



OLGU SUNUMU

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2017; 31 (2): 97 - 98
http://www.fusabil.org

Feniramidol Hidroklorür ve Varfarin Etkileşimi *

Samet Sancar KAYA¹
Gökhan YARDIMCI²
Barış NACIR³
Hakan GENÇ³
Aynur KARAGÖZ³

¹ Patnos Devlet Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Kliniği,
Ağrı, TÜRKİYE

² Kastamonu Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Kliniği,
Kastamonu, TÜRKİYE

³ Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Kliniği,
Ankara, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 03.08.2017
Kabul Tarihi : 11.10.2017

Yazışma Adresi Correspondence

Samet Sancar KAYA
Patnos Devlet Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon,
Ağrı - TÜRKİYE

sametsancarkaya@hotmail.com

Feniramidol HCl kas-iskelet sistemi şikayeti olan hastalarda sık kullanılan kombine analjezik ve kas gevşetici bir ilaçtır. Varfarin ise sitokrom p450 enzimleri tarafından metabolize edilen oral antikoagülandır. Sitokrom p450 enzimlerini inhibe eden ilaçlar varfarinin etkisini artırabilirler.

53 yaşında erkek hasta bel ağrısı sebebiyle başvurdu. Hasta kalp kapak replasmanı sebebiyle varfarin 1x5 mg/gün kullanıyordu. Fizik muayenede hastanın bel fleksiyon, rotasyon ve lateral fleksiyonları kısıtlı ve ağrılıydı. Laboratuvar tetkiklerinde INR: 15.7 (0.8-1.2) olarak saptandı. Anamnez derinleştirildiğinde hastanın bel ağrısı sebebiyle son 10 gündür günde 3 kez 400 mg feniramidol kullandığı öğrenildi. Aktif kanaması olmayan hastanın feniramidol kullanımı kesildi ve varfarin tedavisine geçici süreyle ara verildi. INR terapötik aralığa geriledikten sonra tekrar varfarin 1x5 mg başlandı. Kontrollerde INR terapötik aralıkta seyretti.

Varfarin kullanımını bazen mortal seyreden kanamalara sebep olabilmektedir. Bu sebeple varfarin kullanan hastalara ek ilaç başlanması gerektiğinde varfarinle etkileşime girmeyecek ilaçların tercih edilmesi ve bu hastaların yakın takip ve sık monitizasyonu gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Feniramidol hidroklorür, varfarin, ilaç etkileşimi

Interaction of Phenyramidol Hydrochloride and Warfarin

Phenyramidol HCl is a combined analgesic and muscle relaxant drug commonly used in patients with musculoskeletal complaints. Warfarin is an oral anticoagulant that is metabolized by cytochrome p450 enzymes. Drugs which inhibit cytochrome P450 enzymes may increase the effect of warfarin.

A 53-year-old male patient presented with low back pain. The patient was using warfarin 1x5 mg / day due to heart valve replacement. On physical examination, the lumbar flexion, rotation and lateral flexion of the patient were limited and painful. In laboratory tests, INR was found 15.7 (0.8-1.2). His medical history, revealed that the patient used 400 mg of feniramidol 3 times a day for the last 10 days due to low back pain. The patient did not have active bleeding, feniramidol use was stopped and warfarin therapy was temporarily suspended. After returning to the INR in therapeutic range, warfarin therapy of 1x5 mg started again. In controls, INR remained in the therapeutic range.

The use of warfarin can sometimes lead to mortal bleeding. Therefore, in patients who use warfarin, drugs that will not interfere with warfarin should be preferred and these patients should be closely monitored.

Key words: Phenyramidol hydrochloride, warfarin, drug interaction

Giriş

Feniramidol HCl kombine analjezik ve son-sedatif kas gevşetici bir ilaçtır (1, 2). Analjezik etkisi kodeine yakındır. İlaç absorpsiyondan sonra, çoğu kas hücrelerinde tutulur ve daha sonra yavaş yavaş dolaşıma salınır. İlacın etkin dozu 400-3200 mg/dL arasındadır. Feniramidol HCl göreceli olarak daha az toksik bir ilaçtır. 72 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada en sık yan etki baş dönmesi ve sersemlik, daha sonra azalan sıklıkta gastrointestinal yan etkiler ve baş ağrısı bulunmuş (3). Varfarin kumarol türevi bir antikoagülan olup, K vitamininin etkilerini antagonize ederek etki gösterir. Arteriyel ve venöz trombozların önlenmesinde kullanılan antitrombotik etkili bir ilaçtır. Uzun zamandan beri tromboembolik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Buna karşın varfarin birçok ilaçla etkileşime girebilmektedir (4, 5). Terapötik penceresi dar olmasından dolayı doz ayarlaması zor olabilmektedir (6). Varfarin karaciğerde sitokrom p450 enzimleri tarafından metabolize edilir. Varfarin ile beraber kullanıldığında feniramidol bu ilacın metabolizmasını sit p450 enzimleri üzerinden inhibe ederek varfarinin etki süresi ve etki gücünü artırabilir. Bu olguda feniramidol ve varfarinin eşzamanlı kullanımı sonrası INR yüksekliği gelişen bir hastanın sunulması planlandı.

Olgu Sunumu

53 yaşında erkek hasta polikliniğimize bel ağrısı sebebiyle başvurdu. Öyküsünde 2,5 yıl önce kalp kapak replasmanı olduğu ve o dönemden beri varfarin 1x5 mg/gün kullandığı öğrenildi. Hastanın anamnezinde vücudunun herhangi bir yerinde kanama olmadığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık ve vital

* 25. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, 22-26 Nisan 2015, Antalya/TÜRKİYE.

bulguları stabildi. Sistemik ve nörolojik muayenesinde patolojik bir muayene bulgusuna rastlanmadı. Herhangi bir kanama odağı saptanmadı. Kas-iskelet sistemi muayenesinde bel fleksiyon, rotasyon ve lateral fleksiyonları kısıtlı ve ağrılıydı. Hastanın yapılan tetkiklerinde APTT: Sonuç cihazın ölçüm değerlei dışında, PT: 110.1 sn (11-14.5 sn), INR: 15.7 (0.8-1.2) olarak saptandı. Hastanın anamnezi varfarin metabolizmasını etkileyecek gıda ve ilaçlar yönünden ayrıntılı sorgulandığında, hastanın bel ağrısı sebebiyle son 10 gündür günde 3 kez 400 mg feniramidol kullandığı öğrenildi. Aktif kanaması olmayan hastanın feniramidol kullanımı kesildi ve varfarin tedavisine geçici süreyle ara verildi. Hastanın bir gün arayla yapılan INR kontrollerine INR düzeyleri sırasıyla 8.7; 6.41; 4.79; 3.81 ve 3.01 olarak saptandı. Hastaya tekrar varfarin 1x5 mg başlandı. 5 gün sonra kontrole gelen hastanın tekrarlanan tetkiklerinde APTT: 28 sn (22-38 sn), PT: 12 sn (11-14.5 sn), INR: 2,69 (0.8-1.2) olarak saptandı. Sonraki kontrollerinde INR düzeylerinin terapötik aralıkta seyrettiği gözlemlendi.

Tartışma

Varfarin kumarol türevi bir antikoagülandır. K vitamininin etkilerini antagonize ederek etki gösterir. Maksimum etkisi 47-72 saatte ortaya çıkar. Biyoyararlanımı %100'e yakındır ve plazmada %99 oranında albumine bağlanır. Plazma yarılanma süresi 36 saattir (7).

Feniramidol HCl 1960'tan beri kullanılan kombine analjezik ve myeloreksan bir ilaçtır (8). İlaç absorpsiyondan sonra çoğu kas hüclerince tutulur ve

sonrasında yavaş yavaş dolaşıma salınır. Karaciğerde glukronik asitle konjuge edilir ve feniramidol glukronid şeklinde idrarla atılır. Bir kısmı ise safra yoluyla atılır (9).

Literatürde feniramidol ile varfarinin etkileşimini gösteren az sayıda olgu sunumu bildirilmiştir. Hepatik mikrozomal enzimler birçok ilacın metabolizmasından sorumludur (10). Varfarinin metabolizması ve varfarinle ilaçların etkileşimi CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 enzimleri üzerinden olur (11). Feniramidolün ilaçların metabolizmasından sorumlu olan hepatic mikrozomal enzimleri inhibe ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş (12, 13). Feniramidol kullanımına bağlı kumarin türevlerinin uzamış etki profili, kumarin türevlerinin etkisini artırmaktadır. Dolayısıyla kumarin türevlerinin feniramidolle beraber kullanılması, kumarin türevlerinin terapötik düzeylerini artırmaktadır (14, 15.)

Bu olgu varfarin aktivitesi ile feniramidol kullanımı arasındaki ilişkiyi kesin bir şekilde kanıtlamaz; fakat iki ilacın birlikte kullanımıyla gelişen INR yüksekliği, iki ilacın da kesilmesiyle INR'nin normal düzeylere dönmesi ve feniramidol kullanmadan tekrar varfarin başlandığında INR'nin terapötik sınırlarda seyretmesi bu hastadaki artmış antikoagülan etkinin feniramidol kullanımından kaynaklandığını düşündürdü

Sonuç olarak, bu olguda feniramidol kullanımına bağlı varfarinin antikoagülan etkisinde artma görülen bir hasta sunuldu. Varfarin terapötik aralığı dar bir ilaç olmasından ve birçok ilaç ve gıda ile etkileşime girebilmesinden dolayı hem sağlık personellerinin hem de hastaların bu konuda yeterince bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Siegler P, Fabiani JA, Nodine JN. Double-blind comparison of intramuscular phenyramidol and placebo in acute musculoskeletal pain syndromes. *Curr Ther Res* 1967; 1: 6-9.
2. Bodi T, Siegler P, Irie S, Khorsandian R, Nodine JH. Comparison of phenyramidol and placebo in musculoskeletal pain syndromes. *Curr Ther Res* 1962; 4: 135-145.
3. Igloe MC. The use of injectable phenyramidol in musculoskeletal disorders. *Ind Med Surg* 1963; 32: 242-247
4. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676-683.
5. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
6. Hamby L, Weeks WB, Malikowski C. Complications of warfarin therapy: Causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. *Eff Clin Prac* 2000; 3: 179-184.
7. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 8-21.
8. O'Dell TB, Wilson LR, Napoli MD, White HD, Mirsky JH. Pharmacology of a series of new 2-substituted pyridine derivatives with emphasis on their analgesic and interneuronal blocking properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1960; 128: 65-74.
9. Miller LD. The distribution, metabolism, and excretion of phenyramidol in the dog. *Toxicol Appl Pharmacol* 1962; 4: 190-199.
10. Brodie BB, Gillette JR, Ladu BN. Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds. *Ann Rev Biochem* 1958; 27: 427-454.
11. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 67-74.
12. Rogers LA, Dixon RL, Fouts JR. The effects of SKF 525-A on hepatic glycogen and rate of hepatic drug metabolism. *Biochem.Pharmac* 1963; 2: 341-348.
13. Fouts JR. Impairment of drug metabolism in drug toxicity. In: Brodie BB (Editor). *Proceedings of the Second International Pharmacological Meeting, Prague, vol. 4, Drugs and Enzymes, Oxford: Pergamon Press Ltd, 1965: 261-276.*
14. Fox SL. Potentiation of anticoagulants caused by pyrazole compounds. *J Am Med Ass* 1964; 188: 320-321.
15. Weiner M, Siddiqui AA, Bostanci N, Dayton PG. Drug interactions: The effect of combined administration on the half-life of coumarin and pyrazolone drugs in man. *Fedn Proc Fedn Am Socs exn Biol* 1965; 24: 153.