



VSEBINA

Peroralno antikoagulacijsko zdravljenje

Antikoagulacijska zdravila

Najnevarnejše interakcije varfarina z zdravili pri starostnikih

Interakcije antikoagulantov s hrano

Zaviralci nevraminidaze

Nacionalni bilten o zdravilih Farmakon izdajata Slovensko farmacevtsko društvo in Slovensko zdravniško društvo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje



Slovensko
farmacevtsko društvo



Slovensko
zdravniško društvo

Naslov uredništva:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

Dunajska 184A, SI- 1000 Ljubljana, SLOVENIA

kontaktna oseba: Jelka Dolinar

tel.: 01 569 26 01

fax: 01 569 26 02

e-mail: jelka.dolinar@sfd.si

Odgovorni urednik: Aleš Mlinarič

Pomočnik odgovornega urednika: Matija Cevc

Glavni urednik: Martin Možina

Člani: Milena Bergoč Radoha, Boštjan Debeljak,

Jurij Fürst, Stanko Gobec, Silvo Koder, Mitja

Košnik, Mitja Lainščak, Janez Preželj, Barbara

Razinger Mihovec, Lovro Stanovnik

Avtorji prispevkov: Matija Cevc, Aleš Mlinarič,

Polona Peternel, Mihaela Tršinar, Nina Vene,

Tomaž Vovk

PERORALNO ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE

Matija Cevc, Polona Peternel

Uporaba peroralnih antikoagulantov se je v zadnjih letih izjemno razširila predvsem na račun večjega števila indikacij za uporabo teh zdravil pri srčnih bolnikih. Najpogosteje uporabljano in najboljše proučeno peroralno antikoagulacijsko zdravilo je varfarin. Najpogostejša indikacija za dolgotrajno zdravljenje z varfarinom je kronična ali paroksizmalna atrijska fibrilacija po 65. letu starosti oziroma prej, če so prisotni dodatni dejavniki tveganja za nastop embolije. Varfarin predpisujemo tudi bolnikom z umetnimi srčnimi zaklopkami, z dilatativno miokardiopatijo in z nekaterimi srčnimi hibami. Drugo široko indikacijsko področje za uporabo varfarina je nadaljevalno zdravljenje venske tromboze in pljučne embolije. Tudi pri teh bolnikih je uporaba varfarina namenjena predvsem preprečevanju ponovitve bolezni. Uporaba varfarina za preprečevanje nastanka venske tromboze in pljučne embolije je praktično opuščena.

Za preprečevanje sistemske embolije kot tudi za nadaljevalno zdravljenje venskih tromboembolizmov uporabljamo varfarin v odmerkih, ki pomembno zavirajo koagulacijo krvi. Zdravljenje z varfarinom zahteva reden laboratorijski nadzor z meritvijo protrombinskega časa. Intenziteto anti-

koagulacijskega zdravljenja izražamo z INR (International Normalised Ratio). Za večino bolnikov je optimalno terapevtsko območje INR med 2,0 - 3,0.

Zdravljenje z varfarinom ni brez nevarnosti, med katerimi je najpomembnejša krvavitev. Veliko krvavitev utrpijo približno 4 % bolnikov, med njimi je okoli 0,1% krvavitev s hudimi posledicami ali celo s smrtnim izidom. Znani so nekateri napovedniki krvavitve med antikoagulacijskim zdravljenjem z varfarinom. Tveganje za krvavitev narašča s prekomernim antikoagulacijskim učinkom varfarina (INR>4,0). Sočasno zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov, z zdravili, ki se vpletajo v metabolizem varfarina ter sočasne bolezni, večajo tveganje za krvavitev med zdravljenjem z varfarinom. Nagnjenost h krvavitvi dodatno povečajo tudi nekateri dejavniki, ki se med seboj seštevajo. Tako je posameznik, ki ima 2 ali 3 dejavnike tveganja za krvavitev, bistveno bolj ogrožen kot tisti, ki ima le enega ali pa nobena (tabela 1).

Absolutno kontraindikacijo za uporabo peroralnih antikoagulacijskih zdravil predstavljajo aktualna krvavitev in nedavna krvavitev, poškodba ali operacija (< 2 meseca) osrednjega živčevja. Poleg absolutnih kontraindikacij, ki so redke, pa so pogoste relativne kontraindikacije, kot so na primer alkoholizem, nezmožnost opravljanja rednih laboratorijskih kontrol, nagnjenost k padcem, nezadostno poznavanje bolnika itd. Pri uvajanju peroral-

Tabela 1. Dejavniki, ki povečajo nagnjenost h krvavitvi med peroralnim antikoagulacijskim zdravljenjem.

Dejavnik tveganja	Specifičen dejavnik tveganja
Starost	> 65 let
Kardiovaskularni	Neurejen krvni tlak
Gastrointestinalni	Anamnestični podatki o krvavitvi iz prebavil Aktivna peptična razjeda Jetna okvara
Hematološko-onkološki	Trombocitopenija (< 50x10 ⁹ /L) Trombocitna disfunkcija Motnje hemostaze
Nevrološki	Prebolela možganska kap Kognitivne ali psihološke motnje
Ledvični	Ledvična nezadostnost
Poškodbe	Nedavna poškodba Podatki o padcu (>3 v preteklem letu zdravljenja, ponavljajoči padci, padci s posledično poškodbo)
Alkohol	Prekomerno uživanje alkohola
Zdravila	Protitrombotična zdravila, nesteroidna protivnetna zdravila, tuberkolostatiki, nekateri antibiotiki, antiepileptiki, statini, naravna zdravila, ki se vpletajo v procese hemostaze

Tabela 2: Trajanje in intenziteta peroralnega antiokagulacijskega zdravljenja.

Indikacija	Ciljni INR	Trajanje
Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija	2,0-3,0	doživljenjsko
Venska tromboza		
- Idiopatska venska VT - prvi dogodek	2,0-3,0	≥ 6 mesecev
- Sekundarna VT - odstranljiv dejavnik tveganja	2,0-3,0	3-6 mesecev
- Idiopatska VT - drugi dogodek	2,0-3,0	
VT - tretji dogodek	2,0-3,0	≥ 1 leto
VT in aktivni malignom	2,0-3,0	do ozdravitve mlg
VT ob antifosfolipidnem sindromu	2,0-3,0	doživljenjsko
Pljučna embolija - prvi dogodek	2,0-3,0	6-12 mesecev
Pljučna embolija - odstranljiv dejavnik tveganja	2,0-3,0	6-12 mesecev
Pljučna embolija - neodstranljiv dejavnik tveganja	2,0-3,0	doživljenjsko
Pljučna embolija - drugi dogodek	2,0-3,0	1 leto
Pljučna embolija - tretji dogodek	2,0-3,0	doživljenjsko
Kronična atrijska fibrilacija po 65. letu starosti	2,0-3,0	doživljenjsko
- Kronična atrijska fibrilacija + sistemska embolija	2,0-3,0	doživljenjsko
- ≥ 60 let + dejavnik tveganja za sistemska embolijo	2,0-3,0	doživljenjsko
- revmatična stenoza mitralne zaklopke	2,5-3,5	doživljenjsko
Priprava na elektrokonverzijo	2,0-3,0	3 tedne pred in 4 tedne po EK
Paroksizmalna atrijska fibrilacija + sistemska embolija	2,0-3,0	doživljenjsko
Dilatativna miokardiopatija	2,0-3,0	doživljenjsko
Sprednjestenski srčni infarkt	2,0-3,0	3 mesece
Umetna srčna zaklopka		
- mehanična (prva generacija)	2,5-3,5	doživljenjsko
- mehanična - mitralna (druga generacija)	2,5-3,5	doživljenjsko
- mehanična - aortna (druga generacija)	2,0-3,0	doživljenjsko
- biološka zaklopka	2,0-3,0	3 mesece

nega antiokagulacijskega zdravljenja je potreben razmislek o koristi in tveganju te oblike zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku.

Odmerek varfarina je strogo individualen in znaša od 0,5 do 50,0 mg dnevno. Večina bolnikov, ki potrebuje zdravljenje z varfarinom je starejših od 65 let. Uvodni dnevni odmerek varfarina pri starostnikih naj ne presega 6 mg. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev, pri slabo hranjenih, pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem, jetrno boleznijo in malignomom se odločimo za uvodni odmerek 4,5 mg ali manj.

Trajanje peroralnega antiokagulacijskega zdravljenja je odvisno od indikacije. Smernice za trajanje in intenziteto antiokagulacijskega zdravljenja so podane v tabeli 2.

Ob prekomernem porastu INR ukrepamo glede na stopnjo iztirjenosti antiokagulacijskega zdravljenja in glede na klinično sliko. Ob INR 3,0-5,0 brez krvavitve odtegnemo varfarin za 1-3 dni, do prehoda INR v terapevtsko območje. Ob INR 5,0-9,0 brez krvavitve, odtegnemo varfarin in predpišemo bolniku 1,0-3,0 mg vitamina K₁ peroralno. Če je INR > 9,0 in bolnik ne krvavi, predpišemo vitamin K₁ 3,0-5,0 mg peroralno. Pričakujemo, da bo INR prešel v normalno območje v 24-48 urah. Če bolnik krvavi, ali gre za ekstremno iztirjenje INR (> 20,0), je potrebno hitro ukrepanje. Bolniku predpišemo 10 mg vitamina K₁ iv, po potrebi tudi infuzijo sve-

že plazme, krvi ali koncentrata protrombinskega kompleksa.

Literatura:

Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonist: The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 204S-233S.

Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association /American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation, 2003; 107:1692-711.

Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thrombotic disease: The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 401S-428S.

ANTIKOAGULACIJSKA ZDRAVILA

Nina Vene

Antiokagulacijska zdravila so ključna za zdravljenje in preprečevanje različnih tromboemboličnih zapletov, kot so venska tromboza, pljučna embolija, možganska kap pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, miokardni infarkt ter tromboza in posledični tromboembolizmi pri bolnikih z umetnih zaklopkah. Delujejo tako, da zavro normalno strjevanje krvi preko aktivacije koagulacijskega sistema, bodisi tako, da zmanjšajo nastanek koagulacijskih encimov (zaviralci vitamina K) ali pa zavro delovanje aktiviranih koagulacijskih encimov

(heparin, direktni zaviralci trombina). V antiokagulacijskem zdravljenju z izjemo širše uporabe nizkomolekularnih heparinov v zadnjih desetletjih ni bilo posebnih sprememb. Pretežno uporabljamo le dve skupini antiokagulacijskih zdravil: standardne in nizkomolekularne heparine in zaviralce vitamina K. Vsa ta zdravila imajo svoje pomanjkljivosti zaradi katerih je njihova klinična uporabnost omejena. Standardni in nizkomolekularni heparini, s katerimi dosežemo takojšen antiokagulacijski učinek, so na voljo le v parenteralni obliki, kar omejuje njihovo uporabnost pri bolnikih, ki niso zdravljeni v bolnišnici. Poleg tega lahko, čeprav redko, povzročijo usodno heparinsko imunsko trombocitopenijo. Zaviralci vitamina K, ki so v zadnjih šestdesetih letih edina peroralna antiokagulacijska zdravila, imajo ozko terapevtsko okno. Poleg tega ta zdravila vstopajo v številna interakcije z zdravili in hrano. Ob zdravljenju so potrebne redne laboratorijske kontrole ter prilaganje odmerkov, da bi zagotovili zadostno anti-trombotično učinkovitost in zmanjšali možnost zapletov, predvsem krvavitev. Tudi ob skrbnem vodenju so bolniki približno polovico časa izven terapevtskega območja zdravila. Zaradi zapletenega zdravljenja se antiokagulacijska zdravila preveč redko uporabljajo, predvsem pri starejših bolnikih, pri katerih pa je tveganje za trombotične zaplete največje. Spričo teh pomanjkljivosti se raziskovalci že več let trudijo, da bi izdelali nova antiokagulacijska zdravila, ki bi bila bolj učinkovita, varna in uporabna. Razvoj antiokagulacijskih zdravil poteka praktično na vseh stopnjah koagulacijskega procesa. Tako so preizkušali rekombinantne zaviralce tkivnega faktorja in zaviralce faktorja VII predvsem pri bolnikih s septičnimi obolenji, pri katerih pride do tromboz v mikrocirkulaciji, žal pa so morali nadaljnje raziskave zaradi številnejših krvavitev ustaviti. Pri preizkušanju zaviralcev faktorja X so že dosegli stopnjo obsežnejših kliničnih raziskav, vendar so dostopni le v parenteralni obliki. Najbolj preizkušen je sintetični pentasaharid fondaparinoks, ki je učinkovit za preprečevanje in zdravljenje venske tromboze, potekajo pa tudi raziskave pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. Na plazemske proteine se šibko veže, zato ima dolgo razpolovno dobo in ga lahko dajemo enkrat dnevno. Prav tako se ne veže na trombocite in trombocitni faktor 4, zato ni nevarnosti trombocitopenije. Še daljšo razpolovno dobo ima idraparinoks, ki ga za-

to lahko dajemo le enkrat tedensko. Glavna pomanjkljivost obeh zdravil je pomanjkanje antidota. Razvijajo tudi peroralne zaviralce faktorja Xa, vendar so raziskave še na začetku preizkušanja.

Trombin ima osrednje mesto v procesu koagulacije, saj poleg spremembe fibrinogena v fibrin, pospeši tudi aktivacijo trombocitov in preko aktivacije faktorja VIII pospešuje koagulacijski proces. Delovanje trombina lahko zavremo neposredno ali posredno. Posredni zaviralci (heparini) ga zavro tako, da pospešijo delovanje njegovega naravnega zaviralca antitrombina. Vsi novejši antitrombini pa so neposredni zaviralci. Njihova prednost je v predvidljivem antikoagulacijskem učinku, ne vežejo se na trombocite in ne povzročajo trombocitopenij. Poleg tega učinkujejo tudi na trombin, ki je v strdku vezan na fibrin. Tri parenteralne antitrombine uporabljamo ob posebnih kliničnih primerih. Hirudin uporabljamo za zdravljenje bolnikov z heparinsko imunsko trombocitopenijo, enako agatrobion. Bivalirudin pa lahko uporabimo kot enakovredno nadomestilo za heparin ob PTCA.

Najbolj preizkušen med novimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili je ksimegalatran, ki je prvi neposredni zaviralec trombina za peroralno uporabo. Predzdravilo se po absorpciji hitro spremeni v učinkovino melagatran. Razpolovni čas ksimegalatrana je 3 do 4 ure, zato ga lahko predpisujemo dvakrat dnevno. Se le šibko veže na proteine in trombocite, ima predvidljivo farmakokinetiko in ne povzroča heparinske imunske trombocitopenije. V nasprotju z varfarinom je antitrombotičen učinek ksimegalatrana hiter, kar olajšuje pričetek antikoagulacijskega zdravljenja, poleg tega pa v primeru zapletov njegov učinek hitro izzveni. Poleg tega zdravilo nima interakcij s hrano, alkoholom in zdravili. Ima predvidljiv antikoagulacijski učinek, zato zdravljenja ni potrebno laboratorijsko nadzirati. Melagatran se izloča skozi ledvica, prilagajanje odmerka pa je potrebno pri bolnikih z ledvično insuficienco in starejših bolnikih.

S ksimegalatranom so doslej opravili vsaj 12 večjih kliničnih raziskav, v katerih so zdravljenje s ksimegalatranom primerjali z nizkomolekularnim heparinom ali varfarinom in so skupno vključevale skoraj 14000 bolnikov. Zdravilo je bilo preizkušeno za preprečevanje venske tromboze pri ortopedskih bolnikih, za zdravljenje venske tromboze, za preprečevanje kar-

dioemboličnih zapletov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in preprečevanje ponovnih ishemičnih dogodkov pri bolnikih s prebolelim miokardnim infarkt. Za preprečevanje venske tromboze pri zelo ogroženih bolnikih, ki so potrebovali kirurške posege, je bil enako učinkovit kot nizkomolekularni heparini, zelo pripraven pa je za podaljšano profilakso na domu. Tudi za zdravljenje akutne venske tromboze je njegova učinkovitost podobna dosedanjemu zdravljenju s kombinacijo nizkomolekularnih heparinov in varfarina. Zaradi hitrega delovanja ksimegalatrana začetno parenteralno zdravljenje ni potrebno, kar omogoča zdravljenje bolnikov na domu. Podobna učinkovitost zdravljenja je dokazana tudi za preprečevanje kardioemboličnih zapletov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Pri teh bolnikih je ksimegalatran enako učinkovit kot varfarin, tveganje za krvavitev pa je nekoliko manjše.

Najpomembnejši zadržek za uporabo ksimegalatrana je hepatotoksičnost. Pomemben dvig koncentracije transaminaz zasledimo pri 6 do 10 % bolnikov v prvem do šestem mesecu zdravljenja, vendar je običajno ta neželeni učinek brez kliničnih posledic, ne glede na to ali z zdravljenjem nadaljujemo. Pri 1 od 200 zdravljenih bolnikov se lahko pojavi tudi povečanje koncentracije bilirubina, kar je znak za jetrno okvaro. Med vsemi bolniki, vključenimi v raziskave z dolgoročno zdravljenjem, so pri 3 bolnikih (ocenjena incidenca 1/2300 bolnikov) ugotovili hudo jetrno okvaro, vključno z biopično potrjenim toksičnim hepatitisom, ki je bila za bolnike posredno ali neposredno usodna. Mehanizem jetrne okvare trenutno še ni znan. Pri vseh bolnikih moramo v času zdravljenja spremljati rezultate jetrnih testov. FDA v septembru 2004 uporabe ksimegalatrana za dolgotrajno zdravljenje zaradi hepatotoksičnosti ni odobrila, vendar pa je bil v Evropi odobren za preprečevanje venske tromboze pri bolnikih z ortopedskimi operacijami. Poteka pa tudi razvoj ksimegalatranu podobnega dabigatrana, s katerim že opravljajo klinične raziskave.

Čeprav je razvoj težaven, preizkušajo več novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil, ki bodo v bodočnosti verjetno nadomestila zaviralce vitamina K in tako omogočila širšo uporabo antikoagulacijskih zdravil. Vsekakor pa bodo morala pred tem tako z učinkovitostjo in varnostjo kot z enostavnejšo uporabo upravičiti tudi višjo ceno.

Priporočena literatura

- Weitz JI, Hirsh J; Samama MM. New anticoagulant drugs. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. Chest 2004; 126:265S-286S.
- Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. J Thromb Haemost 2005; 3: 1843-53.
- Gurewich V. Ximelagatran - promises and concerns. 2005; 293: 736-9.
- Brinker A, He R, Desai M, Gelperin K, Robie-Suh K. Safety of ximelagatran. JAMA 2005; 293: 2859 (Letter).
- Halperin IJ. Ximelagatran: oral direct thrombin inhibitor as anticoagulant therapy in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1-9.

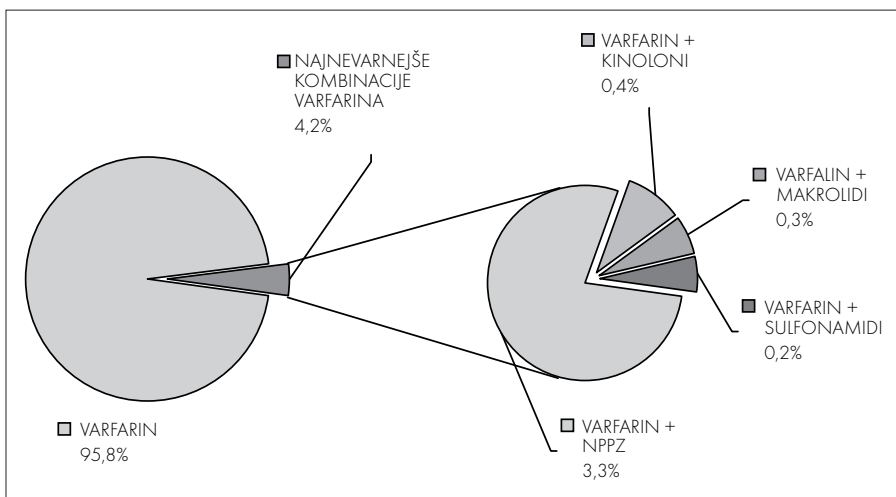
NAJNEVARNEJŠE INTERAKCIJE VARFARINA Z ZDRAVILI PRI STAROSTNIKI

Tomaž Vovk, Mihaela Tršinar

Število obolenj in poraba zdravil je pri starostnikih bistveno večja kot pri ostali populaciji. Starostniki pogosto obolevajo za več različnimi obolenji hkrati, kar zahteva zdravljenje s kombinacijami različnih zdravil. Ena izmed najpogostejše uporabljenih skupin zdravil pri starostnikih so antitrombotiki, med katere spada tudi peroralni antikoagulant varfarin. Pri sočasni uporabi varfarina z drugimi zdravili moramo biti skrajno previdni, saj je za varfarin znanih preko 2000 interakcij z zdravili, ki so posledica njegovih farmakodinamskih in farmakokinetičnih lastnosti.

Varfarin je zmes ekvimolarnih količin S in R enantiomer, pri čemer ima S enantiomera 2 do 5-krat večji antikoagulantni učinek kot R enantiomera. Je antagonist vitamina K in preprečuje biosintezo nekaterih faktorjev koagulacije krvi. Po novejših smernicah za antitrombotično zdravljenje ga priporočajo za zdravljenje pljučne embolije, atrijske fibrilacije, pri vstavitvi umetnih srčnih zaklopk in boleznih srčnih zaklopk. Zaradi njegove ozke terapevtske širine in velike interindividualne variabilnosti je potrebno bolnike med terapijo spremljati in odmerki po potrebi prilagajati.

Po peroralni aplikaciji se hitro in popolno absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Ima majhen volumen distribucije in je močno vezan na plazemske proteine. Čeprav doseže maksimalno krvno koncentracijo že po nekaj urah po aplikaciji, se njegov vpliv na protrombinski čas pojavi šele po 12 do 16 urah in lahko po enkratnem odmerku traja 4 do 5 dni. Pre-



snavlja se v jetih z družino citokromov P450, pri čemer se S-varfarin presnavlja izključno preko citokroma CYP2C9, medtem ko se R-varfarin presnavlja preko citokroma CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4. Iz telesa se izloča z urinom v glavnem v obliki presnovkov.

Za starostnike so značilne številne fiziološke spremembe, kar ima za posledico spremenjeno farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. To je poleg zelo pogoste politerapije glavni vzrok za pojav klinično pomembnih interakcij med zdravili pri starostnikih. Na osnovi opisane farmakokinetike varfarina lahko sklepamo, da se interakcije varfarina z zdravili lahko pojavijo predvsem na nivoju absorpcije, distribucije in metabolizma. Primer interakcije na nivoju absorpcije je interakcija s holestiraminom, ki signifikantno zmanjša absorpcijo varfarina. Interakcije na nivoju distribucije potekajo na osnovi tekmovanja za vezavo na plazemske proteine. Nekatera nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila lahko povzročijo na začetku ali pa ob prenehanju jemanja spremembe v antikoagulantnem učinku varfarina zaradi njegovih spremenjenih plazemskih koncentracij. Glavno mesto nastanka interakcij zdravil z varfarinom je metabolizem. Zdravila lahko spremenijo metabolizem varfarina bodisi tako, da so substrat oziroma inhibitor enega ali več citokromov, ki jih pri svojem presnavljanju uporablja varfarin. Najbolj poznani primeri te vrste interakcij so kombinacije varfarina z antimikotiki, kalcijevimi antagonistami, makrolidnimi antibiotiki, statini, zaviralci protonske črpalke,.... . Posledica teh interakcij je porast koncentracije varfarina in s tem povečan antikoagulantni učinek, kar lahko vodi do pojava krvavitve. Po drugi strani pa poznamo tudi zdravila, ki inducirajo citokrome in s

tem povečajo metabolizem varfarina ter tako zmanjšajo njegovo delovanje. Tak primer so kombinacije varfarina z barbiturati, antikonvulzivi kot sta karbamazepin in fenitoin, zdravili za zdravljenje tuberkuloze, glukokortikoidom deksametazonom in pripravki, ki vsebujejo ekstrakte šentjanževke. Varfarin vstopa v interakcijo z zdravili tudi na farmakodinamskem nivoju. Sočasna uporaba varfarina in nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil oziroma acetilsalicilne kisline lahko vodi do povečanega antikoagulantnega delovanja, zaradi znižane agregacijske sposobnosti trombocitov. Poleg omenjenih kombinacij velja omeniti še kombinacije varfarina z zdravili, ki vplivajo na koncentracijo vitamina K, kar lahko vodi do sprememb v antikoagulantnem delovanju varfarina. Tak primer je sočasna uporaba varfarina in antibiotikov.

Nepravilna uporaba zdravil pri starostnikih je pomemben dejavnik tveganja za nastanek bolezni povezanih z zdravili, zato so bili izdelani številni kriteriji za določitev ustreznosti uporabe zdravil pri starostnikih. Raziskava, ki je bila narejena v sodelovanju zdravnikov in farmacevtov v ZDA, zajema starostnike, ki so se zdravili v negovalnih ustanovah. Na osnovi dolgoletnih izkušenj, ki so si jih pridobili z zdravljenjem starostnikov, so podali 10 najnevarnejših interakcij med zdravili. Kriterij pri oblikovanju seznama je predstavljala pogostost uporabe zdravila ter verjetnost nastanka neželenega učinka pri sočasni uporabi zdravil. Med 10 najnevarnejšimi interakcijami med zdravili jih je kar pet v kombinaciji z varfarinom in sicer z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili (NPPZ), sulfonamidi, makrolidi in kinoloni ter fenitoinom.

Na osnovi predstavljenih nevarnih kombi-

nacij varfarina smo želeli ugotoviti, kakšno je predpisovanje teh kombinacij zdravil starostnikom v Sloveniji. V sodelovanju z Mariborskimi lekarnami smo naredili poizvedbo porabe zdravil pri starostnikih v mariborski regiji v letu 2004. Pregledanih je bilo 440.000 receptov pri čemer je bil varfarin izdan 4013-krat. V 170 primerih je bil sočasno izdan z eno od petih zgoraj naštetih nevarnih kombinacij. Na sliki 1 je prikazana pogostost predpisovanja proučevanih najnevarnejših kombinacij varfarina z zdravili. Prikazan je celokupen odstotek nevarnih kombinacij varfarina z zdravili ter odstotki posameznih proučevanih nevarnih kombinacij varfarina glede na celokupno število izdanega varfarina v mariborski regiji v letu 2004.

Slika 1: Pogostost predpisovanja najnevarnejših kombinacij varfarina z zdravili starostnikom v mariborski regiji v letu 2004. V diagramu so podani odstotki posameznih nevarnih kombinacij varfarina z zdravili izraženi na celokupno število izdanega varfarina starostnikom v mariborski regiji v letu 2004.

Izmed proučevanih nevarnih kombinacij varfarina z zdravili je bila najpogostejše predpisana kombinacija z NPPZ. V retrospektivni epidemiološki raziskavi pri pacientih starejših od 65 let so ugotovili, da ima kombinacija peroralnih antikoagulantov z NPPZ za posledico 13-krat večjo nevarnost za razvoj hemoragičnega peptičnega ulkusa. Farmakološki učinki, ki pripomorejo k razvoju interakcij, so draženje gastrointestinalnega trakta, podaljšanje protrombinskega časa ter inhibicija adhezije in agregacije trombocitov. Posledica interakcije je predvsem povečana nevarnost krvavitve v gastrointestinalnem traktu, zato priporočajo skrbno spremljanje bolnika med terapijo: predvsem INR vrednosti in znakov pojava neželenih učinkov kot so neobičajne krvavitve, podplutbe, rdeče blato,... . Druga izmed proučevanih nevarnih kombinacij varfarina z zdravili pri starostnikih je bila kombinacija s kinolonskimi protimikrobnimi zdravili. Ta kombinacija je bila predpisana v 0,4 % glede na skupno število izdanega varfarina. Med uporabljenimi kinoloni so predpisovali predvsem ciprofloksacin ter v manjši meri tudi norfloksacin. Mehanizem interakcije verjetno temelji na zaviranju metabolizma varfarina oziroma zmanjšane nastanka vitamina K zaradi okvare črevesne flore. Posledica interakcije je povečana nevarnost

krvavitev, zato je potrebno kontrolirati INR vrednosti in po potrebi prilagoditi odmerke varfarina. V podobnem deležu kot so predpisovali kombinacijo varfarina s kinoloni, so predpisovali tudi nevarno kombinacijo varfarina z makrolidnimi antibiotiki. Mehanizem interakcije temelji na zaviranju metabolizma varfarina, posledica katere so povečane koncentracije varfarina in s tem je tudi povečana nevarnost nastanka krvavitev. Pri uporabi kombinacije varfarina in makrolidov je podobno kot pri predhodnih kombinacijah potrebno spremljati INR vrednosti bolnika med terapijo in po potrebi prilagoditi odmerke varfarina. Kombinacije varfarina s sulfonamidi smo zasledili v 0,2% glede na skupno število izdanega varfarina. Sulfonamidi lahko inhibirajo citokrom CYP2C9, posledica tega pa je moten metabolizem varfarina, posledično porast njegove koncentracije in s tem tudi njegovega učinka. Kot pri ostalih kombinacijah z antibiotiki je tudi tu interakcija lahko posledica zmanjšane nastanka vitamina K, zaradi okvare črevesne flore. Svetujemo spremljanje INR vrednosti in po potrebi prilagoditev odmerka varfarina. Zadnja izmed proučevanih nevarnih kombinacij varfarina z zdravili pri starostnikih, kombinacija z fenitoinom, ni bila predpisana starostnikom v mariborski regiji v letu 2004. Zaradi možnih padcev pri epileptikih se zdravljenju epileptikov z varfarinom izogibamo. Mehanizem interakcije poteka verjetno na nivoju metabolizma. Posledica interakcije so lahko povečani učinki varfarina in fenitoina, ali obeh, zato je potrebno med terapijo pri pacientu spremljati INR vrednosti ter serumsko koncentracijo fenitoina.

Pri terapiji starostnikov s kombinacijo varfarina in drugih zdravil moramo biti še posebej previdni predvsem zaradi številnih fizioloških sprememb, ki so značilne za starostnike, pogoste politerapije starostnikov ter specifičnih farmakokinetičnih in farmakodinamskih lastnosti varfarina. Raziskave interakcij zdravil pri starostnikih so pokazale, da je med desetimi najnevarnejšimi kombinacijami zdravil, kar pet kombinacij zdravil z varfarinom. To so kombinacije varfarina z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili (NPPZ), makrolidnimi, kinolonskimi in sulfonamidnimi protimikrobnimi zdravili ter fenitoinom. V sodelovanju z Mariborskimi lekarnami smo opravili raziskavo predpisovanja zdravil starostnikom v mariborski regiji in ugotovili, da se najpogosteje,

med omenjenimi nevarnimi kombinacijami zdravil z varfarinom, predpisuje kombinacija z NPPZ. Vse ostale kombinacije so predpisovali v znatno nižjem deležu. Uporaba nevarnih kombinacij zdravil z varfarinom je smiselna takrat, ko klinična korist presega povečano tveganje nastanka neželenih učinkov, vendar je potrebno starostnike predhodno opozoriti na znake nevarnih neželenih učinkov, med terapijo spremljati njihove INR vrednosti in po potrebi prilagoditi odmerke varfarina.

Viri:

1. Klotz U, Beil W, Gleiter C et al. Drug interactions. Mechanisms and clinical relevance. Internist (Berl). 2003; 44: 1444-1449.
2. Drinovec J. Družbeni in medicinski vidiki farmakoterapije v starosti. Zdrav vestn 2004; 73: 757-761.
3. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. J Clin Pharmacol. 2005; 45: 127-132.
4. Williams BR, Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations. Drugs Aging 2003; 20: 445-463.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology - Fifth Ed.. Churchill Livingstone, 2003: 314 - 329.
5. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48: 133-143.
6. www.drugs.com, april 2005.

INTERAKCIJE ANTIKOAGULANTOV S HRANO

Mihaela Tršinar

Najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina za antikoagulantno zdravljenje v Sloveniji je varfarin. Varfarin ima ozko terapevtsko širino, zato moramo odmerke prilagajati glede na INR vrednost (International Normalized Ratio for prothrombin time). Povprečni dnevni odmerek je 5 mg, obstaja pa velika variabilnost v odmerkih, ki znaša od 0,5 do 50,0 mg dnevno. To je posledica prehrane, sočasne uporabe drugih zdravil in genetskih dejavnikov. Interakcije s hrano so večinoma posledica farmakodinamske interakcije med vitaminom K, zaužitim s hrano in varfarinom, možne pa so tudi farmakokinetične interakcije, predvsem na nivoju metabolizma varfarina.

1. Interakcije s hrano, bogato z vitaminom K

Varfarin je antikoagulant, ki prepreči nastanek aktivne oblike vitamina K, ki vpliva

na nastanek od njega odvisnih koagulacijskih faktorjev.

Vitamin K je v maščobah topen vitamin, ki se v naravi nahaja v dveh oblikah:

- Vitamin K₁ - fitomenadion, ki se nahaja v rastlinah,
- Vitamin K₂ - več spojin s stransko verigo različnih dolžin, ki ga sintetizirajo bakterije v prebavilih.

Mehanizem interakcije: Vitamin K je potreben za nastanek naslednjih koagulacijskih faktorjev: faktor II, VII, IX in X in antikoagulacijskih faktorjev proteina C in proteina S. To so glikoproteini z gama- karboksilglutaminsko kislino pripeto na terminalni konec peptidne verige. Za nastanek gama - karboksilglutaminske kisline potrebuje karboksilaza vitamin K kot kofaktor, ki se iz reducirane oblike spremeni v epoksid. Varfarin pa zavira epoksidno reduktazo vitamina K, kar privede do pomanjkanja reducirane oblike vitamina K in tako omejuje gama karboksilacijo od vitamina K odvisnih beljakovin. Večje količine zaužitega vitamina K s prehrano zavirajo terapevtski učinek varfarina.

Bolnikom, ki prejemajo varfarin, ne svetujemo prenehanja uživanja hrane, ki vsebuje vitamin K, pač pa priporočamo stabilen in enakomeren vnos takšne hrane. Normalna zahodna prehrana vsebuje od 300 do 500 mikrogramov vitamina K dnevno, dnevne potrebe pa so od 0,3 do 1,5 mikrogramov/kg telesne mase (100 mikrogramov za 63 kg težkega posameznika).

Odsvetujemo tudi pitje večjih količin zelenega čaja. Pri bolnici, ki je en teden pila 2 do 4 litre zelenega čaja vsak dan, je INR vrednost padla s 3,0 na 1,37.

Tudi avokado kljub majhni vsebnosti vitamina K (8 µg/100g) izkazuje anta-

Tabela 1: Živila, ki vsebujejo večje količine vitamina K

Živilo	Vitamin K µg/100g
rdeča pesa	650
koleraba	408
brstični ohrov	317
čičerika	220
brokoli	200
cvetača	192
zelena solata	129
zelje	125
jetra	92
špinača	89
kreša	57
beluši	57
jajca -1 kos	25
paradižnik	18
stročnice	14

gonizem, vendar mehanizem reakcije ni znan.

2. Interakcije s sojo

Dvotedenska dieta s sojinimi proteini pri 10 bolnikih s hiperholesterolemijo je znatno zmanjšala antikoagulantni učinek varfarina. Predvidevajo, da se poveča aktivnost vitamina K na nivoju njegovih receptorjev v jetrih.

3. Interakcije s pripravki za enteralno prehrano

Pri bolnikih, ki so uživali pripravke za enteralno prehrano Ensure, Ensure-plus, Iso-cal, Nutrilite, Osmolite so ugotovili odpornost na antikoagulantno terapijo. Mehanizem je najverjetneje fizikalno kemijska interakcija in sicer vezava antikoagulantov: varfarina, acenokumarola, dikumarola na beljakovine v pripravkih za enteralno prehrano.

4. Interakcije z grenivko

Varfarin je racemna zmes S in R varfarina. S-varfarin je 5 do 6 krat bolj potenten od R varfarina. Metabolizem S varfarina poteka v glavnem preko citokroma P450 2C9 v neaktivni 7-hidroksivarfarin. V metabolizmu v manjši meri sodelujeta tudi izoencima P450 3A4 in P450 1A2. Grenivka, ki zavira predvsem izoencim P450 3A4 v črevesni steni večinoma ne povzroča spremembe v protrombinskem času, pri nekaterih bolnikih pa je prišlo do povišane INR vrednosti. Zato iz previdnostnih razlogov ni priporočljivo uživati grenivke in soka grenivk ob terapiji z varfarinom.

5. Interakcija z mangom

Uživanje večje količine manga poveča učinek varfarina. Natančen mehanizem ni poznan. Predvidevajo, da večje količine A vitamina zavirajo metabolizem varfarina.

Zaključek:

Priporočila bolnikom so usmerjena v čim bolj konstantno uživanje hrane bogate z vitaminom K, kakor tudi uživanje soje in grenivke. Večje spremembe v antikoagulantni terapiji lahko pričakujemo tudi ob uživanju prehranskih dopolnil iz omenjenih živil, predvsem pripravkov iz soje in brokolija. Nasvet farmacevta v lekarni ob izdaji teh pripravkov je zato nujen, saj predstavlja edino informacijo bolniku glede varnosti teh pripravkov z vidika njihovih interakcij z zdravili.

ZAVIRALCI NEVRAMINIDAZE Osetamivir (Tamiflu®)

Aleš Mlinarič

Nevraminidaza je površinska beljakovina virusa influence, ki je poleg hemaglutinina ključnega pomena za razmnoževanje virusa influence. Hemaglutinin omogoči pritrditev virusa na površino epitelijske celice dihal. Nevraminidaza razcepi nevraminski del sialinske kisline receptorja za hemaglutinin na površini celic epitelijskega tkiva. Nevraminidaza tudi razkroji nevraminsko kislino v sluzi in tako pospeši širjenje virusa. Ob prisotnosti učinkovin, ki zavirajo nevraminidazo, se virus ne more sprostiti iz okuženih celic. Nastanejo virusni skupki, ki ne morejo okužiti novih celic.

Pri nas sta v skupini zaviralcev nevraminidaze registrirani dve zdravili, prvo vsebuje zanamivir, drugo pa osetamivir.

Osetamivir je selektivni zaviralec nevraminidaze. Namenjen je zdravljenju influence tipa A in B. To je predzdravilo, ki se v jetrih pretvori v učinkovino, osetamivir karboksilat. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost osetamivira. Osetamivir se ne presnavlja s pomočjo encimov sistema citokrom P450.

Predklinični podatki na osnovi raziskav varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri poskusih na živalih niso opazili teratogenosti in vpliva na rodnost. Pri poskusnih živalih se je osetamivir izločal tudi v mleku, raziskav pri ljudeh pa niso opravili.

Najbolj pogosti neželeni učinki v III. fazi kliničnih preskušanj so bili slabost, bruhanje in bolečina v trebušnem predelu. Zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

Uporaba osetamivira je kontraindicirana v primeru preobčutljivosti na osetamivir fosfat ali druge sestavine zdravila. Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri osebah z motenim delovanjem imunskega sistema, s kronično boleznijo srca ali pljuč, ni na voljo. Zdravila ne predpisujemo nosečnicam, ker ni na voljo dovolj podatkov. Podatkov o prehodu učinkovine v mleko pri ljudeh ni na voljo, zato med dojenjem uporabe osetamivira ne priporočamo. Osetamivir se izloča preko ledvic, zato je potrebno odmerke pri okrnjeni ledvični funkciji prilagoditi. Pri sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline, paracetamola, antacidov, amoksicilina ali cimetidina z osetamivirom niso opazili interakcij. Ugotovili so, da je osetamivir do 74 % zmanjšal obete za razvoj laboratorijsko potrjene gripe, če so ga ljudje jemali kot

zaščito v obdobju gripe. Po tesnem stiku z obolelim, ki je imel potrjeno okužbo z virusom influence, je jemanje preventivnih odmerkov osetamivira učinkovito preprečilo obete za gripo do 90 %. Zdravljenje z osetamivirom je skrajšalo trajanje znakov gripe pri odraslih in otrocih. Pri otrocih je bila uporaba antibiotikov v primerjavi s placebom statistično značilno manjkrat potrebna. Redkeje se je pojavilo vnetje srednjega ušesa.

Osetamivir uporabljajo tudi kot zaščito za odrasle in otroke, starejše od 13 let v odmerku 75 mg enkrat dnevno.

Zdravljenje z osetamivirom traja pet dni. Odmerek za odrasle in otroke, starejše od 13 let, je 2-krat 75 mg. Otroci, težki do 15 kg, prejmejo 2-krat 30 mg, težki od 15 kg do 23 kg 2-krat 45 mg, od 23 kg do 40 kg pa 2-krat 60 mg. Otroci, težji od 40 kg, prejmejo enak odmerek kot odrasli.

Prilagoditev odmerka je potrebna tudi pri bolnikih, ki imajo motnje v delovanju ledvic. Če je očistek kreatinina od 10 - 30 ml/minuto, bolnik prejme le 75 mg dnevno za zdravljenje. Prilaganje odmerka pri okrnjeni jetrni funkciji ni potrebno.

Za ustvarjanje blagovnih rezerv zdravila pa proizvajalec ponuja osetamivir v obliki praška. Prašek bodo odmerjali in pripravljali peroralno suspenzijo farmacevta v lekarnah.

Svetovna zdravstvena organizacija je sprejela tudi nekaj priporočil o uporabi protivirusnih zdravil za zdravljenje in preprečevanje gripe. Preden bo izdelano cepivo proti pandemičnemu podtipu virusa, bodo ta zdravila edina, ki bodo učinkovala na takšen podtip virusa. V primeru zaščite veljajo naslednja priporočila:

1. dolgotrajna zaščita (najmanj 4 tedne) določenega dela populacije v času trajanja pandemičnega vala
2. kratkotrajna zaščita (približno 2 tedna) med izbruhom okužbe v zaprtem kolektivu (dom za ostarele)
3. zaščita osebe po cepljenju, dokler se ne razvijejo zaščitna protitelesa (2 do 6 tednov, odvisno od sheme cepljenja, en ali dva odmerka)
4. zaščita izpostavljenih oseb pandemičnemu podtipu virusa (običajno 1 teden)

Uporaba protivirusnih zdravil za zdravljenje je smiselna le prvih 48 po pojavu bolezenskih simptomov.

Zdravljenje z osetamivirom je skrajšalo trajanje znakov gripe pri odraslih in otrocih (v povprečju za približno 1 dan).

Uporaba osetamivira in podobnih učinkovin ni nadomestilo za cepljenje.