

Krvácení do trávicího traktu v důsledku lékové interakce warfarinu s ciprofloxacinem

Jiří Holý, Pavel Havránek

Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

Autoři dokumentují případ 81letého nemocného s chronickou bronchitidou, diabetes mellitus 2. typu a s chronickou ischemickou chorobou srdeční, který kvůli chronické fibrilaci síní užíval warfarin. Během hospitalizace nemocný dostával celkem 3 antibiotika, posledním antibiotikem byl ciprofloxacin. 4. den užívání ciprofloxacinu došlo u nemocného k extrémnímu zvýšení INR s krvácením do trávicího traktu. Krvácení bylo zvládnuto konzervativně, perorální antikoagulační léčba byla ukončena. Po vyloučení jiných možných příčin autoři vysvětlují vzniklý stav lékovou interakcí warfarinu s ciprofloxacinem. Během hospitalizace nemocný užíval řadu léků s rizikem lékové interakce s warfarinem. Autoři se domnívají, že u polymorbidního seniora s kolísajícím klinickým stavem vyžadujícím častou změnu medikace, kdy se nelze vyhnout lékům s rizikem lékové interakce s warfarinem, je prevence tromboembolických komplikací nízkomolekulárním heparinem bezpečnější než warfarinem.

Klíčová slova: warfarin, ciprofloxacin, léková interakce, inhibice, INR.

Gastrointestinal bleeding due to warfarin drug interactions with ciprofloxacin

The authors document case history of an 81 years old male patient suffering from chronic bronchitis, diabetes mellitus of 2nd type and chronic coronary artery disease who was taking warfarin because of chronic atrial fibrillation. The patient was using 3 different types of antibiotics during the hospitalization, the last one was ciprofloxacin. On the 4th day of using of ciprofloxacin the patient started to suffer from the extreme elevation of INR with bleeding to gastrointestinal tract. The bleeding was cured non-invasively; the treatment of oral anticoagulation was stopped. After an exclusion of other possible causes the authors explain the developed status by a drug interaction between warfarin and ciprofloxacin. During the hospitalization the patient took a lot of drugs with risk of drug interaction with warfarin. The authors suppose that the prevention of thromboembolic complications by low molecular weight heparin is safer than the prevention with warfarin in case of a polymorbid senior with fluctuant clinical status requiring a frequent change of the medication when the avoidance of drugs with drug interaction with warfarin is impossible.

Key words: warfarin, ciprofloxacin, drug interaction, inhibition, INR.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 92–94

Úvod

Léčivé přípravky podávané současně vyvolávají účinek na sobě nezávisle, popřípadě se navzájem ovlivňují. Takový měřitelný vliv jednoho léčivého přípravku či jedné látky na jiný léčivý přípravek nazýváme lékovou interakcí. Nejedná-li se o vliv prospěšný, žádoucí, tedy o synergismus, pak takové nežádoucí lékové interakce řadíme k nežádoucím účinkům. Lékové interakce lze též dělit na farmakodynamické, vznikající na úrovni farmakologického působení léčiv, a farmakokinetické, ke kterým dochází v různých fázích osudu léčiva v organismu (1). Lékové interakce mohou být klinicky nevýznamné, v některých případech však závažné i fatální. Warfarin patří k léčivům, které vyvolávají farmakodynamické i farmakokinetické lékové interakce často, nejzávažnější jsou ty interakce, které zvyšují jeho antikoagulační účinek a tím riziko krvácení (2, 3). Celková frekvence výskytu krvácení je při léčbě warfarinem přibližně 8 % ročně (3). Pravděpodobnost výskytu lékové interakce zvyšuje mnoho faktorů, ke kterým patří mezi jinými též úzká terapeutická šíře léčiva, polypragmatie a věk. V následující kazuistice pre-

zentujeme život ohrožující stav, ke kterému došlo velmi pravděpodobně vlivem lékové interakce, při které se uplatnily faktory uvedené výše.

Popis případu

81letý nemocný (výška 172 cm, váha 88 kg, BMI 29) byl přijat k hospitalizaci na interní oddělení pro febrilie až 39,5 °C, opakované pády s tahem vzad a bolesti zad. Nemocný anamnesticky trpěl opakovanými bronchopneumoniemi, byl diabetik na perorálním antidiabetiku – derivátu sulfonylurey. 6 let před přijetím prodělal infarkt myokardu, 2 roky před přijetím měl implantovaný kardiostimulátor, trpěl syndromem anginy pectoris a chronickou fibrilací síní, pro kterou užíval warfarin. Před 5 lety prodělal operaci prostaty, před mnoha lety operaci výhřezu meziobratlové ploténky L4/L5. Při přijetí byl nemocný depresivně laděný (kdyby měla být uzákoněna eutanázie, hlasoval by pro). Hodnota protrombinového času byla 2. den hospitalizace v terapeutických mezích, dávku warfarinu jsme tedy ponechali zprvu beze změn, dále jsme ji pak měnili dle aktuálních hodnot INR (graf 1).

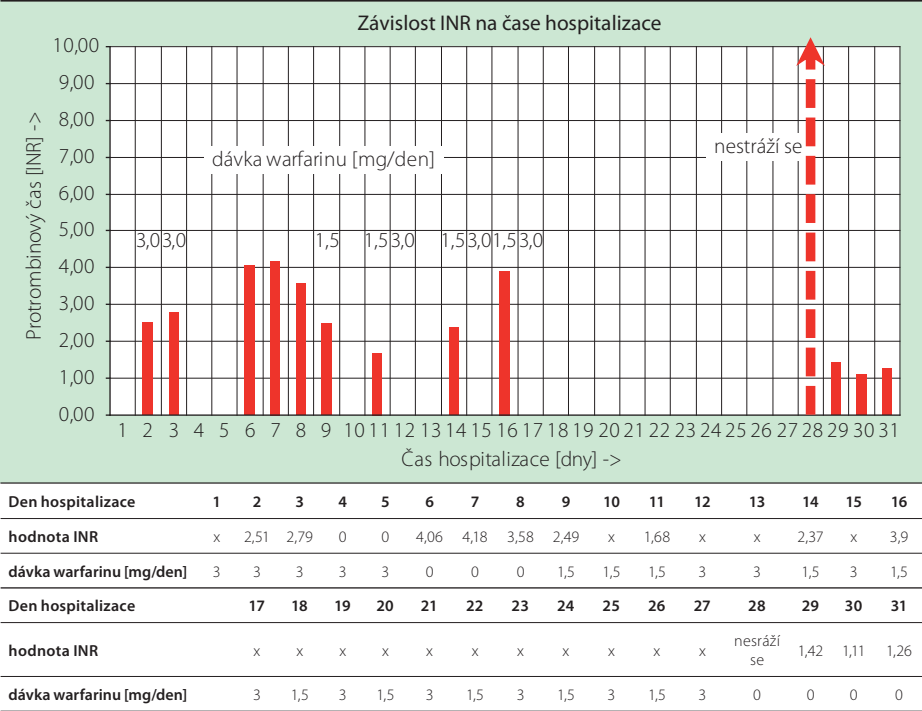
5. den hospitalizace nemocný utrpěl při pádu tržnou ránu hlavy v parietooccipitální krajině, která byla řešena suturou. Nemocný byl po přijetí vzhledem k febriliím léčen antibiotikem, nejprve amoxicilinem potencovaným klavulanátem, dále pak cefuroximem. 25. den hospitalizace byl nemocnému nasazen pro akutní bronchitidu perorální ciprofloxacin v dávce 500 mg 2x denně, tento byl 26. den změněn na intravenózní formu v dávce 200 mg 2x denně, v této formě byl ciprofloxacin podáván i 27. a 28. den, avšak v dávce 400 mg 2x denně. 28. den došlo u nemocného k akutnímu krvácení do trávicího traktu s melénou, protrombinový čas byl neměřitelný. Nemocný byl urgentně parenterálně zaléčen intravenózně omeprazolem (Helicid), vitaminem K (Kanavit), mraženými plazmami a hemostyptiky (acidum aminomethylbenzoicum – Pamba, etamsylát – Dicynone), perorálně sukralfátem (Venter). K urgentní endoskopii horní části trávicího traktu přistoupeno nebylo, dle klinického průběhu konzervativní léčba k zástavě krvácení vedla, šokový stav se u nemocného nerozvinul. Warfarin byl nemocnému zcela vysazen, v léčbě

intravenózním ciprofloxacinem jsme v dávce 400 mg 2x denně pokračovali dále. Podezření na diseminovanou intravaskulární koagulaci se opakovaným laboratorním vyšetřením nepotvrdilo. Hodnota INR byla následující den 1,42, další dny 1,11, resp. 1,26 (graf 1). K letálnímu exitu nemocného došlo 34. den hospitalizace, klinická sekce prokázala oboustrannou pneumonii, chronický subfrenický paralienální absces, nekrózu pankreatu, známky spondylodiscitidy, dilataci srdečních oddílů a koronární aterosklerózu IV. stupně. Stigmata krvácení sekčně již prokázána nebyla, krvácení tedy přímou příčinou úmrtí nebylo.

Diskuze

Febrilie patří ke stavům zvyšujícím účinek warfarinu, nemocný však byl několik dnů před akutní krvácivou komplikací nejvýše subfebrilní. Další stavy zvyšující účinek warfarinu včetně hypertyreózy, srdečního či jaterního selhání (3) se u nemocného před krvácivou komplikací neobjevily, mírná chronická renální insuficience se též nezhoršila. Soudíme proto, že k extrémní hodnotě protrombinového času s akutním krvácením do trávicího traktu došlo v důsledku lékové interakce warfarinu s ciprofloxacinem. Tuto interakci popisuje řada kazuistik (4, 5, 6, 7, 8, 9), kontrolované studie však klinicky významnou farmakokinetickou interakci warfarinu s ciprofloxacinem dosud neprokázaly (10, 11, 12). Nedávné populační studie konstatovaly, že léčba ciprofloxacinem u nemocných užívajících warfarin představuje zvýšené riziko krvácení do trávicího traktu (13, 14). Zvýšení antikoagulačního účinku warfarinu nastává při léčbě fluorochinolony typicky během prvního týdne této konkomitantní terapie, dosavadní publikovaná data ohledně změny antikoagulačního účinku však nejsou konzistentní (15). I v případě výše zmíněného nemocného došlo ke zvýšení antikoagulačního účinku během prvního týdne, konkrétně 4. den této konkomitantní terapie. Souhrn údajů o přípravku injekční formy ciprofloxacinu tuto možnou interakci uvádí s tím, že se předpokládá inhibice enzymu 1A2 ciprofloxacinem (16). Tento enzym metabolizuje jeden z enantiomerů warfarinu – R – warfarin. Společnost Infopharm, a.s. hodnotí tuto interakci jako klinicky závažnou a dobře dokumentovanou, celkově stupněm 4 (ze škály 1–5) (17). Jiné nové léky s rizikem lékové interakce s warfarinem nemocný od kontroly INR 16. den hospitalizace do krvácivé příhody 28. den hospitalizace pravidelně neužíval. U nemocného tedy sice nebyla provedena kontrola

Graf 1. Monitorace INR + úprava dávkování warfarinu



INR 11 dní, nemocný však po tuto dobu známky krvácivého stavu nejevil a poslední hodnota INR (16. den hospitalizace) terapeutické mezí nepřekročila (graf 1). Na zvážení by bylo preventivní nasazení inhibitoru protonové pumpy, který by byl jistě indikován v případě antikoagulovaného nemocného s vředovou chorobou gastroduodena v anamnéze či při pravidelném užívání nesteroidních antiflogistik, což však náš případ nebyl. Dále se nabízí otázka, proč u nemocného s příznaky akutního krvácení do trávicího traktu nebyla provedena urgentní endoskopie. Dle Doporučení 8. ACCP (American College of Chest Physicians) je u nemocných se závažným krvácením a zvýšeným INR doporučováno vysadit warfarin a dále podat v intravenózní infuzi vitamin K doplněný mraženou plazmou, koncentrátem protrombinového komplexu či rekombinantním faktorem Vlla, možnost endoskopického řešení zde zmiňována není (18). Doporučení ohledně „managementu“ nevarikózního krvácení z horní části trávicího traktu o indikaci urgentní endoskopie v případě poruchy koagulace též nehovoří (19). Vzhledem k sekčně ověřené absenci vředové léze gastroduodena se s nejvyšší pravděpodobností jednalo o krvácení ze slizničních erozí endoskopicky neřešitelné.

Za dobu hospitalizace byla nemocnému vzhledem ke kolísajícímu klinickému stavu měněna medikace často, nemocný užíval řadu léků s rizikem lékové interakce s warfarinem (tabulka 1). Perorální antikoagulační léčba war-

farinem představuje u nemocných s chronickou fibrilací síní prokazatelně ověřenou a významnou prevenci tromboembolických komplikací, zejména embolizačních mozkových příhod. Přesto se autoři domnívají, že v případě polymorbidního seniora s kolísajícím klinickým stavem vyžadujícím častou změnu medikace, kdy se nelze vyhnout lékům s rizikem lékové interakce s warfarinem, je prevence nízkomolekulárním heparinem bezpečnější.

Literatura

1. Perlík F. Klinická farmakologie v praxi. 1. vydání. Praha: Triton, 1999: 71–76.

2. Katzung GB. Základní a klinická farmakologie. 8. vydání, 2. české. Jinočany: H & H Vyděhradská, s.r.o., 2006: 544–545.

3. Souhrn údajů o přípravku Warfarin Orion 3 mg <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC3801.pdf>.

4. Kamada AK. Possible interaction between ciprofloxacin and warfarin. DICP 1990; 24(1): 27–28.

5. Linville D 2nd, Emory C, Graves L 3rd. Ciprofloxacin and warfarin interaction. Am J Med 1991; 90(6): 765.

6. Jolson HM, Tanner A, Green L, Grasela TH. Adverse reaction reporting of interaction between warfarin and fluoroquinolones. Arch Intern Med 1991; 151: 1003–1004.

7. Dugoni – Kramer BM. Ciprofloxacin-warfarin interaction [letter]. Ann Pharmacother 1991; 25: 1397.

8. Renzi R, Finbeiner S. Ciprofloxacin interaction with sodium warfarin: a potentially dangerous side effect. Am J Emerg Med., 1991; 9(6): 551–552.

9. Ellis RJ, Mayo MS, Bodensteiner DM. Ciprofloxacin-warfarin coagulopathy: a case series. Am J Hematol 2000; 63(1): 28–31.

10. Izrael DS, Stotka J, Rock W, et al. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Clin Infect Dis 1996; 22: 251–256.

11. Bianco TM, Bussey HI, Farnett LE, et al. Potential warfarin-ciprofloxacin interaction in patients receiving long – term anticoagulation. Pharmacotherapy 1992; 12(6): 435–439.

Tabulka 1. Konkomitantní terapie s warfarinem – chronologicky řazena

Léčivý přípravek	Dávkování
Procain 1 % (10 ml)	1 amp denně ve fyziologickém roztoku intravenózně 11 dnů
Augmentin 1 g	1 tbl po 12 h 7 dnů
Sorbimon 20 mg	1 – 1 – 0 tbl
Amiclaran 5 mg	1 – 0 – 0 tbl
Amaryl 2 mg	1 – 0 – 0 tbl
Concor 2,5 mg	1 – 0 – 1 tbl
Milurit 100 mg	1 – 0 – 0 tbl
Hylak Forte	1 – 1 – 1 ml roztoku per os
Miacalcic Nasal 200	1 vstřík intranazálně 1 × denně
Vigantol	4 kapky per os 1 × denně
Hypnogen	1 tbl na noc intermitentně
Diprophos	1 amp intramuskulárně jednorázově
Zinnat 250 mg	1 tbl po 12 h 15 dnů
DHC Continus 90 mg	1 – 0 – 1 tbl
Euphyllin CRN 200 mg	1 – 0 – 1 cps
Apo – Diclo 50 mg	1 tbl intermitentně
Ambrobene	4 × 4 ml per os
Myolastan	1 tbl na noc
Remood 20 mg	0 – 1 – 0 tbl
Zocor Forte 40 mg	0 – 0 – 1 tbl
Lactulosa	20 ml 1 × denně per os
Superanabolon	1 amp intramuskulárně jednorázově
Tramal 100 mg, Tramal R 200 mg	1 amp podkožně intermitentně, dále 1 – 0 – 1 tbl
Ciprinol 500 mg, Ciphin 200 mg	1 tbl a 500 mg 25. den, dále intravenózně 200 mg po 12 h 26. den, 400 mg po 12 h 27.–33. den
Léky (firemní názvy) se známým rizikem interakce s warfarinem jsou zvýrazněny	

12. Washington C, Hou SY, Hughes NC, et al. Ciprofloxacin prolonged – release tablets do not affect warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Clin Pharmacol. 2007; 47(10): 1320–1326.

13. Fischer HD, Juurling DN, Mamdani HM, et al. Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti – infective agents: a population – based study. Arch Intern Med. 2010; 170: 617–621.

14. Schelleman H, Bilker WB, Bresinger CM, et al. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. CLin Pharmacol Ther. 2008; 84: 581–588.

15. Carolli DN, Carolli DG. Interactions between warfarin and free commonly prescribed fluorochinolones. Ann Pharmacother. 2008; 42: 680–685.

16. Souhrn údajů o přípravku Ciphin pro infusíone 200 mg/100 ml <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC103669.doc>.

17. Kompendium lékových interakcí pro PC. Infopharm, a.s., verze 2010.10.

18. Schulman S, Beyth JR, Kearon C, et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest, June 1, 2008; 133(Suppl 6): 257S–298S.

19. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 2003; 139: 843–857.

MUDr. Jiří Holý
Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 54, 370 01 České Budějovice
holy@nemcb.cz