

LYFJASPUKNINGIN

Getur blóðþynningarmeðferð með
Kóvar (warfarín) truflast af fluconazole?**Elín I. Jacobsen**

lyfjafræðingur, verkefnastjóri
Miðstöðvar lyfjaupplýsinga
Landspítala

elinjac@landspitali.is

**Einar S.
Björnsson**

prófessor, meltingarlæknir
og formaður lyfjanefndar
Landspítala

einarsb@landspitali.is

Sjötíu og tveggja ára karlmaður var slæmur af liðagigt og ónæmisbældur eftir langvarandi lyfja-meðferðir. Hann var á meðferð með etanercept og fékk reglulegar immunóglóbúlín-gjafir. Hann hefur um langt skeið fengið endurteknar lungnasýkingar og sveppasýkingar í vélinda og er á langtíma fyrirbyggjandi meðferð með fluconazole og azithromycín, sem hann tekur með hléum. Þessi meðferð hefur gengið vel síðastliðin tvö ár. Komi einkenni lungnasýkingar fram og náist ekki í lækni, tekur hann cíprófloxacín, en það hefur sjaldan gerst og ekki á þessu ári. Maðurinn er einnig á Kóvar meðferð vegna tillheingingar til blóðsegamyndunar. Við meðferð með fluconazole í sumar hækkaði INR (international normalized ratio) og mældist >10. Ekki fannst nein ákveðin skýring á þessu en menn veltu vöngum um hvort fluconazole gæti átt hlut að máli. Hann þarf nú aftur á fluconazole að halda vegna Candida-sýkingar í vélinda. Önnur lyf sem maðurinn tekur eru simvastatín, prednisólón, hjartamagnýl, amiloride/hydrochlorothiazide, mirtazapín, omeprazol, tamsulogen, tramadol og alendronat.

Miðstöð lyfjaupplýsinga fékk beiðni um að yfirfara lyfin með tilliti til milliverkana við warfarín og finna sveppalyf til inntöku við Candida-sýkingunni sem ekki milliverkar við warfarín. Við milliverkanaleit og mat á klínísku mikilvægi þeirra 15 milliverkana (þar af átta vegna warfarín) sem fundust þegar lyfin voru slegin inn í milliverkanaforrit, var niðurstaðan að fluconazole hemur CYP3A4 og þannig niðurbrot warfaríns sem getur leitt til hækkunar á INR. Fluconazole hemur á sama hátt niðurbrot simvastatíns og getur leitt til 10-20-faldrar hækkunar þess í blóði.¹ Simvastatín getur milliverkað við warfarín og lengt blæðingartíma og þá sérstaklega ef það er í mjög háum styrk í blóði. Simvastatín hemur CYP2D6-niðurbrot warfaríns en auk þess er talið að simvastatín geti rutt warfaríni úr próteinbindingu og aukið frítt form þess.¹

Líklegt má telja að ofanefnt samspil geti aukið líkur á að warfarín-meðferð fari úr böndum. Þá er veruleg hættu á niðurbroti

vöðva (rhabdomyolysis) vegna milliverkunar fluconazole við simvastatín og ekki mælt með að þessi tvö lyf séu notuð samtímis.^{1,2} Milliverkun við azithromycin er ekki talin hafa klínísku þýðingu þegar tilfelli í heimildum eru skoðuð nánar^{1,2} og heldur ekki omeprazol, tramadol eða prednisólón.¹ Ekkert annað sveppalyf til inntöku er talið verka á sveppasýkingar eins og okkar sjúklingur fær.

Samantekt: Klínísk mikilvæg milliverkun á sér stað á milli fluconazole og warfaríns sem skýrir mjög líklega að blóðþynning fór úr böndum við fyrri sameiningu þessara lyfja. Við lögðum því til að hann hætti á simvastatíni, allavega á meðan á fluconazole-meðferð stóð. Mögulega gæti hann nýtt sér pravastatín í stað simvastatín en það milliverkar ekki við azole-sveppalyf.¹ Það er okkar álit að hann geti notað fluconazole til inntöku við sveppasýkingum og að fylgst sé náð með INR á meðan. Á grundvelli rannsókna á lyfjahvörfum hefur því verið haldið fram að lækka þurfi warfarín-skammtinn um 20% ef sjúklingur er samtímis á fluconazole 50 mg á dag og um 70% ef fluconazole-skammturinn fer upp í 600 mg á dag. Slík skammtalækkun ætti að gerast hægt á um það bil fimm dögum,³ helst í samráði við segavarnir Landspítala þannig að fylgst sé vel með INR. Milliverkanaforrit gefa mönnum gott yfirlit yfir þær mögulegu milliverkanir sem geta orðið í flókinni lyfjameðferð. Þó er ekki alltaf augljóst hvaða milliverkanir eru klínískt mikilvægar fyrir tiltekinn sjúkling eða hvaða samspil getur orðið á milli lyfja sem hugsanlega getur leitt til samlegðaráhrifa eins og þetta tilfelli sýnir.

Heimildir

1. Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions Analysis and Management. Wolters Kluwer Health Inc, St. Louis Missouri 2008.
2. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 581-8.
3. Kunze KL, Trager WF. Warfarin-fluconazole III. A rational approach to management of a metabolically based drug interaction. Drug Metab Dispos 1996; 24: 429-35.