

Katarzyna Rosłonkiewicz,
Janusz Siebert

Międzyuczelniane Uniwersyteckie, Centrum
Kardiologiczne w Gdańsku, Katedra Medycyny
Rodzinnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Wpływ czynników środowiskowych na działanie antykoagulantów doustnych

Influence of environmental factors on the action of oral anticoagulants

STRESZCZENIE

Antagoniści witaminy K są grupą leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu choroby zakrzepowo-zatorowej. Podstawowym wskazaniem jest zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów obciążonych migotaniem przedsionków, z patologia lub po protezowaniu zastawek serca.

Działanie tej grupy leków podlega szerokim interakcjom z innymi substancjami leczniczymi, preparatami ziołowymi, suplementami diety. W niniejszej pracy omówiono najistotniejsze z interakcji środowiskowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 4, 208–214

słowa kluczowe: antykoagulanty, interakcje, witamina K

ABSTRACT

The Vitamin K antagonists are a group of substances used for the prevention or treatment of the venous thromboembolism. Therapeutic use of anticoagulants include mainly patients with the atrial fibrillation and the valvular heart disease.

The anticoagulant medicines can interact with a wide range of other medication, herbal remedies, food supplements. Authors discussed the most significant of the interactions.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 4, 208–214

key words: anticoagulants, interaction, vitamin K

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert
Międzyuczelniane Uniwersyteckie
Centrum Kardiologiczne w Gdańsku,
Katedra Medycyny Rodzinnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 2, 80–211 Gdańsk
tel. (58) 349–15–75; faks (58) 349–15–76
e-mail: jsiebert@gumed.edu.pl

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1897–3590

WSTĘP

Antykoagulanty doustne są grupą leków wykorzystywanych w leczeniu i zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Pierwszym znanym związkiem z tej grupy leków jest od-

kryta w 1948 roku **warfaryna**, początkowo używana jako środek deratyzacyjny, natomiast w 1954 roku zarejestrowana jako antykoagulant doustny. Doustne antykoagulanty, poza stosowaniem w leczeniu żylnych choroby

zakrzepowo-zatorowej i jej zapobieganiu, wykorzystywane są również w profilaktyce u chorych na migotanie przedsionków, z wadą i po protezowaniu zastawek serca. Do wskazań należą także: zapobieganie chorobie zakrzepowej u chorych leczonych onkologicznie, po zabiegach ortopedycznych, jak również jako prewencja po zawale serca i udarze mózgu. Doustne leki nie rozpuszczają uformowanego zakrzepu, zapobiegają natomiast jego tworzeniu.

MECHANIZM DZIAŁANIA ANTYKOAGULANTÓW DOUSTNYCH

Mechanizm przeciwkrzepliwy polega na wpływie antykoagulantów doustnych na metabolizm witaminy K, poprzez hamowanie pierwszej reduktazy w cyklu przemian witaminy. Witamina K bierze udział w aktywowaniu czynników krzepnięcia: II, VII, IX i X poprzez ich karboksylację (przyłączanie cząsteczki dwutlenku węgla do reszty glutaminianu). Powstający w ten sposób gamma-karboxyglutaminian jest silnym chelatorem Ca^{2+} w przeciwieństwie do formy nieaktywnej, co umożliwia zakotwiczenie czynników krzepnięcia w błonach fosfolipidowych, a przez to — ich dalsze przemiany. Protrombina zakotwiczona w błonie fosfolipidowej w środowisku czynnika X i V przekształca się w trombinę.

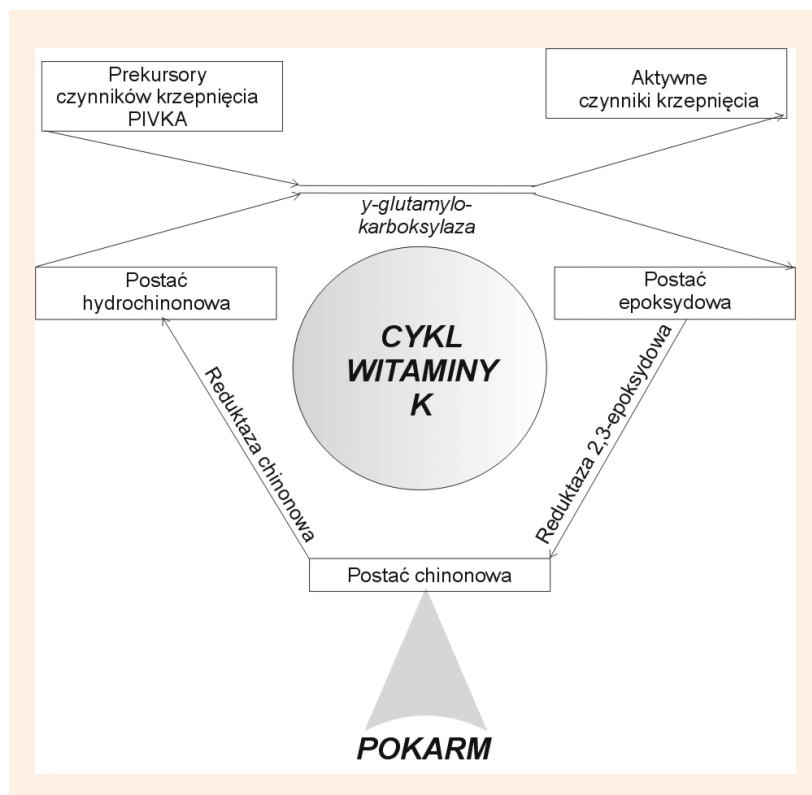
Proces przemian epoksydu witaminy K, który powstaje po karboksylacji czynników krzepnięcia, polega na dwukrotnej redukcji do związku aktywnego. Pierwsza redukcja katalizowana jest przez reduktazę 2,3-epoksydową zależną od wpływu antykoagulantów. Powstająca w reakcji forma chinonowa jest także formą witaminy K dostarczanej z pożywieniem, jak również wytwarzanej przez saprofitującą florę bakteryjną jelita cienkiego. Druga redukcja następuje w środowisku reduktazy niewrażliwej na antykoagulanty. Jej produktem jest aktywna forma hydrochinonowa.

Witamina K dostarczana z pożywieniem zostaje przekształcona do formy aktywnej w obecności reduktazy niezależnej od wpływu

antykoagulantów, co stanowi istotny problem w leczeniu pacjentów. Wysoka podaż witaminy może w znaczny sposób inhibować działanie lecznicze **warfinu** i innych pochodnych. Wchłanianie witaminy K jest zależne osobniczo. Podstawę edukacji pacjenta, u którego wprowadza się leczenie antykoagulacyjne, stanowi określenie substancji bogatych w witaminę. Należy w sposób jak najbardziej równomierny spożywać obfitujące w nią warzywa. Zarówno nadmierna podaż, jak i całkowita restrykcja w diecie są przeciwwskazane — nadmierne przyjęcie witaminy może skutkować zmniejszeniem działania antykoagulacyjnego leków, natomiast całkowitą eliminację uznaje się za czynnik ryzyka niestabilności leczenia [1] (ryc. 1).

Na efekt działania antykoagulantów doustnych wpływają czynniki genetyczne, a także środowiskowe, takie jak interakcje lekowe lub stany chorobowe. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się za pomocą wystandaryzowanego współczynnika czasu protrombinowego

”
Antykoagulanty doustne hamują pierwszą reduktazę cyklu przemian witaminy K



Rycina 1. Cykl przemian witaminy K

(INR, *international normalized ratio*). Czas protrombinowy ukazuje poziom aktywności zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia: VII, X i II i zależy od tromboplastyny używanej w teście laboratoryjnym. Reaktywność tromboplastyny oznacza się za pomocą współczynnika ISI (*International Sensitivity Index*). Międzynarodowy współczynnik znormalizowany INR powstał jako forma standaryzacji wyniku PT i oznacza stosunek czasu protrombinowego osocza pacjenta leczonego lekiem przeciwkrzepliwym do czasu prawidłowego protrombinowego, z uwzględnieniem współczynnika ISI.

W przypadku zapobiegania chorobie zakrzepowo-zatorowej i jej leczenia u większości pacjentów indeks terapeutyczny wynosi 2–3, natomiast u pacjentów po wszczępieniu niebiologicznej zastawki serca — 2,5–3,5. Zbyt wysoki parametr wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, a za niski — z wystąpieniem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Schemat stosowania leku dostosowuje się indywidualnie do pacjenta i opiera na pomiarach INR.



Spożywanie produktów obfitych w witaminę K powinno być jak najbardziej równomierne

WPŁYW PODAŻY WITAMINY K

Jednym z ważnych elementów leczenia antykoagulantami jest pouczenie pacjenta o diecie i sposobie dawkowania produktów obfitych w witaminę K. Nie zaleca się całkowitej eliminacji bogatych źródeł witaminy. Spożywanie takich produktów powinno być jak najbardziej równomierne — zarówno nagła eliminacja, jak i zbyt obfita podaż mogą wpływać na wynik leczenia.

Coraz więcej uwagi poświęca się również tworzeniu grup edukacyjnych dla pacjentów ze świeżo włączonym leczeniem antykoagulantami. Jest to obecnie jedna z najlepszych form edukacji pacjenta. Grupa, czyli pacjent i jego rodzina, jest informowana przez personel medyczny (najczęściej pielęgniarki) w trakcie zajęć o interakcjach, procesie leczenia i działaniach niepożądanych leków. W Polsce taka forma edukacji pacjenta jest

niedostępna. Często pacjenta nie informuje się ani o zaleceniach dietetycznych, ani o interakcjach lekowych [2, 3].

Optymalnym sposobem informowania pacjenta jest forma pisemna w postaci tabelki lub tekstu ciągłego, które zapewniają najlepsze zrozumienie. Producenci leków antykoagulacyjnych zapewniają także informacje *on-line* dla pacjentów z wytłumaczeniem wszystkich zasad stosowania, pożądanej diety i ewentualnych interakcji lekowych.

Najobfitszym źródłem witaminy K, głównie w postaci fitochinonu, są zielone warzywa i liście, takie jak: kapusta, sałata, brukselka, brokuły, groszek, rzepa, szpinak. Należy pamiętać również o mniej popularnych roślinach, takich jak szarłat, wykorzystywany w kuchni wegetariańskiej jako bogate źródło aminokwasów egzogennych, czy fasola sojowa. Spożywanie oliwy z oliwek, oleju canola oraz oliwy z fasoli sojowej także wpływa na efekt leczenia. Bogatym źródłem witaminy K1 (poza warzywami) są owoce, takie jak kiwi i awokado, oraz orzechy pistacji.

W popularnej kuchni japońskiej istotnym źródłem witaminy K są wodorosty. Słusznie byłoby więc poinformować pacjenta o korzyściach płynących z zastosowania tej diety, jak również przekazać informację, że znaczna ilość witaminy K znajduje się w skórce ogórka, a nie w jego miąższu, oraz w liściach herbaty, a nie w jej naparze.

PREPARATY ZIOŁOWE

Pacjentów, zwłaszcza w starszym wieku, należy informować o interakcjach preparatów ziołowych z tradycyjnymi antykoagulantami. Preparaty ziołowe mogą zarówno nasilać, jak i zmniejszać działanie antykoagulantów. Wiele preparatów wpływa na aktywność enzymów cytochromu P₄₅₀. **Miłorząb japoński** (*Glinco biloba*) jest popularnym składnikiem leków wydawanych bez recepty (OTC, *over the counter drug*). W sposób istotny wpływa na wzrost działania antykoagulantów poprzez zmniejszenie agregacji płytek. Podobny wpływ

wywierają **czosnek** i **cebula** [4, 5]. **Arcydzięgiel**, będący ziołowym preparatem używanym jako środek rozkurczowy i uspokajający, a także **szałwia** używana jako środek antyseptyczny — zawierają pochodne kumaryny i w ten sposób wpływają na wartości INR. Środkiem najsilniej hamującym działanie antykoagulantów jest **dziurawiec**, który poprzez indukcję enzymów metabolicznych zwiększa ich eliminację. Działanie dziurawca może trwać nawet do 2 tygodni po zaprzestaniu jego przyjmowania. Powinien być on całkowicie eliminowany z diety pacjentów leczonych antykoagulantami.

Wykazano ponadto wpływ **soku z żurawiny** na zwiększone ryzyko krwawienia u pacjentów leczonych antykoagulantami. Natomiast nie ma jednoznacznych opinii co do stosowania żurawiny w postaci kapsułek.

INTERAKCJE LEKOWE

Antykoagulanty doustne mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami. Jednym z mechanizmów interakcji jest zmniejszanie wchłaniania antykoagulantów i krążenia wątrobowo-jelitowego, np. przez **cholestyraminę**. Leki mogą indukować (**tyroksyna** lub leki przeciwprątkowe) bądź hamować metabolizm leku. Może dojść do wyparcia z wiązań białkowych.

Istotny jest wpływ niektórych grup leków na hemostazę pierwotną, co przyczynia się do indukcji działania antykoagulantów. Wpływ taki wykazują niesteroidowe leki przeciwzapalne, a także pochodne penicyliny. Istotnym faktem jest działanie leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, będących przez wiele lat podstawowym środkiem leczenia analgetycznego i przeciwzapalnego. Według najnowszych zaleceń nie należy stosować tej grupy u chorych leczonych antykoagulantami. Zalecanymi analgetykami są leki opioidowe, a także, zgodnie z charakterystyką leczniczą **warfaryny** — **paracetamol**, choć w badaniu klinicznym wykazano jego wpływ na poziom INR i powikłania krwotoczne [2].

Antybiotyki z grup beta-laktamowych, poza **kloksacyliną** i **nafcyliną**, z grup makro-

litów, a także chemioterapeutyki i leki przeciwgrzybicze mogą w znaczący sposób nasilić działanie leku. W przypadku pochodnych **penicylin** istotny jest również wpływ na hemostazę pierwotną. Zastosowanie antybiotyków nie jest przeciwwskazane w omawianej grupie pacjentów, jednak zaleca się w trakcie leczenia kontrolne badanie INR w celu dostosowania dawki antykoagulantów.

W przypadku pacjentów, u których leczenie antykoagulantami ma charakter profilaktyki w migotaniu przedsionków, istotną interakcję przedstawia **digoksyna**. Nasila działanie antykoagulantów. **Amiodaron** w istotny sposób upośledza metabolizm **warfaryny**, wpływając na wynik INR.

W przypadku leków zmniejszających kwasowość żołądka należy unikać **cymetydyny** i **omeprazolu**, zastępując je lekami niemającymi istotnego wpływu na stężenie antykoagulantów. Nowoczesne leki z tych grup nie mają udokumentowanego wpływu na poziom INR. Niektóre z leków hipolipemicznych w sposób udokumentowany wpływają na INR (m.in. **simwastatyna**, **lowastatyna** i **klofibrat**).

Z grupy leków przeciwpadaczkowych wykazano wpływ kwasu walproinowego na wzrost działania antykoagulantów [6–8] (tab. 1).

Grupa leków mogących inhibować antykoagulanty jest dość wąska, należą do niej: nieliczne antybiotyki beta-laktamowe, barbiturany i benzodiazepiny; rzadko w Polsce stosowany lek z grupy diuretyków — **chlortalidon**; leki przeciwprątkowe; **mesalazyna** stosowana głównie w przypadku nieswoistych zapaleń jelit. W szerszej grupie pacjentów należy pamiętać o **spironolu** i działaniu witaminy C, a także doustnych lekach antykoncepcyjnych [9] (tab. 2).

Kortykosteroidy mogą zarówno zmniejszać, jak i zwiększać działanie antykoagulantów. Istotny wpływ na działanie antykoagulantów mają także hormony, zarówno w formie leków, jak i naturalnej. **Tyroksyna** zwiększa działanie przeciwkrzepliwe, podobnie — hormony anaboliczne.



Zalecanymi analgetykami u pacjentów przyjmujących antykoagulanty są opioidy

Tabela 1

Leki zwiększające działanie antykoagulantów

Allopurinol
Amiodaron
Amoksycylina
(anaboliczne i androgenne) hormony steroidowe
Argatroban
Azapropazon
Azytromycyna
Bezafibrat
Cefaleksyna
Cefamandol
Cefmenoksym
Cefmetazol
Cefoperazon
Cefuroksym
Celecoksyb
Chinidyna
Chinina
Ciprofloksacyna
Cyklofosfamid
Cymetydyna
Dekstropopoksyfen
(Dekstro)tyroksyna
Digoxin
Disulfiram
Doksycyklina
Erytromycyna
Etopozyd
Fenofibrat
Fenylbutazon
Feprazon
Flukonazol
Fluorouracyl
Flutamid
Fluwastatyna
Gemfibrozyl
Grepafloksacyna
Ifosfamid
Indometacyna
Interferon alfa i beta
Itrakonazol
Karboksyurydyna
Ketokonazol
Klarytromycyna

Klofibrat
Kodeina
Kwas acetylosalicylowy
Kwas nalidyksowy
Kwas walproinowy
Latamoksef
Leflunomid
Lepirudin
Lewofloksacyna
Lowastatyna
Metolazon
Metotreksat
Metronidazol
Mikonazol (również żel doustny)
Norfloksacyna
Ofloksacyna
Oksyfenbutazon
Omeprazol
Paracetamol (działanie ujawnia się po 1–2 tygodniach ciągłego stosowania)
Piroksykam
Proguanil
Propafenon
Propranolol
Rofecoxib
Roksytromycyna
Simwastatyna
Sulfafenazol
Sulfafurazol
Sulfametizol
Sulfametoksazol
Sulfinpirazon
Sulfofenur
Sulindak
Szczepionka przeciw grypie
Tamoksifen
Tegafur
Tetracyklina
Tolmetyna
Trastuzumab
Trimetoprim
Troglitazon
Witamina A
Witamina E
Wodzian chloralu
Zafirlukast

WPLYW CHOROÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH

Gorączka, tyreotoksykoza i nadmierny wysiłek fizyczny zwiększają wrażliwość organizmu

na działanie antykoagulantów. Niewydolność wątroby, a także przewlekłe przyjmowanie alkoholu wpływa poprzez zmniejszoną syntezę

Tabela 2

Leki inhibitujące działanie antykoagulantów doustnych

Azatiopryna (barbiturany)
Karbamazepina
Chlordiazepoksyd
Chlortalidon
Kloksacylina
Cyklosporyna
Dikloksacylina
Disopiramid
Gryzeofulwina
Izoniazyd
Merkaptopuryna
Mesalazyna
Mitotan
Nafcylicyna
Nevirapina
Fenobarbital
Primidon
Ryfampicycyna
Spironolakton
Trazodon
Witamina C

czynników krzepnięcia. W przypadku niewydolności krążenia zastój krwi w wątrobie wywołuje podobne działanie.

Tabela 3

Skala HAS BLED

Nadciśnienie (<i>Hypertension</i>) — ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg	1 punkt
Nieprawidłowa funkcja nerek (<i>Abnormal renal function</i>) — kreatynina > ok. 2,3 mg/dl, przewlekła niewydolność nerek, dializa, stan po transplantacji nerek	1 punkt
Nieprawidłowa funkcja wątroby (<i>Abnormal liver function</i>) — AST/ALT/ALP > 3 × norma	1 punkt
Udar mózgu (<i>Stroke</i>)	1 punkt
Krwawienia w wywiadzie (<i>Bleeding</i>)	1 punkt
Niestabilny poziom INR (<i>Labile INRs</i>)	1 punkt
Wiek > 65. rż. (<i>Elderly</i>)	1 punkt
Alkohol	1 punkt
Leki (<i>Drugs</i>) przeciwplatekcyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne	1 punkt

Zgodnie ze skalą HAS BLED istotny wpływ ma nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, wiek chorego, nadużycie alkoholu, uzależnienie od leków. Jest to skala ryzyka powikłań krwotocznych u pacjentów z migotaniem przedsionków (tab. 3) [10].

Omawianą grupę leków coraz częściej stosuje się u pacjentów, zarówno jako w profilaktyce, jak i w leczeniu. Należy pamiętać, że wśród leczonych dominują osoby starsze, które często nie są w wystarczający sposób informowane o działaniu stosowanych leków. Bardzo ważną rolę w tej relacji spełnia lekarz prowadzący. Poprawa stanu zdrowia pacjenta zależy od jego wiedzy i sposobu przekazania wszelkich informacji wpływających na poziom leczenia pacjenta.

Ze względu na cenę, a także niechęć środowiska lekarskiego do nowych antykoagulantów prawdopodobnie pacjenci przez najbliższe lata będą leczeni głównie **acenokumarolem** i **warfiną**. Jednakże ze względu na to powinni być w pełni informowani o interakcjach przyjmowanych leków.



Stany chorobowe (gorączka, tyreotoksykoza) mogą zwiększyć wrażliwość organizmu na działanie antykoagulantów

PIŚMIENNICTWO

1. Booth S.L. Dietary vitamin K guidance: an effective strategy for stable control of oral anticoagulation? *Nutrition Reviews* 2010; 68: 178–181.
2. Eickhoff J.S., Wangen T.M., Notch K.B. i wsp. Creating an anticoagulant patient education class. *Journal of Vascular Nursing* 2010; 28: 132–135.
3. Singla D., Jasser G., Wilson R. Effects of group education on patient satisfaction knowledge gained and cost efficiency in anticoagulation center. *J. Amer. Pharm. Assoc.* 2003; 43: 264–266.
4. Fugh-Berman A., Ernst E. Herb-drug interactions: Review and assessment of reports reliability. *Clin. Pharmacology* 2001; 52: 587–595.
5. Izzo A., Ernst E. Interaction between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs* 2001; 61: 2163–2175.
6. Holbrook A.M., Pereira J.A., Mc Donald H., Douketis J., Crowther M., Wells P.S. Systematic overview of warfin and its drug and food interactions. *Arch. Intern. Medicine* 2005; 165: 1095–1106.
7. Mahe I., Bertrand N. Interaction between paracetamol and warfin in patients: a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006; 91: 1621–1627.
8. Sawicka-Powierza J., Roigowska-Szadkowska D., Oltarzewska A.M., Chlabicz S. Czynniki wpływające na działanie doustnych antykoagulantów. Interakcje z lekami i żywieniem. *Pol. Merk. Lek.* 2008; XXIV: 143, 458.
9. Warfin, charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.warfin.pl/lekarz.html>.
10. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 173–180.