

REVIEW: WARFARIN DAN INTERAKSINYA DENGAN OBAT OBAT LAIN (ANTIDEPRESAN, ANTIBIOTIK, ANTIINFLAMASI NONSTEROID, DAN PARASETAMOL)

Syafira Aulia, Resmi Mustarichie
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl.Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
syafiraulia.sa@gmail.com

ABSTRAK

Warfarin sangat populer digunakan sebagai antikoagulan semenjak tahun 1954. Namun, warfarin ini masih memiliki keterbatasan, yakni indeks terapi yang sempit serta interaksinya dengan obat dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan. Obat obat yang memiliki interaksi antara lain sertraline, citalopram-escitalopram, paroxetin, fluvoxamine, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, azithromycin, levofloxacin, trimetoprim /sulfametoksazol, antifungi golongan azol, meloxicam, dan paracetamol. Efek interaksi ini dapat berupa risiko pendarahan, peningkatan *International Normalized Ratio* (INR) hingga toksisitas warfarin.

Kata Kunci: Interaksi, Obat, Warfarin

ABSTRACT

Warfarin has been popularly used as an anticoagulant since 1954. However, this warfarin still has limitations, a narrow therapeutic index and its interactions with other drugs cause undesirable effects. Drugs that have interactions include sertraline, citalopram-escitalopram, paroxetin, fluvoxamine, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, azithromycin, levofloxacin, trimethoprim / sulfamethoxazole,azole antifungal, meloxicam and paracetamol. The effects of this interaction can be the risk of bleeding, increased International Normalized Ratio (INR) to warfarin toxicity.

Keywords: Drug, Warfarin, Interaction

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Warfarin merupakan obat antikoagulan yang digunakan untuk mencegah maupun mengobati trombosis pada pasien fibrilasi atrial yang disertai stroke atau embolisme paru (Nelson, et al., 2015) . Penggunaan warfarin ini populer semenjak tahun 1954 (Wardrop and Keeling, 2008). Bahkan, tercatat bahwa banyaknya warfarin yang diresepkan mencapai 0,5 – 1,5 % dari seluruh penduduk dunia (Johnson, et al., 2011). Walaupun sangat populer digunakan, warfarin masih memiliki keterbatasan, yakni memiliki

indeks terapeutik yang sempit, berpotensi menyebabkan pendarahan serta berpotensi untuk berinteraksi dengan sejumlah obat dan makanan (Vieira and Huang, 2012). Dalam setahun, studi retrospektif peresepan obat menyebutkan sedikitnya satu obat dapat berinteraksi dengan warfarin yang diresepkan mencapai lebih dari 81,6% pasien yang mengonsumsi obat tersebut. Hal ini dapat meningkatkan risiko morbiditas maupun mortalitas pasien, terutama pada pasien yang seringkali diberikan resep warfarin (Jacobs, 2008; Wittkowsky, et al., 2004). Warfarin telah

diketahui memiliki interaksi dengan sejumlah obat seperti obat-obatan golongan antibiotika, Antiinflamasi Nonsteroid (AINS), dengan aspirin maupun parasetamol (Ament, et al., 2000). Penelitian lain menyebutkan bahwa warfarin juga berinteraksi dengan obat yang sering diresepkan secara bersamaan seperti antikoagulan dan diuretik (Teklay, et al., 2014). Interaksi yang terjadi dapat berupa perubahan farmakokinetik dari warfarin, termasuk di dalamnya adanya perubahan absorpsi, metabolisme, transport obat yang dapat mengakibatkan penurunan maupun peningkatan aktivitas antikoagulan (Jacobs, 2008). Pendarahan menjadi salah satu komplikasi yang disebabkan oleh interaksi warfarin dengan obat lain dan dapat berkontribusi dalam morbiditas ataupun mortalitas (Teklay, et al., 2014). Oleh karena itu, dilakukan studi literatur untuk mengetahui sejauh mana penelitian mengenai interaksi warfarin dengan obat-obatan lain sehingga memberikan gambaran untuk penelitian lebih lanjut, menghindari kesalahan pengobatan serta pemberian terapi dan monitoring warfarin yang lebih efektif dan optimal.

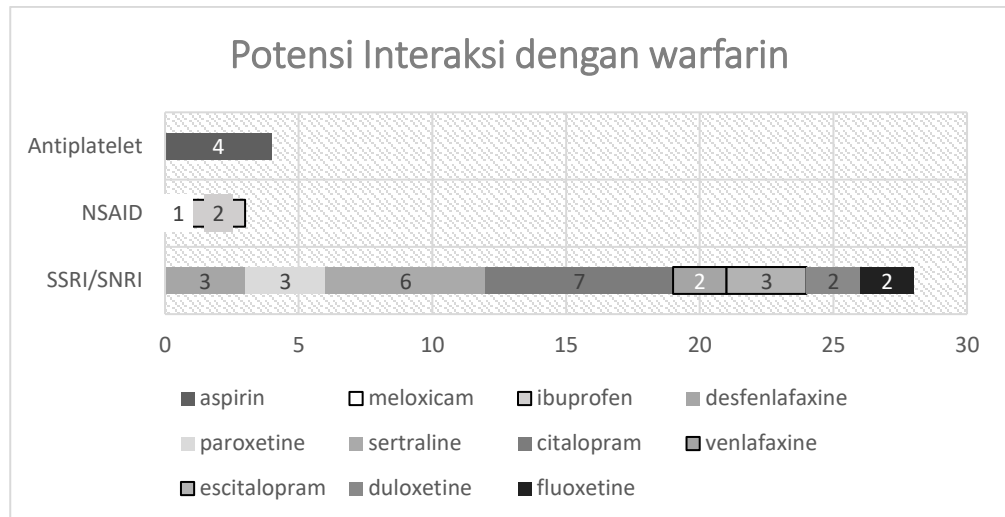
POKOK BAHASAN

Studi literatur ini dilakukan dengan metode berupa pengumpulan jurnal maupun artikel penelitian yang dirilis pada tahun

2006 – 2018 dengan kata kunci pencarian “warfarin”, “warfarin *interaction*” “warfarin *with antibiotics*”, “warfarin *with NSAIDs*”, “warfarin *with antidiuretics*”, “warfarin *with acetaminophen*”, “warfarin *with aspirin*”, “warfarin *with antidepressant*”. Data-data yang didapatkan kemudian dikumpulkan, dirangkum, dan didukung dengan data-data sumber *textbook* serta penelitian lain yang meliputi penelitian interaksi warfarin dengan obat lain baik yang secara signifikan saling mempengaruhi maupun yang tidak terdapat interaksi namun telah dilakukan penelitian.

Potensi Interaksi Warfarin dengan Obat Lainnya

Potensi interaksi warfarin dengan antidepresan, AINS serta aspirin terjadi secara farmakodinamik digambarkan pada (Gambar 1). Pada gambar grafik tersebut terlihat bahwa citalopram memiliki potensi tertinggi, disusul dengan sertaline, aspirin, serta paroxetine, desvenlafaxine, escitalopram dengan nilai potensial yang sama. Kemudian, ibuprofen, fluoxetine, duloxetine, venlafaxine yang juga memiliki nilai yang sama serta potensi terkecil dimiliki oleh meloxicam (Forbes dan Polasek, 2017). Kemudian, risiko yang timbul akibat interaksi warfarin dengan anti-depresan, AINS, antibiotik, parasetamol dapat dilihat (Tabel 1).



Gambar 1. Potensi interaksi farmakodinamik warfarin dengan antidepresan (SSRI/SNRI), AINS, dan aspirin (Forbes and Polasek, 2017).

Tabel 1. Obat yang berinteraksi dengan warfarin

Interaksi	Golongan	Obat	Risiko	Saran
Warfarin + Antidepresan	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)</i>	Sertraline,	Meningkatkan masa protombin	Monitor terapi
		Citalopram /		
		Escitalopram	(<i>Prothrombin Time/PT</i>) (tidak signifikan secara klinis)	
		Paroxetin	Meningkatkan pendarahan	Monitor Terapi
	<i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)</i>	Fluvoxamine	Meningkatkan <i>International Normalized Ratio (INR)</i>	Monitor Terapi
		Fluoxetin	Berpotensi tinggi menghambat metabolisme warfarin	Monitor Terapi
		Venlafaxine	Meningkatkan INR/PT	
Lainnya		Duloxetine	Respon bervariasi (menurunkan atau meningkatkan aktivitas antikoagulan) (Sansone and Sansone, 2009)	Pertimbangkan modifikasi terapi
		Bupropion	Meningkatkan INR/PT	-
		Mirtazapine	-	Monitor Terapi (Preskorn, et al., 2006)

(Cozza and Armstrong, 2001; Sansone and Sansone, 2009)

Interaksi	Golongan	Obat	Risiko	Saran
Warfarin + Antibiotik		Azithromycin, Levofloxacin, trimetoprim /sulfametoksazol	Meningkatkan aktivitas antikoagulan	(Ghaswalla, et al., 2012)
	Antifungi	Azol	Berisiko tinggi menyebabkan toksisitas warfarin pada tubuh	(Fischer, et al., 2010)
Warfarin + AINS		Meloxicam	Berisiko meningkatkan INR	Celecoxib atau naproxen (Choi, et al., 2010)
Warfarin + Parasetamol		Parasetamol	Berisiko pendarahan	(Launiainen, et al., 2010)

Farmakologi Warfarin

Warfarin bekerja sebagai antagonis vitamin K yang juga berperan dalam sintesa faktor koagulasi II, VII, IX dan X (Goodman and Gilman, 2008). CYP2C9 merupakan gen pengkode enzim utama yang memetabolisme warfarin (Dean, 2012). Efek samping yang sering ditimbulkan dari reaksi terapi warfarin ialah pendarahan, dengan beberapa faktor risiko lain seperti usia, penyakit hati, konsumsi alkohol, INR yang tidak stabil maupun yang telah melebihi 3 (Delaney, et al., 2007; Shalansky, et al., 2007; Oden and Fahlen, 2002).

Interaksi Warfarin dengan Antidepresan

Terdapat 2 teori yang memungkinkan warfarin memiliki interaksi dengan obat golongan antidepresan.

Pertama, melalui ikatan protein, dimana warfarin memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein sehingga obat antidepresan yang juga memiliki keterikatan yang tinggi dengan protein dapat mengganti posisi tersebut dan menyebabkan warfarin banyak dalam bentuk bebas diiringi dengan peningkatan aktivitas antikoagulan. Kedua, melalui sistem isoenzim sitokrom P-450, yang berkaitan dengan eliminasi warfarin. Obat antidepresan dapat menginhibisi isoenzim sehingga terjadi penurunan kecepatan eliminasi (Sansone and Sansone, 2009). Melalui hasil yang dijelaskan tabel 1, sertraline memiliki kemungkinan untuk memberi pengaruh pada PT karena sertraline dengan warfarin memiliki interaksi farmakodinamik dimana antidepresan ini memiliki afinitas yang

tinggi terhadap protein sehingga dapat meningkatkan aktivitas antikoagulan dari warfarin yang memiliki ikatan protein mencapai 99% (Sansone and Sansone, 2009; Bachawati, 2010). Paroxetine tidak berhubungan dengan isoenzim sitokrom yang memetabolisme warfarin, namun pengaruh interaksinya menyebabkan pendarahan (Bachawati, 2010). Paroxetine memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap transporter serotonin sehingga meningkatkan risiko pendarahan (Opatrny et al., 2008). Begitupun dengan duloxetine yang juga memiliki ikatan kuat dengan protein (Bachawati, 2010), dimungkinkan adanya perubahan distribusi warfarin (Monastero, et al., 2007) sehingga menyebabkan respon baik menurunkan atau meningkatkan aktivitas antikoagulan (variasi respon). Mirtazapine dilaporkan tidak memiliki interaksi dengan warfarin, namun tetap dalam kehati-hatian (Sansone and Sansone, 2009). Duloxetin dan venlafaxine atau desvenlafaxine memiliki risiko rendah untuk berinteraksi dengan warfarin (Sansone and Sansone, 2009).

Interaksi Warfarin dengan Antibiotik

Seringkali ditemui peresepan warfarin dengan beberapa antibiotik. Melalui studi cohort, antibiotik oral dengan zat aktif azithromycin, levofloxacin, dan trimetoprim/sulfametoxazol menyebabkan peningkatan aktivitas antikoagulan (Ghaswalla, et al., 2012). Hampir semua antibiotik dapat menyebabkan interaksi

dengan warfarin apabila diberikan secara bersamaan (Teklay, et al., 2014). Hal ini disebabkan antibiotik dapat menghambat pertumbuhan flora intestinal dan memproduksi vitamin K dan metabolisme warfarin akan terhambat beriringan dengan meningkatnya aktivitas antikoagulan. Contrimoksazol dan antifungi azol dimungkinkan menghambat isoenzim sitokrom yang memetabolisme warfarin (CYP2C9) sehingga berisiko tinggi menyebabkan pendarahan (Fischer, et al., 2010).

Interaksi Warfarin dengan AINS

Obat-obatan golongan AINS bekerja dengan memblokir secara reversibel *cyclo-oxygenase* yang mempengaruhi aktivitas thromboxane platelet A2. Hal ini akan menyebabkan inhibisi platelet secara parsial dan merusak mukosa gastric serta meningkatkan pendarahan pada saluran gastrointestinal (Ho and Brighton, 2002). Meloxicam disebutkan dapat meningkatkan INR sehingga apabila menggunakan AINS bersamaan dengan warfarin, disarankan untuk memilih celecoxib atau naproxen. Namun, tetap berhati-hati dalam penggunaan AINS untuk pasien yang menerima terapi warfarin (Choi, et al., 2010).

Interaksi Warfarin dengan Parasetamol

Parasetamol merupakan obat yang termasuk dalam golongan “analgesik analin” (Bertolini, et al., 2007). Adanya

peningkatan risiko 4,6 dan 2,7 kali pendarahan secara signifikan efek samping dari pengonsumsi warfarin dan parasetamol secara simultan bila dibandingkan dengan konsumsi warfarin saja. Namun, belum ada penjelasan yang jelas mengenai hal ini sehingga perlu pertimbangan pemberian parasetamol pada pasien yang menerima terapi warfarin (Launiainen, et al., 2010). Pada skala yang lebih besar, parasetamol tidak hanya dapat menghambat produksi vitamin K yang berperan pada protein kaskade koagulasi, namun seluruh protein vitamin K yang secara normal berfungsi untuk inhibisi kalsifikasi dan memodulasi transduksi sinyal serta pertumbuhan sel. Oleh karena itu, perlu adanya evaluasi efek jangka panjang parasetamol (Lopes, et al., 2011).

SIMPULAN

Interaksi warfarin dengan obat lainnya dapat melalui interaksi secara farmakokinetik maupun farmakodinamik.. Golongan antidepresan yang dapat meningkatkan aktivitas antikoagulan warfarin ialah sertraline, duloxetine, paroxetine, fluoxetine, citalopram, escitalopram, sedangkan venlafaksin, fluvoxamine bupropion dapat meningkatkan INR. Antibiotik yang dapat meningkatkan aktivitas warfarin ialah azithromycin, Levofloxacin, trimetoprim /sulfametoksazol sedangkan antifungi azol dapat menyebabkan toksisitas warfarin.

Meloxicam yang merupakan golongan AINS pun dapat meningkatkan nilai INR. Parasetamol menyebabkan risiko pendarahan bila diberikan bersamaan dengan warfarin.

Warfarin ini memiliki variasi hubungan dosis-respon yang bervariasi, sehingga interaksi antar obat ini dapat memberikan hasil yang berbeda, terutama antar ras manusia, serta dipengaruhi oleh adanya variasi gen yang mengkode CYP2C9. Oleh karenanya, perlu monitor secara berkala efek samping yang ditimbulkan serta melakukan pertimbangan dalam pemilihan terapi. Selain itu, perlu studi lebih lanjut mengenai interaksi warfarin dengan obat lainnya yang memungkinkan dapat berinteraksi melalui induksi isoenzim CYP2C9, ikatan protein ataupun yang berhubungan dengan vitamin K.

DAFTAR PUSTAKA

- Ament, P.W., Bertolino, J.G., and Liszewski, J.L. 2000. Clinically Significant Drug Interactions. *Am Fam Physician*, 61(6): 1745 – 54.
- Bachawati, M. 2010. Anticoagulation and Psychotropic Medications. *Curr Psychiatry Rep*, 12(3): 265 – 71.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., et al. 2007. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev*, Vol 12 (3): 250 -75.
- Choi, K.H., Kim, A.J., Son, I.J. et al. 2010. Risk Factor of Drug Interaction between Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Practical Setting. *J Korean Med Sci*, 25(3): 337 – 41.
- Cozza and Armstrong. 2001. *Drug Interaction Principles for Medical*

- Practice*. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Dean, L. 2012. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype. Available online at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/> [Accessed on July 2nd 2018]
- Delaney, J.A., Opatrny, L., Brophy, J.M., et al. 2007. Drug Drug Interaction between Antithrombotic Medications and The Risk of Gastrointestinal Bleeding. *CMAJ*, 177(4): 347 – 51.
- Fischer, H.D., Juurlink, D.N., Mamdani, M.M., et al. 2010. Hemorrhage During Warfarin Therapy Associated with Contrimoxazole and Other Urinary Tract Anti-infective Agent. *Arch Intern Med*, 170(7): 617 – 21.
- Forbes, H.L., and Polasek, T.M. 2017. Potential Drug-Drug Interaction with Direct Oral Anticoagulants in Elderly Hospitalized Patient. *Ther Adv Drug Saf*, 8(10): 319 - 28.
- Ghaswalla, P.K., Harpe, S.E., Tassone, D., et al. 2012. Warfarin-Antibiotic Interactions in Older Adult of an Outpatient Antikoagulan Clinic. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 10(6): 352- 60.
- Goodman and Gilman. 2008. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. California: Mc-Graw Hill.
- Ho, L.H., and Brighton, T. 2002. Warfarin, Antiplatelet Drugs and Their Interactions. *Aust Prescr*, 25(4): 81- 5.
- Jacobs, L.G. 2008. Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. *Cardiol Clin*, 26(2): 157 – 67.
- Johnson, J.A., Gong, L., Carillo, M.W., et al. 2011. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clin Pharmacol Ther*, Vol 90 (4): 625 – 29.
- Launiainen, T., Sajantila, A., and Rasanen, I., et al. 2010. Adverse Interaction of Warfarin and Paracetamol: Evidence From a Post-Mortem Study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(1): 97-103.
- Lopes, R.D., Horowitz, J.D., Garcia, D.A., et al. 2011. Warfarin and Acetaminophen Interaction: A Summary of The Evidence and Biologic Plausibility. *Blood*, 118(24): 6269 -73.
- Monastero, R., Camarda, R., and Camard, C. 2007. Potential Drug-Drug Interaction Between Duloxetine and Acenocoumarol in a Patient with Alzheimers Disease. *Clinical Therapeutics*, 29(12) : 2706 – 09.
- Nelson, W.W., Wang, L., Baser, O., et al. 2015. Out-of-Range INR Values and Outcomes among New Warfarin Patient with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Int J Clin Pharm*, 37(1): 53-9.
- Oden, A and Fahlen, M. 2002. Oral Anticoagulation and Risk of Death: a Medical Record Linkage Study. *BMJ*, 325(7372) : 1073-5.
- Opatrny, L., Delaney, J.A.C., and Suissa, S. 2008. Gastro-intestinal Haemorrhage Risks of Selective Serotonin Receptor Antagonist Therapy: A New Look. *British Journal Clinical Pharmacology*, 66(1): 76-81.
- Preskorn, S., Gonzales, S.B., and Flockhart, D. 2006. Clinically Relevant Pharmacology of Neuropsychiatric Drugs Approved Over the Last Three Years: Part II. *Journal of Psychiatric Practice*, 12(5): 312 – 6.
- Sansone, R.A., and Sansone, L.A. 2009. Warfarin and Antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)*, 6(7): 24 -9.
- Sayal, K.S., McConnel, D., McConnel, H.W., et al. 2000. Psychotropic Interactions with Warfarin. *Acta Psychiatr Scand*, 102(4): 250 - 5.
- Shalansky, S., Lynd, L., Richardson, K., et al. 2007. Risk of Warfarin-related Bleeding Events and Supratherapeutic International Normalized Ratios Associated with Complementary and Alternative

- Medicine: a Longitudinal Analysis. *Pharmacotherapy*, 27(9): 1237 – 47.
- Teklay, G., Shiferaw, N., Legesse, B., et al. 2014. Drug – Drug Interactions and Risk of Bleeding among Inpatients on Warfarin Therapy: a Prospective Observational Study. *Thrombosis Journal*, 12(20): 1 – 8.
- Vieira, M.D.L.T. and Huang, S.M. 2012. Botanical-Drug Interactions: a Scientific Perspective. *Planta Medica*, 78(13): 1400 – 15.
- Wardrob, D. and Keeling, D. 2008. The Story of the Discovery of Heparin and Warfarin. *British Journal of Haematology*, 141(6): 757 – 63.
- Wittkowsky, A.K., Boccuzzi, S.J., Wogen, J., et al. 2004. Frequency of Concurrent Use of Warfarin with Potentially Interacting Drugs. *Pharmacotherapy*, 24(12): 1668 – 1674.