

Ethylbiskumacetát konec někdejší stálice

PharmDr. Kamil Hrubý Ph.D.

Ethylbiskumacetát (Pelentan®) býval stálicí farmakoterapie reálného socialismu. Je to jedno z málo léčiv, objevených českými vědci (1944, patentováno v USA v roce 1949 Spojenými farmaceutickými závody), které bylo používáno i v zahraničí (1). U nás bylo zaregistrováno v roce 1969 (2). Nástup warfarinu ale znamenal neustávající pokles jeho užívání, a tak byla v nedávné době ukončena jeho výroba a registrace nebyla obnovena.

Ethylbiskumacetát je řazen mezi kumarinovou antikoagulantia, interagující s novotvorbou koagulačních faktorů na úrovni kompetice s vitamínem K. Je indikován v léčbě trombotických a tromboembolických onemocnění po léčbě heparinu nebo nízkomolekulárními hepariny, jako prevence embolie, jako sekundární prevence infarktu myokardu, v léčbě tromboflebitidy povrchových žil (2).

Ethylbiskumacetát se dobře a rychle vstřebává z trávicího traktu. Asi z 90% se váže na plazmatické proteiny a v játrech je metabolizován na inaktivní metabolity, zejména na 7-hydroxy-ethylbiskumacetát (2, 3). Farmakokinetika ethylbiskumacetátu je poměrně variabilní: t_{max} 1–4 h (4), $t_{1/2}$ 2–3,5 h (2, 3), ale v původní práci je uváděn 0,66 h (4). Ethylbiskumacetát přechází přes placentu a podávání v těhotenství je kontraindikováno, v malém množství přechází i do mateřského mléka a může ovlivnit hemostázu novorozence (2, 5).

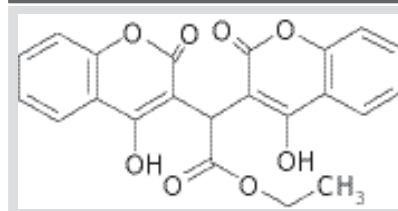
Metabolismus ethylbiskumacetátu není příliš detailně popsán, jednotlivé enzymy jej metabolizující nejsou popsány. Má řadu interakcí, které jsou obdobné warfarinu (2, 3). K interakcím ve smyslu zvýšení účinku ethylbiskumacetátu dochází na úrovni vytěsňování z vazby na plazmatické proteiny (salicyláty, indometacin, pyrazolony, fenamáty, sulfonamidová anti-

abetika, sulfonamidy), inhibice metabolismu (allopurinol, cotrimoxazol, amiodaron, metronidazol aj.) a dalšími blíže nespecifikovanými mechanismy (např. cimetidin, ethanol, tyroxin, methyldopa, opioidní analgetika). Ke snížení účinku dochází inhibicí absorpce (cholestyramin, antacida), indukci metabolismu (rifampicin, karbamazepin, fenytoin) (2). Je popsána řada dalších interakcí, často ovšem s diskutabilní úrovní důkazů.

Ethylbiskumacetát se začíná užívat v dávce 900 mg 1. a 2. den, 3. den 600 mg a dále dle hodnoty INR (2) (alternativní schéma dle (3) je 1. den 600–1200 mg, 2. den 300–600 mg a dále dle hodnoty INR). Podává se rozděleně ve třech (2) (ve třech až čtyřech (3)) dávkách za den.

Z nežádoucích účinků je nutno zmínit zejména krvácivé projevy, často v důsledku

Obrázek 1. Molekula ethylbiskumacetátu



nedostatečného monitorování terapie. Další pozorované nežádoucí účinky jsou obdobné jako u warfarinu.

I když klinických dat k účinnosti léku nalezeme poměrně dost (často publikovaných českými autory), jsou informace o léku poznamenány absencí moderních randomizovaných, dvojité zaslepených studií. Žádná mortalitní studie s ethylbiskumacetátem nebyla nalezena (6).

Porovnání s farmakokinetikou warfarinu ukáže jeho zásadní výhody oproti ethylbiskumacetátu: t_{max} warfarinu je 3–9 h, $t_{1/2}$ warfarinu je 18–35 h (S-warfarin), resp. 20–70 h (R-warfarin) (7). U warfarinu je tedy mnohem nižší kolísání hladin než u ethylbiskumacetátu a je možné jej podávat pouze jednou denně. Také úroveň důkazů pro klinickou účinnost je u warfarinu mnohem vyšší.

Na trzích USA, Velké Británie a Německa není ethylbiskumacetát registrován a není dostupný (8, 9, 10).

PharmDr. Kamil Hrubý Ph.D.
Nemocniční lékárna při VNBMA,
Zalužanského 15, 703 00 Ostrava-Vítkovice
e-mail: kamil.hruby@ipcnet.cz

Literatura

1. Ethyl Biscoumarate. In: The Merck Index 1996. Merck & Co., Inc. 1996: 643.
2. Pelentan®, souhrn SPC. In: Mikro-verze AISLP – ČR 2004: 1.
3. Ethyl Biscoumarate. In: Martindale, The complete drug reference. Pharmaceutical Press 1999: 867.
4. Perlík F, et al. Pharmacokinetics of ethyl biscoumarate and its metabolite 7-hydroxy ethyl biscoumarate in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32: 622–624.
5. Olthof E, et al. Breast feeding and oral anticoagulants. Tijdschr Kindergeneesk 1993; 61: 175–177.
6. www.pubmed.org, klíčová slova ethyl biscoumarate, pelentan.
7. Warfarin Orion 5mg®, souhrn SPC. In: Mikro-verze AISLP – ČR 2005: 3.
8. Electronic Orange Book. www.fda.gov.
9. www.rote-liste.de/Online.
10. www.bnf.org.