití makrolidových antibiotik (claritromycin), tetracyklinu, sulfonamidů (Biseptol) a metronidazolu. Jako jejich alternativu lze podat azithromycin nebo chinolonová chemoterapeutika (ciprofloxacin, norfloxacin), ačkoliv i zde je nutná zvýšená opatrnost. Místo metronidazolu lze použít ornidazol (5, 10). Současné podání antitrombotik flukonazolu a ketokonazolu s warfarinem vede asi k dvojnásobnému vzestupu INR (11).

Allopurinol

U pacientů léčených allopurinolem jsou vhodné častější kontroly INR, vzhledem k jeho inhibičnímu vlivu na metabolismus warfarinu. Ostatní antiurika, resp. urikosurika vykazovala interakci s warfarinem, t.č. však nejsou na našem trhu k dispozici (5).

Antiarytmika

Jako nejvýznamnější se jeví interakce s amiodaronem. Amiodaron inhibuje metabolismus obou forem warfarinu. Tento efekt je možno pozorovat 4–6 dní po začátku terapie amiodaronem a interakce může perzistovat až týdny či měsíce po ukončení léčby (6–16 týdnů). Doporučovaná redukce dávky warfarinu odpovídá cca 35% snížení dávky antikoagulační při denní dávce 200 mg amiodaronu a 50% snížení dávky při podávání 400 mg amiodaronu denně. Protrombinový čas má být monitorován při zahajování terapie amiodaronem až 3x týdně. I propafenon zvyšuje účinnost antikoagulační léčby v závislosti na dávce. Podání beta blo-

kátorů v této indikaci je spojeno s minimálním rizikem interakcí (1, 10, 11).

Antidiabetika

Současná medikace glipizidem a warfarinem vede k prohloubení hypoglykemizujícího účinku glipizidu, efekt warfarinu není zvýšen (10).

Antiepileptika

Karbamazepin výrazně snižuje účinek antikoagulační indukci jejich metabolismu. Proto je zpravidla po zavedení medikace karbamazepinem nutno zvýšit dávku antikoagulační, po vynechání naopak opět snížit. Stabilizace INR v těchto případech vždy vyžaduje alespoň 4 týdny (5).

Hypolipidemika

Zvýšená opatrnost při léčbě a častější monitoraci INR je třeba zajistit i u pacientů léčených inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktázy (statiny), ale i hypolipidemiky ze skupiny fibrátů. Simvastatin, lovastatin, a atorvastatin jsou metabolizovány v játrech především za účasti CYP3A4 a jejich současné podání s warfarinem vede v různé míře k zpomalení metabolismu jeho R-enantiomeru. Lipofilní pravastatin je majoritně metabolizován renálně a nebezpečí interakcí na této úrovni není dokumentováno.

Fluvastatin je převážně metabolizován CYP 2C9 a má tedy také potenciál ke vzniku lékové interakce s warfarinem (3, 8).

Případy interakcí mezi fenofibrátem a warfarinem byly opakovaně zjištěny během postmarketingových studií v Evropě i USA. Jsou uvažovány dva mechanismy vedoucí k této interakci: uplatňuje se snížení syntézy vitamin K-dependentních koagulačních faktorů fibráty. Navíc, vzhledem k výrazné vazbě na plazmatické proteiny, která je pro fibráty charakteristická, je pravděpodobný

i podíl kompetice o vazbu na plazmatické proteiny. Z výše uvedeného vyplývá nutnost častějšího monitorování hodnot INR u těchto pacientů, zejména v iniciační fázi léčby (2).

Kalcioví antagonisté

Blokátory kalciových kanálů patří mezi typické substráty CYP3A4 s celou paletou možných interakcí. Vzhledem k jejich prodiestrickovému efektu je navíc užívání některých blokátorů kalciového kanálu (verapamil) spojeno se zvýšeným rizikem krvácení. Diltiazem inhibuje částečně metabolismus warfarinu závislý na CYP 3A4 s možným zvýšením INR (5, 6).

Účinek antikoagulační léčby snižuje dietní příjem vitaminu K. Problematika optimálního příjmu vitaminu K během warfarinizace není stále jednoznačně dořešená. Obsah vitaminu K se může výrazně lišit v různých vzorcích téže potraviny, navíc kolísá i v různých částech rostlin. Jako vhodné řešení se jeví stabilní a mírně snížený příjem vitaminu K v potravinách, vhodné je vyloučení potravin s vysokým obsahem vitaminu K, např. listové zeleniny, olivového oleje, brokolice atd. K orientaci slouží běžně dostupné tabulky koncentrací vitaminu K v potravinách, které jsou samostatné nebo jako součást informačních brožur, dodávaných výrobcí antikoagulačních. Naopak ke zvýšení antikoagulačního účinku na podkladě různých mechanismů dochází při zvýšeném příjmu etanolu, česneku, zázvoru, ginkgo biloba, ginsengu, heřmánku, koření červené papriky a dalších (4, 5, 7). Riziko krvácení roste u uživatelů vitaminu E (dávka nad 300 mg denně) a vitaminu A (asi 25 000 j. denně) (5).

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: suchyd@fnplzen.cz

Literatura

1. Almog S, Shafran N, Halkin H, Weiss P, Farfel Z, Martinowitz U, Bank H. Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose- and concentration-dependent inhibition of warfarin elimination. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 257–261.
2. Ascah KJ et al. Interaction between fenofibrate and warfarin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 765–768.
3. Gaw A, Wosornu D. Simvastatin during warfarin therapy in hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1992; 340: 979–980.
4. Heck AM, De Witt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 1221–1227.
5. Chlumský J et al. Antikoagulační léčba. Praha, Grada Publishing 1995.
6. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – část I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klin Farmakol Farm.* 2003; 17: 151–157.
7. Matýšková M, Penka M. Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. *Int Med pro praxi.* 2000; 5: 20–23.
8. Neuvonen PJ. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP 3A4 inhibited with itraconazole. *Clin Pharm Therap* 1998; 63: 332–341.
9. Penka M. Perorální antikoagulační léčba. *Int Med pro praxi.* 2003; 4: 3–6.
10. Stockley JH. Drug interactions, 4th edition. London: The Pharmaceutical Press. 1996.
11. Widimský J. Nežádoucí účinky amiodaronu. *Cor Vasa* 2000; 42 (5): 235–242.

