

Hostmedicin förstärkte effekten av warfarin

Cocillana-Etyfin höjde PK(INR)-värdet



HENRIK LÖVBORG, leg apotekare, med dr
henrik.lovborg@lio.se
INGELA JACOBSSON, leg sjuksköterska, handläggare, regionalt biverkningscentrum
STAFFAN HÄGG, docent, överlä-

kare; de båda senare regionalt biverkningscentrum; samtliga klinisk farmakologi, enhet för rationell läkemedelsanvändning, Laboratoriemedicinskt centrum, Universitetssjukhuset, Linköping

Blödningsbiverkningar vid warfarinbehandling är ett välkänt problem. I ett svenskt material har man visat att 41 procent av warfarininducerade cerebrala blödningar antas vara orsakade av en interaktion mellan warfarin och annan medicinering [1]. Av dessa bedömdes 12 procent som möjliga att förhindra om större uppmärksamhet hade fästs vid risken för interaktion med annan medicinering.

Till Läkemedelsverkets regionala biverkningscentrum i Linköping har under 2009 rapporterats två fall av ökade PK(INR)-värden hos warfarinbehandlade patienter som startat behandling med Cocillana-Etyfin.

Fallbeskrivningar

Det ena fallet gällde en 84-årig kvinna med förmaksflimmer, som behandlats med warfarin i cirka fem år. PK(INR)-värdet hade månaden före insättning av Cocillana-Etyfin varit 2,8–2,9; veckodos av warfarin var 22,5 mg. Tre dagar efter insättning av Cocillana-Etyfin noterades ett PK(INR)-värde på 8,7. Behandlingen med warfarin och Cocillana-Etyfin avbröts, och fytomenadion gavs, varefter värdena återgick till de normala. En månad senare hade patienten en veckodos warfarin på 13,75 mg, med PK(INR) inom terapeutiskt intervall. Patienten behandlades inte med några andra läkemedel eller använde, enligt patientens egna uppgifter, några naturläkemedel.

Det andra fallet rörde en patient med klaffprotes som hade behandlats med warfarin i ca 30 års tid; aktuell veckodos var 33,75 mg. På grund av hosta startade mannen, på eget initiativ, behandling med Cocillana-Etyfin. En tid därefter noterades vid rutinprov ett PK(INR)-värde på 9,6. Efter utsättning av Cocillana-Etyfin samt uppehåll i warfarinbehandlingen återgick PK(INR) till terapeutiska nivåer inom några dagar, och patienten kunde sedan återuppta warfarinbehandlingen med samma veckodos som tidigare. Patienten behandlades även med allopurinol (100 mg×1) och paracetamol (vid behov).

»Att använda kombinationen av etylmorfin med cocillana- och senegaextrakt verkar, så vitt vi kan se, vara unikt för Sverige ...«

Enstaka fallrapporter beskriver ökning av PK(INR) hos warfarinbehandlade patienter som startar behandling med allopurinol [2, 3]. Det är även välkänt att paracetamol kan öka PK(INR) vid behandling med warfarin [4].

I detta fall är det inte troligt att dessa två läkemedel påverkat PK(INR)-värdet, eftersom några ändringar i medicineringen med dessa läkemedel inte gjorts under den aktuella tiden.

Ytterligare ett fall finns beskrivet i Läkemedelsverkets biverkningsdatabas Swedis [5]. Detta fall, som är från 2006, beskriver en patient som hade genomgått en bypass-operation och drabbats av lungemboli postoperativt. Patienten behandlades med warfarin under tre veckor efter operationen, med PK(INR)-värden kring 2,2. Cocillana-Etyfin sattes in, och sju dagar senare noterades att PK(INR)-värdet var 5,5. Tre dagar innan det förhöjda PK(INR)-värdet uppmättes hade mannen avslutat behandling med flukonazol (Diflucan 50 mg×1). Flukonazol är känt för att interagera med warfarinets metabolism, med risk för förhöjda PK(INR)-värden [6]. I vilken grad den tidigare flukonazolbehandlingen bidragit till patientens förhöjda PK(INR)-värde är svårt att bedöma.

Diskussion

Patienterna i de rapporterade fallen drabbades inte av blödningar. Interaktionerna var dock potentiellt farliga, eftersom risken för blödning ökar hos patienter med PK(INR)-värde >3 [7]. PK(INR)-värden på nivån 8–10 innebär en påtaglig risk för allvarliga blödningar och dödsfall [8].

Mekanismen som skulle kunna förklara interaktionen mellan warfarin och Cocillana-Etyfin är oklar. Warfarin metaboliseras av ett antal olika cytokrom P450-enzym (CYP). Warfarin ges som ett racemat, där S-warfarin är den enantiomer som står för den största delen av effekten. CYP2C9 är det isoenzym som är mest betydelsefullt för S-warfarins farmakokinetik [9].

Cocillana-Etyfin är ett hostdämpande och expektoreraende läkemedel mot rethosta innehållande etylmorfin, cocillanaextrakt och senegaextrakt [10]. Etylmorfin, som står för den hostdämpande effekten, metaboliseras huvudsakligen av CYP2D6 och CYP3A4 [10, 11]. Tilläggen av cocillana- och senegaextrakt anses vara slemlösnande [12].

Cocillanaextrakt är utvunnet ur barken från trädet Guarea rusbyi [13]. Vilka substanser i extraktet som är aktiva och hur dessa metaboliseras är inte känt. Senegaextrakt är utvunnet ur roten av Polygala senega. Flera aktiva substanser i senega-

SAMMANFATTAT

De i artikeln beskrivna fallen visar på en potentiell interaktion mellan Cocillana-Etyfin och warfarin, med risk för allvarliga blödningar som följd. **Stor vaksamhet** och rappor-

tering av misstänkta biverkningar och interaktioner är av stor vikt för att säkerställa en säker och rationell läkemedelsanvändning.

extrakt är kända, bl a metylsalicylat och ett antal olika saponiner [13].

Vid en sökning i nationella och internationella databaser fann vi, med ett undantag, inga beskrivningar av interaktion mellan något av de ingående ämnena och extrakten i Cocillana-Etyfin och warfarin [6, 14-17]. Undantaget var en varning för att salicylatinnehållet i senegaextrakt potentiellt skulle kunna förstärka den antikoagulativa effekten av warfarin [14]. Eftersom salicylater påverkar trombocytfunktionen, bör denna typ av interaktion inte medföra någon påverkan på PK(INR).

Att använda kombinationen av etylmorfin med cocillana- och senegaextrakt verkar, så vitt vi kan se, vara unikt för Sverige [14]. Den relativt begränsade användningen av denna kombination globalt skulle kunna förklara varför man inte tidigare uppmärksammat problemet. Det finns dock ett stort antal hostdämpande och slemlösande läkemedel runt om i världen, där de olika extrakten kombineras med diverse olika opioider, salter och aromatiska oljor [14].

På senare år har man via spontanrapportering även noterat en interaktion mellan den hostdämpande substansen noscapin och warfarin, med förhöjda PK(INR)-värden som följd. Mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd [18, 19].

Baserat på de här beskrivna fallen är det viktigt att som förskrivare vara uppmärksam på förändrad effekt av warfarin då behandling med Cocillana-Etyfin initieras och noggrant monitorera den antikoagulativa effekten av warfarin. Miss-tänkta interaktioner och biverkningar bör rapporteras till regionala biverkningscentrum för att säkerställa att viktiga kliniska observationer tas tillvara.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Jönsson AK, Spigset O, Jacobsson I, Hägg S. Cerebral haemorrhage induced by warfarin – the influence of drug-drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(3):309-15.
- Barry M, Feely J. Allopurinol influences aminophenazone elimination. *Clin Pharmacokinet.* 1990; 19(2):167-9.
- McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis.* 1981;40: 245-9.
- Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(5):675-83.
- Läkemedelsverket. Swedis, Svenska biverkningsregistret. (Citerat 2009-04-06.)
- Baxter K, editor. *Stockley's drug interactions.* 8th ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol.* 2005;96:595-8.
- Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and mortality in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res.* 2006;117:493-9.
- Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J.* 2007;7: 99-111.
- Fass, Linfo, Läkemedelsindustri-föreningen. <http://www.fass.se> (Citerat 2009-04-06.)
- Aasmundstad TA, Xu BQ, Johansson I, Ripel A, Bjorneboe A, Christophersen AS, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of ethylmorphine after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39: 611-20.
- Parfitt K, editor. *Martindale: The complete drug reference.* 32nd ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
- WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 2. Geneva: WHO; 2004.
- Micromedex. Thomson Reuters. <http://www.micromedex.com> (Citerat 2009-04-06.)
- SFINX. Interaktionsdatabas. <http://www.janusinfo.se/sfinx> (Citerat 2009-04-06.)
- DRUID. Interaktionsdatabas. <http://www.interaksjoner.no> (Citerat 2009-04-06.)
- Pubmed (Medline). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez> (Citerat 2009-04-06.)
- Ohlsson S, Holm L, Myrberg O, Sundström A, Yue QY. Noscapine may increase the effect of warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65: 277-8.
- Scordo MG, Melhus H, Stjernberg E, Edvardsson AM, Wadelius M. Warfarin-noscapine interaction: a series of four case reports. *Ann Pharmacother.* 2008;42:448-50.

42 nummer per år

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30,
och boka utrymme i *Läkartidningen*.

Utmanande
saklig

Läkartidningen