proLékaře.cz | 8.9.2025

Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biologic plausibility *(Evidence-based focused review)*

Renato D. Lopes, John D. Horowitz, David A. Garcia, et al.
Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC; University of Adelaide, Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, Australia; Department of Medicine, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM; et al.

Blood, 8 December 2011, Vol. 118, No. 24, pp. 6269–6273

V úvodu k této práci je uvedena stručná prezentace starší pacientky, která dostávala warfarin jako prevenci systémové embolizace v souvislosti s hypertenzí, diabetem a síňovou fibrilací. 4 roky před tím měla tranzientní ischemickou příhodu, kdy užívala aspirin. Její kontroly INR při podávání warfarinu byly výborné, Před několika měsíci však průměrná dávka k udržení INR mezi 2,0 a 3,0 začala být kolísavá a byla snižována. Ve stejném období trpěla bolestni zad a užívala acetaminofen v dávkách až 650 mg čtyřikrát denně podle klinických příznaků. Je položena otázka potenciální interakce: (1) zda užívání acetaminofenu přispělo u ní k narušení hodnot INR při kontrolách, a (2) zda tato interakce postavila pacientku do zvýšeného rizika komplikací souvisejících s warfarinem.

Warfarin zůstává dosud nejčastěji předpisovaným antagonistou vitaminu K (VKA) od jeho zavedení do klinické praxe přibližně před 60 lety. Jeho biologické působení a antikoagulační účinek jsou dobře měřitelné pomocí INR. Přesto má četná omezení v klinické praxi, včetně úzkého terapeutického indexu, variabilní odpovědi na dávkování a zvláště důležité interakce s mnoha běžně užívanými jinými léky. Sem patří také acetaminofen (paracetamol), široce používaný na celém světě jako analgetikum a antipyretikum. Proto je znalost interakce a stanovení její platnosti nesmírně důležité už i proto, že acetaminofen je u pacientů běžně doporučován jako analgetikum první volby u starších osob, u nichž je vyšší riziko krvácení v souvislosti s užíváním VKA.

Předmětem této cíleně zaměřené práce je (1) shrnout data klinických pozorování a randomizovaných studií této interakce k poskytnutí informace o možných biologických mechanismech; a (2) navrhnout pro klinickou praxi doporučení pro pacienty, kteří užívají VKA a acetaminofen.

Způsob zpracování. Data starších klinických pozorování ukazovala časový vzestup hodnot INR mezi pacienty, kteří užívali warfarin po expozici acetaminofenem, což nasvědčovalo interakci. Řada dalších klinických pozorování má omezení tím, že neposkytuje podrobné údaje o trvání, dávkování, kumulativní dávce acetaminofenu a nepreskripčním podávání. Pro hodnocení mají význam novější randomizované studie. Je popsáno 5 randomizovaných studií (období: 1968, 2004, 2006, 2007 a 2011), s dávkami a dobou podávání acetaminofenu, výsledky jednotlivých studií. Do současné doby je největší randomizovaná studie: Zhang Q, et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoaglants: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol 2011; 67(3): 309–314*. Studie zahrnuje 45 nemocných ve 3 větvích: acetaminofen 2 g/den, 3 g/den a placebo po dobu 10 následných dnů. Obojí dávkování acetaminofenu bylo spojeno se zvýšením hodnoty INR ve srovnání s placebem. Maximum vzestupu INR bylo nezávisle spojeno s poklesem aktivity faktoru II ($P < 0{,}001$) a faktoru VII ($P < 0{,}001$) se vzestupem koncentrace acetaminofenu v plazmě ($P < 0{,}001$). V další části se autoři práce zabývají biologickými aspekty a vyhodnocením možnosti, že acetaminofen a/nebo jeho metabolity zasahují do farmakokinetiky warfarinu. Výzkumní pracovníci v této oblasti vyhodnotili proto účinky acetaminofenu a jeho metabolitu NAPQI (ang. zkratka pro: N-acetyl-p-benzoquinone-imine) na aktivitu dvou klíčových enzymů v cyklu vitaminu K (vitamin K dependentní karboxylázu a vitamin K-epoxid reduktázu,VKOR).

Závěr a obecná doporučení. Pro interakci warfarinu a acetaminofenu existují důležité doložené vztahy, jako je: časovaná návaznost, měřitelný efekt, závislost na dávce. V úvahu přichází také vyloučení nebo přiřazení jiných možných etiologických faktorů a biologická věrohodnost. Nejsou k dispozici prospektivní léčebné studie, které by umožnily jednoznačná doporučení ke snížení těžkých příhod, jako je těžké krvácení nebo trombóza. Autoři sami navrhují, aby u pacientů na warfarinu, kteří budou užívat víc než 2 g/den nebo tuto dávku acetaminofenu alespoň 3 následné dny, bylo provedeno vyšetření INR za 3 až 5 dní po první dávce. U pacientů s jinak nevysvětlitelnou variabilitou INR, by měl být acetaminofen považován za možný přispívající faktor.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.