

## **Analiza interakcji warfaryny i wynikających z nich trudności terapeutycznych w terapii przeciwzakrzepowej pacjentów Pleszewskiego Centrum Medycznego**

### ***Warfarin interaction analysis and subsequent therapeutical difficulties in anticoagulant therapy of Pleszewskie Centrum Medyczne patients***

**Dorota Kołodziej**

Apteka Szpitalna, Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie

#### **Streszczenie**

Wstęp. Warfaryna to szeroko stosowany lek przeciwzakrzepowy, wchodzący w interakcje z wieloma innymi substancjami leczniczymi. Celem pracy było wykrycie najczęstszych interakcji warfaryny u pacjentów Pleszewskiego Centrum Medycznego (PCM) i wynikających z nich potencjalnych następstw klinicznych. Materiał i metoda. Materiałem badawczym były 22 historie chorób pacjentów PCM z okresu od grudnia 2012 do maja 2013 roku. Wyniki. Z analizowanego materiału wynikało, iż pacjenci PCM przyjmujący warfarynę narażeni są na wiele interakcji, ale nie wszystkie spośród nich mają znaczenie kliniczne. Największe znaczenie kliniczne miały interakcje z: heparynami drobnocząsteczkowymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), statynami, amiodaronem, antybiotykami, spironolaktonem, przy czym spośród tych najczęstsze były interakcje z heparynami drobnocząsteczkowymi, NLPZ, statynami. (*Farm Współ 2013; 6: 1-9*)

*Słowa kluczowe: warfaryna, interakcja, przeciwzakrzepowy, INR*

#### **Summary**

Background. Warfarin is a widely-used anticoagulant, which interacts with many other drugs. The aim of the study was to discover the most common warfarin interactions in Pleszewskie Centrum Medyczne patients, and subsequent clinical consequences. Material and methods. Methodology: analysis of 22 patients' medical records, collected from December 2012 to May 2013. Results. The analysed material showed that PCM patients are in danger of many interactions, but not all of them are significant from clinical point of view. The most important were interactions with: low molecular weight heparin, non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID), statins, amiodarone, antibiotics, spironolactone. Among these the most common were interactions with low molecular weight heparins, NSAID, statins. (*Farm Współ 2013; 6: 1-9*)

*Keywords: warfarin, interaction, anticoagulant, INR*

#### **Wstęp**

Warfaryna, lub 4-hydroksykumaryna, jest lekiem przeciwkrzepliwym hamującym zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia. W dawkach terapeutycznych hamuje produkcję czynników krzepnięcia w zakresie od 30 do 50%, zmniejszając również ich aktywność biologiczną. Pełne działanie warfaryny

uzyskuje się w ciągu 2 do 7 dni, podczas których eliminowane są czynniki krzepnięcia już obecne w krążeniu [1,2].

Warfaryna jest lekiem o wąskim zakresie terapeutycznym. Jednocześnie wiąże się silnie (około 97%) z białkami krwi i podlega metabolizmowi wątrobowemu (CYP2C9, CYP 1A2, CYP3A4), co predysponuje ją do

interakcji z wieloma lekami. Kontrola leczenia warfaryną polega na oznaczeniu we krwi współczynnika INR [ang. *International Normalized Ratio*], co oznacza Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany. Docelowe wartości INR podczas doustnego leczenia przeciwkrzepliwego:

- zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po protezowaniu zastawek serca: INR 2,5-3,5;
- leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej;
- wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym po zawałach mięśnia sercowego;
- zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z migotaniem przedsionków lub z patologią zastawek: INR 2,0-3,0 [1,3].

Warfaryna pozostaje lekiem z wyboru u pacjentów z migotaniem i trzepotaniem przedsionków, którzy doświadczyli powikłań zakrzepowo-zatorowych lub należą do grup ryzyka wystąpienia takich powikłań [4].

## Cel pracy

Celem pracy było wykrycie potencjalnych interakcji warfaryny z innymi lekami u pacjentów oddziału kardiologicznego Pleszewskiego Centrum Medycznego (PCM) i omówienie następstw klinicznych tych interakcji, w oparciu o dostępne dane z piśmiennictwa.

## Materiał i metody

Materiałem badawczym były 22 historie chorób 20 pacjentów hospitalizowanych w oddziale kardiologicznym PCM od grudnia 2012 do maja 2013 roku. Spośród 20 pacjentów w wieku 55-85 lat, 60% stanowili mężczyźni (n = 12), a 40% kobiety (n = 8). Podział pacjentów na grupy wiekowe przedstawiony jest w tabeli I.

Tabela I. Podział pacjentów objętych analizą za względu na grupy wiekowe i płeć

Table I.

	KOBIETY	MĘŻCZYŹNI	OGÓŁEM
55-65 LAT	1	5	6
66-75 LAT	3	5	8
76-85 LAT	4	2	6
	8	12	20

Analizowano farmakoterapię chorych hospitalizowanych pod kątem potencjalnych (opisanych w piśmiennictwie) interakcji warfaryny. Osobno brano pod uwagę leki przyjmowane przez pacjentów stale, a osobno leki dodatkowe, zlecane okresowo i do stosowania doraźnego. Potencjalne interakcje były rozpatrywane szczególnie w przypadku rozpoczynania terapii warfaryną, a także jeśli podczas pobytu w oddziale stwierdzono u pacjenta wystąpienie działań niepożądanych.

## Wyniki

Spośród 20 pacjentów poddanych analizie, 2 było hospitalizowanych w oddziale kardiologicznym dwukrotnie podczas badanego okresu. Hospitalizacja trwała od 1 doby do 14 dni (mediana 5 dni).

Wśród 22 analizowanych hospitalizacji 14 terapii warfaryną było kontynuacją, a 8 zostało wdrożonych pierwszy raz podczas pobytu w oddziale.

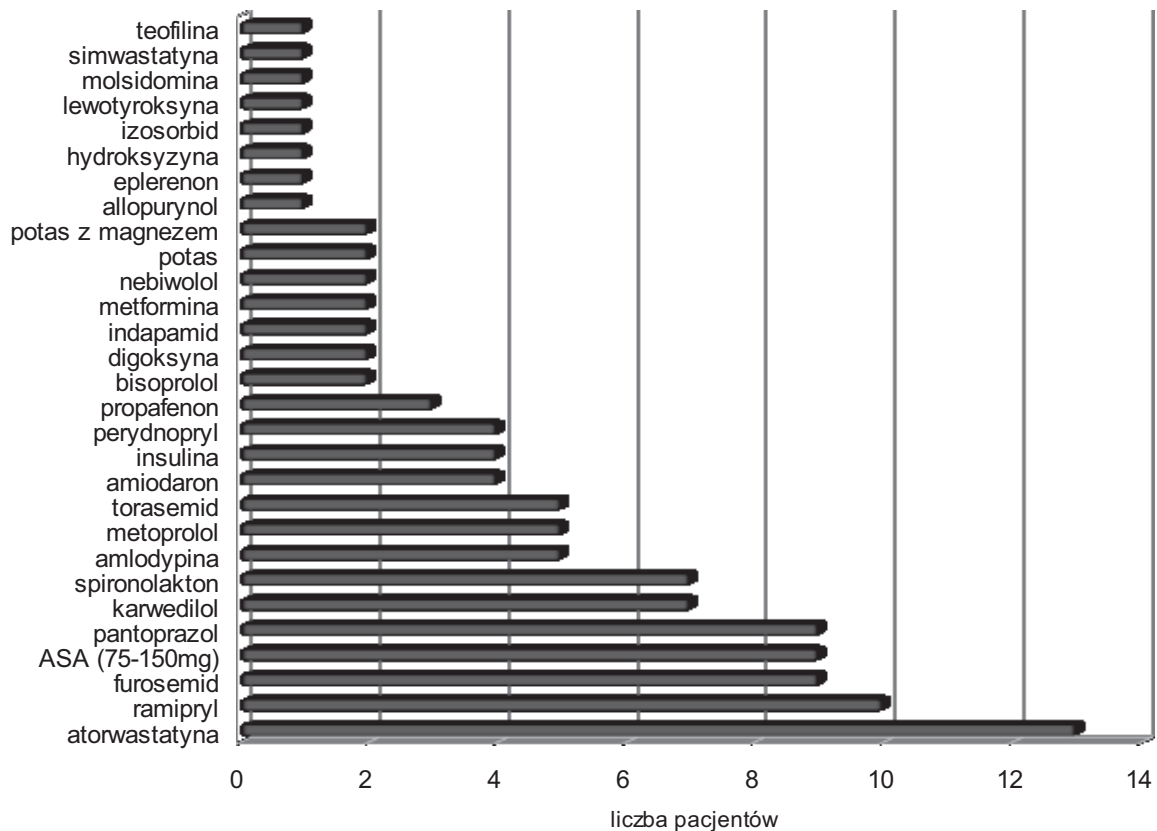
Warfaryna była zlecana pacjentom z powodu migotania/trzepotania przedsionków (n = 17), zatorowości płucnej (n = 2), zakrzepicy żył kończyn dolnych (n = 2), niedomykalności zastawki mitralnej (n = 3), stanu po implantacji sztucznych zastawek (n = 2), napaadowych komorowych zaburzeń rytmu serca (n = 1).

Wszyscy pacjenci otrzymywali podczas hospitalizacji inne leki. Liczba leków, które otrzymali i/lub mieli zalecone do domu wahała się od 7 do 16, razem z warfaryną. Średnia ilość leków na jeden pobyt w oddziale wynosiła  $n = 10,7 \pm 2,5$  (mediana 10,5). Nie wszystkie leki były stosowane równocześnie.

Leki, które pacjenci mieli zlecone do zażywania na stałe, z zaleceniami na wypisie ze szpitala: atorwastatyna (n = 13), ramipryl (n = 10), furosemid (n = 9), kwas acetylosalicylowy (75-150 mg/dobę, n = 9), pantoprazol (n = 9), karwedilol (n = 7), spironolakton (n = 7), amlodypina (n = 5), metoprolol (n = 5), torasemid (n = 5), amiodaron (n = 4), insulina (n = 4), peryndopryl (n = 4), propafenon (n = 3), bisoprolol (n = 2), digoksyna (n = 2), indapamid (n = 2), metformina (n = 2), nebiwolol (n = 2), potas (n = 2), potas w kombinacji z magnezem (n = 2), allopurinol (n = 1), eplerenon (n = 1), hydroksyzyna (n = 1), izosorbid (n = 1), lewotyroksyna (n = 1), molsidomina (n = 1), simwastatyna (n = 1), teofilina (n = 1). Częstość stosowania innych leków ilustruje wykres 1.

U jednego pacjenta na skutek zbyt niskich wartości INR zrezygnowano: z warfaryny i zalecono pacjentowi rywaroksaban.

Wykres 1  
Leki stale zażywane równocześnie z warfaryną

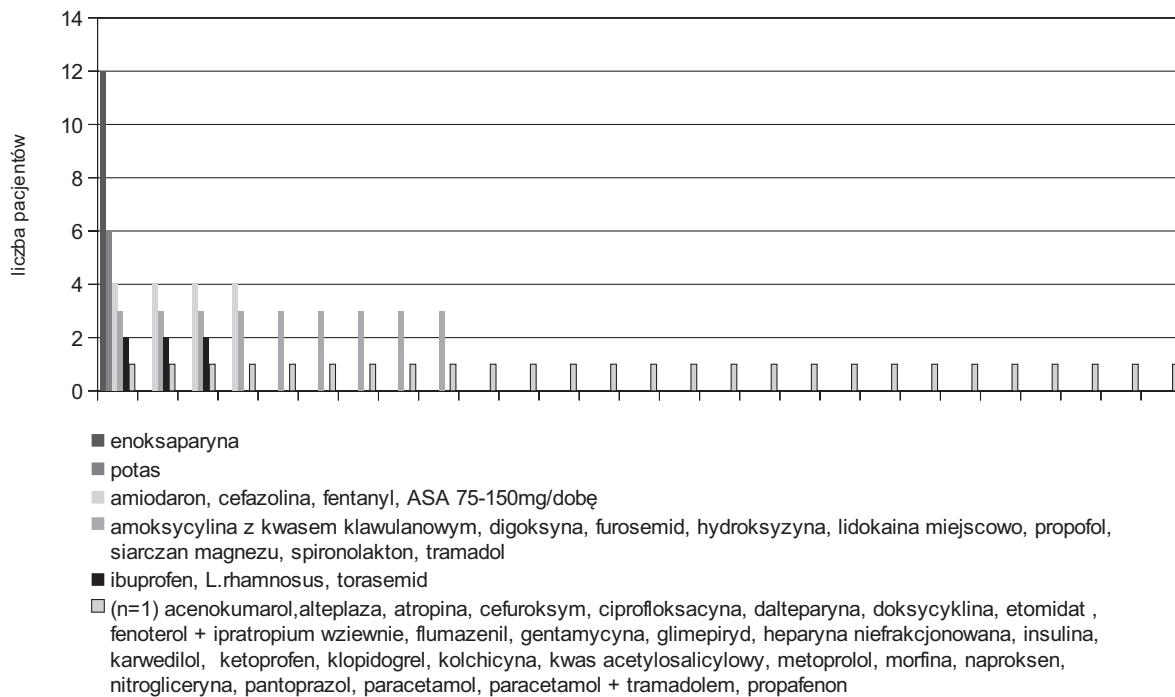


Pozostałe leki, stosowane krótkotrwale lub odstawiwane w szpitalu, a także leki zalecane do domu do krótkotrwałego stosowania to: enoksaparyna (n = 12), potas (n = 6), amidaron (n = 4), cefazolina (n = 4), fentanyl (n = 4), kwas acetylosalicylowy (75-150 mg/dobę, n = 4), amoksycylina z kwasem klawulanowym (n = 3), digoksyna (n = 3), furosemid (n = 3), hydroksyzyna (n = 3), lidokaina miejscowo (n = 3), propofol (n = 3), siarczan magnezu (n = 3), spironolakton (n = 3), tramadol (n = 3), ibuprofen (n = 2), probiotyki z *L.Rhamnosus* (n = 2), torasemid (n = 2), acenokumarol (n = 1), alteplaza (n = 1), atropina (n = 1), cefuroksym (n = 1), ciprofloksacyna (n = 1), dalteparyna (n = 1), doksycyklina (n = 1), etomidat (n = 1), fenoterol + ipratropium wziewnie (n = 1), flumazenil (n = 1), gentamycyna (n = 1), glimepiryd (n = 1), heparyna niefrakcjonowana (n = 1), insulina (n = 1), karwedilol

(n = 1), ketoprofen (n = 1), klopidogrel (n = 1), kolchicyna (n = 1), kwas acetylosalicylowy (300 mg, n = 1), metoprolol (n = 1), morfina (n = 1), naproksen (n = 1), nitrogliceryna (n = 1), pantoprazol (n = 1), paracetamol (n = 1), paracetamol w połączeniu z tramadolem (n = 1), propafenon (n = 1). Powyższe dane ilustruje wykres 2.

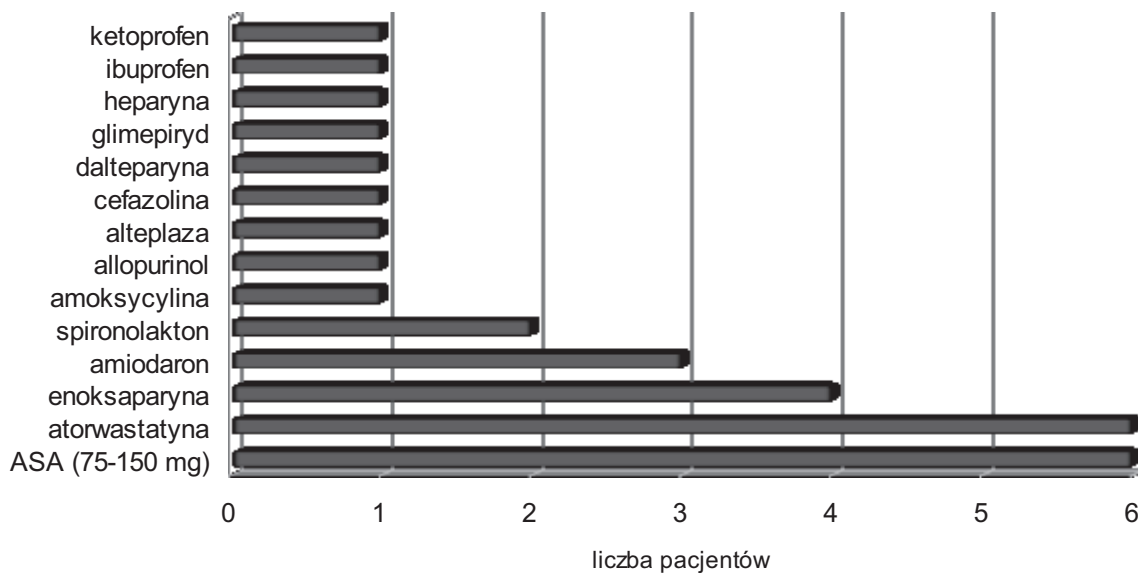
Przy włączeniu warfaryny (pierwsze podania) pacjenci aktualnie zażywali następujące leki, mające wpływ na siłę działania warfaryny: kwas acetylosalicylowy (75-150 mg/dobę, n = 6), atorwastatyna (n = 6), enoksaparyna (n = 4), amidaron (n = 3), spironolakton (n = 2), amoskycylina (n = 1), allopurinol (n = 1), alteplaza (n = 1), cefazolin (n = 1), dalteparyna (n = 1), glimepiryd (n = 1), heparyna (n = 1), ibuprofen (n = 1), ketoprofen (n = 1). Częstość zażywania leków przy rozpoczęciu terapii warfaryną przedstawia wykres 3.

Wykres 2  
Leki stosowane krótkotrwale z warfaryną



Wykres 3.

Leki zażywane przez pacjentów podczas włączania warfaryny do terapii



## Omówienie

Leki, których interakcje z warfaryną są udokumentowane w piśmiennictwie, a były stosowane przez pacjentów w badanym czasie to: acenokumarol, allo-purynol, alteplaza, amiodaron, amoksycyklina, ator-wastatyna, cefazolina, cefuroksym, ciprofloksacyna, digoksyna, doksycyklina, enoksaparyna, gentamycyna, glimepiryd, heparyna, ibuprofen, ketoprofen, klopidogrel, kwas acetylosalicylowy, lewotyroksyna, paracetamol, simwastatyna, spironolakton, tramadol [1-3,6].

Poniżej zostanie przedstawiona analiza poszczególnych potencjalnych interakcji warfaryny z podziałem na grupy terapeutyczne.

### *Inne leki wpływające na krzepnięcie*

Jeżeli warfarynę stosuje się w skojarzeniu z klopidogrelem lub kwasem acetylosalicylowym w dawkach 75-150 mg, jej dawkę należy bardzo precyzyjnie dobierać. U większości pacjentów z migotaniem przedsionków i stabilną chorobą wieńcową warfaryna w monoterapii (INR = 2,0-3,0) zapewnia wystarczającą ochronę przeciwzakrzepową zarówno w odniesieniu do zdarzeń mózgowych, jak i sercowych. Dołączenie ASA do przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego w większym stopniu zwiększa ryzyko powikłań niż przynosi korzyści kliniczne [5]. Tymczasem u badanych pacjentów (n = 20), 11 otrzymywało oprócz warfaryny także ASA, z czego stałe 8, a 3 okresowo w szpitalu. Spośród 7 pacjentów, którym rozpoczęto terapię warfaryną, 6 otrzymywało wcześniej ASA w dawkach kardiologicznych. Spośród tych sześciu, trzem odstawiono ASA, jednemu zmniejszono dawkę ASA ze 150 na 75 mg, a dwojgu pozostawiono ASA bez zmian. Jeden pacjent otrzymał ASA w dawce 300 mg jako lek przeciwgorączkowy. W analizowanym materiale brak danych o powodach odstawienia i zmniejszenia dawki ASA.

Enoksaparyna i dalteparyna, heparyna niefrakcjonowana i alteplaza nasilają działanie warfaryny w mechanizmie farmakodynamicznym [3,6]. U analizowanych pacjentów leki te były podawane zgodnie ze wskazaniami zamieszczanymi w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego. Stosowano je na początku terapii przeciwzakrzepowej, w celu uzyskania szybkiego działania przeciwzakrzepowego, po czym rezygnowano z nich, przedstawiając pacjentów jednocześnie na warfarynę. Przez cały okres podawania tych leków w szpitalu kontrolowano wskaźnik INR. U 11 pacjentów INR osiągnął wartości zalecane (> 2,5)

jeszcze podczas pobytu pacjenta w oddziale. U dwojga pacjentów INR nie osiągnął wartości zalecanej przed wypisem ze szpitala, przy czym jeden z tych pacjentów przechodził zabieg naczyniowy i celowo odstawiono mu warfarynę, a po zabiegu włączono enoksaparynę. Druga pacjentka została wypisana do domu z INR 1,7 i zaleceniami kontroli wskaźnika w warunkach ambulatoryjnych.

W przypadku jednego pacjenta, który rozpoczął terapię warfaryną, zalecono podawanie enoksaparyny w warunkach domowych do czasu osiągnięcia zalecanych wartości INR. Inny pacjent, który trafił do szpitala ze znacznie przekroczonym INR (24,9), po odstawieniu warfaryny i spadku INR w kolejnych dniach pobytu do wartości 1,9 miał włączoną enoksaparynę przez kolejne 2 dni, po czym z zaleceniem kontroli INR i nowym dawkowaniem warfaryny został wypisany do domu. U obu tych pacjentów może być trudne ustalenie stabilnego INR w warunkach ambulatoryjnych, ze względu na zbyt rzadkie jego pomiary. W warunkach szpitalnych INR oznaczane było codziennie. Rozpoczynając terapię lub mając udokumentowaną historię przedawkowania warfaryny w przeszłości, należałoby zakończyć terapię enoksaparyną przed wypisaniem pacjenta ze szpitala, oznaczyć INR po odstawieniu enoksaparyny i upewnić się, że INR po wypisie pozostanie stabilne.

Acenokumarol stosowany był u jednego pacjenta i odstawiony przed włączeniem warfaryny (zmiana leku na stałe).

### *NLPZ i leki przeciwbólowe*

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nasilają działania warfaryny, najprawdopodobniej przez wypieranie jej z połączeń z białkami krwi, a także na skutek mechanizmu farmakodynamicznego, predysponując pacjenta do krwawień [2,3,6].

N = Pacjenci poddani badaniu otrzymywali NLPZ w szpitalu jako leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Podawane leki z grupy NLPZ to: ibuprofen (n = 2), kwas acetylosalicylowy 300 mg (n = 1), ketoprofen (n = 1), naproksen (n = 1). U jednego pacjenta ibuprofen podawano w szpitalu, a do domu zlecono na stałe zażywanie naproksenu. Był to jednocześnie pacjent, który rozpoczynał terapię warfaryną. Interakcje leków najczęściej zdarzają się wtedy, kiedy do terapii zostaje wprowadzony lek wywołujący interakcję lub kiedy taki lek zostaje wycofany z terapii, a czas występowania interakcji może być różny i nie-

przewidywalny, gdy leki są stosowane doraźnie [7]. W przypadku tego pacjenta skutki kliniczne połączenia różnych NLPZ i warfaryny są trudne do przewidzenia, zwłaszcza że nie wiemy, jak długo chory będzie zażywał NLPZ po wypisie ze szpitala. Pacjent ten wymaga szczególnego monitorowania INR.

Paracetamol jest uznawany za bezpieczny i zalecany jako lek pierwszego rzutu w terapii p-bólowej u pacjentów przyjmujących warfarynę, aczkolwiek i on przy stosowaniu dawek 2 g/dobę i 3 g/dobę powodował nasilenie działania warfaryny i wzrost INR [8]. Lekiem z wyboru w terapii przeciwbólowej u pacjentów przyjmujących warfarynę są także słabe opioidy. Tramadol, mimo iż również jest wymieniany jako nasilający działanie warfaryny, uznawany jest za lepszą alternatywę niż NLPZ [1]. Troje pacjentów z tego badania stosowało jednocześnie z warfaryną tramadol. Leczenie przeciwbólowe tramadolem nie było przewlekłe. Nie zaobserwowano klinicznych objawów tej interakcji. W razie częstszego stosowania tramadolu należałoby uważnie monitorować u pacjentów INR.

### **Amiodaron**

Amiodaron jest lekiem nasilającym działanie warfaryny i wydłużającym INR poprzez inhibicję cytochromu CYP2C9 [2,3,6]. Po wdrożeniu leczenia amiodaronem, należy zwykle zmniejszyć dotychczasowe dawki warfaryny, by nie dopuścić do podwyższenia INR, typowego w takiej sytuacji. Biologiczny okres półtrwania amiodaronu jest bardzo długi (do 3 miesięcy), co powoduje trudności w modyfikacji dawki warfaryny; zazwyczaj zmniejsza się dawkę warfaryny o połowę [3,5].

Ośmioro badanych pacjentów zażywało amiodaron, z czego czworo jako lek dodatkowy, a czworo miało zleconą stałą terapię. Jednocześnie 4 spośród tych ośmiorga pacjentów rozpoczynało terapię warfaryną. Jedna osoba zażywała amiodaron razem z warfaryną (nowo wdrożoną) w szpitalu; przy wypisie ze szpitala amiodaron odstawiono. Innej pacjentce wdrożono warfarynę dwie doby po jednorazowym podaniu amiodaronu, a kolejne dwie doby później wypisano do domu. Jednemu pacjentowi z kolei po pobieżnym ustaleniu dawki warfaryny (czwarty dzień podawania) włączono na stałe amiodaron, po czym dnia następnego wypisano do domu.

Interakcja między amiodaronem, a warfaryną zazwyczaj nie ujawnia się w ciągu pierwszych siedmiu dni równoczesnego stosowania [9]. Jakkolwiek wszyscy

ci pacjenci mieli zalecenia ambulatoryjnej kontroli INR, to włączanie lub odstawianie leku zmieniającego kinetykę warfaryny tuż przed wypisem ze szpitala generuje niepotrzebne komplikacje dla dalszej terapii przeciwzakrzepowej. Ambulatoryjne pomiary INR nie są przeprowadzane tak często, jak pomiary w szpitalu, a skuteczna i bezpieczna terapia pochodnymi kumaryny wymaga dokładnej, częstszej i dłuższej niż zwykle (o 2-3 tygodnie) kontroli INR, nawet po przerwaniu stosowania innego leku, który może wywołać interakcje [3].

Ryzykiem obarczone jest również zlecenie pacjentowi amiodaronu podczas stabilnej terapii warfaryną. Jeden z pacjentów poddanych badaniu, zażywający stale warfarynę, amiodaron miał zlecony do zażywania do domu, przy wypisie ze szpitala. Żadna dawka amiodaronu nie była podana na oddziale, kiedy to pacjentowi regularnie oznaczano INR. U tego pacjenta należy się spodziewać wzrostu INR po rozpoczęciu kuracji amiodaronem, a w warunkach ambulatoryjnych wychwycenie tego wzrostu i korekcja dawki będzie trudniejsza.

### **Lewotyroksyna**

Jakkolwiek są źródła mówiące o potencjalnej interakcji między warfaryną a hormonami tarczycy [2,3,6], to niedawne doniesienia przeczą, jakoby interakcja ta miała znaczenie kliniczne. W badaniu na dużej liczbie starszych pacjentów otrzymujących warfarynę, u których wdrożono terapię lewotyrosyną, nie zaobserwowano wzrostu częstości hospitalizacji z powodu krwawień [10]. Jedna z pacjentek PCM przyjmowała przed hospitalizacją stale lewotyrosynę i warfarynę. Lewotyrosynę odstawiono na czas hospitalizacji i nie zaobserwowano w tym czasie zmian w INR.

### **Antybiotyki i chemioterapeutyki**

Różne źródła (badania kliniczne i podręczniki) wskazują na nasilenie działania warfaryny i wzrost INR spowodowany równoczesnym stosowaniem leków przeciwinfekcyjnych [2]. Znaczący statystycznie wzrost INR zanotowano przy jednoczesnym użyciu m.in. amoksycyliny i ciprofloksacyliny [11]. Udokumentowany jest co najmniej jeden przypadek wzrostu INR (do wartości 6,5) przy włączeniu doksykliny [12], a interakcje cefalosporyn i gentamycyny są wskazywane przez podręczniki [3,6]. Udowodniono także wzrost ryzyka częstości krwawień z przewodu pokarmowego przy stosowaniu m.in. doustnych fluorochinolonów razem z warfaryną [13]. Z drugiej jednak strony,

badanie z 2011 roku na zdrowych ochotnikach nie wykazało znaczących statystycznie zmian INR u pacjentów przyjmujących warfarynę w terapii ciągłej, po podawaniu im przez 7 dni amoksycyliny z kwasem klawulanowym [14].

W Pleszewskim Centrum Medycznym stosuje się cefazolinę jako przeciwbakteryjną profilaktykę oko-kooperacyjną. Czworo pacjentów spośród badanych zażywało jedno- lub dwukrotną dawkę profilaktyczną, jednak jednocześnie przed zabiegiem mieli odstawianą warfarynę. Ze względu na krótki biologiczny okres półtrwania cefazoliny, ponowne włączenie warfaryny następowało już po eliminacji większości dawki cefazoliny i nie generowało interakcji.

Troje pacjentów przyjmowało amoksycylinę z kwasem klawulanowym podczas pobytu w oddziale. Dwóch pacjentów zakończyło terapię antybiotykiem na dzień przed wypisem do domu. Jeden z nich rozpoczął terapię warfaryną 1 dzień przed włączeniem antybiotyku, zatem ustalanie dawek warfaryny pod kontrolą INR cały czas miało miejsce równoległe z antybiotykoterapią. Po odstawieniu antybiotyku i wypisie do domu u tych pacjentów może mieć miejsce osłabienie działania warfaryny. Trzeci z pacjentów otrzymujących amoksycylinę z klawulanianem zmarł w szpitalu. Zgon był spowodowany nagłym zatrzymaniem krążenia w mechanizmie niewydolności serca. INR na 3 dni przed śmiercią, a 2 dni przed hospitalizacją wynosiło 2,0. Antybiotyk włączono na dzień przed zgonem, co teoretycznie mogło skutkować wzrostem INR, ale nie miało bezpośredniego związku ze śmiercią pacjenta.

Jeden pacjent dostał zalecenie na ciprofloksacynę doustną, do kontynuacji w domu. Jednocześnie jednak pacjent ten ze względu na nieterapeutyczne INR (zbyt niskie) miał odstawioną warfarynę (zamiana na rywaroksaban); interakcji z ciprofloksacyna nie zaobserwowano.

Jeden z pacjentów otrzymywał podczas pobytu gentamycynę, doksylicylinę, i cefuroksym. INR pacjenta utrzymywało się na zalecanym poziomie, ale u pacjenta rozwinęła się niedokrwistość z niedoboru żelaza. Podejrzewano pacjenta o ukryte krwawienia będące przyczyną anemii i mimo iż nie znaleziono jego źródła zdecydowano o odstawieniu warfaryny. Potencjalną przyczyną tego stanu rzeczy mogła być dość agresywna antybiotykoterapia, jak również inne leki przyjmowane przez tego pacjenta przed (acenokumarol, odstawiony) i w trakcie pobytu w szpitalu

(tramadol, ASA, amiodaron), wszystkie potencjalnie nasilające działanie warfaryny.

### ***Glimepiryd***

Jeden z pacjentów podczas pobytu w oddziale miał nowo zdiagnozowaną cukrzycę typu drugiego. Pacjenta leczono przez kilka dni glimepirydem. Jednocześnie pacjent miał wdrożoną terapię warfaryną. Warfaryna nasila działanie leków przeciwcukrzycowych pochodnych sulfonylomocznika [2,3,6]. Leki te nie powinny być równocześnie stosowane. Po wdrożeniu warfaryny odstawiono jednak glimepiryd i przestawiono pacjenta na leczenie insuliną. Jednoczesne stosowanie obu leków miało miejsce tylko przez dwa dni i interakcja nie miała następstw klinicznych.

### ***Digoksylna***

Digoksylna jest lekiem nasilającym działanie warfaryny [1]. Dwóch pacjentów PCM dostawało digoksylnę okresowo w oddziale. Spośród nich jeden miał nieterapeutyczne INR, raczej niepowiązane ze stosowaniem digoksyliny. Niskie wartości INR u tego pacjenta utrzymywały się zarówno przed, jak i po podaniu (jedorazowym) digoksyliny. U drugiego pacjenta odnotowano prawidłowe wartości INR. Podczas hospitalizacji odstawiono mu digoksylnę ze względu na komorowe zaburzenia rytmu serca. Wystąpienie takiego działania niepożądanego mogło być także skutkiem interakcji z warfaryną. Ponieważ jednak oba leki były stosowane przewlekłe jeszcze przed hospitalizacją, a pacjent zażywał jeszcze inne leki, nie można jednoznacznie łączyć tego działania niepożądanego z terapią warfaryną.

Dwóch innych pacjentów przed hospitalizacją stosowało stale digoksylnę oraz warfarynę. Jeden z nich trafił do szpitala ze znacznie przedawkowaną warfaryną (INR = 24,9), co można wiązać z równoległym stosowaniem digoksyliny. Podczas pobytu ustabilizowano pacjentowi INR, ale digoksylnę w zmodyfikowanej dawce dalej zalecono stosować. Drugi pacjent, stosujący przewlekłe digoksylnę zmarł na oddziale. Pacjent ten był hospitalizowany na oddziale kardiologii dwukrotnie. Od 2002 roku pacjent zażywał acenokumarol i digoksylnę. Pacjenta przestawiono z acenokumarolu na warfarynę podczas pierwszej hospitalizacji. Trzy dni po wypisie pacjent trafił jednak do szpitala ponownie, a na następny dzień zmarł na skutek nagłego zatrzymania krążenia. Podczas pierwszej hospitalizacji INR pacjenta było prawidłowe, ostatnie oznaczenie przed

śmiercią: INR 2,0. Potencjalny wpływ warfaryny na działanie digoksyny nie jest jednak opisany, a skomplikowana sytuacja kliniczna nie pozwala wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

### **Allopurynol**

Allopurynol nasila działanie warfaryny poprzez indukcję CYP2C9 [1-3,6]. Jeden z pacjentów Pleszewskiego Centrum Medycznego, hospitalizowany na oddziale kardiologicznym dwukrotnie, zażywał stale allopurynol. Pierwsza hospitalizacja pacjenta była powiązana z rozpoczęciem terapii warfaryną, zatem potencjalne nasilenie działania warfaryny od początku było uwzględnione w dawkowaniu. Jednocześnie u tego pacjenta 3 dni po włączeniu warfaryny nastąpił atak dny moczanowej, manifestujący się bólem łokcia. Być może to działanie niepożądane wynikało z osłabienia działania allopurynolu, po włączeniu warfaryny. Brak jest dostatecznych danych literaturowych o takiej możliwości interakcji.

### **Statyny**

Wzrost wartości INR jest dobrze znanym skutkiem interakcji między warfaryną a różnymi statynami (simwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna) [6, 15]. Wydaje się też, że atorwastatyna w porównaniu z simwastatyną jest bezpieczniejsza, jeśli chodzi o możliwość wywołania interakcji [16]. Notowano także przypadki ujawnienia działań niepożądanych statyn po włączeniu terapii warfaryną, w tym co najmniej jeden przypadek ostrej rabdomiolizy po simwastatynie i jeden po atorwastatynie [15].

13 pacjentów poddanych badaniu zażywało stale atorwastatynę, a jeden simwastatynę. Pacjenci przyjmowali przewlekłe statyny, zanim wdrożono terapię przeciwzakrzepową, zatem potencjalne interakcje były odzwierciedlone w INR, do którego dostosowywano dawki warfaryny. Jeden pacjent, zażywający atorwastatynę, po włączeniu warfaryny (1 dobę później) zgłaszał ból kończyny dolnej prawej, co można powiązać z nasileniem działania niepożądanego statyny (miopatia). U tego pacjenta zdiagnozowano jednak podczas pobytu zakrzep w kończynie dolnej prawej, zatem bardziej prawdopodobne wydaje się być wytłumaczenie zgłoszonego bólu chorobą podstawową.

### **Spironolakton**

Zdecydowana większość leków wchodzących w interakcję z warfaryną powoduje nasilenie jej działania.

Spśród leków, które zażywali pacjenci w tym badaniu, tylko spironolakton powoduje osłabienie działania warfaryny [1,2,3,6]. Łącznie zalecono go 10 pacjentom, ale każdy z nich zażywał także inne leki, które według piśmiennictwa powodują nasilenie działania warfaryny. Sumaryczny efekt takich interakcji jest trudny do przewidzenia. Jeden z pacjentów otrzymujących spironolakton, mimo dużych dawek warfaryny nie wykazywał wzrostu INR do wartości zalecanych. Pacjent ten jednocześnie jednak zażywał amiodaron, atorwastatynę, digoksynę i ciprofloksacynę, potencjalnie nasilające efekt przeciwzakrzepowy warfaryny. Trudno zatem tłumaczyć brak efektu terapeutycznego interakcją ze spironolaktonem.

### **Wnioski**

Jakkolwiek mamy bardzo dużo informacji o występowaniu interakcji związanych ze stosowaniem warfaryny, to nie zawsze są one zgodne. U poszczególnych badaczy różni się także ocena ciężkości i znaczenia klinicznego zaobserwowanych i potencjalnych interakcji.

Jedna z metaanaliz wykazuje, że różne bazy danych i źródła fachowe nie pokrywają się w około 37% zanotowanych interakcji [17]. Może to skutkować sprzecznymi zaleceniami klinicznymi, różnymi standardami postępowania w codziennej praktyce klinicznej, a w konsekwencji narażeniem pacjenta na potencjalnie ciężkie działania niepożądane [7,9,18].

Jednoczesne stosowanie leków wykazujących interakcje jest zawsze sprawą dyskusyjną. Plan działania w przypadku wystąpienia istotnych interakcji składa się w kilku etapów:

- unikanie łączenia leków
- dostosowywanie dawki
- monitorowanie pacjenta
- kontynuacja wcześniejszego leczenia
- raportowanie występujących interakcji [7].

Nie zawsze można zrezygnować z terapii danym lekiem lub wybrać lek inny, niewykazujący interakcji, ale zawsze należy uważnie monitorować pacjenta. W przypadku warfaryny monitorowanie jej działania poprzez kontrolę INR jest stosunkowo proste.

Badany materiał pokazuje, iż pacjenci PCM zażywający warfarynę są narażeni na potencjalnie wiele interakcji, ale nie wszystkie z nich mają znaczenie kliniczne. Należy szczególnie monitorować pacjentów, którzy rozpoczynają terapię przeciwzakrzepową.

Ze względu na małą liczebność próby nie można



sformułować bezpośrednich zaleceń terapeutycznych. Wskazane jest dalsze zbieranie informacji i danych od pacjentów PCM zażywających warfarynę.

### Podziękowania

Pani mgr Honoracie Krysieckiej-Malińskiej, oddziałowej oddziału kardiologicznego PCM, dziękuję bardzo za zaangażowanie, zainteresowanie publikacją i pomoc merytoryczną.

Dyrekcji Pleszewskiego Centrum Medycznego dziękuję za udostępnienie historii chorób pacjentów i zainteresowanie.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

### Adres do korespondencji:

✉ Dorota Kołodziej  
Apteka Szpitalna  
Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie  
ul. Strzelecka 90b/2; 63-400 Ostrów Wlkp.  
☎  
💻 dor.tom@gazeta.pl

### Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego Warfin.
2. Janiec W, Krupińska J. Farmakodynamika. Warszawa: PZWL; 2005.
3. Orzechowska-Juzwenko K. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
4. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):546S-592S.
5. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u chorych z migotaniem przedsionków.: Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. Kardiologia Polska 2010; 68, supl. VII: 487-566.
6. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: PZWL; 2011.
7. Zygadło E, Kozaczuk P. Interakcje leków w ogólnej praktyce. Farmakoekonomika szpitalna 1/2007 oraz na stronie www: [http://leki-informacje.pl/59,interakcje\\_lekow\\_w\\_ogolnej\\_praktyce.html](http://leki-informacje.pl/59,interakcje_lekow_w_ogolnej_praktyce.html).
8. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. Eur J Clin Pharmacol 2011;67(3):309-14.
9. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. Am Fam Physician 2003;68(11):2189-96.
10. Pincus D, Gomes T, Hellings C, et al. A population-based assessment of the drug interaction between levothyroxine and warfarin. Clin Pharmacol Ther 2012;92(6):766-70.
11. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slattum PW. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. Am J Geriatr Pharmacother 2012;10(6):352-60.
12. Hasan SA. Interaction of doxycycline and warfarin: an enhanced anticoagulant effect. Cornea 2007;26(6):742-3.
13. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. Clin Pharmacol Ther 2008;84(5):581-8. doi: 10.1038/clpt.2008.150. Epub 2008 Aug 6.
14. Zhang Q, Simoneau G, Verstyft C, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. Br J Clin Pharmacol 2011;71(2):232-6.
15. Mackay JW, Fenech ME, Myint KS. Acute rhabdomyolysis caused by combination therapy with atorvastatin and warfarin. Br J Hosp Med (Lond) 2012;73(2):106-7.
16. Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. Ann Pharmacother 2007;41(7):1292-5. Epub 2007 Jun 12.
17. Kornblith A, Heard K. Reliability and validity of 5 databases for the identification of warfarin-medication interactions. Clin Appl Thromb Hemost 2011;17(6):E95-7.
18. Martins MA, Carlos PP, Ribeiro DD, et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. Eur J Clin Pharmacol 2011;67(12):1301-8.