

Interakcje i bezpieczeństwo stosowania acenokumarolu

Acenocoumarol interactions and safety issues

Antivitamins K, used under physician control are main oral antithrombotic drugs. Because of important side effects, both hemorrhagic and thrombotic, and because of risk of interactions with numerous drugs, safe treatment is possible only under careful self-control. Therapeutic monitoring by regular INR measurements is very important. Any treatment modifications should be undertaken with caution. During treatment changes, periods of INR measurements should be shortened to change the dose of acenocoumarol if needed.

Key words: *antivitamins K, international normalized ratio, acenocoumarol*

WPROWADZENIE

Proces syntezy osoczowych czynników krzepnięcia II, VII, IX i X w wątrobie jest uwarunkowany obecnością witaminy K. Jej brak, a także stosowanie środków o działaniu przeciwnym — antagonistów witaminy K — hamuje syntezę wymienionych czynników i w ten sposób ogranicza hemostazę. Pierwsze doustne środki przeciwzakrzepowe, pochodne **bishydroksykumaryny**, początkowo wykorzystywano jako składnik trucizny na szczury. Obecnie związki te — stosowane pod ścisłą kontrolą lekarską — są podstawowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi.

Mechanizm działania antyvitamin K wiąże się z hamowaniem karboksylacji reszt kwasu glutaminowego

znajdujących się w cząsteczkach czynników krzepnięcia II, VII, IX i X. Z tego względu efekt leczniczy ściśle zależy od czasu połowicznej eliminacji ($T_{1/2}$) poszczególnych czynników krzepnięcia. Dla wymienionych czynników $T_{1/2}$ wynosi odpowiednio 60, 6, 24, i 40 godzin, dlatego w pierwszej kolejności obserwuje się upośledzenie funkcji czynnika VII, a efektu terapeutycznego można się spodziewać w 3. dobie leczenia acenokumarolem.

Uzyskanie efektu terapeutycznego wymaga indywidualnego doboru dawki leczniczej na podstawie oznaczeń czasu protrombinowego, wyrażonego w postaci międzynarodowego, znormalizowanego współczynnika INR (*international normalized ratio*). Norma dla tego wskaźnika krzepliwości to 0,8–1,2.

Wskazania do stosowania doustnych antykoagulantów według *American College of Cardiology (ACC)* i *American Heart Association (AHA)*

Przez pierwsze 2 dni po wszczęciu zastawki, zarówno sztucznej, jak i biologicznej, zaleca się stosowanie heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej do czasu, aż wartość współczynnika INR będzie się mieściła w przedziale terapeutycznym [1–3].

Po implantacji sztucznej zastawki serca zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe doustnymi antykoagulantami u wszystkich chorych. W okresie pierwszych 3 miesięcy wartość współczynnika INR powinna się zawierać w przedziale 2,5–3,5. Dalsza terapia antykoagulacyjna zależy od

rodzaju zastawki i od miejsca jej wszczęcia, jak również od czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [1, 2, 4].

U osób, którym wszczęto zastawkę dwupłatkową (St. Jude Medical, Carbomedics) lub uchylnodyskową Medtronic-Hall, w pozycji aortalnej, docelowa wartość INR powinna wynosić 2,0–3,0 [1, 2, 5]. Po implantacji zastawki w pozycji mitralnej zaleca się utrzymanie INR w granicach 2,5–3,5 [1, 2, 6]. Tę samą wartość INR należy zachować u pacjentów z zastawką dwupłatkową wszczętą w ujście aortalne, u których obserwuje się migotanie przedsionków. U chorych z zastawką uchylnodyskową lub z zastawką dwupłatkową w pozycji mitralnej oraz u pacjentów z zastawką dwupłatkową w pozycji aortalnej i z migotaniem przedsionków dopuszcza się, aby docelowy INR wynosił 2,0–3,0 przy jednoczesnym stosowaniu kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 80–100 mg na dobę [1, 2, 4]. U chorych z zastawkami kulkowymi lub dyskowymi starszego typu zaleca się docelowo utrzymanie INR w granicach 2,5–3,5, przy jednoczesnym stosowaniu ASA w dobowej dawce 80–100 mg. U pacjentów, którym wszczęto sztuczne zastawki i występują u nich dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego (nadkrzepliwość, migotanie przedsionków, przebyty incydent zakrzepowo-zatorowy, dysfunkcja lewej komory, szmery w sercu), a także u tych, u których — mimo właściwego leczenia przeciwzakrzepowego — wystąpił incydent zatorowy, docelowa wartość INR powinna wynosić 2,5–3,5, przy jednoczesnym przyjmowaniu ASA w dawce 80–100 mg na dobę.

W okresie pierwszych 3 miesięcy po wszczęciu zastawki biologicznej również zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów. U chorych, którym implantowano zastawkę biologiczną i u których występuje migotanie przedsionków albo podczas operacji wszczęcia stwierdzono skrzeplinę w lewym przedsionku, zaleca się długotrwałe stosowanie doustnych antykoagulantów i utrzymywanie wartości INR w zakresie 2,0–3,0. Tę samą wartość INR należy utrzymywać u chorych z zastawkami serca i z wszczętym rozrusznikiem serca z uwagi na duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Natomiast u osób z zastawkami biologicznymi, które przebyły incydent zatorowy, INR powinien pozostawać na poziomie 2,5–3,5 [1, 2]. Chorym z rytmem zatokowym i z biologicznymi zastawkami serca powinno się długotrwałe podawać ASA w dobowej dawce 80 mg. U pacjentów po operacjach naprawczych zastawki trójdziałnej lub mitralnej zaleca się terapię doustnymi antykoagulantami przez 3 miesiące po zabiegu, którą następnie można zastąpić stosowaniem ASA w dawce dobowej 100–150 mg [3, 4, 7].

W zapobieganiu nawracającej zakrzepicy żyłnej i powtórzonemu zawałowi serca współczynnik INR należy utrzymywać w zakresie 1,5–2,5. W wypadku leczenia

zakrzepicy żyłnej, zatorowości płucnej i skrzeplin wewnętrzsercowych zaleca się utrzymywanie INR na poziomie 2,5–3,0. Natomiast przy nawracających zatorach tętniczych współczynnik ten powinien się mieścić w granicach 2,5–3,5. Podczas długotrwałego stosowania doustnych antykoagulantów zaleca się kontrolę wartości INR i hematokrytu co 4 tygodnie oraz wykonanie badania ogólnego moczu [3].

INTERAKCJE ACENOKUMAROLU

Ze względu na mechanizm działania leku, ściśle związany z aktywnością metabolizmu wątroby, konieczne jest szczególnie uważne stosowanie wszelkich leków, które w jakikolwiek sposób mogą zmieniać ten metabolizm. Każda zmiana może prowadzić z jednej strony do braku efektu terapeutycznego i groźnych dla życia następstw zatorowo-zakrzepowych, a z drugiej — do przedawkowania leku i wystąpienia powikłań krwotocznych. Lista substancji, które mogą ingerować w metabolizm acenokumarolu, jest dość długa i obejmuje prawie wszystkie grupy leków.

Leki neurotropowe

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

Z piśmiennictwa wynika, że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressants*) mogą zwiększać $T_{1/2}$ doustnych antykoagulantów oraz zmniejszać ich biodostępność [8–10]. Prawdopodobny mechanizm tego działania wiąże się z upośledzeniem metabolizmu acenokumarolu i ze zwiększeniem jego absorpcji.

W badaniach prowadzonych wśród zdrowych ochotników otrzymujących nortryptylinę lub amitryptylinę oraz dikumarol wykazano podwyższenie stężenia dikumarolu w surowicy oraz wydłużenie $T_{1/2}$, natomiast u pacjentów otrzymujących nortryptylinę lub amitryptylinę oraz warfarynę nie zaobserwowano powyższych zmian [11]. Po podaniu pojedynczej dawki bishydroksykumaryny, po 8 dniach stosowania nortryptyliny, u zdrowych ochotników stwierdzono wydłużenie $T_{1/2}$ oraz zmniejszenie objętości dystrybucji (V_d) [8]. Vesell sugerował także niebezpieczeństwo upośledzenia metabolizmu bishydroksykumaryny lub zwiększenie jej absorpcji. W kolejnych badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentów długotrwałe otrzymujących doustne antykoagulanty i jednocześnie leki z grupy TCA dowiedziono, że, aby działanie antykoagulantów było efektywne, należy często modyfikować ich dawki [9]. Wyniki tych badań potwierdziły także tezę, że mechanizmem odpowiedzialnym za osłabienie działania doustnych antykoagulantów jest hamowanie ich metabolizmu przez TCA.

W piśmiennictwie opisano przypadek 62-letniego mężczyzny przyjmującego długotrwałe acenokumarol w dawce 4–6 mg na dobę oraz mianserynę (podawaną w dawkach wzrastających od 30 do 90 mg/d.) [11]. U tego

pacjenta zaobserwowano obniżenie INR z 2,15 do 1,45 podczas 4-dniowej terapii mianseryną. Inne leki równocześnie stosowane przez chorego to amiodaron $1 \times 0,2$ g, furosemid $2 \times 0,02$ g, kaptopryl $2 \times 0,025$ g, digoksyna 0,25 mg 6 razy w tygodniu oraz klorazepam 5 mg. Po zwiększeniu dawki acenokumarolu zaobserwowano nieznaczny wzrost INR, ale po 3 tygodniach wartość tego wskaźnika wynosiła 1,13. Po zaprzestaniu podawania mianseryny zwiększono jednocześnie dawkę acenokumarolu do 10–12 mg. Wartość INR gwałtownie wzrosła, a dawkę acenokumarolu ponownie zredukowano do 4–6 mg na dobę. Trzy dni później po raz kolejny wprowadzono mianserynę na okres 4 dni; INR obniżył się do 1,24. W efekcie mianserynę zastąpiono lekiem o innym mechanizmie działania. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawień u pacjentów otrzymujących jednocześnie TCA i doustne antykoagulanty należy ściśle kontrolować czas protrombinowy lub INR. Osiągnięcie stanu stacjonarnego przy podawaniu stałych dawek podtrzymujących może być trudne. Należy często korygować dawki acenokumarolu lub rozważyć zmianę TCA na lek o innym mechanizmie działania.

Barbiturany i benzodiazepiny

Barbiturany, na przykład pentobarbital czy fenobarbital, to klasyczne leki, których interakcje są następstwem zwiększenia aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby. Barbiturany, nasilając metabolizm, redukują kliniczną aktywność acenokumarolu [10, 13, 14]. Podając jednocześnie fenobarbital i acenokumarol, zaobserwowano obniżenie osoczonego stężenia acenokumarolu, co świadczy o przyspieszonym metabolizmie wątroby [10].

Benzodiazepiny podawane łącznie z doustnymi antykoagulantami mogą nasilać ryzyko krwawień. Specyficzny mechanizm powstawania interakcji nie jest znany — przypuszczalnie duże znaczenie ma stopień wiązania z białkami obydwu leków i zwiększenie wolnej frakcji acenokumarolu [10].

W czasie terapii należy modyfikować dawkę acenokumarolu pod kontrolą INR.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Przedstawicielem grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest naproksen. W badaniach potwierdzono, że nasila on działanie doustnych antykoagulantów [16, 17], zwiększając ryzyko krwawień. Mechanizm powstawania interakcji wiąże się z hamowaniem agregacji płytek i występowaniem zjawiska addycji.

Naproksen nie wpływa na klirens lub $T_{1/2}$ warfaryny [17], nie obserwowano też zmian wskaźnika protrombinowego [16]. W 10 przypadkach podawano naproksen $2 \times 0,375$ g przez 10 dni pacjentom otrzymującym wcześ-

niej warfarynę (50 mg) do momentu, w którym wartość INR wzrosła do 1,5–2,9. Nie zaobserwowano zmian w kinetyce warfaryny: $T_{1/2} = 35,5$ godziny (kontrola 34,7 h), klirens — 2,28 ml/h/kg (kontrola 2,2 ml/h/kg). Stopień wiązania warfaryny przez białka osocza w trakcie podawania naproksenu zmienił się nieistotnie [16].

Kwas tiaprofenowy [10] stosowany łącznie z acenokumarolem może znamienne wpływać na INR. W próbach klinicznych u pacjentów długotrwale otrzymujących acenokumarol, ze stabilnymi, monitorowanymi wartościami INR, stwierdzono średnią zmianę czasu protrombinowego nieprzekraczającą 10% wartości wyjściowej, a u części pacjentów, także efekt „z odbicia” — utrzymywanie się zmienionego czasu protrombinowego przez 1–3 tygodni po zaprzestaniu stosowania kwasu tiaprofenowego [18]. U chorych w podeszłym wieku jednoczesne podawanie obu powyższych leków może znacznie wydłużyć INR. Sporadycznie obserwowano także groźne dla życia zwiększenie INR [19].

Salicylany, ze względu na znaczący stopień wypierania kumaryny z połączeń z białkami oraz z uwagi na istotny efekt przeciwpłytkowy, istotnie zwiększają efekt działania kumaryny. Zważywszy na zjawisko superaddycji, podawanie kumaryny łącznie z salicylanami należy wnikliwie rozważyć i stosować takie połączenie jedynie wtedy, gdy nie ma innych możliwości terapeutycznych [10].

Warto pamiętać, że u pacjenta przyjmującego acenokumarol lekiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym z wyboru jest paracetamol [4].

Leki stosowane w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego

Inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa

Ze względu na sumowanie się efektu przeciwpłytkowego zarówno leków o działaniu niekompetycyjnym (np. abciximab), jak i wpływających kompetycyjnie cyklicznych peptydów (np. eptifibatid) z działaniem kumaryny znacząco wzrasta ryzyko krwawień u tak leczonych pacjentów [10].

Leki przeciwartymiczne

Amiodaron jest lekiem stosowanym rutynowo w terapii zaburzeń rytmu zarówno pochodzenia komorowego, jak i nadkomorowego. Wchodzi on w interakcję z warfaryną, upośledzając metabolizm obu jej izomerów i przez to nasilając jej działanie antykoagulacyjne [10, 20].

Antagoniści receptora β -adrenergicznego

W badaniach klinicznych w grupie pacjentów długotrwale otrzymujących acenokumarol i atenolol (1×100 mg) lub metoprolol (1×100 mg/d.) nie wykazano interakcji między tymi lekami [21].

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Benazepryl podawany jednocześnie z doustnymi antykoagulantami nie powoduje zmiany stężenia antykoagulantów w surowicy, nie wpływa także na kliniczną aktywność doustnie podawanych antykoagulantów [10]. W badaniach klinicznych udowodniono, że jednoczesne stosowanie acenokumarolu lub warfaryny z benazeprylem nie zmienia osoczowego stężenia acenokumarolu ani warfaryny [10, 22].

Diuretyki

W badaniach mających na celu wyjaśnienie interakcji zachodzących między warfaryną a spironolaktonem podawano warfarynę raz dziennie w dawce 1,5 mg/kg masy ciała oraz spironolakton w dawce 200 mg na dobę. Codziennie sprawdzano czas protrombinowy, hematokryt i zawartość warfaryny. Stwierdzono obniżoną efektywność działania warfaryny, ale nie odnotowano zmniejszenia stężenia tego leku we krwi, wzrosła natomiast wartość hematokrytu. Prawdopodobnie spironolakton jako lek moczopędny nasilił diurezę, w wyniku której doszło do koncentracji czynników krzepnięcia, a tym samym antykoagulacyjny efekt działania warfaryny został osłabiony [23]. Podobny efekt obserwowano w wypadku furosemidu [24].

Statyny

Statyny zwiększają aktywność fibrynolityczną osocza, zarówno przez pobudzenie aktywności endogennego aktywatora plazminogenu, jak i w wyniku hamowania aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu [25]. Prawastatyna zmniejsza stężenie tego inhibitora o 26–56% [26].

Z doniesień literaturowych wynika, że nie wszystkie statyny jednakowo wpływają na aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1. Wiadomo, że simwastatyna i atorwastatyna mogą podwyższać stężenie tego czynnika [27, 28]. Dodatkowo, statyny stymulują produkcję przez śródbłonek naczyń tlenku azotu, który działa antyagregacyjnie [27]. Działanie przeciwplatek prawastatyny wiąże się z efektem antyagregacyjnym oraz ze zmniejszeniem stężenia fibrynogenu [29]. Atorwastatyna działa przeciwnie — podwyższa stężenie fibrynogenu [30]. Simwastatyna i fluwastatyna hamują ekspresję czynnika tkankowego, który zapoczątkowuje zewnątrz-pochodną drogę krzepnięcia krwi [31]. Istnieją doniesienia, że simwastatyna stosowana przez co najmniej 4 tygodnie, podobnie jak prawastatyna, hamuje agregację płytek krwi i produkcję tromboksanu. Działanie przeciwplatekowe statyn może być także następstwem zmiany płynności błony komórkowej w wyniku zmiany zawartości cholesterolu w błonie komórkowej płytek. Należy podkreślić, że statyny różnią się między sobą siłą działania przeciwplatekowego. Przeprowadzono badania wśród pacjentów z hipercholesterolemią, leczonych ASA

w dawce 325 mg na dobę oraz statynami w dawkach silnie hipolipemizujących. Zaobserwowano hamowanie agregacji płytek i tworzenia skrzepliny w uszkodzonym naczyniu krwionośnym [32]. Nie można wykluczyć, że efekt ten zależy od dawki i dlatego nie obserwowano go w pozostałej grupie, leczonej simwastatyną (40 mg/d.).

Fibraty

Klofibrat wzmacnia działanie acenokumarolu [10, 20]. Aktywny metabolit klofibratu hamuje agregację płytek krwi i nasila procesy fibrylizacji wewnątrznaczyniowej. Ponadto, wykazuje duże powinowactwo do albumin i wypiera inne leki, także kumaryny, z połączeń z białkami krwi. W wyniku tych oddziaływań efekt stosowania acenokumarolu może się znacznie nasilić [11]. Ponadto, klofibrat silnie aktywuje układy mikrosomalne i mitochondrialne w wątrobie, co wpływa na przyspieszenie metabolizmu acenokumarolu.

Leki stosowane w schorzeniach przewodu pokarmowego

Antagoniści receptora histaminowego H₂

Według niektórych doniesień cymetydyna obniża klirens acenokumarolu i zwiększa jego działanie antykoagulacyjne. Mechanizm powstawania tej interakcji polega prawdopodobnie na hamowaniu enzymów wątrobowych związanych z cytochromem P-450 [15]. Wpływ cymetydyny prawdopodobnie wiąże się ze stereoselektywnym hamowaniem eliminacji enancjomerów R(+), jednak istnieją dane sprzeczne z tą hipotezą. Wyniki jednej z prac wskazują, że cymetydyna nie ma żadnego wpływu na wydalanie enancjomerów acenokumarolu [33]. Ze względu na brak jednoznacznego określenia jej interakcji z acenokumarolem zaleca się ściśle określanie dawek według czasu protrombinowego. Ranitydyna i nowe leki z tej grupy nie wpływają na enzymy mikrosomalne wątroby.

Leki prokinetyczne

Terapia cisapridem zwiększa absorpcję acenokumarolu w przewodzie pokarmowym [34]. Czasy krzepnięcia są przedłużone w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami. Producenci preparatów cisapridu zalecają kontrolę parametrów krzepnięcia po kilku dniach jednoczesnego podawania cisapridu i kumaryny [10].

Leki stosowane w schorzeniach układu oddechowego

Leki antyleukotrienowe

Zafirlukast wywołuje interakcje ze wszystkimi lekami, które wpływają na układ cytochromu P-450. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów leczonych zarówno acenokumarolem, jak i zafirlukastem wykazano znaczne upośledzenie metabolizmu acenokumarolu

[35], a w następstwie — silniejsze działanie przeciwkrzepliwe acenokumarolu.

Antybiotyki i leki chemioterapeutyczne

Sulfonamidy

Niektóre sulfonamidy mogą upośledzać metabolizm wątrobowy dikumaryn, czego efektem jest zwiększone ryzyko krwawienia [10, 36–39]. Istnieje także pogląd, że sulfonamidy powodują wzrost efektu przeciwkrzepliwego warfaryny przez eliminację jelitowej flory bakteryjnej, pogłębiając niedobór witaminy K; w szczególności dotyczy to osób stosujących dietę ubogą w witaminę K [20].

U pacjentów otrzymujących doustne antykoagulanty oraz kotrimoksazol należy kontrolować czas protrombinowy lub wartość INR. Zwykle konieczne jest zmniejszenie dawki doustnych leków przeciwkrzepliwych. Interakcja jest prawdopodobnie następstwem upośledzenia metabolizmu acenokumarolu oraz wypierania acenokumarolu z połączeń z białkami.

Makrolidy

Jednoczesne podawanie acenokumarolu oraz antybiotyku makrolidowego wzmacnia efekty antykoagulacyjne [10, 40]. Skutki te są silniej wyrażone u osób rasy czarnej. Nie poznano mechanizmu powstawania interakcji. U pacjentów leczonych derytromycyną, przy jednoczesnym stosowaniu acenokumarolu, należy obligatoryjnie kontrolować INR. Nasilenie antykoagulacyjnego działania acenokumarolu obserwowano podczas leczenia podawaną doustnie erytromycyną. Mechanizm interakcji prawdopodobnie wiąże się z hamowaniem aktywności enzymów wątrobowego układu cytochromu P-450 [41]. Często konieczna jest modyfikacja dawki albo odstawienie jednego z leków.

Tetracykliny

Jednoczesne podawanie doksycykliny i acenokumarolu może nasilać jego działanie antykoagulacyjne [10, 42]. Mechanizm powstawania tej interakcji nie jest jasny. Przypuszcza się, że doksycyklina wypiera acenokumarol z połączeń z białkami osocza lub też wpływa hamująco na wątrobowy metabolizm acenokumarolu.

Chinolony

Istnieje doniesienie o nasileniu antykoagulacyjnego działania acenokumarolu przy jednoczesnym stosowaniu kwasu nalidyksowego. Nie wyjaśniono mechanizmu tej interakcji — prawdopodobnie kwas nalidyksowy wypiera acenokumarol z połączeń z białkami osocza [10, 43].

Penicyliny i cefalosporyny

Ampicylina, karbenicylina oraz cefalosporyny II i III generacji zwiększają działanie acenokumarolu przez

hamowanie cyklu przemian witaminy K [4, 10]. Ponadto, penicyliny w dużych dawkach powstrzymują czynność płytek krwi, zwiększając ryzyko krwawień u chorych leczonych warfaryną [20]. Latamoksef, cefoperazon i cefamandol mogą wywołać skazę krwotoczną (hipoprotrombinemię). W wypadku długotrwałej terapii tymi cefalosporynami zaleca się zapobiegawcze stosowanie witaminy K.

Izoniazyd

Izoniazyd nasila działanie acenokumarolu, ograniczając aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby. Wynikiem tego jest zmniejszenie metabolizmu leku, a w następstwie — wydłużenie jego biologicznego okresu półtrwania. Może to powodować konieczność zmniejszenia dawki acenokumarolu [4, 10, 20, 44].

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna

Jednoczesne podawanie cyklosporyny i acenokumarolu może obniżyć aktywność protrombiny. Opisano przypadki pacjentów otrzymujących acenokumarol, u których zaistniała konieczność modyfikacji dawkowania acenokumarolu (zmniejszenia dawki) po rozpoczęciu leczenia cyklosporyną po przeszczepieniu nerek [10, 45].

Szczepionki

Szczepienia przeciw grypie

W próbie klinicznej nie stwierdzono istotnych zmian w aktywności acenokumarolu u osób zaszczepionych przeciw grypie [10, 46, 47].

Leki stosowane w schorzeniach układu dokrewnego

Doustne leki przeciwcukrzycowe

Chlorpropamid i tolbutamid potęgują działanie kumaryn. Przyjmowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych, takich jak: chlorpropamid, fenformina i karbutamid, wraz z doustnymi antykoagulantami może być przyczyną skaz krwotocznych. Jednym z powodów ich powstawania jest małopłytkowość wywołana przez leki (dotyczy 18% chorych). Doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak: chlorpropamid, karbutamid czy tolbutamid, także mogą spowodować polekową aplazję szpiku oraz między innymi małopłytkowość toksyczną [48]. Ponadto, doustne leki przeciwcukrzycowe mogą być przyczyną immunotrombocytopenii. Prawdopodobnie lek, jako hapten w połączeniu z cząsteczkami białkowymi, którymi są krwinki płytkowe, wywołuje tworzenie się przeciwciał IgG. Powstałe kompleksy immunologiczne są adsorbowane na płytkach krwi i powodują ich lizę. Metformina również działa przeciwzakrzepowo [49]. Mechanizm powstawania interakcji wiąże się ze zmniejszeniem agre-

gacji płytek krwi [10]. Podczas leczenia preparatem Siofor 500/850 wydalanie fenprokumonu oraz, prawdopodobnie, innych kumaryn jest przyspieszone. Zaleca się regularną kontrolę parametrów krzepnięcia krwi [10].

Leki tyreostatyczne

Leki tyreostatyczne, takie jak: metylotioracyl, propylotioracyl i tiamazol, wzmagają działanie doustnych antykoagulantów. Tiamazol zmniejsza stężenia albumin i protrombiny, co może być przyczyną krwawień. W ulotce informacyjnej producent metylotioracylu ostrzega przed jednoczesnym stosowaniem go z lekami przeciwzakrzepowymi [10]. W przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono wcześniej uszkodzenie wątroby, podczas leczenia tiamazolem należy kontrolować wskaźnik INR [10].

L-tyroksyna

L-tyroksyna nasila działanie doustnych antykoagulantów, hamując syntezę lub przyspieszając usuwanie z ustroju czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K [10, 20].

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne przyjmowanie acenokumarolu i doustnych środków antykoncepcyjnych może osłabiać jego działanie [10, 50, 51]. U pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne może być konieczna zmiana dawkowania acenokumarolu.

Inne leki

L-karnityna

L-karnityna stosowana w dawce 1,0 g na dobę zwiększała antykoagulacyjne działania acenokumarolu u pacjenta z łagodną niewydolnością serca, któremu wszczepiono sztuczną zastawkę [52]. Konieczne są dalsze badania potwierdzające tę interakcję i mechanizm jej powstawania.

WNIOSKI

- Warunkiem bezpiecznego stosowania doustnych antykoagulantów jest uświadomienie pacjentowi konieczności stałej samokontroli.
- Niezbędna jest kontrola terapii przez oznaczanie wskaźnika INR.
- Należy szczególnie uwzględnić konieczność zmiany leczenia ze względu na znaczne prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji i niebezpieczeństwo powikłań krwotocznych lub zakrzepowo-zatorowych u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe.
- Podczas każdej modyfikacji leczenia pacjent powinien informować lekarza prowadzącego o przyjmowaniu doustnych antykoagulantów, by zwiększyć częstość oznaczania wskaźnika INR i odpowiednio zmienić dawkę przyjmowanego leku.

Leki przeciwkrzepliwe z grupy antywitamin K, stosowane pod ścisłą kontrolą lekarską, są podstawowymi doustnymi lekami z tej grupy. Ze względu na znaczące działania niepożądane, takie jak krwawienia lub powikłania zakrzepowo-zatorowe i interakcje z wieloma lekami, warunkiem bezpiecznego podawania doustnych antykoagulantów jest uświadomienie pacjentowi konieczności stałej samokontroli. Niezbędne jest monitorowanie terapii poprzez regularne oznaczanie wskaźnika krzepliwości (INR, *international normalized ratio*). U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe należy szczególnie rozważyć konieczność zmiany terapii ze względu na duże prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi lekami i niebezpieczeństwo powikłań krwotocznych lub zakrzepowo-zatorowych. Podczas każdej modyfikacji leczenia pacjent powinien informować lekarza prowadzącego o stosowaniu doustnych antykoagulantów oraz zwiększyć częstość oznaczania INR i odpowiedniej zmiany dawki przyjmowanego leku.

Słowa kluczowe: antywitaminy K, międzynarodowy znormalizowany współczynnik, acenokumarol

PIŚMIENNICTWO

1. Bonnow R. ACC/AHA Guidelines for management of patients with valvular heart disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Management of patients with valvular heart disease). JACC 1998; 5: 1486–1588.
2. Stein P.D., Alpert J.S., Bussey H.J. i wsp. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. Chest 2001; 119: 2205–2275.
3. Krzezińska-Pakuła M.H., Bolińska E., Częstochowska L. i wsp. Leczenie przeciwzakrzepowe w chorobach układu krążenia. Standardy PTK. Kardiol. Pol. 1997; 46: 98–118.
4. Śnieżek-Maciejewska M., Pfizner R., Pietrzyk E. i wsp. Anticoagulation in patients after cardiac surgery. Kardiologia, Marzec 2003.
5. Huth C., Friedl A., Rost A. Intensity of oral anticoagulation after implantation of St. Jude Medical aortic prosthesis analysis of the GELIA Database (GELIA 4). Eur. Heart J. 2001; 3 (supl. Q): 33–38.
6. Pruefer D., Dahm M., Dohmen G. i wsp. Intensity of oral anticoagulation after implantation of St. Jude Medical mitral or multiple valve replacement: lessons learned from GELIA (GELIA5). Eur. Heart J. 2001; 3 (supl. Q): 39–43.
7. Gąsior Z. Leczenie chorych po operacji zastawkowych wad serca. Medipress Kardiol. 2000; 2: 3–12.
8. Vesell E.S., Passananti G.T., Greene F.E. Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and nortryptiline. N. Engl. J. Med. 1970; 283 (27): 1484–1488.
9. Williams G.O. Management of depression in the elderly. Prim. Care 1989; 16 (2): 451–474.
10. Klasko R.K. red. DRUGDEX® System. Thomson MICRO-MEDEX. Tom 111. Greenwood Village, Colorado 2002.
11. Pond S.M., Graham G.G., Birkett D.J. i wsp. Effects of tricyclic antidepressants on drug metabolism. Clin. Pharmacol. Ther. 1975; 18 (2): 191–199.
12. Baettig D., Tillement J.P., Baumann P. Interaction between mianserin and acenocoumarin: a single case study. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994; 32 (4): 165–167.

13. Udall J.A. Warfarin interactions with chloral hydrate and glutethimide. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1975; 17 (1): 67–74.
14. O'Reilly R.A., Trager W.F., Motley C.H. i wsp. Interaction of secobarbital with warfarin pseudoracemates. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 28 (2): 187–195.
15. Kroon C., de Boer A., Hoogkamer J.F. i wsp. Detection of drug interactions with single dose acenocoumarol: new screening method. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990; 28 (8): 355–360.
16. Jain A., Mc Mahon F.G., Slattery J.T. i wsp. Effect of naproxen on the steady — state serum concentration and anticoagulant activity of a single dose of warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25 (1): 61–66.
17. Slattery J.T., Levy G., Jain A. i wsp. Effect of naproxen on the kinetics of elimination and anticoagulant activity of a single dose of warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25 (1): 51–60.
18. Meurice J. Treatment of osteoarthritis: a 3-month comparison between tiaprofenic acid and indomethacin. *Curr. Med. Res. Opin.* 1983; 8 (5): 295–301.
19. Whittaker S.J., Jackson C.W., Whorwel P.J. A severe, potentially fatal, interaction between tiaprofenic acid and nicozumalone. *Br. J. Clin. Pract.* 1986; 40 (10): 440.
20. Hirsh J., Dalen J., Anderson D. i wsp. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 85–215.
21. Mantero F., Procidano M., Vicariotto M.A. i wsp. Effects of atenolol and metoprolol on the anticoagulant activity of acenocoumarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17 (supl.) 1: 94S–96S.
22. Van Hecken A., De Lepeleire I., Verbesselt R. i wsp. Effects of benazepril a converting enzyme inhibitor on plasma levels and activity of acenocoumarol and warfarin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1997; 8 (5): 315–319.
23. O'Reilly R.A. Spirinolactone and warfarin interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 27 (2): 198–201.
24. Laizure S.C., Madlock L., Cyr M. i wsp. Decreased hypoprothrombinemic effect of warfarin associated with furosemide. *Ther. Drug Monit.* 1997; 19 (3): 361–363.
25. Rosenson R.S., Tangney C.C. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643–1650.
26. Wada H., Mari Y., Kaneko T. i wsp. Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Clin. Ther.* 1992; 14 (6): 829–834.
27. Davidson M., Mc Kenney J., Stein E. i wsp. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1475–1481.
28. Mitropoulos K.A., Armitage J.M., Collins R. i wsp. Randomised placebo-controlled study of the effects of simvastatin on haemostatic variables, lipoproteins and free fatty acids. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 235–241.
29. Avellone G., Di Garbo V., Cordova R. i wsp. Changes induced by pravastatin treatment on hemostatic and fibrinolytic patterns in patients with type IIb hyperlipoproteinemia. *Curr. Ther. Res.* 1994; 55: 1335–1344.
30. Wierzbicki A.S., Lumb P.J., Semra Y.K. i wsp. Effect of atorvastatin on plasma fibrynogen. *Lancet* 1998; 351: 569–570.
31. Colli S., Eligini S., Lalli M. i wsp. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against athero thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (2): 265–272.
32. Lacoste L., Lam J.Y.T. Comparative effect of pravastatin and simvastatin on platelet-thrombus formation in hypercholesterolemic coronary patients. *JACC* 1996; 27: 413A.
33. Thijssen H.H., Janssen G.M., Baars L.G. Lack of effect of cimetidine on pharmacodynamics and kinetics of single oral doses of R-anol S-acenocoumarol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 30 (5): 619–623.
34. Bedford T.A., Rowbotham D.J. Cisapride. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1997; 17 (3): 196.
35. Kuna P. Lekı antyleukotrienowe — nowe podejście do leczenia astmy i alergii. *Terapia* 2000; 4, 1 (87).
36. Anton A.H., Rodroquez R.E. Drug-induced change in the distribution of sulfonamides in the mother rat and its fetus. *Science* 1973; 1, 180 (89): 974–976.
37. Serln M.J., Sibeon R.G., Mossman S. i wsp. Cimetidine: interaction with oral anticoagulants in man. *Lancet* 1979; 18, 2 (138): 317–319.
38. Tilstone W.J., Gray J.M., Nimmo-Smith R.M. i wsp. Interaction between warfarin and sulphamethoxazole. *Postgrad. Med. J.* 1977; 53 (621): 388–390.
39. Kaufman J.M., Fauver H.E. Jr. Potentiation of warfarin by trimethoprim-sulfamethoxazole. *Urology* 1980; 16 (6): 601–603.
40. Popiel A. Zastosowanie makrolidów w leczeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej w przebiegu mukowiscydozy. *Nowa Pediatria* 2002; 31 (4).
41. Grau E., Fontcuberta J., Felez J. Erythromycin — oral anticoagulants interaction. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (8): 1639.
42. Caraco Y., Rubinow A. Enhanced anticoagulant effect of coumarin derivatives induced by doxycycline coadministration. *Ann. Pharmacother.* 1992; 26 (9): 1084–1086.
43. Potasan I., Bassan H. Nicoumalone and nalidixic acid interaction. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92 (4): 571.
44. Lee J., Lee B., Kim K. i wsp. Factors affecting warfarin therapy following cardiac valve surgery. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36 (12): 1845–1850.
45. Campistol J.M., Maragall D., Andreu J. Interaction between ciclosporin A and Sintrom. *Nephron* 1989; 53 (3): 291–292.
46. Souto J.C., Gari M., Borrell M. i wsp. [Absence of interaction between oral anticoagulants and influenza vaccine]. *Med. Clin. (Barc.)* 1993; 13, 101 (16): 637. Spanish.
47. Souto J.C., Oliver A., Montserrat I. i wsp. Lack of effect of influenza vaccine on anticoagulation by acenocoumarol. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27 (3): 365–368.
48. Maj S. Polekowe powikłania hematologiczne. *Postępy Nauk Medycznych* 2000; 4.
49. Kruse J.A. Metformin-associated lactic acidosis. *J. Emerg. Med.* 2001; 20 (3): 267–272.
50. De Teresa E., Vera A., Ortigosa J. i wsp. Interaction between anticoagulants and contraceptives: an unsuspected finding. *Br. Med. J.* 1979; 17, 2 (6200): 1260–1261.
51. Schrogie J.J., Salomon H.M. The anticoagulant response to bishydroxycoumarin. II. The effect of D-thyroxine, clofibrate and norethandrolone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1967; 8 (1): 70–77.
52. Martinez E., Domingo P., Roca-Cusachs A. Potentiation of acenocoumarol action by L-carnitine. *J. Intern. Med.* 1993; 233 (1): 94.