

Porovnání warfarinu a nových antitrombotik z hlediska lékových interakcí

Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

Stabilita antikoagulace je důležitá pro účinnost a bezpečnost léčby warfarinem i novými antitrombotiky. Lékové interakce hrají důležitou roli při vzniku předávkování nebo nedostatečné účinnosti antitrombotické léčby. Cesta od požití warfarinu k jeho léčebnému efektu je velmi složitá a jeho biodegradace je zprostředkována různými mikrosomálními cytochromy P450, u warfarinu se tedy vyskytují četné lékové interakce. Nejdůležitější z nich jsou interakce s inhibitory a induktory cytochromu P450 2C9, ale uplatňuje se i řada dalších farmakologických mechanismů. Nové přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a inhibitory f. Xa (rivaroxaban a apixaban) mají předvídatelnou farmakokinetiku a jednoduchý mechanismus účinku. Farmakokinetika těchto antitrombotik vede k nízkému riziku lékových interakcí. Inhibitory a induktory P-glykoproteinu ovlivňují hladinu dabigatranu, léky inhibující současně P-glykoprotein a CYP3A4 zvyšují expozici rivaroxabanu a apixabanu a induktory P-glykoproteinu a/nebo CYP3A4 snižují hladinu rivaroxabanu a apixabanu.

Klíčová slova: warfarin, nová antitrombolika, lékové interakce.

Comparison of warfarin and new antithrombotic drugs in terms of drug interactions

The stability of anticoagulation is essential for the efficacy and safety of warfarin therapy and treatment with new antithrombotic drugs. Drug interactions play a dominant role in the emergence of overanticoagulation or an insufficient effect of antithrombotic therapy. The pathway from warfarin ingestion to its therapeutic effect is very complicated and its biodegradation is mediated by different cytochrome enzymes, with warfarin thus being prone to numerous drug interactions. The most important of them are interactions with inhibitors and inducers of cytochrome 2C9, but numerous other pharmacologic mechanisms are also involved. The new direct thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) have predictable pharmacokinetics and a simple mechanism of action. The pharmacokinetics of these antithrombotic drugs leads to a low risk of drug interactions; they are limited to P-glycoprotein inhibitors and inducers, which influence the level of dabigatran, drugs inhibiting both P-glycoprotein and CYP 3A4, which increase rivaroxaban and apixaban exposure, and inducers of P-glycoprotein and/or CYP 3A4, which induce a reduction in rivaroxaban and apixaban levels.

Key words: warfarin, a new antithrombotic agents, drug interactions.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(2): 74–78

Úvod

Nejvýznamnější komplikací antitrombotické léčby je krvácení. Zvýšené riziko krvácivých komplikací je neoddelitelně spojeno s mechanismem účinku antitrombotik, která posouvají hemokoagulační rovnováhu, což je podstatou jejich terapeutického účinku. Na vzniku krvácení se podílí narušení integrity cévní stěny (například traumatem, vředem nebo nádorem) a snížení krevní srážlivosti působením antikoagulantů. Čím významnější je narušení procesu krevního srážení, tím menší narušení cévní stěny stačí k rozvoji manifestního krvácení. Pacienti léčení antitrombotiky jsou tedy nejvíce ohroženi krvácením v případě předávkování. Při podávání antitrombotiky naopak hrozí nedostatečná ochrana před vznikem trombózy.

Warfarin je charakteristický nízkým terapeutickým indexem, velkými interindividuálními rozdíly ve vztahu dávka – efekt a kolísáním účinku u daného jedince v závislosti na změnách metabolické situace a na interakcích s léky a potravou.

Nová antitrombotika, uváděná v poslední době na náš trh, mají podstatně předvídatelnější farmakokinetiku, jejich účinek je na rozdíl od war-

farinu přímý a tedy podstatně méně ovlivnitelný aktuální metabolickou situací. Nemají interakce s potravou; mají interakce s podstatně menší skupinou léků, nicméně, tyto interakce mohou být významné a je nutno jim věnovat pozornost.

Mechanismus účinku warfarinu

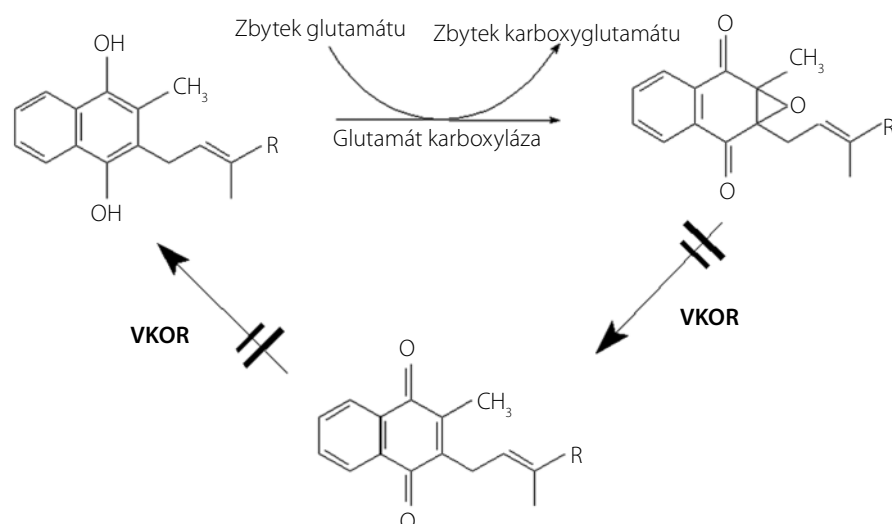
Hemokoagulační faktory II, VII, IX, X a regulační bílkoviny protein C a protein S obsahují ve své molekule zbytky kyseliny glutamové, které jsou posttranslačně karboxylovány na zbytky kyseliny gama-karboxyglutamové. Gama-karboxylové skupiny jsou nezbytné pro vazbu těchto faktorů na fosfolipidové povrchy, nutnou pro vznik komplexů, v nichž jsou faktory koagulační kaskády aktivovány (1).

Při karboxylaci zbytků kyseliny glutamové hraje roli kofaktoru redukováná (hydrochinonová) forma vitamínu K, vznikající z přirozeně se vyskytující formy chinonové působením vitamínu K – chinonreduktázy.

Při výše uvedené karboxylační reakci se hydrochinonová forma mění na formu epoxidovou, tato je vitamín K epoxidreduktázou (VKOR) re-

dukována zpět na formu chinonovou. Některé výzkumy ukázaly, že chinonreduktázová aktivita je spojena rovněž s VKOR. Cyklus vitamínu K je na obrázku 1.

Při nedostatku vitamínu K vážně karboxylace zbytků kyseliny glutamové a uvedené koagulační faktory jsou uvolňovány do oběhu ve formě se sníženou až nulovou funkční kapacitou, přičemž stupeň funkčního poškození odpovídá počtu nekarboxylovaných zbytků glutamátu. Tyto faktory označujeme akronymem PIVKA (protein induced by vitamin K absence) (2). Warfarin ireverzibilně inhibuje VKOR. Tím zabraňuje recyklaci hydrochinonové formy vitamínu K a navozuje situaci podobnou jeho nedostatku v organismu. Přívod většího množství vitamínu K do organismu naopak antagonizuje účinek warfarinu. Shrnutí: Warfarin a ostatní antagonisté vitamínu K (VKA) zabraňují recyklaci aktivní formy vitamínu K a po jejím vyčerpání dojde k omezení tvorby účinných faktorů II, VII, IX, X, proteinu C a S. Současně dochází k hromadění neúčinných PIVKA. Tuto poruchu je možno antagonizovat zvýšeným přívodem vitamínu K do organismu.

Obrázek 1. Cyklus vitamínu K

Mechanismy lékových interakcí warfarinu

Jak vyplývá z předchozího textu, cesta od požití warfarinu k laboratornímu a klinickému efektu je nepřímá a tedy ovlivnitelná řadou faktorů na úrovni farmakokinetiky i farmakodynamiky. Existuje velké množství literárních údajů o lékových interakcích (LI) warfarinu a ostatních VKA, v mnoha popsanych případech však došlo současně k ovlivnění účinku VKA i nefarmakologickými vlivy, což se týká zejména údajů o interakcích s antibiotiky, neboť při horečnatých onemocněních dochází k poklesu aktivity cytochromálních enzymů v játrech (3), následně stoupá účinek warfarinu, a to i bez změny ostatní medikace. Tak např. v randomizované studii bylo prokázáno, že kombinace amoxycilinu/klavulanové kyseliny nezvyšuje u zdravých osob účinek warfarinu (4). Dalším důvodem často tradovaných nesprávných údajů o LI warfarinu je přenášení informací o LI ostatních VKA na warfarin; je třeba si uvědomit, že biotransformace warfarinu je odlišná od biotransformace acenokumarolu i fenpropionu a tedy i lékové interakce warfarinu nejsou vždy totožné s LI ostatních VKA. Mechanismy lékových interakcí warfarinu i ostatních VKA jsou shrnuty v tabulce 1.

Farmakokinetické mechanismy

Snížení biologické dostupnosti warfarinu bylo pozorováno při současném užívání sukralfátu, cholestyraminu a v menší míře i kolestipolu (5, 6). Proto je doporučováno podávat tyto léky odděleně od warfarinu s intervalem nejméně 3 hodiny. Současné požití potravy sice zpomaluje absorpci warfarinu, ale neovlivňuje jeho biologickou dostupnost.

Warfarin je v oběhu z velké části (97–99%) vázán na albumin, přičemž účinná je jen volná

frakce. Vytěsnění warfarinu z vazby na albumin s následnou vyšší účinností antikoagulační byla dříve považováno za jeden z klíčových mechanismů LI. Nejedná se přitom jen o pouhou kompetici o vazebné místo na albuminu, ale i o změny konformace molekuly albuminu navázáním jiného ligandu a následnou změnou afinity k warfarinu (7). Tyto interakce jsou však časově ohraničené, protože zvýšení volné frakce vede i k urychlenému odbourávání warfarinu a zkrácení jeho biologického poločasu (8, 9), takže záhy dochází k nastolení nové dynamické rovnováhy. Klinicky významné mohou být tyto interakce při nepravidelném, intermitentním podání medikamentu (některá nesteroidní antirevmatika). Mnoho LI, které byly dříve považovány za důsledek vytěsnění z vazby na albumin, je ve skutečnosti způsobeno převážně jinými mechanismy, především snížením biodegradace warfarinu (8, 9). Pokud dojde k vytěsnění z vazby na albumin a zároveň k výrazné inhibici biodegradace, oba mechanismy se potencují, což podstatně zvyšuje riziko předávkování.

Vzhledem k narůstání hladiny albuminu, a tedy i vazebné kapacity pro warfarin při užívání vysokoproteinové diety, může přitom dojít ke snížení účinnosti antikoagulačního efektu warfarinu (10). Naopak, ke zvýšení účinnosti warfarinu dochází při malnutrici, kdy hladina albuminu klesá.

Ovlivnění biodegradace warfarinu i ostatních VKA je z hlediska LI klinicky nejvýznamnější. Nejčastější a nejnebezpečnější LI vznikají právě zde. Jaterní odbourávání VKA je katalyzováno jaterními mikrosomálními cytochromy P450. Tento systém je charakteristický velkým množstvím enzymů, které jsou specifické nejen pro jednotlivé VKA, ale i pro jejich optické izomery. Na katabolismu různých VKA a jejich optických izomerů se tedy podílejí různé cytochromy

P450, jejichž aktivita je různými látkami rozdílně ovlivňována (11, 12). Mikrosomální cytochromy P450 vykazují nadto významný genetický polymorfismus, který je zodpovědný jednak za velké interindividuální rozdíly v odbourávání VKA s následnou potřebou různých dávek k dosažení cílového INR (13, 14, 15, 16, 17), jednak za odlišnou vnímavost vůči některým enzymatickým induktorům a inhibitorům, která vede k individuálním rozdílům v lékových interakcích, které jsou někdy pravidelné, jindy vzácné až idiosynkratické.

Warfarin, acenokumarol a fenpropion existují v optických izomerech. S-warfarin má sice kratší poločas (cca 33 hod.), je ale 4–5x účinnější než R-izomer (poločas cca 45 hod.) a tedy ovlivnění jeho koncentrace má významnější vliv na změnu účinnosti (8, 18). Odbourávání S-warfarinu se uskutečňuje především prostřednictvím CYP2C9, zatímco katabolismus R-warfarinu prostřednictvím enzymů CYP1A2, CYP3A4 a CYP2C19 (19).

Inhibitory cytochromu P450 2C9 snižují odbourávání S-warfarinu, což vede k jeho kumulaci. Po jejich podání dochází s každou další dávkou warfarinu k výraznému zvyšování koncentrace jeho S-izomeru a tedy k prohlubování antikoagulačního efektu. Klinicky známou zkušeností je rychle vzniklé a často nebezpečné předávkování warfarinu po nasazení cotrimoxazolu, metronidazolu a azolových antimykotik, nebo amiodaronu (v plné nasycovací dávce) (20, 21, 22, 23, 24). Dalšími léky, inhibujícími CYP2C9, jsou některé sulfonamidy a sulfonpyrazon, resp. jeho metabolity (25). K dalším významným inhibitorům CYP2C9 patří 5-fluorouracil a capecitabin (26, 27, 28), dále pak gemfibrosil (29). Lornoxicam s warfarinem kompetuje o CYP2C9, a tak zvyšuje koncentraci S-warfarinu (30).

Inhibitorům CYP2C9 je vhodné se při léčbě warfarinem raději vyhnout a nahradit je jinými léky. V případě, že tyto medikamenty nasadit musíme (v praxi jde nejčastěji o amiodaron u pacienta s fibrilací síní), je nutno od prvního dne redukovat

Tabulka 1. Mechanismy lékových interakcí VKA

Mechanismy farmakokinetické.

1. snížení biologické dostupnosti a ovlivnění enterohepatálního cyklu
2. vytěsnění z vazby na albumin
3. ovlivnění biodegradace
 - a) indukce enzymů
 - b) inhibice enzymů

Mechanismy farmakodynamické.

1. vlastní inhibiční účinek na epoxidoreduktázu
2. zvýšení inhibičního účinku warfarinu na epoxidoreduktázu
3. ovlivnění clearance koagulačních faktorů
4. inhibice koagulačních faktorů
5. inhibice funkce trombocytů

Tabulka 2. Časté a závažné lékové interakce kumarinových antikoagulantů**1. Účinek zvyšují**

salicyláty, cotrimoxazol, metronidazol, erythromycin a některé další makrolidy, doxycyklin*, některé sulfonamidy, flukonazol, itraconazol, mikonazol, vorikonazol, další imidazolová antismykotika*, amiodaron**, propafenon, chinidin, sotalol, sulfapyrazon, disulfiram, fenylbutazon 5-fluorouracil, kapecitabin

2. Účinek snižují:

vitamin K, koenzym Q10 (ubidecarenone)*, barbituráty, rifampicin, rifabutin, karbamazepin, nafcilin, dicloxacilin, griseofulvin, cholestyramin, chlórdiazepoxid*, azathioprin, merkaptopurin

*údaje od různých autorů se liší; **interakce je závažná v období nasycování amiodaronem, v období udržovací léčby je pak inhibice biodegradace warfarinu již stabilní a je tedy možno dosáhnout stabilní úrovně antikoagulační léčby

dávku warfarinu cca na 70–80 % a pečlivě kontrolovat INR, zpočátku aspoň 3 × týdně.

Z inhibitorů CYP3A4 je nejvýznamnější erythromycin a další makrolidová antibiotika (s výjimkou azitromycinu a spiramycinu), která mohou vést k laboratorně a klinicky zjevnému předávkování (31, 32). Azolová antismykotika patří rovněž mezi silné inhibitory CYP3A4.

Chinolonové preparáty (ciprofloxacin, norfloxacin) inhibují především CYP1A2 (32). Podání ciprofloxacinu během léčby warfarinem nevede ke změnám koncentrace S-warfarinu, ale k mírnému zvýšení koncentrace R-warfarinu s klinicky nevýznamným zvýšením INR (33). Opakovaně jsme pozorovali u některých pacientů, léčených norfloxacinem, laboratorní předávkování warfarinu s hodnotami INR kolem 4–5, vesměs bez krvácivých komplikací. Propafenon kompetitivně inhibuje CYP1A2 a 3A4 (34), což vede ke zvýšení účinnosti warfarinu (35). U piroxikamu byla studována podrobněji jeho interakce s acenokumarolem (36) a byla zjištěna inhibice odbourávání R-izomeru. Je známou klinickou zkušeností, že i u pacientů léčených warfarinem piroxikam zvyšuje efekt warfarinu.

Induktory syntézy cytochromu P450 způsobují pokles koncentrace VKA a tedy snížení účinnosti léčby. Aktivují zpravidla syntézu více různých enzymů cytochromu P450. Na rozdíl od enzymatických inhibitorů jejich účinek nastupuje pomaleji a plně se rozvíjí během dní až týdnů. K enzymatickým induktorům, snižujícím účinnost warfarinu, patří rifampicin, indukující především CYP3A4 (37, 31), rifabutin, barbituráty, griseofulvin, karbamazepin, nafcilin a dicloxacilin (37). Stejným mechanismem působí pravděpodobně i azathioprin a merkaptopurin (38). Pokud pacientům léčeným VKA nasadíme některý z výše uvedených enzymatických induktorů, musíme zvýšit frekvenci kontrol INR na 1–2 × týdně a při zjištění poklesu účinnosti zvýšit dávku VKA. V některých případech se vůbec nepodaří účinnou antikoagulaci nastavit. Důležité je zvýšit frekvenci kontrol i po vysazení enzymatických induktorů, neboť během několika dní až týdnů dochází k opětovnému zvýšení účinnosti anti-

koagulační léčby a může dojít k významnému předávkování (39). Enzymatická indukce mikrosomálních cytochromů P450 a p-glykoproteinu je také velmi pravděpodobným mechanismem LI třežalky tečkové (40, 41).

Farmakodynamické mechanismy

Některé medikamenty mají podobný farmakodynamický účinek jako warfarin – navozují poruchu recyklace aktivní formy vitamínu K. Zejména ve vyšších dávkách mají tedy aditivní účinek s VKA. Jde o salicyláty a dále o některá cefalosporinová antibiotika s methylthiotetrazolovým vedlejším řetězcem – cefamandol, latamoxef, cefoperazon a cefotetan (8). Salicyláty mohou vést k předávkování warfarinu i při lokálním použití v masti na velké ploše kůže (42).

Fibráty nemají vlastní antikoagulační efekt, ale zvyšují účinek VKA zvýšením afinity kumarinového receptoru, současně kompetují o mikrosomální cytochromy P450, zejména CYP3A4 a zčásti i CYP2C9, i když údaje nejsou zcela jednoznačné (29, 43). V praxi vidíme velké interindividuální rozdíly, v řadě případů jsme pozorovali významné zvýšení efektu warfarinu, zejména při podání fenofibrátu.

Ke snížení účinku VKA může dojít po podání různých diuretik, předpokládaným mechanismem této LI je relativní zvýšení koncentrace koagulačních faktorů při hemokoncentraci (44).

Interakce s nesteroidními antirevmatiky

Na rozdíl od fenylbutazonu, piroxikamu, ibuprofenu a vysokých dávek salicylátů většina ostatních nesteroidních antirevmatik (NSAID) a nízké dávky kyseliny acetylsalicylové nezvyšují antikoagulační účinek warfarinu. Nebezpečí jejich současného podávání spočívá v inhibici funkce krevních destiček a především pak v jejich ulcerogenním efektu. Současné používání nesteroidních antirevmatik zvyšuje u pacientů užívajících warfarin riziko krvácení z vředu horní části zažívacího traktu zhruba trojnásobně (45). S ohledem na spolehlivost ochrany žaludeční sliznice blokátory protonové pumpy (46) je vhodným řešením podání diklofenaku a současně omeprazolu, pantoprazolu nebo

lansoprazolu. Sami máme s tímto postupem bohaté zkušenosti, aniž bychom pozorovali klinicky významné krvácení. Při podání nimesulidu a meloxicamu jsme opakovaně pozorovali významné zvýšení účinku warfarinu.

Interakce s komplexním nebo neznámým mechanismem

Některé interakce VKA dosud nemají dostatečně probádaný mechanismus, často jsou individuálně různé významné, u některých pacientů mohou být výrazné, i když se u jiných osob neprojevují. Účinek warfarinu například mohou zvyšovat statiny (lovastatin, simvastatin a fluvastatin, rosuvastatin) (47, 48, 49) s výjimkou cerivastatinu (50) a atorvastatinu (51), interakce jsou vysloveně individuální a mohou být ojediněle i klinicky významné. Zdá se, že u některých z nich by mohla být mechanismem interakce kompetice o cytochrom P450 2C9 (29). Klinicky významné bývá zvýšení účinnosti warfarinu při léčbě tetracykliny, zejména doxycyklinem (52), možným mechanismem je kompetice o CYP3A4 (53), stejně tak, jako při interakci s chinidinem (53). Dronedaron rovněž zvyšuje účinek warfarinu (54), jedním z možných mechanismů je kompetice o CYP3A4. Některá antidepresiva (fluoxetin, citalopram, paroxetin, amitriptylin, mirtazapin) při současném užívání s warfarinem zvyšují riziko krvácivých komplikací (55), jedním z možných mechanismů je inhibice CYP2C9, prokázána u fluvoxaminu (56).

Nejdůležitější lékové interakce jsou uvedeny v tabulce 2. Návrhy řešení konkrétních klinických situací u pacientů léčených warfarinem jsou uvedeny v tabulce 3.

Lékové interakce dabigatranu

Dabigatran je přímý inhibitor trombinu. Je podáván jako prodrug dabigatran etexilát, vstřebává se 7,2 % podané látky, poté je esterázami rychle konvertován na účinnou látku dabigatran. Vylučován je dominantně ledvinami, není metabolizován cytochromem P450 (57). Vzhledem k farmakokinetice nedochází k významným lékovým interakcím s inhibitory nebo induktory cytochromu P450, ale jsou popsány lékové interakce na podkladě inhibice nebo indukce P-glykoproteinu (58).

Léčba inhibitory P-glykoproteinu vede k riziku předávkování dabigatranu. Současná léčba ketokonazolem, itraconazolem, cyklosporinem a takrolimem je kontraindikována, při současném léčbě amiodaronem nebo verapamilem je doporučena redukce dávky dabigatranu.

Induktory P-glykoproteinu snižují hladinu dabigatranu a tedy i jeho účinnost. K nejvý-

Tabulka 3. Řešení vybraných klinických situací u pacientů léčených warfarinem

1. analgetická léčba: Možno podat: metamizol (Novalgin), paracetamol (max. 1 g denně), kodein, tramadol, opiáty Nepodávat salicyláty a paracetamol ve vyšší dávce Nepodávat kombinovaná analgetika obsahující barbituráty
2. nesteroidní antirevmatika: V případě nutnosti volit diclofenac, v pokud možno co nejnížší dávce Hlavní nebezpečí nepředstavují lékové interakce, ale ulcerogenní efekt Proto současně podávat blokátor protonové pumpy Nepodávat piroxikam a jeho deriváty, fenylbutazon, ibuprofen Nepodávat i.m. injekce NSAID
3. antipyretika: Možno podat metamizol, paracetamol, max. 1 g denně (pozor na možnost potenciace antikoagulačního účinku samotnou horečkou!) Nepodávat salicyláty a paracetamol ve vyšší dávce
4. antibiotika: Možno podat penicilinová ATB, p.o. cefalosporiny, azitromycin nebo spiramycin, ciprofloxacin, ofloxacin, nitrofurantoin Nepodávat Kotrimoxazol, jiné makrolidy, doxycyklin, ani jiné tetracykliny!
5. kolpitida, trichomoniáza nebo anaerobní infekce: Metronidazol i ornidazol významně zvyšují účinek warfarinu. V případě nutné léčby zredukovat dávku warfarinu na 70–80 % a kontrolovat INR 2–3 × týdně
6. hypolipidemika Cholestyramin snižuje účinnost warfarinu Fibráty významně potencují účinek warfarinu – raději nepodávat Ze statinů je relativně bezpečný atorvastatin Kontrolovat INR 1 × týdně při jakékoli změně léčby
7. antiarytmika: Nasazování amiodaronu: snížit dávku warfarinu na 70–80 % Kontroly INR 3 × týdně Úpravy dávky amiodaronu: kontroly INR 1–2 × týdně Nasazení propafenonu, dronedaronu, sotalolu: kontroly INR 1 × týdně Změna dávky propafenonu a sotalolu: kontroly INR 1 × týdně
8. antiepileptika: Karbamazepin výrazně snižuje účinek antikoagulancií, Phenytoin po nasazení nejprve krátkodobě zvyšuje účinek, dlouhodobě pak snižuje účinek antikoagulancií. U obou antiepileptik nutno monitorovat INR aspoň 1 × týdně několik týdnů za sebou po nasazení i po vysazení Bezpečné je podání gabapentinu a levetiracetamu
9. antidepresiva: U fluvoxaminu popsáno zvýšení aktivity warfarinu Volit jiná antidepresiva a při změně medikace zkontrolovat INR á 1 týden
10. hypnotika: Po nitrazepamu pozorováno snížení účinnosti VKA, vhodný je zolpidem
11. cytostatika: 5-fluorouracil a capecitabin zvyšují účinek warfarinu, účinek bývá též potencován dyspepsií navozenou chemoterapií Při chemoterapii kontrolovat INR nejméně 1 × týdně Azathioprin a merkaptopurin snižují účinek warfarinu

znamnějším patří rifampicin, karbamazepin, phenytoin a látky obsažené v třezalce tečkované. Pacient léčený rifampicinem, phenytoinem nebo karbamazepinem tedy není vhodný pro léčbu dabigatranem a pacient léčený dabigatranem by neměl pít odvary z třezalky ani užívat žádné výtažky z této byliny.

Lékové interakce rivaroxabanu a apixabanu

Rivaroxaban je přímý inhibitor aktivovaného faktoru X. Vstřebává se rychle (80–100 % podané dávky), 92–95 % látky je navázáno na plazmatické

proteiny, dominantně na albumin. Vylučován je z 1/3 renální cestou, ze 2/3 je metabolizován v játrech cestou cytochromů P450 CYP3A4 a CYP2J2 a dalšími necytochromálními mechanismy (59). Vzhledem ke kombinovanému renálnímu vylučování a jaterní biotransformaci je riziko závažných lékových interakcí vedoucích k předávkování rivaroxabanu omezeno na léky inhibující současně CYP3A4 a P-glykoprotein (58). Pacienti by neměli být léčeni zároveň rivaroxabanem a azolovými antimykotiky (ketokonazol, vorikonazol, itraconazol) nebo inhibitory proteáz HIV (např. ritonavir).

Při užívání silných induktorů CYP3A4 (rifampicin, phenytoin, karbamazepin, barbituráty) dochází ke snižování hladiny a tedy i účinnosti rivaroxabanu i apixabanu a je tedy vhodnější zvolit jiné antitrombotikum. Pacient léčený rivaroxabanem nebo apixabanem by neměl pít odvary z třezalky ani užívat žádné výtažky z této byliny.

Apixaban je rovněž přímý inhibitor f. Xa. Vylučování a biotransformace jsou podobné jako u rivaroxabanu, ohrožení lékovými interakcemi je tedy stejné.

Závěr

Na LI by měli myslet všichni lékaři, pečující o pacienty léčené warfarinem i novými antitrombotiky. Počet a závažnost LI je možno významně snížit při respektování následujících pravidel:

1. Polymorbidního pacienta, užívajícího větší množství různých léků, je třeba považovat za rizikového z hlediska LI, což je nutno zohlednit při zvažování indikace, plánování délky a intenzity antikoagulační léčby a výběru antitrombotika.
2. U pacientů užívajících warfarin i nová antitrombotika je vhodné se zcela vyhnout podávání léků se známou, často se vyskytující a klinicky významnou LI s příslušným antitrombotikem.
3. Při nevyhnutelném nasazení léku, který významně inhibuje biodegradaci warfarinu (např. amiodaron, co-trimoxazol, metronidazol, fluconazol) je nutno od počátku snížit dávkování warfarinu cca na 70–80 % a kontrolovat INR 2–3 × týdně.
4. U nových antitrombotik je nutno dodržovat kontraindikace podle SPC a při nutném nasazení léků způsobujících závažnou interakci přejít na jiné antitrombotikum.
5. Při nasazení, vysazení nebo změně dávkování léku se známou interakcí s warfarinem je nutno kontrolovat INR ve velmi krátkých intervalech.
6. Při jakékoli jiné změně medikace u pacienta léčeného warfarinem je nutno rovněž předpokládat možnou lékovou interakci a kontrolovat INR v kratších časových intervalech.
7. Pacienta je nutno poučit o interakcích warfarinu a nových antitrombotik s léky a potravinovými doplňky a zainteresovat ho na dobré kontrole antikoagulační léčby.

Literatura

1. Sadowski JA, Booth SL, Mann KG, et al. Structure and mechanism of activation of vitamin K antagonists. In: L. Poller, J. Hirsh: Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.
2. Hemker HC, Jie KSG. Proteins induced by vitamin K absence (PIVKAs): effect of coumarins on circulating clotting factors. In: Poller L, Hirsh J. Oral anticoagulants. Arnold, London, 1996.

3. Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. *Curr Drug Metab.* 2004 Jun; 5(3): 235–243.
4. Zhang Q, Simoneau G, Verstuyft C, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Feb; 71(2): 232–236.
5. Jähnchen E, Meinertz T, Gilfrich HJ, et al. Enhanced elimination of warfarin during treatment with cholestyramine. *Br J Clin Pharmacol.* 1978 May; 5(5): 437–440.
6. Rey AM, Gums JG. Altered absorption of digoxin, sustained-release quinidine, and warfarin with sucralfate administration. *DICP.* 1991 Jul-Aug; 25(7–8): 745–746.
7. Trynda-Lemiesz L. Paclitaxel-HSA interaction. Binding sites on HSA molecule. *Bioorg Med Chem.* 2004 Jun 15; 12(12): 3269–3275.
8. Buckley NA, Dawson AH. Drug interactions with warfarin. *Med J Aust.* 1992 Oct 5; 157(7): 479–483.
9. Neyroz P, Bonati M. In vitro amiodarone protein binding and its interaction with warfarin. *Experientia.* 1985 Mar 15; 41(3): 361–363.
10. Beatty SJ, Mehta BH, Rodis JL. Decreased warfarin effect after initiation of high-protein, low-carbohydrate diets. *Ann Pharmacother.* 2005 Apr; 39(4): 744–747.
11. Hermans JJ, Thijssen HH. Human liver microsomal metabolism of the enantiomers of warfarin and acenocoumarol: P450 isoenzyme diversity determines the differences in their pharmacokinetics. *Br J Pharmacol.* 1993 Sep; 110(1): 482–490.
12. Yamazaki H, Shimada T. Human liver cytochrome P 450 enzymes involved in the 7-hydroxylation of R- and S-warfarin enantiomers. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54(11): 1195–1203.
13. Veenstra DL, Blough DK, Higashi MK, et al. CYP2C9 haplotype structure in European American warfarin patients and association with clinical outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 May; 77(5): 353–364.
14. Dickmann LJ, Rettie AE, Kneller MB, et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol Pharmacol.* 2001 Aug; 60(2): 382–387.
15. Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics.* 2001 Dec; 11(9): 803–808.
16. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(8): 587–603.
17. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med.* 2005 Feb; 7(2): 97–104.
18. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic – pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1996 Apr; 30(4): 300–313.
19. Lane S, Al-Zubiedi S, Hatch E, et al. The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Jan; 73(1): 66–76.
20. Harder S, Thurmman P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An Update. *Clin Pharmacokinet.* 1996 Apr; 30(4): 300–313.
21. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med.* 1994 Nov 1; 121(9): 676–683.
22. Black DJ, Kunze KL, Wienkers LC, et al. Warfarin – fluconazole. II. A metabolically based drug interaction: in vivo studies. *Drug Metab Dispos.* 1996 Apr; 24(4): 422–428.
23. Gericke KR. Possible interaction between warfarin and fluconazole. *Pharmacotherapy.* 1993 Sep-Oct; 13(5): 508–509.
24. O'Reilly RA, Goulart DA, Kunze KL, et al. Mechanisms of the stereoselective interaction between miconazole and racemic warfarin in human subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Jun; 51(6): 656–667.
25. He M, Kunze KL, Trager WF. Inhibition of (S)-warfarin metabolism by sulfapyrazone and its metabolites. *Drug Metab Dispos.* 1995 Jun; 23(6): 659–663.
26. Camidge R, Reigner B, Cassidy J, et al. Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20; 23(21): 4719–4725.
27. Saif MW. An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited. *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Sep; 5(3): 175–180.
28. Kolesar JM, Johnson CL, Freeberg BL, et al. Warfarin-5-FU interaction—a consecutive case series. *Pharmacotherapy.* 1999 Dec; 19(12): 1445–1449.
29. Wen X, Wang JS, Backman JT, et al. Gemfibrozil is a potent inhibitor of human cytochrome P450 2C9. *Drug Metab Dispos.* 2001 Nov; 29(11): 1359–1361.
30. Kohl C, Steinkellner M. Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from in vitro data: interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants. *Drug Metab Dispos.* 2000 Feb; 28(2): 161–168.
31. Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Dec; 25(6): 450–482.
32. Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(11): 833–868.
33. Israel DS, Stotka J, Rock W, et al. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Clin Infect Dis.* 1996 Feb; 22(2): 251–256.
34. Botsch S, Gautier JC, Beaune P, et al. Identification and characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in N-dealkylation of propafenone: molecular base for interaction potential and variable disposition of active metabolites. *Mol Pharmacol.* 1993 Jan; 43(1): 120–126.
35. Kates RE, Yee YG, Kirsten EB. Interaction between warfarin and propafenone in healthy volunteer subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1987 Sep; 42(3): 305–311.
36. Bonnabry P, Desmeules J, Rudaz S, et al. Stereoselective interaction between piroxicam and acenocoumarol. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 Jun; 41(6): 525–530.
37. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy.* 1997 Sep-Oct; 17(5): 917–928.
38. Vazquez SR, Rondina MT, Pendleton RC. Azathioprine-induced warfarin resistance. *Ann Pharmacother.* 2008 Jul; 42(7): 1118–1123.
39. Denbow CE, Fraser HS. Clinically significant hemorrhage due to warfarin-carbamazepine interaction. *South Med J.* 1990 Aug; 83(8): 981.
40. Jiang X, Blair EY, McLachlan AJ. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *J Clin Pharmacol.* 2006 Nov; 46(11): 1370–1378.
41. He SM, Sneed KB, Chen XW, et al. Herb-Drug Interactions and Mechanistic and Clinical Considerations. *Curr Drug Metab.* 2012 Jan 18. [Epub ahead of print].
42. Yip AS, Chow WH, Tai YT, et al. Adverse effect of topical methylsalicylate ointment on warfarin anticoagulation: an unrecognized potential hazard. *Postgrad Med J.* 1990 May; 66(775): 367–369.
43. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet.* 1998 Feb; 34(2): 155–162.
44. Laizure SC, Madlock L, Cyr M, et al. Decreased hypoprothrombinemic effect of warfarin associated with furosemide. *Ther. Ther Drug Monit.* 1997 Jun; 19(3): 361–363.
45. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med.* 1993 Jul 26; 153(14): 1665–1670.
46. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, et al. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998 Feb; 30(1): 43–47.
47. Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2004 Feb; 24(2): 285–290.
48. Ahmad S. Lovastatin-warfarin interaction. *Arch Intern Med.* 1990 Nov; 150(11): 2407.
49. McKenney JM. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 May 15; 62(10): 1033–1047.
50. Muck W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs.* 1998; 56(Suppl 1): 15–23.
51. Stern R, Abel R, Gibson GL, et al. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol.* 1997 Nov; 37(11): 1062–1064.
52. Hasan SA. Interaction of doxycycline and warfarin: an enhanced anticoagulant effect. *Cornea.* 2007 Jul; 26(6): 742–743.
53. Zhao XJ, Ishizaki T. The in vitro hepatic metabolism of quinidine in mice, rats and dogs: comparison with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Dec; 283(3): 1168–1176.
54. Pogge EK, Haber SL. Elevated international normalized ratio associated with use of dronedarone and warfarin. *Ann Pharmacother.* 2011 Sep; 45(9): e46.
55. Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, et al. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. *PLoS One.* 2011; 6(6): e21447.
56. Hemeryck A, De Vriendt C, Belpaire FM. Inhibition of CYP2C9 by selective serotonin reuptake inhibitors: in vitro studies with tolbutamide and (S)-warfarin using human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Feb; 54(12): 947–951.
57. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Sep; 64(3): 292–303.
58. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract.* 2010 Jun; 64(7): 956–967.
59. Weinz C, Schwartz T, Pleiss U, et al. Metabolism and distribution of [14C] BAY 59–7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in rat, dog and human. *Drug Metab Rev.* 2004; 36 Abstract 196.

Článek přijat redakcí: 18. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2012

MUDr. Petr Kessler

Odd. hematologie a transfuziologie Nemocnice
Pelhřimov
Slovanského Bratrství 710, 393 38 Pelhřimov
pkessler@hospital-pe.cz