

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.03.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 23.03.2017

© Akademia Medycyny

### **Błędy w leczeniu przeciwzakrzepowym – czyli 7 grzechów głównych stosowania leków przeciwzakrzepowych, przeciwplateletowych oraz przeciwkrwotocznych w praktyce lekarskiej**

### ***Errors in anticoagulant treatment – that is the 7 main sin of the use of anticoagulants, antiplatelets and anti-haemorrhagic in medical practice***



Jarosław Woron<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Jagielloński  
– Collegium Medicum w Krakowie

## Streszczenie

W leczeniu przeciwzakrzepowym oraz antyfibrynolitycznym obserwujemy liczne nieprawidłowości w terapii farmakologicznej, które wynikają ze stosowania schematów terapeutycznych, w których brak jest miejsca na indywidualizację farmakoterapii. W pracy zebrano najczęstsze błędy w stosowaniu leków przeciwzakrzepowych i antyfibrynolitycznych, jakie występują w praktyce anestezjologicznej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 211-221.*

*Słowa kluczowe: antykoagulacja, farmakoterapia, błędy*

## Abstract

In anticoagulant and antifibrinolytic treatment we observe a number of abnormalities in pharmacological treatment that result from the use of therapeutic regimens in which there is no room for individualization of pharmacotherapy. The most frequent errors in the use of anticoagulants and antifibrinolytic drugs in anaesthesia practice were collected. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 211-221.*

*Keywords: anticoagulation, pharmacotherapy, errors*

Lekarz anestezjolog w swojej codziennej praktyce spotyka się zaburzeniami krzepnięcia, które mogą być konsekwencją zarówno stosowania leków, jak i ich niekorzystnych interakcji. Każdego dnia musi podejmować decyzję w zakresie kontynuacji lub odstawienia leków wpływających na układ krzepnięcia. Niestety, ocena zachowań w tym zakresie wskazuje, że niektóre decyzje mogą być obciążone błędem. Dlatego też warto wskazywać sytuacje, które mogą powodować powikłania w praktyce klinicznej. W pracy przedstawiłem

7 najczęściej występujących w praktyce klinicznej błędów dotyczących stosowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwkrwotocznych.

### **Lekceważenie powikłań wynikających z niekorzystnych interakcji leków przeciwzakrzepowych**

Leki przeciwzakrzepowe są coraz częściej stosowaną grupą leków w praktyce klinicznej. Nie zawsze pamiętamy jednak o niebezpieczeństwach, jakie

wynikają z ich niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi przez pacjenta lekami oraz suplementami diety. Ze statystyk farmakoepidemiologicznych wynika jednoznacznie, że powikłania po lekach przeciwzakrzepowych są jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji [1]. W pracy zebrano najistotniejsze występujące w praktyce klinicznej interakcje leków przeciwzakrzepowych z innymi lekami oraz suplementami diety.

### Interakcje acenokumarolu

Acenokumarol jest syntetyczną pochodną hydroksykumaryny, antagonistą witaminy K. Pochodne kumaryny hamują  $\gamma$ -karboksylację cząsteczek kwasu glutaminowego prekursorów czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX, X) i powodują powstanie ich nieaktywnych akarboksylowych postaci (PIVKA). W zależności od dawki początkowej acenokumarol powoduje przedłużenie czasu protrombinowego (PT/INR) w ciągu 36-72 h. Po odstawieniu leku czas tromboplastynowy osiąga prawidłowe wartości po kilku dniach. Acenokumarol jest racemiczną mieszaniną enancjomerów R(+) i S(-). Ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym, a co najmniej 60% podanej dawki przenika do krążenia ogólnego. Lek w 98,7% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Acenokumarol jest metabolizowany w wątrobie, głównie z udziałem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P-450, metabolity u ludzi nie są aktywne, a okres półtrwania wynosi 8-11 h [1,2]. Wydalany jest w 60% z moczem, w 29% z kałem. Efekt działania pojawia się 24-48 h po podaniu doustnym, działanie maksymalne występuje po 36-48 h i utrzymuje się przez 48-96 h po podaniu. Odpowiedź na terapię acenokumarolem może być różna ze względu na zmienność genetyczną izoenzymu CYP2C9, obserwowaną u około 14% populacji kaukaskiej [1].

Pochodne kumaryny mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami. Mechanizm powstawania tych interakcji obejmuje zarówno zaburzenia wchłaniania, działanie hamujące lub indukujące układ enzymów (głównie CYP2C9) i zmniejszenie dostępności witaminy K<sub>1</sub>, niezbędnej w procesie  $\gamma$ -karboksylacji składników kompleksu protrombiny. W razie wprowadzania nowego leku podczas stosowania acenokumarolu lub odstawiania leku stosowanego równoległe z acenokumarolem, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częste przeprowadzanie badań laboratoryjnych krzepnięcia krwi [1,2].

Leki, które nasilają działanie acenokumarolu zebrano w tabeli I.

Tabela I. Leki nasilające działanie acenokumarolu  
Table I. Drugs that increase the action of acenocoumarol

allopurynol
steroidy anaboliczne
androgeny
amidaron
antybiotyki (np. erytromycyna, klarytromycyna, tetracykliny, neomycyna, amoksyacylina, amoksyacylina z klawulanianem, cefalosporyny II i III generacji)
fluorochinolony (cyprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna)
fibraty
glukagon
pochodne nitroimidazolu (np. metronidazol, a także miejscowo stosowany mikonazol)
kotrimoksazol
pochodne sulfonilomocznika
hormony tarczycy
statyny (np. simwastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna)
tamoksyfen
5-fluorouracyl
paracetamol
inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (citalopram, sertralina, fluoksetyna, paroksetyna)
tramadol

Heparyna, leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy, pochodne tienopirydyny, cilostazol, a także niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), zwiększają ryzyko wystąpienia krwawienia [1-3]. Glikokortykosteroidy mogą nasilać lub osłabiać działanie przeciwzakrzepowe pochodnych kumaryny. Inhibitory izoenzymu CYP2C9 mogą nasilać działanie acenokumarolu. Najczęściej stosowane w praktyce klinicznej inhibitory CYP 2C9 zebrano w tabeli II [1,2].

Tabela II. Najczęściej stosowane w praktyce klinicznej inhibitory CYP 2C9

Table II. Most commonly used in clinical practice CYP 2C9 inhibitors

amiodaron
kapecytabina
flukonazol
fluorouracyl
fluoksetyna
fluwoksamina
wyciągi z ginkgo biloba
wyciągi z żeńszenia
mikonazol
modafinil
omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol
paroksetyna
prometazyna
sertralina
tamoksifen
topiramát
walproinian

Leki, które w mechanizmach farmakokinetycznych osłabiają działanie acenokumarolu zebrano w tabeli III.

Tabela III. Leki osłabiające działanie acenokumarolu

Table III. Drugs that weaken the action of acenocoumarol

aminoglutetimid
leki cytostaticzne (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna)
barbiturany
karbamazepina
doustne dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne
węgiel aktywowany
leki z grupy antacida
tiazydowe leki moczopędne
ryfampicyna
wyciągi z dziurawca

Zmniejszenie lub zwiększenie działania przeciwzakrzepowego może wystąpić podczas równoległego stosowania z inhibitorami proteazy (np. indynawirem, sakwinawirem). Acenokumarol nasila działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika. Podczas leczenia nie należy spożywać soku żurawinowego [4].

### Interakcje warfaryny

Warfaryna jest pochodną kumaryny (4-hydroksykumaryna), antagonistą witaminy K. Warfaryna hamuje zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX, X). Występuje w postaci 2 izomerów: S-warfaryny, która wykazuje 5-krotnie silniejsze działanie niż R-warfaryna.

Pełne działanie uzyskuje się w ciągu 2-7 dni stosowania. Dostępność biologiczna warfaryny po podaniu doustnym, w zależności od zastosowanego leku, wynosi > 90%, natomiast czas, po jakim jest osiągnięte stężenie maksymalne wynosi 1,2 h. Jednoczesne spożycie posiłku spowalnia wchłanianie, lecz nie zmniejsza ilości wchłoniętego leku, z uwagi na istnienie recyrkulacji jelitowo-wątrobowej. Warfaryna silnie wiąże się z albuminami osocza a wolna frakcja leku wynosi 0,5-3%. Eliminowana jest w wątrobie wskutek działania izoenzymu CYP2C9 (S-warfaryna) i CYP1A2 oraz CYP2A (R-warfaryna). Wydalana jest z moczem w postaci nieczynnych metabolitów. Okres półtrwania w fazie eliminacji S-warfaryny wynosi 18-35 h, R-warfaryny – 20-70 h [1,2].

Warfaryna wchodzi w istotne klinicznie interakcje z wieloma lekami. W tabeli IV zebrano leki nasilające działanie warfaryny, z kolei w tabeli V przedstawiono najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki i suplementy diety, które mogą osłabiać działanie warfaryny [1,2,4,5].

Tabela IV. Leki i suplementy diety nasilające działanie warfaryny

Table IV. Drugs and dietary supplements that enhance the warfarin action

allopuryinol
amiodaron
antybiotyki i chemioterapeutyki przeciwbakteryjne (amoksycylina, azytromycyna, cefaleksyna, cefuroksym, ciprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, roksyromycyna, doksycyklina, lewofloksacyna, moksyflokscacyna, norfloksacyna, metronidazol)
kotrimoksazol
leki przeciwgrzybicze (itakonazol, w mniejszym stopniu flukonazol oraz mikonazol stosowany miejscowo)
fibraty
statyny (simwastatyna, atorwastatyna)
niesteroidowe leki przeciwzapalne (celekoksyb, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, diklofenak)

paracetamol
leki stosowane w leczeniu nowotworów oraz w immunosupresji (kapecytabina, cyklofosfamid, etopozyd, 5-fluorouracyl, interferon, ifosfamid, metotreksat, tegafur)
kodeina
kwas acetylosalicylowy
kwas walproinowy
digoksyna
flutamid
szczepionka przeciw grypie
izoniazyd
leflunomid
omeprazol
propafenon
propranolol
chinina (np. w napojach typu tonik)
tamoksifen
tramadol
trastuzumab
witaminy A i E,
leki pochodzenia roślinnego oraz suplementy diety zawierające w swoim składzie wyciągi z miłorzębu, czosnku, arcydzięgla, papai, szalwii)
sok z żurawiny i inne preparaty zawierające w swoim składzie wyciągi z żurawiny

Tabela V. Leki i suplementy diety, które mogą osłabiać działanie warfaryny

Table V. Drugs and dietary supplements that they can Weaken the action of warfarin

azatiopryna
barbiturany
chlordiazepoksyd
chlortalidon
cyklosporyna
karbamazepina
mesalazyna
ryfampicyna
spironolakton
trazodon
witamina c
koenzym q 10
leki roślinne oraz suplementy diety zawierające w swoim składzie wyciągi z żeńszenu oraz dziurawca zwyczajnego

Coraz istotniejsze w praktyce klinicznej są interakcje warfaryny z wieloma lekami roślinnymi. W tabeli VI przedstawiono interakcje warfaryny z lekami roślinnymi [6].

Należy pamiętać, że duża ilość witaminy K w diecie osłabia działanie warfaryny, zaś zmniejszenie wchłaniania tej witaminy, które może wystąpić w przypadku szerokospektralnej antybiotykoterapii, przy równoczesnej niedostatecznej podaży witaminy z pokarmem lub biegunki, może nasilić działanie war-

Tabela VI. Interakcje warfaryny z lekami roślinnymi

Table VI. Interactions of warfarin with herbal drugs

<b>NASILENIE DZIAŁANIA WARFARYNY, leki roślinne zawierające w swoim składzie wyciągi z:</b>	<b>OSŁABIEŃ DZIAŁANIA WARFARYNY, leki roślinne zawierające w swoim składzie wyciągi z:</b>
żurawiny imbiru rumianku miłorzębu japońskiego czosnku żeńszenu grapefruita diabelskiego korzenia (harpagophytum) kocowaju liścia boldo kozieradki pospolitej pietruszki nostryka dyni koniczyny łąkowej palmy sabałowej	soi dziurawca szalwii czerwonej zielonej herbaty jeżówki purpurowej

faryny. Leki przeciwplatekcyjne oraz NLPZ wpływające na czynność płytek mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych. Warfaryna nasila działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonylomocznika [1,2].

Zarówno w przypadku acenokumarolu, jak i warfaryny ich działanie może zostać nasilone przez jednoczesowe podawanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). U pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują te dwie grupy leków należy ściśle monitorować wskaźniki takie jak INR oraz PT.

Ostrożność należy zachować również przy łącznym stosowaniu antywitamin K z lekami tyreostatycznymi. Metylotiouracyl, propylotiouracyl oraz tiamazol nasilają działanie doustnych antykoagulantów. W szczególności tiamazol, który zmniejsza stężenie albumin i protrombiny może znacząco zwiększać ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty.

Także L-tyroksyna może znacząco, zależnie od przyjmowanej dawki, nasilać działanie antykoagulantów. L-tyroksyna hamuje syntezę oraz przyspiesza usuwanie z ustroju czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.

W praktyce klinicznej należy pamiętać także o potencjalnych interakcjach antywitamin K z żywnością. Najistotniejsze interakcje antywitamin K z żywnością przedstawiono w tabeli VII.

W praktyce klinicznej należy zwrócić także uwagę na pacjentów przyjmujących oprócz warfaryny moklobemid i kwetiapinę. Te obydwa leki mogą nasilać działanie przeciwwkrzepowe warfaryny [1,2,8].

### Interakcje rywaroksabanu

Rywaroksaban jest wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Hamuje wytwarzanie trombiny oraz powstawanie zakrzepu. Lek nie wykazuje wpływu na płytki krwi ani nie hamuje aktywowanego czynnika II (trombiny). Hamowanie aktywności czynnika Xa oraz wpływ rywaroksabanu na czas PT są zależne od zastosowanej dawki. Lek wydłuża czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Biodostępność rywaroksabanu podawanego doustnie w dawce 10 mg/d wynosi 80-100%. Lek ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Lek w dawce 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem ze względu na znacznie wyższą dostępność biologiczną w porównaniu do podania na czczo [1,2,9]. Czas osiągnięcia stężenia maksymalnego po podaniu doustnym wynosi 2-4 h. Farmakokinetyka leku jest liniowa w zakresie dawek do ok. 15 mg 1/d na czczo. Lek wiąże się z białkami osocza w 92-95%, głównie z albuminami. 2/3 podanej dawki jest metabolizowane i wydalane w równym stopniu przez nerki i wątrobę. Pozostała 1/3 dawki wydalana jest w stanie niezmiennym przez nerki głównie na drodze aktywnego wydzielania nerkowego. Lek metabolizowany jest przez CYP3A4 oraz w przemianach niezależnych od cytochromu P-450. Rywaroksaban jest substratem dla P-glikoproteiny oraz Bcrp (*breast cancer resistance protein*) [1,2,9,10]. U osób w podeszłym wieku stwierdzono większe stężenia leku w osoczu niż u osób młodszych, co każe zwrócić szczególną uwagę w tej grupie pacjentów na interakcje leków. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby umiarkowanego stopnia (klasa B wg

Tabela VII. Najistotniejsze interakcje acenokumarolu i warfaryny z pożywieniem

Table VII. The most important interactions of acenocoumarol and warfarin with food

Nasilenie działania	Oslabienie działania z uwagi na zawartość witaminy K
mango produkty zawierające w swoim składzie kwasy omega-3, np. ryby czosnek soki grapefruitowy i inne soki cytrusowe z uwagi na zawartość bioflawonoidów – naryngina, naryngeni-na, bergamotyna alkohol etylowy	awokado truskawki brzoskwinie brokuły kapusta brukselka sałata szpinak białko jajka wątróbka olej i mleko sojowe pistacje

Childa i Puga) stwierdzono zwiększenie ekspozycji na lek. W tej grupie pacjentów oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek umiarkowanego stopnia zaobserwowano zmniejszone wydalanie leku przez nerki. U chorych z zaburzeniami czynności nerek łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego stopnia zaobserwowano odpowiednio 1,5-, 1,9- i 2-krotnie silniejsze zahamowanie aktywności czynnika Xa oraz 1,3-, 2,2- i 2,4-krotnie wydłużony PT. Także w tej grupie pacjentów należy indywidualizować dawkowanie oraz zwracać szczególną uwagę w przypadku stosowania politerapii na potencjalne interakcje leków [1,2,9-11].

Nie zaleca się równoległego stosowania rywaroksabanu z silnymi inhibitorami CYP3A4 i glikoproteiny P (azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi – itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyną oraz inhibitorami proteazy HIV), ponieważ dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia rywaroksabanu w osoczu i nasilenia jego działania farmakologicznego, co może zwiększać ryzyko krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania zarówno rywaroksabanu, jak i dabigatranu z umiarkowanymi inhibitorami P-glikoproteiny [1,2,9-11]. Do leków tych zaliczamy: karwedilol, koniwaptan oraz ranolazynę. Flukonazol, umiarkowanie silny inhibitor CYP 3A4 w mniejszym stopniu niż inne azole zwiększa ekspozycję na rywaroksaban i z tego też powodu interakcji tej nie uważa się za istotną klinicznie. Biorąc pod uwagę ograniczone dane kliniczne dotyczące równoległego stosowania dronedaronu i rywaroksabanu, należy unikać takiego połączenia. Należy zachować ostrożność podczas równoległego stosowania innych leków wpływających na proces hemostazy (np. NLPZ, leki przeciwplatekcyjne i leki przeciwzakrzepowe); leku nie stosować równoległe z innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi, fondaparinuxem, a także doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, acenokumarol, dabigatran, apiksaban), z wyjątkiem zmiany leczenia, z lub na, rywaroksaban albo jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic [3,10,11]. Podczas zmiany leku z warfaryny na rywaroksaban lub odwrotnie zwiększeniu ulega czas protrombinowy/INR więcej niż addytywnie, natomiast wpływ na APTT, hamowanie aktywności czynnika Xa i endogenny potencjał trombiny jest addytywny. NLPZ oraz leki przeciwplatekcyjne

zwykle zwiększają ryzyko krwawienia (w przypadku zaś enoksaparyny obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa bez wpływu na czas krzepnięcia mierzony PT oraz APTT) i farmakokinetykę rywaroksabanu. Równoległe stosowanie silnych induktorów CYP3A4, w szczególności ryfamicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu oraz preparatów zawierających wyciągi z dziurawca zwyczajnego, może spowodować zmniejszenie stężenia rywaroksabanu w osoczu i zmniejszyć efekt przeciwwzakrzepowy. Rywaroksaban ani nie hamuje, ani nie indukuje żadnej z głównych izoform cytochromu P450 [9-11].

W wyniku indukcji CYP3A4 może dochodzić do zmniejszenia skuteczności rywaroksabanu podczas jednoczesowego stosowania z efawirenzem, newirapiną, etrawiryną oraz rilpiwiryną [7,10].

Nie stwierdzono natomiast istotnych klinicznie interakcji podczas równoczesowego podawania rywaroksabanu z raltegravirem, elwitegravirem, dolutegrawirem oraz kobicistatem.

### Interakcje dabigatranu

Dabigatran jest nieaktywnym prolekiem, który w osoczu i wątrobie ulega przemianie do dabigatranu w wyniku katalizowanej przez esterazę hydrolizy. Dabigatran jest silnym kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny. Siła działania przeciwzakrzepowego jest proporcjonalna do stężenia dabigatranu w osoczu. Po podaniu doustnym *p.o.* eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 6,5%, natomiast czas osiągnięcia stężenia maksymalnego wynosi 0,5-2 h, natomiast u chorych po zabiegu operacyjnym – w dniu operacji 6 h, a w następnych dniach – 2 h. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną dabigatranu, natomiast wydłuża czas do uzyskania stężenia maksymalnego w surowicy o 2 h [9,10]. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym może zwiększyć się o 75%, jeśli peletki są przyjmowane bez otoczki kapsułki, dlatego też należy pouczyć pacjentów, aby przyjmowali kapsułki w całości, bez wysypywania ich zawartości. Dabigatran wiąże się z białkami osocza w 34-35%. Okres półtrwania jest niezależny od dawki, u zdrowych ochotników wynosi 12-14 h. Dabigatran wydalany jest w 85% z moczem, głównie w postaci niezmienionej, a w 6% z kałem. U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-30 ml/min) wpływ przeciwzakrzepowy dabigatranu jest około

2,7 razy większy niż u osób bez niewydolności nerek. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) efekt dabigatranu jest ok. 6 razy większy, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż u osób z prawidłową czynnością nerek [9-11]. U osób w podeszłym wieku zwiększa się ekspozycja na lek, dlatego w tej populacji należy zwrócić szczególną uwagę na interakcje leków.

Lek nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P-450 ani nie wykazuje wpływu na enzymy cytochromu. W trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia; podczas stosowania przewlekłego z NLPZ o okresie półtrwania przekraczającym 12 h należy obserwować pacjentów ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. W tej grupie pacjentów należy rozważyć możliwość redukcji dawki leku [3,10,11]. W przypadku jednoczesnego stosowania z niefrakcjonowanymi heparynami, z wyjątkiem dawek stosowanych w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę centralnej lub tętnicy, pochodnymi heparyny i heparynami drobnocząsteczkowymi, fondaparinuxem, lekami trombolitycznymi, antagonistami receptora GP IIb/IIIa, pochodnymi tienopirydyny kwasem acetylosalicylowym, tikagrerolem, dekstranem, antagonistami witaminy K dochodzi do zwiększonego ryzyka krwawienia. Eteksylan dabigatranu jest substratem glikoproteiny P. Inhibitory tego transportera błonowego mogą zwiększać narażenie na równocześnie podawany eteksylan dabigatranu. Stosowanie jednoczesowe z dabigatranem cyklosporyny, itrakonazolu, dronedaronu jest przeciwwskazane; nie zaleca się równoległego stosowania takrolimusu; w przypadku innych silnych inhibitorów P-glikoproteiny zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości. Należy zachować ostrożność w przypadku umiarkowanych i słabych inhibitorów P-glikoproteiny (np. pozakonazol, amiodaron, werapamil). Należy zmniejszyć dawkę dabigatranu podczas stosowania w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u osób po planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego równoległe z amiodaronem, chinidyną lub werapamilem a także zmniejszyć dawkę dabigatranu podczas stosowania równoległe z werapamilem w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z czynnikami ryzyka. Podczas równoległego stosowania eteksylanu dabigatranu i klarytromycyny powinno

się ściśle monitorować stan pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza w przypadku osób z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Należy unikać jednoczesowego podawania z lekami, które aktywują P-glikoproteinę – ryfampicyna, karbamazepina, wyciągi z dziurawca, z uwagi na możliwość redukcji działania przeciwzakrzepowego. Inhibitory proteazy, w szczególności rytonawir, mogą indukować lub hamować glikoproteinę P; dlatego też nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania. Równoległe stosowanie z inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny lub noradrenaliny może powodować zwiększone ryzyko krwawień. Podczas stosowania dabigatranu z pantoprazolem obserwowano zmniejszenie AUC dabigatranu o ok. 30%; w badaniach klinicznych, w których stosowano eteksylan dabigatranu z pantoprazolem, a także innymi inhibitorami pompy protonowej lub z ranitydyną nie obserwowano wpływu na skuteczność leczenia [1,9-11].

### Interakcje apiksabanu

Apiksaban jest odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem czynnika Xa, podawanym doustnie. Hamuje zarówno wolny, jak i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Działanie anty-Xa wykazuje zależność liniową ze stężeniem apiksabanu w osoczu. Po podaniu doustnym dostępność biologiczna dla dawki do 10 mg wynosi ok. 50%. Lek ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego bez względu na przyjęcie posiłku. Około 25% podanej dawki wydalane jest w postaci metabolitów, głównie z kałem. Lek ulega również eliminacji nerkowej, a okres półtrwania wynosi około 12 h. Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, ulegając przede wszystkim reakcjom O-demetylacji i hydroksylacji. Lek jest również substratem dla białek transportowych, P-glikoproteiny oraz białka oporności na raka sutka (BCRP) [9-11]. Występuje w osoczu głównie w postaci niezmienionej; nie stwierdzono żadnych czynnych metabolitów we krwi. U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono wyższe stężenia apiksabanu w osoczu niż u młodszych pacjentów. U kobiet ekspozycja na lek jest o ok. 18% wyższa niż u mężczyzn. Zaburzenia czynności nerek nie mają jednoznacznego wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem anty-Xa. Nie stwierdzono zmian far-

makokinetyki i farmakodynamiki leku u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi inhibitorami CYP3A4 i glikoproteiny P, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (itraconazol, worykonazol, pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir), gdyż może dojść do wzrostu ekspozycji na apiksaban, szczególnie w obecności dodatkowych czynników ryzyka, takich jak np. ciężkie zaburzenia czynności nerek. W mniejszym stopniu na wzrost stężenia apiksabanu w osoczu mogą wpływać umiarkowane i słabe inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P [9-11]. Zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leku z silnymi induktorami CYP3A4 i glikoproteiny P, takimi jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital wyciągi z dziurawca. Takie połączenie może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban nawet o ponad 50%. Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, a w sytuacji konieczności klinicznej wymaga skrupulatnego monitorowania. Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny i apiksabanu obserwowano addytywny wpływ na zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa. Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym, natomiast podanie równoległe z kłopidogrelem, kłopidogrelem w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym albo z prasugrelem nie prowadzi do istotnego wydłużenia czasu krwawienia, a także dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Naproksen, który jest inhibitorem P-glikoproteiny prowadzi do nasilenia działania leku. Należy zachować ostrożność w przypadku równoległego stosowania z NLPZ (w tym z kwasem acetylosalicylowym) ze względu na zwiększenie ryzyka krwawienia [3,10]. Nie zaleca się równoczesnego stosowania apiksabanu i innych leków wpływających na krzepnięcie, takich jak: leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, pochodne tienopirydyny, dekstran. Węgiel aktywowany oraz smektyn zmniejszają ekspozycję na apiksaban [10,11].

### Interakcje heparyn drobnocząsteczkowych

Heparyny drobnocząsteczkowe wykazują silne działanie hamujące aktywność czynnika Xa oraz słab-

sze działanie hamujące trombinę, a ponadto zależne od antytrombiny III (ATIII) zahamowanie innych czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia oraz zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebranda ze śródbłonna naczyń do krwi. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie poprzez rozerwanie wiązań disiarczkowych i depolimeryzację. U osób w podeszłym wieku farmakokinetyka leku nie jest istotnie zmieniona. Łagodna lub umiarkowana niewydolność nerek nie wpływa istotnie na działanie anty-Xa, natomiast ciężka niewydolność nerek istotnie je nasila i w tej populacji pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko występowania interakcji.

Należy zachować znaczna ostrożność w przypadku konieczności skojarzenia z NLPZ, pochodnymi tienopirydyny o działaniu przeciwplatekowym, a także z lekami trombolitycznymi, przeciwzakrzepowymi, dekstranem i glikokortykosteroidami w przypadku ich podawania systemowego. W przypadku konieczności równoległego podawania tych leków należy monitorować parametry krzepnięcia krwi [10,11].

### Interakcje fondaparynuksu

Fondaparynuks jest syntetycznym, wybiórczym inhibitorem czynnika Xa, którego aktywność przeciwzakrzepowa jest wynikiem hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (AT III). Poprzez wybiórcze wiązanie AT III fondaparynuks nasila ok. 300-krotnie naturalną neutralizację czynnika Xa przez AT III. Fondaparynuks w zalecanych dawkach nie wpływa na rutynowe testy krzepnięcia ani na czas krwawienia lub aktywność fibrynolityczną osocza. Po podaniu podskórnym. fondaparynuks całkowicie i szybko się wchłania, a czas osiągnięcia stężenia maksymalnego w surowicy wynosi 2 h. Nie wykazano, by fondaparynuks był metabolizowany. Okres półtrwania wynosi około 17 h u młodych, zdrowych osób i około 21 h u zdrowych osób w podeszłym wieku. Fondaparynuks wydalany jest w 64-77% przez nerki w postaci niezmienionej; u osób w podeszłym wieku eliminacja leku może być zmniejszona, stąd też należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które mogą upośledzać funkcję filtracyjną nerek. U osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek klirens fondaparynuksu jest zmniejszony 1,2-1,4 razy, u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek – 2 razy, z ciężkim zaburzeniem



czynności nerek – ok. 5 razy. Klirens fondaparynuksu zwiększa się wraz z masą ciała, około 9% na każde 10 kg mc [9].

Doustne leki przeciwzakrzepowe, leki przeciw-płytkowe, NLPZ nie wpływają na farmakokinetykę fondaparynuksu, jednak ich jednoczesowe stosowanie z lekiem może zwiększać ryzyko krwawienia. Fondaparynuks w dawce 10 mg nie wpływał znacząco na aktywność przeciwzakrzepową warfaryny. Ponieważ lek nie wiąże się z białkami osocza innymi niż antytrombina, nie wykazuje interakcji polegających na wypieraniu innych leków z połączeń z białkami. Fondaparynuks nie hamuje izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4. Na początku kontynuacji leczenia heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową z reguły pierwsze wstrzyknięcie leku należy wykonać jeden dzień po ostatnim wstrzyknięciu fondaparynuksu [9-11]. Jeśli wymagana jest kontynuacja leczenia antagonistą witaminy K, leczenie fondaparynuksiem należy prowadzić do czasu osiągnięcia pożądanej wartości INR. Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, preparatu nie należy mieszać z innymi lekami.

### Interakcje sulodeksydu

Sulodeksyd jest mieszaniną glikozaminoglikanów (80% siarczanu heparanu i 20% siarczanu dermatanu), która wykazuje działanie przeciwzakrzepowe związane głównie z hamowaniem czynnika Xa i agregacji płytek krwi oraz aktywacją układu fibrynolitycznego. Sulodeksyd poprawia również reologiczne właściwości krwi przez zmniejszenie stężenia fibrynogeny w osoczu, szczególnie u chorych zagrożonych zakrzepicą żylną; ułatwia regenerację tkanki łącznej. Ponadto, aktywując lipazę lipoproteinową, powoduje normalizację zwiększonego stężenia lipidów. Lek wchłania się z całej długości przewodu pokarmowego. Sulodeksyd metabolizowany jest głównie w wątrobie, ulega depolimeryzacji i częściowej desulfatyacji, a w metabolizmie tym nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450. Wydalany przede wszystkim przez nerki (ok. 75% dawki) [2,10].

Sulodeksyd nasila działanie heparyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych, dlatego też nie należy stosować tych leków równoległe z sulodeksydem. W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwzakrzepowych należy monitorować parametry układu krzepnięcia krwi. Sulodeksyd jest kwaśnym mukopolisacharydem i może wchodzić w reakcje z sub-

stancjami o odczynie zasadowym, dlatego nie należy go łączyć w jednej strzykawce z witaminą K, zespołem witamin B, hydrokortyzonem, a także glukonianem wapnia [2,10].

Dla wszystkich leków przeciwzakrzepowych istotna jest interakcja z lekami z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Mechanizm tej interakcji związany jest głównie z wpływem zarówno SSRI jak i SNRI na funkcję płytek, w mniejszym stopniu znaczenie mają interakcje farmakokinetyczne. Największe ryzyko związane jest ze stosowaniem fluoksetyny, fluoksaminy oraz wenlafaksyny. Mniejsze ryzyko związane jest z podawaniem escitalopramu, wortioksetyny, sertraliny, paroksetyny oraz duloksetyny [8,11].

Podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych należy prowadzić aktywną prewencję niekorzystnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami oraz suplementami diety. Postępowanie takie umożliwi zmniejszenie ryzyka powikłań w praktyce klinicznej.

### Błędy w leczeniu przeciwzakrzepowym

#### Błędy w zakresie czasu włączania leków z grupy antywitaminy K po powikłaniu krwotocznym

Obecnie brak jest badań oceniających różne strategie postępowania w odniesieniu do czasu włączaniu VKA po poważnym powikłaniu krwotocznym. Decyzję należy podejmować indywidualnie, szacując ryzyko incydentu niedokrwiennego w stosunku do ryzyka ponownego krwawienia. W dostępnych zaleceniach możemy wyróżnić 3 sytuacje, które zdarzają się w praktyce klinicznej:

- 1) **krwawienia samoograniczające się lub możliwe do wyleczenia** – leczony wrzód żołądka, leczony operacyjnie rak okrężnicy, krwiak podpajęczynówkowy – przerwa w antykoagulacji powinna trwać 1 tydzień;
- 2) **krwawienia niemożliwe do wyleczenia, które zwykle ustają z upływem czasu** – krwawienie wewnątrzmożgowe – przerwa w antykoagulacji powinna trwać 2-4 tygodni;
- 3) **krwawienia niemożliwe do wyleczenia, które zwykle nie ustają z upływem czasu** – nowotwory żołądka lub jelita grubego leczone paliatywnie, krwawienie związane z koagulopatią lub skazą płytkową – w takiej sytuacji nie należy włączać VKA, z wyjątkiem przypadków, w których

ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego jest znacznie większe niż ryzyko krwawienia. Jeżeli występują cechy krwawienia (dodatni wynik testu na krew utajoną w stolcu, z niedokrwiistością mikrocytową), nie należy kontynuować podawania VKA.

### Błędy w zakresie stosowania terapii potrójnej w praktyce klinicznej

Okolo 5% pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI) ma wskazania do stosowania antagonisty witaminy K – acenokumarolu lub warfaryny. Wytyczne postępowania w zawale serca bez uniesienia odcinka ST jednoznacznie zalecają stosowanie przez rok podwójnej terapii przeciwplatekowej w połączeniu z ASA i kłopidogrelem. W przypadku terapii potrójnej obawiamy się zwiększenia ryzyka poważnych krwawień. Analizy danych z badań obserwacyjnych pokazują, że w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii trójlekowej (ASA + kłopidogrel + warfaryna) u 4% chorych wystąpi poważne krwawienie, najczęściej do światła przewodu pokarmowego. Jeśli takie leczenie będzie trwało 12 miesięcy, należy się spodziewać poważnego krwawienia u 12% chorych. Bilans ryzyka i korzyści zdecydowanie zniechęca zatem do stosowania terapii trójlekowej przez rok.

### Błędy w zakresie stosowania leków przeciwzakrzepowych w okresie okołoperacyjnym

W przypadku procedur zabiegowych związanych z dużym ryzykiem krwawienia wymaga się odstawienia kłopidogrelu i warfaryny na 5 dni przed operacją. W sytuacji, gdy chory przyjmuje ASA, to trzeba odstawić ten lek co najmniej 7 dni przed operacją; z kolei acenokumarol należy odstawić 2-3 dni przed operacją, choć dla pewności wydłuża się ten okres, zwłaszcza

gdy nie wiadomo, jaki był INR w dniu odstawienia. INR należy oznaczyć 24 godziny przed operacją, i gdy wyniesie <1,5 można przystąpić do zabiegu. Jeśli natomiast INR wynosi  $\pm$  1,5, należy odczekać dodatkowy dzień lub podać, najlepiej doustnie, małą dawkę, 1-2 mg witaminy K. Nie powinno to być 10 mg witaminy K dożylnie, jeśli chcemy sprawnie włączyć antagonistę witaminy K po operacji. Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekowe, w tym przypadku antagonistę witaminy K i kłopidogrel można włączyć ponownie po operacji, jeśli hemostaza miejscowa jest zadowalająca. W praktyce zaleca się to podanie pierwszej dawki warfaryny i kłopidogrelu, gdy pacjent pije samodzielnie, zwykle po 24-48 godzin, jednak nie wcześniej niż 12 godzin po zabiegu.

### Błędy w pomostowym stosowaniu heparyn w okresie okołozabiegowym

Heparynę włącza się 3-4 dni przed zabiegiem, zwykle 24 godziny po ostatniej dawce warfaryny. Natomiast w przypadku stosowania acenokumarolu, którego okres półtrwania jest krótszy, wystarczą 2-3 dni stosowania heparyny. Zalecane dawki HDCZ podano w tabeli VIII.

### Błędy w zakresie stosowania kwasu traneksamowego w praktyce klinicznej

Kwas traneksamowy jest syntetycznym aminokwasem o działaniu przeciwkrwotocznym. Mechanizm działania kwasu traneksamowego polega na bezpośrednim hamowaniu osoczowych aktywatorów plazminogenu i częściowym, pośrednim hamowaniu tkankowych aktywatorów plazminogenu, a tym samym blokowaniu przemiany plazminogenu w plazminę. Kwas traneksamowy jest również słabym inhibitorem plazminy. W dużych dawkach wywiera

Tabela VIII. Dawkowanie heparyn w leczeniu pomostowym, zgodnie z ChPL dostępnych heparyn  
Table VIII. Dosage of heparin for bridging treatment according to the available heparin available SPCs

Heparyna	Dawka lecznicza	Dawka profilaktyczna
dalteparyna	100 IU/kga co 12 h s.c. 200 IU/kga co 24 h s.c.	5000 IU co 24 h s.c.
enoksaparyna	1 mg/kgb co 12 h s.c. 1,5 mg/kgb co 24 h s.c.	40 mg co 24 h s.c. (dopuszcza się 40 mg co 12 h)
nadroparyna	85 IU/kg co 12 h s.c. 170 IU/kg co 24 h s.c.	3800 IU co 24 h s.c.
niefrakcjonowana	utrzymująca APTT w przedziale terapeutycznym, s.c. co 12 h lub i.v.	5000 co 12 h s.c.

działanie hamujące aktywację układu dopełniacza. Hemostatyczne działanie jest dużo silniejsze od kwasu aminoheksanowego. Kwas traneksamowy stosowany jest jako składnik tzw. „kroplówki hemostatycznej”, niestety lek można podawać wyłącznie w powolnym wstrzyknięciu dożylnym bez rozpuszczania. Po rozpuszczeniu dochodzi do hydrolizy leku, co powoduje, że kwas traneksamowy nie działa. Warto pamiętać, że w przypadku krwimoczu pochodzenia nerkowego istnieje ryzyko mechanicznego bezmoczu spowodowanego zakrzepem w cewce moczowej. Lek należy także ostrożnie stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. u kobiet przyjmujących doustnie środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą.

### Błędy w stosowaniu etamsylatu (cyklonaminy)

Hemostatyczne działanie etamsylatu nie zostało do końca poznane. Przyjmuje się, że główny mechanizm działania przeciwkrwotocznego polega na wzmocnieniu i uszczelnianiu śródbłonna naczyń krwionośnych, za czym przemawia skrócenie czasu krwawienia. Zmniejsza kruchość naczyń krwionośnych, stąd jako główne wskazanie wymienia się skazy naczyniowe. Dyskusyjny jest wpływ etamsylatu na zwiększenie liczby płytek krwi. Pozostaje on bez wpływu na elementy kaskady krzepnięcia, czego dowodem jest niezmienny po podaniu czas protrombinowy. Nie

powoduje ryzyka nadmiernej krzepliwości, a zatem ryzyka powstania zakrzepów. Nie hamuje krwotoków z dużych naczyń krwionośnych, natomiast dobrze działa w przypadku krwawień powierzchniowych i hamuje powstawanie wybroczyn krwawych. Jego zastosowanie w intensywnej terapii jest co najmniej dyskusyjne, a na pewno nie należy go stosować w krwotokach z dużych naczyń krwionośnych. Lek jest nieskuteczny w krwawieniach spowodowanych niedoborem osoczowych czynników krzepnięcia i nie hamuje antyagregacyjnego działania kwasu acetylosalicylowego. W przypadku konieczności równoczesnego podawania etamsylatu i płynów koloidoosmotycznych (np. dekstran) zalecane jest podanie etamsylatu w pierwszej kolejności, ze względu na zmniejszające efekt terapeutyczny działanie koloidów.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron  
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM  
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków  
☎ (+48 12) 424 88 81  
✉ j.woron@medi-pharm.pl

### Piśmiennictwo

1. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, et al. Pharmacotherapy Handbook. New York: McGrawHill; 2015.
2. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Warszawa.
3. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J (red.). Farmakoterapia bólu. Poznań: Termedia; 2014.
4. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract.* 2010;64(7):956-96.
5. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):433-51.
6. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidences Herb-Warfarin Interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;18:1-18.
7. Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug Interactions Between Antiplatelet or Novel Oral Anticoagulant Medications and Antiretroviral Medications. *Ann Pharmacother.* 2014;48(6):734-40.
8. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2014. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications; 2014.
9. Hochadel MA. Mosby's Drug Reference for Health Professions. St Louis: Elsevier; 2016.
10. Preston CL. Stockley's Drug Interactions 2015. London: Pharmaceutical Press; 2014.
11. Hansten PD, Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2015. Freeland: H&H Publications; 2015.