

Interakce glukokortikoidů s warfarinem u chronických zánětlivých (autoimunitních) chorob

L. Hromádková, J. Vlček

Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové, vedoucí prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Souhrn: Glukokortikoidy představují významnou součást terapie chronických zánětlivých nemocí. Jejich používání je však často provázeno nepříjemnými doprovodnými jevy, jako jsou nežádoucí účinky, problémy spojené s vysazením při jejich dlouhodobém podávání a rovněž interakce se současně podávanými léky. Jednou z významných interakcí, se kterou se můžeme často setkat v klinické praxi, je interakce s warfarinem. I přesto, že jsou glukokortikoidy i warfarin v praxi používány již řadu let a zdá se, že se jedná o látky již zcela známé, je jejich společné podávání stále provázeno nejasnostmi. Při společném podávání může docházet k farmakodynamické i farmakokinetické interakci, přičemž projevem obou typů je zvýšené riziko krvácení. Při farmakodynamické interakci lze očekávat zvýšené krvácení do gastrointestinálního traktu, k čemuž přispívá gastrotoxická glukokortikoidů. Při farmakokinetické interakci se uvažuje o ovlivnění jaterního metabolismu warfarinu či zvýšení jeho dostupnosti. Přesný mechanismus však stále není objasněn. Projevy obou typů interakcí nastupují se zpožděním. Společné podání vyžaduje zvýšenou obezřetnost a pečlivé monitorování mezinárodního normalizovaného poměru. U vyšších dávek glukokortikoidů je rovněž vhodná prevence gastrotoxicity pomocí inhibitorů protonové pumpy.

Klíčová slova: glukokortikoidy – warfarin – interakce – revmatologie – autoimunitní onemocnění

Interactions between glucocorticoids and warfarin in chronic inflammatory (autoimmune) diseases

Summary: Glucocorticosteroids are still very important part of the treatment of chronic inflammatory disorders. Their use is often accompanied by unpleasant adverse effects, problems associated with withdrawal during their long-term use and interactions with concomitantly administered drugs. One of the important interactions that may often occur in clinical practice is interaction with warfarin. Despite the fact that as glucocorticosteroids so warfarin are used for many years and seem to be completely known, their co-administration is still accompanied by uncertainties. The interaction may have pharmacodynamic or pharmacokinetic character and both types result in increased risk of bleeding. The pharmacodynamic interaction can be expected to increase a risk of gastrointestinal bleeding to which a gastrotoxicity of glucocorticosteroids contributes. A pharmacokinetic interaction is considered to influence a hepatic metabolism of warfarin and to increase its availability. The exact mechanism is still not fully understood. Manifestations of both types of interactions are taken up with a delay. Co-administration requires increased attention and close monitoring of international normalized ratio. At higher doses of glucocorticosteroids proton pump inhibitors are also effective in prevention of gastrotoxicity.

Key words: glucocorticosteroids – warfarin – interaction – rheumatology – autoimmune disorders

Úvod

Již více než 60 let si glukokortikoidy udržují své významné postavení v terapii chronických zánětlivých autoimunitních nemocí. I přesto, že stále patří mezi nejpoužívanější protizánětlivé a imunosupresivní léky v této oblasti a jsou stále nenahraditelné a život zachraňující, je často diskutováno o poměru jejich prospěchu a rizik, protože jejich použití bývá ztíženo nepříjemnými doprovodnými jevy, jako jsou např. vážné nežádoucí účinky, problémy spojené s vysazením při jejich dlouhodobém užívání a rovněž možné interakce. Jednou z takových interakcí,

se kterou se můžeme denně setkat v klinické praxi, je interakce glukokortikoidů s warfarinem.

Warfarin, v současné době nejčastěji používané perorální antikoagulant, se často vyskytuje jako součást léčby revmatických pacientů, ať už pro nemoci související s revmatickým onemocněním (antifosfolipidový syndrom), nebo pro fibrilaci síní či hlubokou žilní trombózu. Je ale dobré pamatovat na to, že při současné terapii glukokortikoidů s warfarinem lze očekávat lékovou interakci, jejíž charakter může být jak farmakokinetický, tak farmakodynamický. Oba typy inter-

akcí pak mohou mít za následek zvýšené krvácení.

Kromě revmatických nemocí se s danou interakcí můžeme setkat nejen při terapii dalších autoimunitních onemocnění (např. ulcerózní kolitida, Crohnova choroba, sclerosis multiplex, autoimunitní hemolytická anémie), ale např. i při terapii neoplastických či dermatologických nemocí či při řešení alergických stavů.

Farmakodynamická interakce

Při farmakodynamické interakci lze očekávat zvýšené krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT). Předpo-

klad vychází z nežádoucího účinku glukokortikoidů, gastrotoxicity, která se může projevit jako zvýšená žaludeční hemoragie, exacerbace vředové choroby či střevní perforace [1]. Je pravděpodobné, že warfarin, který svým antikoagulačním účinkem zvyšuje krvácivost, bude tento nežádoucí účinek glukokortikoidů podporovat a zvyšovat pravděpodobnost krvácení do GIT. Po prohledání dostupných literárních zdrojů však nebyla nalezena žádná studie, která by se touto farmakodynamickou interakcí zabývala. Zvýšená přítomnost krvácení do GIT byla ale pozorována v práci Carsona et al [2], která se zabývala zjištěním incidence krvácení z horní části GIT u pacientů užívajících glukokortikoidy. Tato studie hodnotila kohortu 19 880 pacientů užívajících glukokortikoidy z důvodu dermatitidy či astmatu. Studie zjistila, že incidence krvácení byla výrazně vyšší u pacientů užívajících antikoagulační (23,0 případů na 10 000 pacientů/měsíc) a u pacientů s historií krvácení do GIT (15,9 případů na 10 000 pacientů/měsíc) ve srovnání s pacienty užívajícími glukokortikoidy bez těchto rizikových faktorů (2,8 případů na 10 000 pacientů/měsíc).

Farmakokinetická interakce

Jak již bylo zmíněno výše, interakce mezi glukokortikoidy a warfarinem může mít i farmakokinetický charakter a rovněž se projevuje zvýšenou pravděpodobností krvácení, k čemuž na rozdíl od farmakodynamické interakce dochází zvýšením antikoagulační účinnosti warfarinu. Otázkou však doposud zůstává přesný mechanismus této interakce.

Hazlewood et al [3] předpokládají ovlivnění jaterního metabolismu kompeticí na cytochromu P3A4, protože prednison, metylprednisolon i warfarin jsou substráty tohoto cytochromu. Mohlo by tak docházet ke zvýšeným plazmatickým hladinám warfarinu, a tím pádem i ke zvýšenému antikoagulačnímu účinku. Warfarin se však z větší části metabolizuje také

prostřednictvím izoenzymů CYP1A2 a CYP2C9, proto různá odpověď pacientů může být způsobena genetickou deficiencí a/nebo inhibicí jednoho izoenzymu. Kaufman [4] uvádí ještě další teorii. Ta předpokládá zvýšení dostupnosti warfarinu díky dočasnému zvýšení pH séra v důsledku terapie glukokortikoidy, protože alkalóza, která terapii glukokortikoidy provází, může snížit vazbu warfarinu na plazmatické proteiny.

Studie autorů Hazlewood et al [3] byla provedena retrospektivně z lékařských záznamů v období 8,5 let a byli do ní zahrnuti pacienti, kterým byly perorální glukokortikoidy, metylprednisolon či prednison, podávány krátkodobě v blíže nespecifikované dávce s postupným vysazením. Průměrná doba podávání glukokortikoidů byla 9 dnů (6–30 dnů). Ze studie byli vyřazeni všichni pacienti, kteří ve stejném čase užívali medikaci, která měla zdokumentovanou interakci s warfarinem. Společné podání bylo hodnoceno u 32 pacientů a interakce se projevila signifikantním zvýšením mezinárodního normalizovaného poměru (INR – International Normalized Ratio) téměř u všech pacientů.

V dalších zdrojích byla interakce pozorována při vysokodávkovém podávání glukokortikoidů (500–1 000 mg metylprednisolonu) ve 2 kazuistikách u pacientů s roztroušenou sklerózou [4], rovněž k významnému zvýšení INR, průměrně k hodnotě 8,04, došlo v kohortové studii u 10 pacientů se zánětlivými autoimunitními onemocněními [5]. Někteří pacienti užívali dlouhodobě další potenciálně interagující léčiva (estrogeny, antidepresiva, amiodaron), avšak v období podávání glukokortikoidů, stejně tak před jejich nasazením a po něm, nedošlo ke změně v jejich dávkovacím schématu.

V literatuře se občas můžeme setkat i s informací o možném snížení antikoagulační účinnosti warfarinu, avšak dle našeho zhodnocení tato informace patrně pochází ze starších studií, které používaly starší typy anti-

koagulačních látek (acenokumarol, dikumarol, etylbiskumacetát). Dnes se z těchto látek již žádná v praxi nepoužívá. Hazlewood et al [3] uvádějí ve své studii z roku 2006, že za posledních 50 let nepopsala snížení antikoagulačního účinku žádná studie. Též my jsme žádnou takovou studii po prohledání dostupné literatury nenašli. Informace týkající se snížení antikoagulačního účinku však může pramenit i z nejasného mechanismu interakce těchto látek a také proto, že glukokortikoidy jsou některými zdroji řazeny mezi induktoři CYP3A4 [6,7].

Doporučení pro praxi

Projevy interakce mezi glukokortikoidy a warfarinem nastávají opožděně, což je dáno charakterem mechanismu účinku warfarinu, a tato interakce je hodnocena jako klinicky závažná (Infopharm, Micromedex). Při společném podávání je doporučeno pečlivě monitorovat INR a pátrat po krvácivých projevech, zvláště při začátku a ukončení současné terapie. V případě nutnosti, při zvýšeném nebo sníženém INR, je pak doporučeno upravit dávkování warfarinu [3,8]. Nelze však doporučit předběžnou úpravu jeho dávek, protože nelze zcela vyloučit opačný efekt interakce (snížení INR, viz výše) [3].

Je vhodné také zvýšit opatrnost v situaci, kdy k nasazení nebo zvyšování dávek glukokortikoidů dochází u chronicky warfarinizovaných pacientů v nemocnici. Hodnota INR je samozřejmě ovlivňována i jinými léčivými podávanými v nemocnici a její změny nelze dát do souvislosti pouze s interakcí s glukokortikoidy. INR je však v nemocnici ve většině případů rutinně měřeno a možný výkyv INR je včas odhalen. Problém ovšem může nastat při přechodu z nemocniční péče do ambulantní praxe, kde postupně dochází ke snižování dávek glukokortikoidů a měření INR může být opominuto. V takovém případě je vhodné poučit pacienta, aby požadoval častější kontrolu u svého lékaře.

Při současném podávání warfarinu a glukokortikoidů, zvláště vysokých pulzních dávek, je rovněž vhodná prevence gastrotoxicity pomocí inhibitorů protonové pumpy, stejně jako v případě podávání těchto vysokých dávek glukokortikoidů bez warfarinu.

Závěr

I přesto, že glukokortikoidy i warfarin jsou léky, které se používají již řadu let, a zdá se, že jsou již zcela známé, je jejich společná interakce stále provázána nejasnostmi a byl by vhodný výzkum ke zjištění přesného mechanismu této interakce. Je proto namístě věnovat společnému podání zvýšenou pozornost

a nepodceňovat známé a praxí ověřené látky.

Podpořeno výzkumným projektem SVV 265 005.

Literatura

1. Product information. Medrol (methylprednisolone). Pfizer Inc., Prague, Czech Republic, November 2009.
2. Carson JL, Strom BL, Schinnar R et al. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *Am J Med* 1991; 91: 223–228.
3. Hazlewood KA, Fugate SE, Harrison DL. Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2101–2106.
4. Kaufman M. Treatment of multiple sclerosis with high-dose corticosteroids may prolong the prothrombin time to dangerous levels in patients taking warfarin. *Mult Scler* 1997; 3: 248–249.

5. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G et al. Potentiation of vitamin K antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone. *Ann Intern Med* 2000; 132: 631–635.

6. Bai XB, Liu CX. Overview of major CYP450 isoforams and “Cocktail Approach”. *Asian J Drug Metabolism Pharmacokinetics* 2005; 5: 257–264.

7. Sharif Z. Pharmacokinetics, metabolism, and drug interactions of atypical antipsychotics in special population. *J Clin Psychiatry* 2003; 5 (Suppl 6): 22–25.

8. DRUGDEX® System [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.

Mgr. Lucie Hromádková

www.faf.cuni.cz

e-mail: lucie.hromadkova@faf.cuni.cz

Doručeno do redakce: 11. 10. 2011

Přijato po recenzi: 6. 12. 2011

www.csnn.eu