

Interakcje acenokumarolu z simwastatyną - opis przypadków

Clinical cases interaction between acenokumarol and simvastatin

Katarzyna Korzeniowska¹, Irmína Wietlicka-Kokoszaneek², Dariusz Urban²,
Anna Jabłecka¹

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Oddział Wewnętrzny z Pododdziałem Kardiologicznym Szpital Powiatowy w Grodzisku Wielkopolskim

Streszczenie

Artykuł przedstawia dwa przypadki kliniczne interakcji acenokumarolu z simwastatyną. (*Farm Współ* 2009; 2: 138-142)

Słowa kluczowe: acenokumarol, simwastatyna, interakcja

Summary

Description of two clinical cases interaction between acenokumarol and simvastatin. (*Farm Współ* 2009; 2: 138-142)

Keywords: acenokumarol, simvastatin, interaction

Wstęp

Polifarmakoterapia jest obecnie powszechną metodą leczenia wielu chorób, zwłaszcza przewlekłych. Dobór środków leczniczych ma na celu zwiększenie siły działania farmakologicznego i uzupełnianie ich efektów terapeutycznych. Takie postępowanie terapeutyczne stwarza również możliwość zmniejszania dawek leków stosowanych równocześnie i ograniczania ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji leków oraz ich działań niepożądanych. Praktyka kliniczna dowodzi jednak, że to właśnie polifarmakoterapia jest bardzo często przyczyną zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań polekowych. Jednym z czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia tych komplikacji jest ilość leków stosowanych przez pacjenta w tym samym czasie. Ryzyko wzajemnego oddziaływania pomiędzy lekami wzrasta z każdym dodatkowo przyjmowanym środkiem leczniczym.

Problem dotyczy również społeczeństwa polskiego, ponieważ - jak wskazują wyniki badań - ponad 35%

Polaków przewlekle przyjmuje jednocześnie około 5 leków.

Ilość stosowanych produktów leczniczych wzrasta z wiekiem pacjentów, u których współistnieje wiele chorób, co wymaga często przyjmowania w tym samym czasie wielu środków leczniczych. Statystyczny Polak powyżej 65. roku życia przewlekle stosuje co najmniej 5 leków oraz dodatkowo jeszcze 2 leki lub suplementy diety, w które zaopatruje się bez recepty w ramach samoleczenia.

Skutkiem interakcji, czyli wzajemnego oddziaływanie podanych jednocześnie leków, może być zmiana działania jednego leku (osłabienie lub nasilenie działania) [1,2].

W artykule przedstawiono dwa kliniczne przypadki interakcji pomiędzy acenokumarolem i lekami hipolipemizującymi (statyny).

Przypadek 1

Pacjent S.T., lat 65, zgłosił się do szpitala z uczu-

ciem kołatania serca, które trwało od tygodnia.

Na podstawie wywiadu u pacjenta stwierdzono współistnienie następujących chorób: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienne serca, niedomykalność zastawki mitralnej.

Przy przyjęciu stan chorego określono jako ogólny dobry. Przeprowadzone badania przedmiotowe wykazały dyskretny szmer skurczowy nad sercem, całkowitą niemiaryłość serca z deficytem tętna na obwodzie. Ciśnienie tętnicze wynosiło 180/120 mmHg.

W ekg spoczynkowym stwierdzano migotanie przedsionków ze średnią czynnością komór ok. 80/min oraz blok tylnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa.

Z odchyłeń w badaniach laboratoryjnych odnotowano podwyższone stężenia cholesterolu i jego frakcji, które kształtowały się na poziomie: Tchol 206 mg%, LDL 152 mg%, HDL 31 mg%, TG 112 mg%.

W badaniu ECHO serca wymiary serca pacjenta mieściły się w granicach normy:

lewa komora (LK) - 5,4 cm; lewy przedsionek (LP) 4,1 cm; prawa komora (PK) - 2,5 cm; tylna ściana lewej komory (TŚLK) - 1,1 cm; przegroda międzykomorowa (PMK) - 1,2 cm; aorta wstępująca (Ao) - 2,1 cm.

Badanie to wykazało natomiast istotne hemodynamicznie zmiany zastawkowe: niedomykalność mitralna (IM) III°; niedomykalność aortalna (IA) I°; niedomykalność trójdzielna (IT) II° oraz uogólniona hipokineza, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową - EF 45%.

Z uwagi na migotanie przedsionków trwające powyżej 48 godzin odstąpiono od kardiowersji elektrycznej. Wdrożono leczenie doustnym antykoagulantem - acenokumarolem w dawce dobowej 3 mg.

W 4 dobie hospitalizacji uzyskano wartość terapeutyczną stężenia leku. Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (International Normalized Ratio) - wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego INR mieścił się w granicach 2,0-3,0.

Dodatkowo przez cały okres hospitalizacji, a także jako zalecenia poszpitalne, chory otrzymywał:

- kwas acetylosalicylowy - 75 mg 1 x 1 tabletkę,
- ramipryl - 5 mg/dobę,
- bisoprolol 5 mg/dobę,
- simwastatynę - 20 mg/dobę.

Po 14 dniach chory zgłosił się ponownie do szpitala z powodu krwimoczcu.

Przy próbie wykonania kontrolnego badania INR odnotowano, że krew nie krzepnie - wskaźnik INR

był nieoznaczalny. Dodatkowo wykonano badanie ogólne moczu, w którym z odchyłeń zaobserwowano nieprawidłową ilość świeżych erytrocytów w osadzie: 30-50 w polu widzenia.

W warunkach szpitalnych podano doraźnie witaminę K, po której uzyskano powrót do zakresu terapeutycznego parametrów koagulologicznych oraz ustąpienie krwimoczcu.

Ustalono ponownie dawkowanie Acenocumarolu na 2 mg w dni powszednie oraz 3 mg w soboty i niedziele. W tym schemacie podawania leku INR utrzymywał się w zakresie 1,91-3,23.

Ustalono termin planowej kardiowersji elektrycznej za 6 tygodni.

Przypadek 2

Pacjent W.S., lat 81, przyjęty został na oddział z powodu przedawkowania acenocumarolu - w kontrolnych badaniach laboratoryjnych w poradni lekarza rodzinnego odnotowano, że nie można oznaczyć wskaźnika INR z uwagi na to, że krew nie krzepnie.

Na podstawie przeprowadzonego wywiadu u pacjenta stwierdzono występowania następujących chorób:

- stan po zawale serca bez uniesienia odcinka ST (2008 rok),
- stan po wszczępieniu stymulatora serca z powodu zespołu chorej zatoki (2002 rok),
- stan po udarze mózgu,
- niedomykalność zastawki aortalnej,
- przewlekłą niewydolność krążenia NYHA II.

W momencie przyjęcia do szpitala stan pacjenta określono jako ogólny dobry.

Badanie przedmiotowe wykazało szmer skurczowy nad sercem i otyłość.

Nie odnotowano cech skazy krwotocznej, ani świeżego krwawienia.

Chory przed hospitalizacją otrzymywał następujące leki:

- acenocumarol w dawce 3 mg,
- ramipryl - 5 mg/5 dobę,
- bisoprolol - 5 mg/dobę,
- monoazotan izosorbidu - 60 mg/dobę,
- hydrochlorothiazyd - 25 mg/dobę,
- furosemid - 40 mg/dobę,
- kwas acetylosalicylowy - 75 mg/dobę,
- chlorek potasu - 0,6 g (co odpowiada 0,315 g jonów potasu) 2 x 1 tabl.,

- simwastatynę - 40 mg 1 x 1 tabl. (lek stosowano od 2008 roku – wdrożono go po zawale serca w dawce 20 mg, przed dwoma miesiącami lekarz rodzinny zwiększył dawkę leku z uwagi na utrzymującą się hiperlipidemię mieszaną).

Badanie laboratoryjne gospodarki lipidowej kształtowało się na poziomie: Tchol 250 mg%, LDL 161 mg%, HDL 56 mg%, TG 160 mg%.

W EKG spoczynkowym utrzymywał się rytm ze stymulatora 72/min, stymulacja komór skuteczna.

W badaniu ECHO serca wymiary serca pacjenta mieściły się w granicach normy:

- lewa komora (LK) - 5,6 cm; lewy przedsionek (LP) - 4,8 cm; prawa komora (PK) - 3,1 cm;
- tylna ściana lewej komory (TŚLK) - 1,2 cm; przegroda międzykomorowa (PMK) - 1,3 cm;
- aorta wstępująca (Ao) - 2,2 cm.

Badanie wykazało natomiast istotne hemodynamiczne zmiany zastawkowe: niedomykalność mitralna (IM) II°; niedomykalność aortalna (IA) II°; niedomykalność trójdzielną (IT) II° z cechami łagodnego nadciśnienia płucnego. Odnotowano także znacznego stopnia zaburzenia kurczliwości mięśniówki serca - hipokinezę koniuszka i przyległych segmentów przegrody, hipokinezę segmentu środkowego i podstawnego ściany dolnej, z frakcją wyrzutową kształtującą się na poziomie 40%.

W trakcie hospitalizacji podano doraźnie witaminę K. Po uzyskaniu normalizacji parametrów koagulologicznych zredukowano dawkę acenocumarolu do 2 mg na dobę. Uzyskano terapeutyczny zakres stężenia tego leku we krwi - INR w granicach 2,0-3,0. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

Acenokumarol i warfaryna (pochodne hydroksykumaryny) to jedne z najczęściej stosowanych antykoagulantów na świecie.

Acenokumarol, syntetyczna pochodna hydroksykumaryny, działająca przeciwzakrzepowo, jest antagonistą witaminy K. Lek ten zaburza reakcję γ -karboksylacji zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia: II (protrombiny), VII, IX i X. Acenokumarol - racemiczna mieszanina enancjomerów R(+) i S(-) szybko i niemal całkowicie (95%) wchłania się po doustnym podaniu i w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (około 98%). Biologiczny okres półtrwania leku wynosi 8-9 h. Metabolizm zachodzi w wątrobie, a wydalanie z moczem i kałem.

Leczenie przeciwkrzepliwe jest podstawą profi-

laktyki i terapii powikłań zakrzepowo-zatorowych w różnych jednostkach chorobowych. Jest ono powszechnie stosowane w migotaniu przedsionków, żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, u chorych po udarach niedokrwiennych mózgu oraz w profilaktyce po wszczepieniu zastawek serca, zarówno mechanicznych, jak i biologicznych oraz krótkotrwale u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, np. po wszczepieniu endoprotezy stawu kolanowego. Innym wskazaniem do stosowania leków przeciwkrzepliwych jest zapobieganie zatorom systemowym w ostrym zawale serca. Leczenie przeciwkrzepliwe musi być kontrolowane po to, aby zachować równowagę - zapobiec zakrzepom nie wywołując krwawień.

U osób zdrowych, nieprzyjmujących leków przeciwkrzepliwych wartości INR mieszczą się w zakresie 0,8-1,2. Wartość docelowa INR u pacjentów leczonych antykoagulantami powinna wynosić 2,0 do 3,0, co oznacza, że czas protrombinowy mierzony w wystandardyzowanych warunkach u tych osób jest 2-3-krotnie dłuższy niż u osób bez tych leków. U pacjentów z wysokim ryzykiem tworzenia zakrzepów oraz u pacjentów ze sztucznymi mechanicznymi zastawkami serca INR powinien osiągać wartości wyższe - między 2,5 a 3,5. Wzrost INR powyżej 4,0 świadczy o wydłużeniu czasu krzepnięcia krwi i stanowi istotnie zwiększone ryzyko krwawienia [3-8].

Simwastatyna jest lekiem z grupy statyn, inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) hamującym konwersję HMG-CoA do prekursora steroli, mewalonianu. Jej działanie zmniejsza syntezę cholesterolu w komórkach wątrobowych, zaś efektem tego działania jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu frakcji VLDL, apolipoproteiny B i w umiarkowanym stopniu triglicerydów oraz umiarkowane zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Po podaniu doustnym lek wchłania się w ok. 85%. Simwastatyna w znacznym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, co powoduje, że do krążenia ogólnego dociera tylko około 5% podanej dawki. Metabolizm leku odbywa się przy udziale izoenzymu CYP3A4. Simwastatyna i jej metabolity w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza - przeszło 90%. Metabolity leku wydalane są głównie z żółcią (w kale stwierdza się 60%), w mniejszym stopniu z moczem - około 10% podanej dawki. Simwastatyna stosowana jest u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca ze współistniejącą hipercholesterolemią w celu zmniej-

szenia całkowitego ryzyka zgonu przez:

- zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn wieńcowych,
- zmniejszenia ryzyka zawału serca niezakończzonego zgonem,
- zmniejszenia ryzyka konieczności wykonywania zabiegów rewaskularyzacji mięśnia sercowego,
- zmniejszenia ryzyka udaru mózgu lub przemijających napadów niedokrwiennych mózgu [9-11].

Omówienie

Działanie acenokumarolu i innych doustnych antykoagulantów modyfikowane może być przez czynniki genetyczne (mutacja genu kodującego izoenzym CYP 2C9 w wątrobie) oraz czynniki środowiskowe, np.: leki, pożywienie oraz różne choroby.

Przedstawione przypadki kliniczne potwierdzają problem zagrożeń terapii wielolekowej. Mechanizm działania acenokumarolu związany z aktywnością metabolizmu wątroby wymusza szczególne środki ostrożności przy włączaniu do terapii leków, które w jakikolwiek sposób mogą modyfikować ten metabolizm. Niektóre powszechnie stosowane leki mogą prowadzić do braku efektu terapeutycznego i groźnych dla życia następstw zatorowo-zakrzepowych, inne natomiast - do przedawkowania acenokumarolu i wystąpienia powikłań krwotocznych.

Nasilone działanie acenokumarolu obserwuje się przy równoczesnym podawaniu następujących środków leczniczych: simwastatyna, allopurynol, steroidy anaboliczne, androgeny, leki przeciwaritmiczne (np. amiodaron, chinidyna), antybiotyki (np. erytromycyna, tetracykliny, neomycyna, chloramfenikol i amoksycylina), fibraty, disulfiram, kwas etakrynowy, glukagon, cymetydyna, pochodne imidazolu (np. metronidazol, a także miejscowo stosowany mikonazol), sulfonamidy, włącznie z kotrimoksazolem (sulfametoksazol i trimetoprim), pochodne sulfonilomocznika (tolbutamid i chlorpropamid), hormony tarczycy, sulfinpyrazon i tamoksyfen mogą nasilać działanie acenokumarolu. Heparyna, leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kwas salicylowy i jego pochodne (np. kwas acetylosalicylowy, kwas p-aminosalicylowy, diflunisal), fenylobutazon lub inne pochodne pirazolonu (sulfinpirazon) i inne NLPZ wpływają na hemostazę i mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu,

zwiększając ryzyko krwotoku. Nie zaleca się stosowania acenokumarolu równolegle z wymienionymi lekami; w razie konieczności stosowania w skojarzeniu należy częściej oceniać parametry krzepnięcia. Aminoglutetimid, barbiturany, karbamazepina, cholestyramina, gryzeofulwina, doustne środki antykoncepcyjne, węgiel aktywowany, leki zobojętniające sok żołądkowy i ryfampicyna mogą osłabiać działanie acenokumarolu. Acenokumarol może zwiększać stężenie hydantoiny w surowicy oraz nasilać działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika.

Największe niebezpieczeństwo stanowią leki dostępne bez recepty, takie jak aspiryna i NLPZ, powszechnie stosowane przy przeziębieniach, grypie czy bólach stawów.

Powszechnie stosowane salicylany w dawkach większych niż 1,5 g na dobę mogą nasilać antykoagulacyjny efekt acenokumarolu, prawdopodobnie wskutek ingerowania z enzymami cytochromu P450. Dodatkowo NLPZ i penicyliny stosowane w dużych dawkach hamują czynność płytek krwi oraz mogą uszkadzać błonę śluzową przewodu pokarmowego, co może być dodatkową przyczyną powikłań.

Należy również pamiętać, że na skuteczność i bezpieczeństwo terapii acenokumarolem wpływ ma rodzaj spożywanego pokarmu, na przykład ilość witaminy K dostarczanej z pożywieniem, głównie w postaci fitochinonów zawartych w produktach roślinnych. Zwiększenie spożycia witaminy K powoduje zmniejszenie efektu antykoagulacyjnego acenokumarolu, co przejawia się w zmniejszeniu współczynnika (INR). U osób przyjmujących zbyt małe ilości witaminy K w diecie, leczonych antybiotykami lub z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów w przewodzie pokarmowym, efekt antykoagulacyjny leku może ulec zwiększeniu [12-14].

Wyniki badań klinicznych wskazują, że statyny zwiększają aktywność fibrynolityczną osocza, także przez pobudzenie aktywności endogennego aktywatora plazminogenu. W różny sposób wpływają natomiast na aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu.

U pacjentów leczonych simwastatyną i atorwastatyną może dojść do zwiększenia stężenia tego inhibitora, w przeciwieństwie do chorych stosujących prawastatynę, u których stężenie inhibitora zmniejsza się od 26 do 56%. Statyny stymulują również produkcję tlenu azotu przez śródbłonek naczyń, co przekłada się na działanie antyagregacyjne. Simwastatyna

i fluwastatyna hamują ekspresję czynnika tkankowego, który zapoczątkowuje zewnątrzpochođną drogę krzepnięcia krwi. Simwastatyna stosowana przez co najmniej 4 tygodnie, podobnie jak prawastatyna, hamuje agregację płytek krwi i produkcję tromboksanu. Działanie przeciwplatek statyn może być także następstwem zmiany płynności błony komórkowej w wyniku zmiany zawartości cholesterolu w błonie komórkowej płytek [10,13].

Opisane przypadki dowodzą, że skuteczna i bezpieczna terapia acenokumarolem podawanym z innymi lekami wymaga częstszego niż przyjęte standardowo (1 x w miesiącu) monitorowania INR. Zaleca się, aby

pomiarów wskaźnika INR dokonywać w takich przypadkach minimum 2 x w miesiącu lub częściej.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

Tel. (+48 22) 627 39 86

E-mail: katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Orzechowska-Juzwenko K (red.). Farmakologia Kliniczna. Znaczenie w praktyce klinicznej. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
2. Kostka Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2007.
3. Charakterystyka produktu leczniczego – acenokumarol.
4. Baczyńska A. Doustne leki przeciwkrzepliwe w różnych stanach klinicznych - praktyczny poradnik. Choroby Serca i Naczyń. Tom 1 2004; 1: 27-36.
5. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants versus aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2441-8.
6. Hirsh J, Dalen J, Guyatt G. The Sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. Chest 2001; 119: 1S-7S.
7. Śnieżek-Maciejewska M. Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych po operacjach kardiologicznych. Terapia Kardiologia 2003 marzec.
8. Witold Ostrowski. Czy heparyny drobnocząsteczkowe mogą być stosowane zamiast doustnych leków przeciwkrzepliwych. Opublikowane: 2005-05-24 w kardiolog.pl
9. Charakterystyka produktu leczniczego – simwastatyna.
10. Grabowski M, Filipiak KJ. Simwastatyna czy ma przewagę nad innymi statynami. Choroby Serca i Naczyń 2006; Tom 3, Supl. A: A1-A4.
11. Bryl W, Pupek-Musialik D. Statyny: obecny stan wiedzy, rola w prewencji i terapii schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Przew Lek 2006; 6: 98-105.
12. Sawicka-Powierza J, Ołtarzewska AM, Chłabicz S. Wiedza o zasadach bezpiecznego stosowania doustnych antykoagulantów u chorych leczonych przewlekle acenokumarolem. Pol Merk Lek 2007; XXII(127): 36.
13. Grześ G, Trajder A, El-Essa A, Kubica A, Bogdan M, Sielski S, Witkowska A, Budzbon D, Szadujkis-Szadurski L, Kubica J. Interakcje i bezpieczeństwo stosowania acenokumarolu. Forum Kardiologów 2004; Tom 9; 3: 93-9.
14. Mark L, Marki-Zay J, Fodor L, Hajdara I, Paragh G, Katona A. Polimorfizm cytochromu P450 2C9 i leczenie acenokumarolem. Kardiol Pol 2006; 64: 397-402.