

Waran efter trombolys med Actilyse



Hur snart efter trombolys av embolisk stroke med alteplas (Actilyse) kan warfarin-behandling påbörjas?

SVAR: STAFFAN OHLSSON/YLVA BÖTTIGER,
Karolic (Huddinge), maj 2005
Drugline nr 22000

Alteplas är rekombinant humant tPA (tissue plasminogen activator). Det har en halveringstid på 3–11 minuter under distributionsfasen. Koncentrationen är mindre än 10 procent av den ursprungliga efter 20 minuter. Terminal halveringstid är ca 40 minuter. Alteplas verkar genom att klyva plasminogen till plasmin, som i sin tur bryter ner fibrin. Genom att binda till fibrin, som också binder plasminogen, ökar affiniteten mellan tPA och plasminogen. Ett dygn efter alteplasbehandling har nivåerna av plasminogen, plasmin, fibrinogen och fibrin återgått till 80 procent av de ursprungliga [1, 2].

Warfarin fungerar som en vitamin-K-antagonist och hämmar bildningen av koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X. Halveringstiden för dessa är 4–50 timmar (kortast för faktor VII och längst för faktor II). Således har man antikoagulatorisk effekt 3–5 dygn efter insättningen [1, 3].

Det finns inga kontrollerade studier på interaktioner mellan trombolytika och perorala antikoagulantia. Hos patienter med warfarinbehandling är risken

för blödningskomplikationer ökad efter trombolys vid hjärtinfarkt (3). Det finns dock fallbeskrivningar, där man framgångsrikt genomfört intrarteriell trombolysbehandling vid stroke hos warfarinbehandlade patienter med INR 1,7–2,0 [4].

I de flesta studier där trombolys följts av oral antikoagulantibehandling förefaller den senare behandlingen ha påbörjats 0–48 timmar efter trombolysen [5–8]. Flest studier finns på trombolys efter hjärtinfarkt [6–8], men det finns också en studie där warfarin använts efter trombolysbehandlad djup ventrombos [5]. Vi har inte hittat några studier där trombolys vid stroke följts av peroral antikoagulantibehandling.

Alteplas har en kort farmakokinetisk halveringstid och även en relativt kort effekt-duration. Det har en annan verkningsmekanism än warfarin, som också har en långsamt insättande effekt. Således torde det vara möjligt att påbörja warfarinbehandling så snart som det är rimligt säkert att trombolysen inte givit upphov till någon allvarlig blödningskomplikation.

REFERENSER

1. Fass 2005.
2. Dollery C Sir, editor. Therapeutic drugs. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
3. Harder S, Klinkhardt U. Thrombolytics: Drug Interactions of clinical significance. Drug Saf 2000;23(5):391-9.
4. Linfante I, Reddy AS, Andreone V, Caplan LR, Selim M, Hirsch JA. Intra-arterial thrombolysis in patients treated with warfarin. Cerebrovasc Dis 2005;19:133-5.
5. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, Vogelzang RL, Citrin P, Heit J, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. Am J Med 1990;88:235-40.
6. Grip L, Rydén L. Late streptokinase infusion and antithrombotic treatment in myocardial infarction reduce subsequent myocardial ischemia. Am Heart J 1991;121:737-45.
7. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AF-TER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. BMJ 1996;313:1429-31.
8. Williams MJ, Stewart RA. Coronary artery flow ten weeks after myocardial infarction or unstable angina: effects of combined warfarin and aspirin therapy. Int J Cardiol 1999;69:19-25.

Interaktion Waran och tranbärsjuice



Interagerar tranbärsjuice med warfarin (Waran)?

En kvinna med kronisk Waran-behandling besväras av recidiverande UVler. Hon har hört att tranbärsjuice kan minska UVI-frekvensen och önskar nu prova detta.

SVAR: ANNA NIKLASSON/LENNART ANDRÉN,
LIV (Göteborg), april 2005, Drugline nr 22401

Tranbärsjuice innehåller juice från växten *Vaccinium macrocarpon* [1].

Tranbärsjuice innehåller flavonoider, vilka kan inhibera cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Warfarin metaboliseras via enzymerna CYP1A2, 3A4, 2C9 och 2C19 [2]. Detta gör att det finns en hypotetisk förklaring till interaktion mellan tranbärsjuice och warfarin.

Det finns tre fallrapporter publicerade om interaktion mellan tranbärsjuice och warfarin [3–5]. I två av dessa fall hade patienterna fått ökade INR-värden [4, 5]. Det ena fallet rörde en 70-årig man, som under sex veckor intagit tranbärsjuice och då fick ett kraftigt ökat INR-värde [4]. Tidigare hade patientens INR-värden varit stabila. Patienten dog

■ 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

till följd av gastrointestinal blödning. I det andra fallet uppmärksammades förhöjt INR-värde två veckor efter det att patienten börjat inta tranbärsjuice [5]. I det tredje fallet är mekanismen bakom interaktionen okänd [3]. I Storbritannien har sju fall av möjliga interaktioner mellan tranbärsjuice och warfarin rapporterats till den brittiska motsvarigheten till Läkemedelsverket [4].

Tranbärsjuice har använts under många år för att förhindra och behandla urinvägsinfektioner. En review från cochrane visade att det endast finns två randomiserade-kontrollerade studier som utvärderar tranbärets effekt vid UVI [6]. De visar att tranbär eventuellt kan minska antalet symtomatiska UVier över en tolv månaders period. Dock har man ingen uppfattning om vilka koncentrationer eller hur länge man behöver behandla för att uppnå effekt.

Således finns det teoretiska hållpunkter för interaktion mellan tranbärsjuice och warfarin. Fallrapporter där man funnit att ökad blödningsrisk föreligger vid samtidig administrering av warfarin och tranbärsjuice finns publicerade. Tranbärsjuice bör därför inte ges till patienter med kronisk warfarinbehandling.

REFERENSER

1. Micromedex Cranberry, Martindale, Micromedex Healthcare Series, Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex (2005-04-12).
2. Fass.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. <http://www.fass.se> (2005-04-12)
3. Isele H. Fatal bleeding under warfarin plus cranberry juice. Is it due to salicylic acid? *MMW Fortschr Med.* 2004;146:13.
4. Suvarana R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;20:1454.
5. Grant P. Warfarin and cranberry juice: an interaction? *J Heart Valve Dis.* 2004;13:25-6.
6. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infection. *Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.

Synpunkter eller kommentarer?
Diskutera på debattplats.
Bidrag ställs till
jan.lind@lakartidningen.se



Fibrater samt nikotinsyrapreparat och muskelvärk



Kan fibrater och/eller nikotinsyrapreparat orsaka muskelvärk? Om så är fallet är det via samma mekanism som för statiner?

En kvinna behandlas med en statin mot höga blodfetter men får muskelvärk. Annan behandling önskas.

SVAR: ÅSA KINDSTEDT/ANDERS HIMMELMANN, LIV (Göteborg), november 2004, Drugline nr 22192

De läkemedelsgrupper som sänker serumlipidnivåerna är HMG-CoA reduktashämmare (statiner), fibrater, resiner och nikotinsyrapreparat [1]. Muskelbiverkningar finns rapporterade för fibrater och statiner, men det finns även rapporter att nikotinsyra och nikotinamid kan orsaka muskelbiverkningar [2, 3].

Muskelbiverkningar som omnämns i litteraturen i samband med lipidsänkare är bland annat myopati, men även rhabdomyolys berörs [2, 3]. Mekanismen bakom lipidsänkarnas muskelpåverkan är inte klarlagd, men flera olika teorier finns [2-5]. Statiner tros orsaka muskelbiverkningar genom att kolesterolsyntesen hämmas, vilket påverkar kolesterolinnehållet i skelettmuskelcellernas membran. Enligt en annan teori kan statiner minska nivåer av sekundära metabola intermediärer (mevalonsyra, koenzym Q10=ubikinon), vilket kan påverka den mitokondriella funktionen. Ytterligare en teori är att ökad apoptos av glattmuskelceller i kärlen och eventuellt även skelettmuskelceller ligger bakom muskelbiverkningarna. Fibrater tros orsaka muskelbiverkningar genom att dels påverka kolesterolsyntesen, dels blockera kloridkanaler vilket resulterar i muskelkontraktion och rhabdomyolys [4]. Någon specifik mekanism för nikotinsyras eventuella muskelpåverkan återfinns ej.

Riskfaktorer för muskelbiverkningar till följd av lipidsänkare är nedsatt njur- och leverfunktion, hypotyroidism, diabetes och vissa läkemedelskombinationer [2, 4, 5]. Frekvensen muskelbiverkningar tenderar att vara högre då lipidsänkare kombineras, framför allt kombinationen statin och fibrat. De flesta statiner metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Läkemedel som hämmar CYP3A4 kan bidra till en ökad risk för muskelbiverkan, då statinkoncentrationen kan öka vid en sådan kombination. I en översiktsartikel rekommenderas nikotinsyra att läggas till statinbehandling framför fibrattillägg [4].

Det är således oklart om mekanismen bakom muskelpåverkan är densamma för olika lipidsänkare. Om den sanna förklaringen är påverkan på kolesterolinnehåll i skelettmuskelcellernas membran kan effekten uppkomma vid behandling med såväl statiner som fibrater och nikotinsyrapreparat.

Således kan även fibrater och nikotinsyrapreparat orsaka muskelbiverkningar. Risken för muskelbiverkningar av lipidsänkande läkemedel ökar vid kombinationsbehandling. Fastställda mekanismer bakom statinernas muskelpåverkan saknas, men flera teorier beskrivs i litteraturen. Inte heller någon mekanism bakom fibraternas och nikotinsyrapreparatens muskelpåverkan är känd.

REFERENSER

1. Fass 2004.
2. Wortmann RL. Lipid-lowering agents and myopathy. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(6):643-7.
3. Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett.* 2002;128(1-3):159-68.
4. Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am heart J.* 2004;147(6):956-65.
5. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289(13):1681-90.