

# Kombination av simvastatin och warfarin



**Föreligger ökad blödningsrisk vid sambehandling med simvastatin och warfarin (Waran)? Vilken är i så fall den troliga mekanismen?**

annons

En patient i 50-årsåldern behandlas med tablett warfarin (2,5 mg), 8 tabletter/vecka, på grund av flera episoder av djup ventrombos, samt simvastatin 20 mg dagligen på grund av hyperkolesterolemi. Två veckor efter dosökning av simvastatin till 40 mg utvecklar patienten ett flertal spridda petekier och hematom över lår och buk. INR (international normalised ratio) kontrolleras och är 2,4 (referensvärde 2,1–3,0). Några dagar innan dessa symtom uppträder har det skett ett intag, i oklar mängd, av alkohol. Övrigt koagulationsstatus, inklusive TPK, är normalt. I övrigt behandlas patienten med cyanokobalamin (Behepan) 1 mg dagligen och folsyra (Folacin) 5 mg dagligen sedan länge. Fallet har anmälts till den regionala biverkningsenheten.

**JONAS LUNDMARK/ANDERS HELLDÉN,**  
Karolic (Stockholm), augusti 2006,  
Drugline nr 23035

I ett tidigare Druglinesvar finns beskrivet att simvastatin hos friska försökspersoner ger en lätt ökad effekt av warfarin. Mekanismen för denna interaktion är inte känd och den kliniska betydelsen är inte klarlagd [1].

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på [www.lic.nu](http://www.lic.nu)

**Bland 23 patienter som behandlades** med warfarin och simvastatin, i doser om 20 mg respektive 40 mg dagligen, ökade INR i medeltal med 0,8. Inga blödningar inträffade [2]. Två kliniska studier, den ena på friska frivilliga och den andra på patienter med hyperkolesterolemi, beskriver att simvastatin-behandling 20–40 mg/dag gav en lätt förstärkt effekt av kumarinantikoagulantia. INR ökade i medeltal från ett utgångsvärde på 1,7 till 1,8 hos de friska frivilliga och från 2,6 till 3,4 hos patienterna. Inga uppgifter om ökad förekomst av, eller risk för, blödningskomplikationer finns redovisade. Inte heller framgår hur stor studiepopulationen var eller vilka doser som gavs till respektive patient [3].

**I en kohortstudie** på 29 patienter som behandlades med warfarin och som före insättning av simvastatin (oklar dosering) hade stabilt INR, medelvärde 2,5, noterades en 27-procentig ökning av medelvärdet på INR till 3,15. Inga uppgifter om ökad blödningsbenägenhet är redovisade [4].

**Waran är ett racemat** av S-warfarin och R-warfarin. R-warfarin metaboliseras av bl a CYP1A2, CYP3A4 och karbonylreduktas, medan S-warfarin metaboliseras så gott som fullständigt via det polymorfa enzymet CYP2C9 [5]. Simvastatin, som är en inaktiv modersubstans, metaboliseras i levern till den aktiva beta-hydroxysyraformen via CYP3A4. Simvastatin har ingen hämmande effekt på CYP3A4 och förväntas inte påverka plasmanivåer av andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 [3].

Simvastatin, liksom warfarin, är till största grad proteinbundet och skulle teoretiskt kunna interagera så att warfarin trängs bort från plasmaproteinerna, men det finns ingen dokumentation som styrker detta [1].

**I en studie undersöktes** hur warfarins farmakokinetik påverkades vid samtidig behandling med simvastatin. Simvastatin beskrevs, via kompetitiv hämning av CYP3A4, potentiellt kunna hämma R-warfarins metabolism, även om det skulle ske endast i liten utsträckning och dessutom med osäkerhet om dess

kliniska betydelse [6]. I en annan studie beskrivs att simvastatin till mindre del metaboliseras även av CYP2C9. Vid samtidig behandling med warfarin och simvastatin noterades en minskad clearance för både R- och S-warfarin, som enligt författarna skulle tyda på att det sker en hämning av warfarins metabolism på såväl CYP3A4- som CYP2C9-nivå [7]. Det sistnämnda motsägs dock av resultaten från en in vitro-studie där man visade att CYP2C9 inte signifikant metaboliserade simvastatin [8]. Resultat från ytterligare en studie antyder att den aktiva betahydroxisyraformen metaboliseras främst via CYP3A4 och att CYP2C9 inte är involverat samt att den aktiva metaboliten inte hämmar CYP3A4 [9]. Då denna dokumentation till viss del är motsägelsefull och inte på något sätt konklusiv är det svårt att uttala sig om någon säker interaktionsmekanism. Ytterligare dokumentation och klargörande behövs.

**Behandling med simvastatin** har inte förknippats med blödning eller med förändring av protrombintiden hos patienter som inte tar antikoagulantia [3].

Ett måttligt intag av alkohol påverkar inte warfarins effekt, men en kroniskt hög alkoholkonsumtion kan antingen öka eller minska effekten [5]. Alkoholkonsumtion i kombination med warfarinbehandling kan få olika effekter beroende på alkoholintagets storlek och duration.

Beroende på enzyminduktion, vid regelbundet högt intag, respektive kompetitiv hämning av den enzymatiska metabolismen av warfarin i levern vid ett tillfälligt intag av alkohol, har både minskad och ökad effekt av antikoagulantia iakttagits. Tillfällig alkoholkonsumtion motsvarande 41–54 g etanol/dag (vilket motsvarar ca 13–17 centiliter 40-procentig sprit) anses inte påverka warfarinets antikoagulantiaeffekt [10].

Ingen dokumentation om att folsyra eller cyanokobalamin skulle interagera med ovanstående läkemedel eller öka blödningsbenägenheten har påträffats.

**Sammanfattningsvis** finns det viss dokumentation som visar att INR kan öka vid samtidig behandling med simvastatin och warfarin. Vilken möjlig interaktion eller mekanism som ligger bakom detta är inte fastslaget och dess kliniska betydelse är oklar. I detta specifika fall går det inte att utesluta att dosökning av simvastatin eller alkoholintag, eller en kombination av dessa, kan ha bidragit till patientens symptom.

## REFERENSER

1. Drugline nr 13477 (år 1998).
2. Baxter K, editor. Stockley's Drug interactions. London: Pharmaceutical Press. Electronic version (citerad 2006-08-28).
3. Zocord (simvastatin). Produktresumé. MSD.
4. Warfarin. Drugdex(R) System; Thomson Micro-medex, Greenwood Village, Colorado (citerad 2006-08-28).
5. Waran (warfarin). Produktresumé. Nycomed.
6. Herman D, Locatelli I, Grabnar I, Peternel P, Stegnar M, Lainscak M, et al. The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(4):291-6.
7. Sconce EA, Khan TI, Daly AK, Wynne HA, Kamali F. The impact of simvastatin on warfarin disposition and dose requirements. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1422-4.
8. Prueksaritanont T, Gorham LM, Ma B, Liu L, Yu X, Zhao JJ, et al. In vitro metabolism of simvastatin in humans (SBT) identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(10):1191-9.
9. Prueksaritanont T, Ma B, Yu N. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(1):120-4.
10. Drugline nr 22420 (år 2005).

annons

42 nummer  
per år.

Ring vår annons-  
avdelning,  
08-790 35 30, och  
boka utrymme i  
Läkartidningen.

Läkartidningen

Utmanande saklig