

Interagerar Cardizem och Waran?

? Interagerar diltiazem (Cardizem) och warfarin (Waran)?

En äldre man vital kvinna med hypertoni, diabetes och förmaxflimmer hade länge ett stabilt INR på 2,5–3 med en warfarindos på 17,5 mg per vecka. Två veckor efter insättning av diltiazem, 180 mg dagligen, ökade hennes INR till 4,2 och var därefter svårinställt. Hon behandlas även med kandesartan, sotalol, insulin, B-vitamin och zopiklon.

YLVA BÖTTIGER, överläkare, Karolic (Stockholm), mars 2007
Drugline nr 23223

Det är välkänt att warfarin interagerar med många läkemedel, antingen på grund av deras effekter på koagulationsfaktorerna eller trombocytfunktionen, eller på grund av påverkan på warfarinmetabolismen. Farmakodynamiska interaktioner inkluderar alla andra anti-koagulantia och ett antal läkemedel som hämmar trombocytfunktionen, såsom NSAID, acetylsalicylsyra, klopidogrel och SSRI. Även paracetamol, givet i doser över tre gram dagligen, har visats öka warfarineffekten, troligtvis genom en påverkan på vitamin K-omsättningen [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

Warfarin är ett racemat, där S-enantiomeren är flera gånger mer potent än R-enantiomeren [2]. S-warfarin metaboliseras av CYP2C9, medan R-warfarin metaboliseras av CYP1A2, CYP3A4 och CYP2C19. Andra substanser som är substrat för, hämmar eller inducerar dessa enzymer, framför allt CYP2C9, kan påverka warfarinmetabolismen [3]. Exempel på hämmare av CYP2C9 är amiodaron, sulfametoxazol, flukonazol och fluvastatin [1].

CYP2C9 är ett polymorft enzym, och ungefär 20 procent av vita har en lägre aktivitet av enzymet, medan cirka en procent helt saknar enzymaktivitet. Dessa patienter kräver mycket lägre doser av warfarin, och det tar längre tid för dem att nå jämviktskoncentration, än för personer med full enzymaktivitet [3]. Underhållsdosen per vecka hos intermediära, långsamma och mycket långsamma metabolisörer har rapporterats vara 40, 26 och 11 mg. Det finns dock många andra faktorer som påverkar det individuella dosbehovet. Äldre kvinnor har till exempel rapporterats ha lägre dosbehov [4].

Diltiazem metaboliseras av CYP3A4 och kan hämma metabolismen av andra substrat för detta enzym. I en studie med friska män som tog en dos av antingen racemiskt warfarin (n=11), R- (n=8) eller S-warfarin (n=10) minskade clearance med 11, 20 och 5,7 procent under samtidigt intag av diltiazem (120 mg tre gånger dagligen). Clearanceförändringarna i racemiskt warfarin och R-warfarin var statistiskt signifikanta, men förstärkte inte den antikoagulatoriska effekten på ett mätbart sätt [5]. En annan studie med 20 friska män fann också att diltiazem (90 mg dagligen) minskade warfarin clearance något, utan påverkan på den antikoagulatoriska effekten [6].

Vi har inte hittat några fallrapporter i litteraturen som liknar detta fall, med ökat INR och/eller blödningskomplikationer på grund av samtidig behandling

med diltiazem och warfarin. Det finns dock sådana interaktioner rapporterade för andra CYP3A4-hämmare, t ex erytromycin och itrakonazol [1].

I det aktuella fallet är det mycket möjligt att diltiazem har orsakat ett minskat dosbehov av warfarin på grund av individuella faktorer i warfarinmetabolismen, särskilt med tanke på att patienten redan före diltiazemtillägget hade en låg underhållsdos av warfarin. Detta kan undersökas vidare genom genotypning av CYP2C9. Indikationen för diltiazem bör omprövas.

Sammanfattningsvis kan sägas att diltiazem vanligen bör orsaka endast små förändringar i warfarin clearance, och då framför allt för den mindre aktiva R-enantiomeren, men att det är möjligt att man i enstaka fall kan se en kliniskt relevant interaktion. Detta skulle i så fall kunna bero på genetiskt avvikande warfarinmetabolism, eller på andra interagerande läkemedel.

Postskriptum: Genotypning visade på intermediärt långsam metabolism i det här aktuella fallet.

REFERENSER

1. SFINX (Swedish, Finnish Interaction X-referencing) [citerat 2007-03-29].
2. Waran (warfarin). Produktresumé (SPC). Nycomed.
3. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padriani R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(6):702-10.
4. Lindh JD, Lundgren S, Holm L, Alfredsson L, Rane A. Several-fold increase in risk of overanticoagulation by CYP2C9 mutations. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(5):540-50.
5. Abernethy DR, Kaminsky LS, Dickinson TH. Selective inhibition of warfarin metabolism by diltiazem in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;257(1):411-5.
6. Stoysich AM, Lucas BD, Mohiuddin SM, Hilleman DE. Further elucidation of pharmacokinetic interaction between diltiazem and warfarin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(2):56-60 [abstract].

Snyggare – Snabbare – Aktuellare

www.lakartidningen.se

Utmanande saklig **Läkartidningen**