

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sanja Smontara

KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE LIJEKOVA KOD PACIJENATA NA
ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI U DOBI DO 65 GODINA

Specijalistički rad

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sanja Smontara

KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE LIJEKOVA KOD PACIJENATA NA
ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI U DOBI DO 65 GODINA

Specijalistički rad

Zagreb, 2015.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm., spec. kliničke farmacije

Specijalistički rad obranjen je dana 8. lipnja 2015. godine

u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Lidija Bach-Rojecky
2. Izv.prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
3. Dr.sc. Srećko Marušić, znanstv.sur..

Rad ima 75 listova.

PREDGOVOR

Ovaj rad izrađen je u Ljekarni Sanja Smontara, Hlebine i Kliničkoj bolnici Dubrava.

Varfarin je najčešće korišteni lijek u oralnoj antikoagulantnoj terapiji. Može stupati u potencijalno klinički značajne interakcije s velikim brojem lijekova. Poznavanje interakcija lijekova važno je za sigurnu i učinkovitu farmakoterapiju.

Ovaj rad izrađen je pod mentorstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić-Vrca kojoj zahvaljujem na pomoći i suradnji.

SAŽETAK

Varfarin je najčešće korišteni oralni antikoagulans. Terapijski učinak varfarina mjeri se određivanjem vrijednosti INR-a (International Normalized Ratio), koje se postižu individualnim doziranjem i kreću u rasponu od 2 do 3. Varfarin ima malu terapijsku širinu, pa osim doze lijeka na terapijski odgovor utječu genotip pacijenta, dob, spol, tjelesna masa, jetrena funkcija, adherencija, istovremeno korištenje drugih lijekova, koji mogu imati potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom. Broj lijekova koji stupaju u interakciju s varfarinom je velik i pri istodobnoj primjeni može mu se učinak smanjiti ili povećati. Prema stupnju kliničke značajnosti, razlikujemo potencijalne interakcije stupnja C, D i X.

Cilj istraživanja je pratiti pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova na antikoagulantnoj terapiji pacijenata mlađih od 65 godina u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Hrvatskoj u razdoblju od 6 mjeseci, utvrditi koje skupine lijekova se najčešće propisuju uz varfarin, koji je stupanj kliničke značajnosti njihovih potencijalnih interakcija i da li uvođenje nove terapije ima utjecaja na vrijednost INR-a.

Ispitivanje je provedeno u javnoj ljekarni u Hlebinama. Kriteriji za uključivanje su starost ispitanika između 18 i 65 godina, terapija varfarinom uz uzimanje barem još jednog lijeka i suglasnost pacijenta da nam ustupi svoje osobne podatke i medicinsku dokumentaciju za potrebe praćenja njegove terapije. Dio potrebnih podataka je nadopunjen kod njihovih izabраниh obiteljskih liječnika.

Nakon sakupljanja podataka napravljena je analiza potencijalnih interakcija pomoću softverskog programa Lexi-Comp®Online i korištenjem statističkog paketa za društvene znanosti Statistical Package for Social Sciences verzija 19.0.

U ispitivanje su uključena 54 pacijenta prosječne starosti 54.4 godine, od toga 36 muškaraca. Najčešća indikacija za primjenu varfarina je fibrilacija atrijska, zabilježena kod 16 pacijenata. Prosječan broj korištenih lijekova po pacijentu, ne uključujući varfarin je 5.3. Najčešće korišteni lijekovi uz varfarin su bisoprolol, ramipril, atorvastatin, metildigoksin, diazepam i furosemid.

Pobrojano je 67 različitih potencijalno klinički značajnih interakcija, 39 stupnja C i 28 stupnja D kliničke značajnosti. Interakcija stupnja značajnosti X nije zabilježena. Kod 37 pacijenata (68.5%) utvrđena je barem jedna potencijalna interakcija stupnja kliničke značajnosti C ili D s varfarinom. Najčešće propisivani lijekovi s potencijalnom interakcijom stupnja C kliničke značajnosti s varfarinom su: simvastatin, ranitidin, fluvoksamin i fiksna kombinacija tramadola i paracetamola; dok su stupnja D: amiodaron, metilfenobarbiton, tiamazol i ketoprofen.

Tek 18 pacijenata je u cijelom periodu ispitivanja imalo vrijednost INR-a unutar terapijskog raspona od 2 do 3.

Kod 24 pacijenta bila je zabilježena promjena u kroničnoj terapiji. Uvedeno je ili ukinuto 36 različitih lijekova, 9 stupnja C i 9 stupnja D kliničke značajnosti potencijalne interakcije s varfarinom. 10 pacijenata je nakon promjene u kroničnoj terapiji imalo promjenu vrijednosti INR-a.

Dobiveni rezultati ukazuju na visoku pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova s varfarinom u pacijenata mlađih od 65 godina. Utjecaj interakcija lijekova je značajan čimbenik kvalitete i učinkovitosti terapije.

SUMMARY

Warfarin is the most commonly used oral anticoagulant. Therapeutic effect of warfarin is measured by determining the value of INR (International Normalized Ratio), which is achieved by individual dosing and therapeutic value of INR is in the range 2 to 3. Warfarin has a narrow therapeutic width, so besides the drug dose to therapeutic response influence: patient genotype, age, gender, body weight, liver function, adherence and parallel use of other drugs, which can have potential clinical significant interactions with warfarin. The number of drugs that interact with warfarin is large and concomitant use can decrease or increase his therapeutic effect. According to the degree of clinical significance, potential interactions can be divided in categories C, D and X.

The aim of the research is to monitor the incidence of potential clinical significant drug interactions in patients on anticoagulant therapy under 65 years in ambulatory settings in Croatia, in period of 6 months, to determine which group of drugs are most often prescribed with warfarin, which is the degree of their interaction and if the introduction of new therapy has influence on the value of INR.

The study was conducted in community pharmacy in Hlebine. Inclusion criteria were age of the patients between 18 and 65 years, warfarin therapy by taking at least one other drug and patient compliance to give us his personal data and medical documentation for monitoring its therapy. Part of the required data is completed at their elected family doctors.

After collecting data, we analyzed potential interactions using software program Lexi-Comp®Online and statistical package for social sciences Statistical Package for the Social Sciences version 19.0.

The study included 54 patients with an average age 54.4 years, of which 36 men. The most common indication for use of warfarin is atrial fibrillation recorded in 16 patients. The average number of drugs used per patients, not including warfarin is 5.3. The most commonly used medications with warfarin are: bisoprolol, ramipril, atorvastatin, methyldigoxin, diazepam and furosemide.

We counted 67 different potential clinical significant interactions, 39 degree C and 28 D degree of clinical significance. Interaction degree of significance X is not recorded. At 37 patients (68,5%) we identified at least one potential interaction of significance degree C or D with warfarin. The most frequently prescribed medications C degree of clinical significance with warfarin are: simvastatin, ranitidine, fluvoxamine and fixed combination of tramadol and paracetamol; while the degree D: amiodarone, methylphenobarbitone, thiamazole and ketoprofen.

Only 18 patients in the whole period of study had values of INR within the therapeutic range from 2 to 3.

At 24 patients we identified changes in chronic therapy. It was introduced or stoped 36 different medicines, 9 degree C and 9 degree D clinical significance of potential interaction with warfarin. 10 patients after change in chronic therapy had change in the value of INR.

The results indicate a high incidence of potential clinical significant drug interactions with warfarin in patients under 65 years. The impact of drug interactions is an important factor of quality and efficiency of therapy.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
POVIJESNI PREGLED RAZVOJA VARFARINA KAO LIJEKA	1
PRIMJENA VARFARINA U VETERINARSKOJ MEDICINI.....	2
PRIMJENA VARFARINA U HUMANOJ MEDICINI	3
FARMAKOLOGIJA VARFARINA	5
MEHANIZAM DJELOVANJA	5
FARMAKOKINETIKA VARFARINA	6
FARMAKODINAMIKA VARFARINA	7
ANTIKOAGULANTNI UČINAK VARFARINA.....	8
ANTITROMBOCITNI UČINAK VARFARINA	8
TERAPIJSKE INDIKACIJE ZA PRIMJENU VARFARINA.....	9
PRAĆENJE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE	12
KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU VARFARINA.....	14
ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA U TRUDNOĆI	14
NUSPOJAVE PRIMJENE VARFARINA	15
FARMAKOGENOMIKA VARFARINA	17
POLIMORFIZAM GENA ZA CYP2C9	17
POLIMORFIZAM GENA ZA VKORC1	18
MJESTO VARFARINA U ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI DANAS.....	20
INTERAKCIJE LIJEKOVA	23
FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE	25
APSORPCIJA	25
DISTRIBUCIJA	25
METABOLIZAM	26
ELIMINACIJA	27
FARMAKODINAMIČKE INTERAKCIJE	28
SOFTWARENSKI PROGRAMI ZA INTERAKCIJE LIJEKOVA	29
LEXI-INTERACT	30
INTERAKCIJE VARFARINA.....	32
FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE S VARFARINOM	34
FARMAKODINAMIČKE INTERAKCIJE S VARFARINOM	35
MJEŠOVITI TIP INTERAKCIJA S VARFARINOM.....	36

INTERAKCIJE VARFARINA S HRANOM, BILJNIM LIJEKOVIMA I DODACIMA PREHRANI	37
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	40
3. ISPITANICI I METODE	41
4. REZULTATI.....	42
5. RASPRAVA.....	59
6. ZAKLJUČAK.....	68
7. LITERATURA.....	69
8. ŽIVOTOPIS.....	74

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

POVIJESNI PREGLED RAZVOJA VARFARINA KAO LIJEKA

Varfarin je danas najčešće korišteni oralni antikoagulans na svijetu (1). Otkriće i razvoj oralnih antikoagulansa jedno je od najinteresantnijih u povijesti farmakologije.

Povijest oralnih antikoagulansa i varfarina kao najistaknutijeg predstavnika ima svoje korijene u veterinarskoj medicini. Profesor Harry Steenback sa Sveučilišta u Wisconsinu koje je osnovano 1848. godine ustanovio je fondaciju pod imenom Wisconsin Alumni Research (WARF). Namjena fondacije osnovane 1925. godine bilo je upravljanje patentima koji su otkriveni na Sveučilištu, čime je omogućeno financiranje daljnjih istraživanja.

Među prvim patentima fondacije bio je onaj za farmaceutsku proizvodnju vitamina D i UV zračenje mlijeka da se poveća njegova koncentracija u mlijeku. Želeći poboljšati kvalitetu mlijeka uvedene su i promjene u prehrani goveda. Stočari su počeli goveda hraniti sijenom obogaćenim novom biljnom vrstom, žutim kokotcem iz roda *Melilotus*. Novi način prehrane u dvadesetim godinama prošlog stoljeća uzrokovao je pojavu hemoragijske bolesti u goveda, povećala se učestalost fatalnih krvarenja i broj pobačaja.

Godine 1921. veterinarski patolog iz Kanade Frank Schofield je utvrdio da su goveda oboljela nakon prehrane nedovoljno osušenim i dulje skladištenim sijenom obogaćenim žutim kokotcem. Pokusom na zečevima dokazao je da žuti kokotac djeluje kao jaki antikoagulans. Jednu skupinu zečeva je hranio sijenom koje nije sadržavalo žuti kokotac, a drugu skupinu je hranio sijenom obogaćenim žutim kokotcem. Zečevi koji su jeli sijeno obogaćeno žutim kokotcem umrli su zbog krvarenja (1, 2).

Godine 1941. Karl Paul Link sa Sveučilišta u Wisconsinu izolirao je i pročistio tvar odgovornu za antikoagulantni učinak žutog kokotca. Žuti kokotac sadrži glikozid melilotozid koji se u procesu sušenja biljke, ako su prisutne plijesni roda *Penicillium* ili *Aspergillus* enzimatski pretvara u farmakološki aktivan dikumarol. Dikumarol ometa normalno zgrušavanje krvi inhibirajući sintezu o vitaminu K ovisnih faktora zgrušavanja krvi. Patentiran je kao antikoagulans 1941. godine.

Karl Paul Link se i dalje bavio kumarinima želeći polusintetski dobiti derivat kumarina s boljim farmakološkim svojstvima od dikumarola. Dikumarol se nikada nije intenzivno koristio, jer je njegovo djelovanje teško kontrolirati zbog širokog terapijskog raspona od 25-200 mg na dan. Fondacija WARF je financirala daljnja istraživanja koja su rezultirala sintezom spoja s povoljnim farmakološkim svojstvima dodijelivši mu ime warfarin od akronima WARF i nastavka –arin koji označava tvar antikoagulantnih svojstava.

Varfarin je patentiran kao antikoagulans 1948. godine (3).

PRIMJENA VARFARINA U VETERINARSKOJ MEDICINI

Kroz prošla stoljeća glodavci su uzrokovali mnoge bolesti, bili njihovi prenosioci, te su uništavali ljudske živote i imovinu. U nastojanju za pronalaskom idealnog otrova za glodavce znanstvenici su naveli potrebne karakteristike potencijalnog otrova:

1. mora biti siguran i učinkovit u malim dozama tako da njegova prisutnost ostane neotkrivena od strane glodavca
2. ne smije uzrokovati promjene u ponašanju glodavca
3. način smrti mora biti takav da preživjeli glodavci ne postanu sumnjičavi prema mamcu, odnosno otrovanoj hrani
4. otrov mora biti specifičan za vrstu kojoj je namijenjen ili njegova upotreba mora biti sigurna za čovjeka i domaće životinje zbog doze koja je toksična za glodavce, a nije za ljude i domaće životinje.

Prvotno dikumarol, a kasnije i njegov derivat varfarin patentirani su kao rodenticidi, odnosno otrovi za glodavce, a tek kasnije se koriste u humanoj medicini kao lijekovi koji sprječavaju zgrušavanje krvi. Dikumarol je kao rodenticid bio previše slab i nepouzdan, pa ga je iz uporabe istisnuo 1948. godine varfarin. Varfarin se više od 60 godina koristi kao rodenticid i još uvijek je najkorišteniji otrov za štakore i miševe.

Za vrijeme veterinarske primjene varfarina, jedan je događaj usmjerio njegovo korištenje prema humanoj medicini. Američki vojnik je godine 1951. pokušao samoubojstvo

višestrukim dozama varfarina, no uspješno se oporavio terapijom vitamina K koji je njegov specifični protuotrov. Uzeo je otrov za štakore i ukupnu dozu varfarina od 500 mg što je stotinu puta više od uobičajene terapijske doze koja se danas koristi u ljudi. Potpuni oporavak vojnika bio je poticaj za daljnja istraživanja na kumarinskim spojevima.

1954. godine otrov za glodavce, varfarin, registriran je kao humani lijek, oralni antikoagulans (4).

PRIMJENA VARFARINA U HUMANOJ MEDICINI

Primjena varfarina kao humanog lijeka počela je u Sjedinjenim Američkim Državama 1954. godine, a već sljedeće godine objavljena je prva klinička studija o varfarinu (2).

Američki predsjednik Dwight Eisenhower je bio liječen varfarinom od 1955. godine, koji je uz druge medicinske intervencije, zaslužan što mu je spašen život nakon srčanog udara. Bio je predsjednik u oba mandata do siječnja 1961. godine, i umro je 1969. u 80. godini. Karl Paul Link, znanstvenik zaslužan za otkriće varfarina i pismeno je obaviješten od američke vojske da njegov lijek dobiva tadašnji predsjednik Eisenhower (3).

Varfarin je trenutno najpropisivaniji antikoagulantni lijek i među najčešće propisivanim lijekovima uopće. Prvo se propisivao pod zaštićenim imenom Coumadin proizvođača Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, no danas ima mnogo zaštićenih imena.

O učestalosti propisivanja varfarina govore i sljedeći podaci:

1. 2004. godine u SAD-u propisano je više od 30 milijuna recepata za varfarin (5)
2. 2 milijuna Amerikanaca godišnje počinje varfarinsku terapiju i među 20 je najpropisivanijih lijekova u SAD-u (6)
3. 2004. godine zabilježeno je gotovo 31 milijun propisanih recepata za varfarin i uvršten je među 20 najpropisivanijih lijekova u SAD-u (7)
4. broj propisanih recepata za varfarin je porastao 45%, od 21 milijun 1998. godine do 31 milijun 2004. godine (8)

5. procjena je da 470 tisuća pacijenata uzima oralne antikoagulanse u Ujedinjenom Kraljevstvu 2001. godine (9)
6. procjena je da 1% cjelokupne populacije i 8% starijih od 80 godina u Ujedinjenom Kraljevstvu uzima varfarin (10).

Kliničari smatraju da terapijski potencijal varfarina još uvijek nije dovoljno iskorišten.

FARMAKOLOGIJA VARFARINA

MEHANIZAM DJELOVANJA

Kumarinski spojevi i varfarin kao njihov najznačajniji predstavnik antikoagulantni učinak ostvaruju blokirajući ciklus vitamina K u kojem sudjeluju vitamin K kao reducens i vitamin K 2,3 epoksid kao oksidans. Vitamin K je kofaktor posttranslacijske karboksilacije glutamatnih skupina u γ karboksi glutamatne skupine na amino kraju proteinskog lanca o vitaminu K ovisnih faktora zgrušavanja krvi.

Vitamin K ovisni faktori zgrušavanja krvi su faktori II, VII, IX i X i potrebna im je γ karboksilacija uz kofaktor vitamin K za biološku aktivnost. Varfarin inhibira ciklus vitamina K i tako potiče sintezu u jetri djelomično dekarboksiliranih proteina faktora zgrušavanja krvi s reduciranom koagulantnom aktivnošću. Uz prisutnost iona kalcija, karboksilacija potiče vezanje o vitaminu K ovisnih faktora zgrušavanja krvi za fosfolipide koji ubrzavaju koagulaciju krvi (11).

γ karboksilacija amino krajeva proteina vezana je uz oksidaciju vitamina K. Nakon te reakcije, vitamin K mora se reducirati kako bi se reaktivirao. Kumarinski spojevi sprječavaju redukciju inaktivnog vitamin K epoksida natrag u aktivni hidrokinonski oblik inhibicijom enzima vitamin K epoksid reduktaze. Antagonisti vitamina K inhibiraju karboksilaciju i endogenih antikoagulantnih proteina C i S.

Antikoagulantni učinak kumarinskih spojeva može se poništiti niskim dozama vitamina K1, fitomenadiona. Pacijenti koji unose visoke doze vitamina K1, veće od 5 mg dnevno mogu postati rezistentni na varfarin kroz nekoliko tjedana, jer akumulirani vitamin K1 može zaobići enzimatsku pregradnju vitamin K epoksid reduktazom.

Vitamin K1 unesen hranom u organizam reducira se u aktivnu hidrokinonsku formu varfarin rezistentnom vitamin K reduktazom. Hidrokinonski oblik vitamina K1 oksidira se u vitamin K epoksid u reakciji povezanoj s karboksilacijom glutamata na amino kraju proteina faktora zgrušavanja krvi. Karboksilacija faktora II, VII, IX i X i antikoagulantnih faktora C i S omogućuje im biološku aktivnost. Vitamin K epoksid mora se tada reducirati, odnosno vratiti

u aktivni oblik reakcijom kataliziranom vitaminom K reduktazom. Varfarin inhibira enzim vitamin K epoksid reduktazu osjetljivu na varfarin i sprječava pregradnju epoksida vitamina K u reducirani oblik. Vitamin K1 uzet hranom ili primjenjen parenteralno može nadjačati inhibirajući učinak varfarina na vitamin K ovisnu reduktazu osjetljivu na varfarin i reducirati se varfarin rezistentnom vitamin K reduktazom (12).

FARMAKOKINETIKA VARFARINA

Varfarin je racemična smjesa dva optički aktivna izomera varfarina R(+) i S(-) u jednakim omjerima koji se mogu promatrati odvojeno kao dva različita lijeka.

Vrlo je lako topiv u vodi, brzo se i u potpunosti apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i ima visoku bioraspoloživost nakon oralne primjene. Vrijeme poluživota varfarina iznosi 36-42 sata, krvlju cirkulira vezan za albumine u visokom postotku, 97-99%, metabolizira se u jetri.

Izomeri R varfarin i S varfarin metaboliziraju se različitim enzimskim putevima. S varfarin je 5 puta potentniji od R izomera kao antagonist vitamina K (12). R varfarin metaboliziraju CYP1A1, CYP1A2 i CYP3A4, dok S varfarin metabolizira CYP2C9 (13,14).

Na klirens varfarina velikog utjecaja ima i spol. Ženski spol puno sporije eliminira S varfarin od muškog, pa žene zahtijevaju niže doze varfarina od muškaraca za jednak antikoagulantni učinak (15). S varfarin ima 3 do 4 puta jači antikoagulantni učinak od R varfarina i može mu se pripisati 60-70% od ukupnog antikoagulantnog učinka racemičnog varfarina (13). Vrijeme poluživota S varfarina je kraće i s većim afinitetom se veže za proteine plazme, pa postiže niže koncentracije slobodnog lijeka u plazmi od R varfarina (16).

Volumen distribucije iznosi 0,14 L/kg. Brzina eliminacije varfarina iz organizma nije ovisna o primjenjenoj dozi (17).

Osim doze, na farmakološki učinak utječu genski i okolišni čimbenici poput mutacija gena za enzime citokroma P450 odgovornih za metabolizam varfarina, uzimanje drugih lijekova, načina prehrane te ostalih pridruženih bolesti.

Antikoagulantni učinak varfarina pod utjecajem je farmakokinetičkih faktora, interakcija lijekova s varfarinom koji mijenjaju njegovu apsorpciju, distribuciju, metabolizam,

farmakodinamičkih faktora te suradljivosti pacijenta. Lijekovi mogu mijenjati farmakokinetiku varfarina reducirajući apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta ili ometanjem oksidativnog metabolizma u jetri. Inhibicija metabolizma S varfarina je klinički važnija, jer je S izomer pet puta potentniji od R izomera (11,12).

Najčešće se koristi u obliku soli kao varfarin natrij (18).

FARMAKODINAMIKA VARFARINA

Antikoagulantni učinak varfarina mjerljiv je 8-12 sati nakon prve primjene lijeka. Rezultat je ravnotežnog odnosa između djelomično inhibirane sinteze i neizmjenjene razgradnje faktora koagulacije krvi ovisnih o vitaminu K. Inhibicija koagulacije ovisi o vremenima polueliminacije tih faktora iz cirkulacije, a ona iznose 6, 24, 40 i 60 sati za faktore VII, IX, X i II (19).

Na farmakodinamiku varfarina utječu genski i okolišni faktori. Zabilježena je rezistencija na varfarin kod štakora i ljudi. Pacijentima s genskom rezistencijom na varfarin su potrebne i do 20 puta veće doze da se postigne antikoagulantni učinak. Na staničnoj razini ova rezistencija je objašnjena smanjenim afinitetom jetrenih receptora za varfarin (12).

Pacijenti na dugotrajnoj terapiji varfarinom osjetljivi su na promjene količine vitamina K unesene hranom, kojim obiluje zeleno lisnato povrće. Filokinoni, prekursori vitamina K smanjuju antikoagulantni učinak, jer potiču redukciju vitamina K u hidrokinonski oblik enzimskim putem neosjetljivim na varfarin. Prehrana sa smanjenim unosom vitamina K pojačava antikoagulantni učinak varfarina, jednako kao i terapija antibioticima u stanjima infekcije, totalna parenteralna prehrana bez vitamina K i stanja malapsorpcije masti. Smanjen rad jetre pojačava antikoagulantni učinak varfarina jer je usporena i smanjena sinteza proteina faktora zgrušavanja krvi. Stanja pojačane metaboličke aktivnosti poput povišene tjelesne temperature ili hipertireoze pojačavaju antikoagulantni učinak varfarina zbog pojačavanja katabolizma o vitaminu K ovisnih faktora zgrušavanja krvi (11).

ANTIKOAGULANTNI UČINAK VARFARINA

Varfarin inhibira vitamin K epoksid reduktazu i interferira s vitamin K ovisnom karboksilacijom faktora zgrušavanja krvi II, VII, IX i X (13).

ANTITROMBOCITNI UČINAK VARFARINA

Antitrombocitni učinak varfarina dugo je bio pripisan njegovom antikoagulantnom učinku. Rezultati nedavnih istraživanja su pokazali da je potrebno razdvojiti i razlikovati antikoagulantni i antitrombocitni učinak varfarina.

Smanjenje aktivnosti faktora koagulacije II i X je mnogo važnije za antitrombocitni učinak od smanjenja aktivnosti faktora VII i IX. Do ovog saznanja došlo se indirektno istraživanjima koja su se provodila zadnjih 50 godina. Istraživanje provedeno na zečevima je pokazalo da je za antitrombocitni učinak varfarina nakon prve primjene potrebno 6 dana, a za antikoagulantni učinak 2 dana.

Antitrombocitni učinak varfarina podrazumijeva smanjenje aktivnosti faktora II koagulacije krvi, odnosno inhibira se njegova aktivacija prijelazom protrombina u trombin. Protrombin ima dugo vrijeme poluživota u plazmi, 60-72 sata, dok ostali faktori koagulacije ovisni o vitaminu K imaju $t_{1/2}$ od 6 do 24 sata i smanjenje njihove aktivnosti pripisujemo antikoagulantnom učinku varfarina (11,12).

TERAPIJSKE INDIKACIJE ZA PRIMJENU VARFARINA

Terapijska učinkovitost oralnih antikoagulansa klinički je potvrđena dobro dizajniranim kliničkim studijama na mnogobrojnim pacijentima s različitim bolesnim stanjima.

Varfarin se koristi za primarnu i sekundarnu prevenciju venske tromboembolije, prevenciju sustavne embolije u pacijenata s prostetičkim srčanim zaliscima ili fibrilacijom atrijske, za prevenciju akutnog infarkta miokarda u pacijenata s perifernom arterijskom bolešću, za prevenciju moždanog udara, ponovnog infarkta ili iznenadne smrti u pacijenata s akutnim infarktom miokarda.

Terapijska učinkovitost još nije potvrđena randomiziranim studijama, ali se varfarin ipak koristi za prevenciju sustavne embolije u visokorizičnih pacijenata s mitralnom stenozom i u pacijenata s već preboljelom sustavnom embolijom.

Za prevenciju venske tromboembolije varfarin se daje nakon velikih ginekoloških operativnih zahvata, ortopedskih operacija, kod pacijenata s uznapredovalim rakom pluća koji primaju kemoterapiju. Oralna antikoagulantna terapija varfarinom indicirana je u pacijenata s dubokom venskom trombozom kroz najmanje 3 mjeseca, a u pacijenata s plućnom embolijom kroz barem 6 mjeseci. Rezultati studija provedenih na pacijentima s visokim rizikom akutne ishemijske bolesti, pokazali su da primjena varfarina u primarnoj prevenciji smanjuje ukupan broj akutnih ishemijskih bolesti srca i broj smrtnih ishoda povezanih s njima. Unatoč pozitivnim rezultatima studija s varfarinom, u ovoj indikaciji se češće koristi acetilsalicilna kiselina, zbog manje potrebe za nadzorom terapije.

Prvi dokazi koji su potvrdili kliničku učinkovitost primjene varfarina u pacijenata s akutnim infarktom miokarda, pojavili su se šezdesetih godina 20. stoljeća. Njegova primjena je nakon akutnog infarkta miokarda smanjila broj komplikacija poput moždanog udara ili plućne embolije. Meta analiza koja je obradila 7 studija provedenih u razdoblju od 1964. do 1980. pokazala je da u pacijenata nakon akutnog infarkta miokarda terapija varfarinom smanjuje ukupnu smrtnost i broj ponovnih srčanih infarktova u razdoblju promatranja od jedne do šest godina.

Jaki dokazi za kliničku učinkovitost varfarina postoje kod primjene u pacijenata s prostetičkim srčanim zaliscima. Njegova primjena u situaciji prisutnosti stranog tijela u srčanom krvožilnom sustavu značajno smanjuje broj tromboembolijskih komplikacija (11,12).

Fibrilacija atriya je najčešća aritmija srca s učestalošću 1% u općoj populaciji. Prevalencija raste s godinama, pa u populaciji osoba starijih od 80 godina, 1 od njih 10 ima fibrilaciju atriya. Najvažnija komplikacija fibrilacije atriya je moždani udar. Njena prisutnost označava i do 5 puta veći rizik za moždani udar, odgovorna je za svaki četvrti moždani udar koji je povezan s višim mortalitetom, dužim bolničkim liječenjem i većom invalidnosti, a istodobno je značajni čimbenik rizika za ponovni moždani udar (20).

Rizik moždanog udara u pacijenata s fibrilacijom atriya ovisi o mnogobrojnim čimbenicima rizika i svi pacijenti nisu odmah kandidati za varfarinsku terapiju, već mogu biti bez terapije, dobivati acetilsalicilnu kiselinu ili varfarin. Sustav bodovanja prema CHADS₂ ljestvici jedan je od modela za određivanje terapije kod fibrilacije atriya. Svakom pojedinom pacijentu dodijeljuju se bodovi za pridružene čimbenike rizika:

1. C „cardiac failure“ zatajivanje srca – 1 bod
2. H „hypertension“ povišeni krvni tlak – 1 bod
3. A „age > 75“ starost iznad 75 godina – 1 bod
4. D „diabetes mellitus“ šećerna bolest – 1 bod
5. 2S „stroke“ moždani udar ili ishemijski srčani infarkt u anamnezi – 2 boda.

Pacijentima s dva boda i više preporučena je varfarinska terapija ako za nju nema kontraindikacija, s jednim bodom preporuča se varfarin ili acetilsalicilna kiselina ovisno o omjeru rizika i koristi (21).

Pet studija, vrlo sličnog dizajna, ispitalo je učinkovitost terapije varfarinom u primarnoj prevenciji ishemijskog udara u pacijenata s atrijskom fibrilacijom srca. Studije primarne prevencije akronima SPAF, BAATAF i SPINAF su provedene u Sjedinjenim Američkim Državama, AFASAK u Danskoj i CAFA u Kanadi. Zadnja studija, rađena u

Kanadi, prekinuta je prije završetka jer su prije navedene studije bile završene i imale uvjerljive rezultate u korist varfarinske terapije kod fibrilacije atrijske.

Studija sekundarne prevencije akronima EAFT provedena u Europi uspoređivala je terapiju varfarinom, acetilsalicilnom kiselinom i placebom u pacijenata s fibrilacijom atrijske koji su unazad 3 mjeseca imali moždani udar ili ishemijski infarkt srca. U usporedbi s placebom, terapija varfarinom je povezana sa 68% redukcije učestalosti moždanog udara, a terapija acetilsalicilnom kiselinom sa 16%. Nitko od ispitanika na antikoagulantnoj terapiji nije pretrpio intrakranijalnu hemoragiju (11,12).

Tablica 1. Indikacije za terapiju varfarinom

Terapijska indikacija	Ciljna vrijednost INR-a	Stupanj preporuke
Plućna embolija	2,5	A
Duboka venska tromboza	2,5	A
Nereumatska fibrilacija atrijske	2,5	A
Reumatska bolest srca sa fibrilacijom atrijske	2,5	C
Kardiomiopatija	2,5	C
Mehanički prostetički srčani zalisci	2,5-3,5	B

Klinički odobrene indikacije za primjenu varfarina su: profilaksa i liječenje venske tromboze i plućne embolije, fibrilacija atrijske, zamjena srčanih zalistaka i stanje nakon infarkta miokarda (tablica 1.).

Koristi se i u stanjima za koja nema odobrenu indikaciju (*off label*), primjerice kod reumatske bolesti valvula, kardioembolijskog udara, tranzitorne ishemijske atake, sistoličke disfunkcije lijevog ventrikla i sindroma antifosfolipidnih protutijela (22).

Varfarin je najpropisivaniji antikoagulans za prevenciju zgrušavanja krvi kod pacijenata s rizikom za moždani udar ili vensku tromboemboliju.

Ima jasno definirano mjesto u terapiji i koristi se kao zlatni standard za prevenciju moždanog udara kod fibrilacije atrijske (23).

PRAĆENJE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE

Određivanje protrombinskog vremena je najčešće korišteni test za praćenje oralne antikoagulantne terapije. Protrombinsko vrijeme mjeri vrijeme koje je potrebno da plazma stvori ugrušak nakon dodavanja tkivnog faktora i fosfolipida. Na protrombinsko vrijeme utječu promjene u aktivnosti faktora I, II, V, VII i X. Svi navedeni faktori sintetiziraju se u jetri, a tri faktora II, VII i X aktiviraju se enzimom ovisnim o vitaminu K, pa uzimanje varfarina smanjuje njihovu aktivnost i produžuje protrombinsko vrijeme. Pacijenti na terapiji varfarinom sintetiziraju normalne količine faktora zgrušavanja, ali u neaktivnom obliku. Prvih nekoliko dana od početka terapije varfarinom na produženje protrombinskog vremena utječe smanjena aktivacija faktora VII zgrušavanja krvi čije je vrijeme poluživota najkraće, približno 6 sati. Kasnije, uzimanje varfarinske terapije djeluje na produljenje protrombinskog vremena zbog inhibicije faktora X i II, odnosno njihove aktivacije.

Laboratorijski test određivanja protrombinskog vremena izvodi se dodavanjem kalcija i tromboplastina citratnoj plazmi. Tromboplastin čine fosfolipidni proteini ekstrahirani iz tkiva pluća, mozga ili placente koji sadrže tkivni faktor i fosfolipide potrebne za aktivaciju faktora X uz aktivirani faktor VII. Tromboplastin, kao biološki reagens, ne sadrži uvijek istu količinu tkivnog faktora, koja ovisi o izvoru i načinu ekstrakcije.

Protrombinsko vrijeme se najčešće izražava u sekundama i uspoređuje s referentnim vrijednostima. Vrijeme koje je potrebno da se u uzorku stvori ugrušak obrnuto je razmjerno s količinom tkivnog faktora prisutnog u reagensu. Da bi se minimalizirale varijacije u protrombinskom vremenu između reagensa s različitim količinama tkivnog faktora, svakom je dodijeljen internacionalni indeks osjetljivosti, International Sensitivity Index, ISI. Što je manja količina tkivnog faktora, manja je vrijednost ISI i dulje je protrombinsko vrijeme.

Za usklađivanje razlike ISI među reagensima koristi se internacionalni normalizirani omjer, International Normalized Ratio, INR.

Vrijednost INR-a izračunava se kao:
$$\text{INR} = \frac{\text{PV pacijenta}^{\text{ISI}}}{\text{PV kontrole}^{\text{ISI}}}$$

Uzimanje varfarinske terapije možemo podijeliti u dvije faze. Prva faza je uvođenje varfarina u terapiju kada se počinje nižim dozama varfarina (11,12).

Najčešća početna doza iznosi 5 mg dnevno, a vrijednost INR-a se kontrolira svakih nekoliko dana (18). Prvo određivanje vrijednosti INR-a je unutar 2 do 7 dana od početka terapije. Vrijednost INR-a iznad 2, koja je ciljna postiže se u većine pacijenata nakon 4 do 5 dana od početka terapije. Do postizanja ciljne vrijednosti, INR se kontrolira češće, a doza varfarina se modificira ovisno o laboratorijskom nalazu (24). Tjedna doza smije se korigirati najviše za 5-20% (25).

Nakon postizanja ciljne vrijednosti INR-a slijedi druga faza varfarinske terapije kojoj je cilj održavati INR u ciljnom terapijskom rasponu. Određivanje vrijednosti INR-a provodi se tada tjedno te ako je vrijednost INR-a stabilna, razmak između dva određivanja može iznositi 4 do 6 tjedana.

Danas je vrijednost INR-a standard za praćenje oralne antikoagulantne terapije. Efikasnost i sigurnost varfarinske terapije ovisi o vrijednosti INR-a. Ako je ona unutar ciljnog raspona pacijent ima efikasnu prevenciju tromboembolijskih događaja uz minimalni rizik od razvoja najopasnije nuspojave krvarenja. Vrijednost INR-a ispod terapijskog raspona označava smanjenu efikasnost antikoagulantne terapije i zahtjeva postupno povišenje doze varfarina (24).

Vrijednost INR-a iznad terapijskog raspona nas upozorava na povećani rizik od krvarenja i zahtjeva smanjenje doze varfarina, prekid primjene varfarina, oralnu ili parenteralnu primjenu vitamina K, antagonista varfarina ili davanje svježe smrznute plazme (19).

Za većinu indikacija ciljni raspon INR-a iznosi između 2 i 3. Osim doze varfarina na vrijednost INR-a utječu promjene u prehrani, uzimanje drugih lijekova, konzumiranje alkohola, komorbiditeti i suradljivost pacijenata (11,12).

KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU VARFARINA

Kontraindikacije za primjenu varfarina možemo podijeliti u dvije skupine, apsolutne i relativne. Za svakog pacijenta potrebno je napraviti individualnu analizu rizika i koristiti varfarinske terapije.

Apsolutne kontraindikacije su krvarenje, trudnoća te pojačana sklonost krvarenju zbog kongenitalnih ili stečenih bolesti sustava zgrušavanja krvi.

Relativne kontraindikacije su bolesti jetre koje mogu raznim mehanizmima pojačati sklonost krvarenju, nemogućnost jetre sintetizirati faktore zgrušavanja krvi, smanjen klirens varfarina, prisutna trombocitopenija zbog portalne hipertenzije, prisutnost ezofagealnog ulkusa (21), očekivano kratko trajanje života, gastrointestinalno krvarenje i krvarenje u središnjem živčanom sustavu u anamnezi (26), hipertenzija s dijastoličkim tlakom većim od 105 mmHg, veliki rizik od pada kod starijih osoba, nemogućnost laboratorijske kontrole vrijednosti INR-a, nekontrolirano stanje pacijenta povezano s visokim rizikom nesuradljivosti poput alkoholizma, demencije, psorijaze, nesuradljivost pacijenta, ženski spol i reproduktivna dob. Pod kontraindikacijama se još navode: nedavna ili planirana operacija na središnjem živčanom sustavu, oku, cerebralna aneurizma, disekcija aorte, perikarditis (24).

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA U TRUDNOĆI

Varfarin kao najčešće korišteni oralni antikoagulans, je lijek male molekularne mase, $M_r=308,3279$ (27), pa lako prelazi placentalnu barijeru. Uziman u prvom tromjesečju trudnoće može uzrokovati velike prirodene malformacije poput varfarinske embriopatije i anomalije središnjeg živčanog sustava, a kasnije povećava rizik od fatalnog fetalnog krvarenja, anomalija oka, povećava rizik spontanog pobačaja i stopu fetalnog mortaliteta. Iz tih razloga potrebno je izbjegavati terapiju varfarinom u trudnoći, a osobito u prvom tromjesečju.

Pacijentice za vrijeme trudnoće ne prekidaju antikoagulantnu terapiju, već umjesto varfarina dobivaju parenteralnu terapiju heparinom. Heparin je lijek veće molekularne mase od varfarina, ne prelazi placentalnu barijeru i siguran je za primjenu u trudnoći.

Jedna je indikacija kad se varfarin smije koristiti u drugom i trećem tromjesečju trudnoće, jer heparin nije dovoljno učinkovit. Kod trudnica s mehaničkim prostetičkim srčanim zaliscima korist primjene varfarina nadmašuje rizik. Stoga varfarin za primjenu u trudnoći spada u kategoriju X, a samo za žene s mehaničkim srčanim zaliscima koje su u visokom riziku od tromboembolije ima kategoriju D .

Varfarin se ne izlučuje u majčinom mlijeku i u dojene djece ne uzrokuje antikoagulantni učinak (12).

Žene reproduktivne dobi koje uzimaju varfarin moraju biti upoznate s teratogenim svojstvima varfarina u slučaju trudnoće (24).

NUSPOJAVE PRIMJENE VARFARINA

Općenita učestalost nuspojava varfarinske terapije se kreće od 1 do 10%. Najčešća i najznačajnija nuspojava je povećana sklonost krvarenju s učestalošću 5 do 11%. Rizik od krvarenja jedan je od najčešćih razloga nekorištenja varfarina, pogotovo kod starijih osoba, premda postoje indikacije za njegovo korištenje (28).

Američka agencija za hranu i lijekove, American Food and Drug Administration, FDA, je od proizvođača originatora varfarina farmaceutske tvrtke Bristol-Myers-Squibb i proizvođača generičara 2006. godine zatražila posebno isticanje upozorenja o rizicima i komplikacijama od krvarenja koja se mogu javiti u tijeku terapije. Povod tom zahtjevu je sve veći broj pacijenata koji uzimaju varfarin i veliki broj prijavljenih slučajeva ozbiljnog krvarenja. Upozorenje se na pakiranju lijeka nalazi u obliku „black box warning“. Odnosi se na propisivače i pacijente koji su upozoreni da varfarin može uzrokovati velika i fatalna krvarenja.

Najveći rizik od krvarenja je na početku primjene varfarina ,te ako se uzimaju visoke doze što rezultira višim vrijednostima INR-a. Rizični faktori za krvarenje su: visoke ciljne vrijednosti INR-a ($INR > 4$), starost iznad 65 godina, velike oscilacije u vrijednostima INR-a, gastrointestinalno krvarenje u anamnezi, hipertenzija, cerebrovaskularne bolesti, teža srčana oboljenja, anemija, maligna oboljenja, insuficijencija bubrega, dugo trajanje varfarinske

terapije, primjena drugih lijekova. Svim pacijentima na varfarinu mora se redovito određivati vrijednost INR-a. Pacijentima s visokim rizikom od krvarenja potrebno je češće određivati vrijednost INR-a, pažljivo korigirati dozu prema ciljnom rasponu INR-a te nastojati što kraće vrijeme koristiti varfarin. Pacijenti moraju biti upoznati s nuspojavama koje nosi terapija, treba ih se poučiti koji su simptomi pojave bilo kojeg oblika krvarenja te da ih moraju odmah prijaviti svome liječniku i kako izbjegavati čimbenike rizika za pojavu nuspojava (8).

Ostale nuspojave varfarinske terapije su: abdominalna bol, nadutost, alopecija, osip, svrbež, poremećaj okusa, glavobolja, letargija, vrtoglavica, hematurija, anemija, hepatitis, reakcije preosjetljivosti, krvarenja u respiratornom sustavu, vrućica, „purple toe“ sindrom, povećan rizik prijeloma kod dugog korištenja.

Kumarinima inducirana nekroza kože i potkožnog tkiva je rijetka, ali ozbiljna nuspojava varfarinske terapije i ne smije se zamijeniti s hemoragijom. Lezije na koži se pojavljuju 3 do 10 dana nakon početka primjene varfarina na nižim dijelovima tijela. Žene su sklonije razvoju ove nuspojave, a zahvaćeni dijelovi tijela su većinom mjesta s više potkožnog masnog tkiva, poput trbuha i bedra. Počinje kao eritematozna lezija, no u hemoragijsku nekrozu može se razviti unutar 24 sata. Pojava navedene nuspojave zahtjeva prekid varfarinske terapije, a kao antikoagulantna terapija uvodi se heparin (24).

FARMAKOGENOMIKA VARFARINA

Velike interindividualne razlike u potrebnim dozama varfarina za postizanje jednakog antikoagulantnog učinka među pojedincima posljedica su genskih i okolišnih čimbenika. Geni za dva bitna enzima odgovorna za mehanizam djelovanja varfarina vitamin K ovisna epoksid reduktaza i metabolizam CYP2C9 pokazuju jednonukleotidni polimorfizam (29).

POLIMORFIZAM GENA ZA CYP2C9

Enzim CYP2C9 sintetizira se većinom u jetri i odgovoran je za metabolizam mnogobrojnih endogenih spojeva i gotovo 20% lijekova. Klinički važni lijekovi supstrati enzima CYP2C9 su antagonisti angiotenzinskih receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, oralni antidijabetici, antiepileptici, antimikrobni lijekovi, oralni antikoagulansi.

Opisan je genetski polimorfizam gena za CYP2C9 i pronađeno više od 34 različita alela. Alele CYP2C9*2 (Cys 144/Ile 359) i CYP2C9*3 (Arg 144/Leu 359) u odnosu na alel CYP2C9*1 (divlji tip) karakterizira smanjena enzimatska aktivnost, pa je usporen metabolizam lijekova koji su njihovi supstrati i posljedično pojačano njihovo djelovanje. Kod pacijenata koji uzimaju varfarin, a nositelji su polimorfizma gena za CYP2C9 i imaju alele CYP2C9*2 i CYP2C9*3 postoji povećan rizik od krvarenja i zahtjevaju niže doze varfarina.

Osim genetskih polimorfizama, i okolišni čimbenici uzrokuju interindividualne razlike u aktivnosti enzima CYP2C9. Razni lijekovi, poput fenitoina, rifampicina mogu izazvati povećanu transkripciju gena za CYP2C9 u hepatocitima i posljedično ubrzati metabolizam supstrata CYP2C9 enzima među kojima su i lijekovi. Krajnji rezultat je interakcija lijekova i smanjena terapijska učinkovitost. Opisana je i obrnuta situacija, inhibicija transkripcije gena za CYP2C9 mnogim lijekovima poput amiodarona, flukonazola, fenilbutazona, oralnih kontraceptiva, pa je smanjen metabolizam lijekova supstrata CYP2C9 enzima (29).

POLIMORFIZAM GENA ZA VKORC1

Enzim vitamin K ovisna epoksid reduktaza je ciljno mjesto djelovanja varfarina kojeg kodira gen VKORC1. Za gen VKORC1 opisan je jednonukleotidni polimorfizam. Na poziciji 1639 može se nalaziti nukleotid adenin ili gvanin i na poziciji 1173 može se nalaziti citozin ili timin koji kodiraju za dvije različite aminokiseline. Prisutnost nukleotida gvanina kodira za protein povećane osjetljivosti na varfarin, pa pojedinci nositelji tog polimorfizma zahtijevaju niže doze varfarina.

Nositelji alela koji kodiraju smanjenu enzimsku aktivnost CYP2C9 i VKORC1 trebaju niže doze varfarina i kod njih je teže titrirati lijek do stabilne doze održavanja, nego kod onih koji trebaju veće doze. Takvi pojedinci nose veći rizik od krvarenja zbog često prekomjerne antikoagulacije.

Kod uvođenja varfarina u terapiju, na dozu uvođenja i kasnije dozu održavanja utječu dob, spol i površina tijela pacijenta, drugi istodobno primjenjeni lijekovi, komorbiditeti i kliničke indikacije. Navedeni čimbenici su u malom broju pacijenata ispravno odredili dozu varfarina (29).

Varfarin je lijek s malom terapijskom širinom, a za ciljni terapijski učinak, vrijednost INR-a od 2 do 3, koristi se širok raspon doza od 0.5 do 20 mg na dan (10,13).

Najnovija saznanja o polimorfizmu gena za enzime CYP2C9 i VKORC1 zahtijevaju algoritme zasnovane na farmakogenetičkim podacima za individualno doziranje varfarina. Parametri za farmakogenetički izračun doze su: polimorfizam VKORC1, tjelesna površina, polimorfizam CYP2C9, dob, ciljna vrijednost INR-a, uzimanje amiodarona, pušenje, rasa, postojeća tromboza. Novi izračun bolje procjenjuje dozu uvođenja i dozu održavanja od kliničkog modela (29).

Najviše koristi od farmakogenetičkog modela izračuna doze varfarina imaju pacijenti koji trebaju krajnje granične doze manje od 21 mg tjedno ili više od 49 mg tjedno varfarina. Takvi pacijenti su najčešće nositelji nekog polimorfizma gena za enzime CYP2C9 ili VKORC1 i farmakogenetički model objašnjava uzrok izrazito malih ili velikih doza varfarina potrebnih za ciljnu antikoagulantni učinak (5,29).

Premda polimorfizam gena za enzime CYP2C9 i VKORC1 utječe na doziranje varfarina, ne može objasniti sve interindividualne razlike u osjetljivosti pojedinca na varfarin. To nas upućuje i na druge čimbenike koji utječu na doziranje, bilo genski ili okolišni, a još su nam nepoznati (30,31).

Godine 2007. Američka agencija za hranu i lijekove, FDA, objavila je kako će upute za varfarin sadržavati nove podatke o ulozi genetike u doziranju lijeka. Ovo je prva preporuka Američke agencije za hranu i lijekove koja spominje genetičko ispitivanje kod započinjanja terapije nekim lijekom i mogla bi potaknuti primjenu genskih tehnologija u kliničkoj praksi u budućnosti (29).

Pretpostavka za korištenje farmakogenetičkog modela je genetičko ispitivanje pacijenta prije početka terapije. Ispitivanje polimorfizma gena za enzime CYP2C9 i VKORC1, važne za terapiju varfarinom, potrebno je provesti samo jednom u životu i trenutno ima cijenu od 400 dolara u Sjedinjenim Američkim Državama po pacijentu. Pretpostavka je da će cijena testiranja pasti, a ispitivanje postati rutinska laboratorijska analiza.

Početak 2010. godine Američka agencija za hranu i lijekove je objavila algoritme za doziranje varfarina na osnovi poznavanja genotipa pacijenta (32).

Kliničku i financijsku korist od antikoagulantnog liječenja prilagođenog genotipu tek treba utvrditi u budućim kliničkim studijama (29).

MJESTO VARFARINA U ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI DANAS

Više od pola stoljeća varfarin je bio jedina medikamentna terapija za profilaksu moždanog udara kod pacijenata s fibrilacijom atrijske, te za liječenje i prevenciju venske tromboze i plućne embolije. Danas ima dobro definirano mjesto u farmakoterapiji i koristi se kao zlatni standard kod fibrilacije atrijske. Mnoge randomizirane kliničke studije već trideset godina dokazuju njegovu kliničku učinkovitost u prevenciji moždanog udara kod fibrilacije atrijske. U usporedbi s placebom, terapija varfarinom smanjuje rizik od moždanog udara za 68% pokazala je jedna studija iz 1994. godine. Kliničku učinkovitost varfarin je dokazao i u usporedbi s acetilsalicilnom kiselinom u meta analizi iz 2002. godine.

Varfarin kao lijek ima i mnogo nedostataka koji ograničavaju njegovu primjenu, pa kliničari smatraju da se ne koristi dovoljno često. Zbog straha od nuspojava propisivači i pacijenti se ne odlučuju uvijek kad bi to trebali za varfarinsku terapiju. Nepovoljne karakteristike varfarina su:

1. uzak terapijski raspon
2. dugo vrijeme polueliminacije
3. spor početak djelovanja kod započinjanja terapije i dugo vrijeme djelovanja nakon prestanka terapije
4. potreba za stalnim nadzorom terapije laboratorijskim određivanjem vrijednosti INR-a
5. interakcije s lijekovima, dodacima prehrani, hranom, alkoholom
6. polimorfizam gena za enzime uključene u mehanizam djelovanja i metabolizam
7. nepredvidljiva farmakodinamika i farmakokinetika koja uzrokuje velike razlike među terapijskim dozama.

Navedeni nedostaci varfarina su poticaj za istraživanje i pronalazak novih antikoagulanasa s boljim farmakodinamičkim i farmakokinetičkim profilom. Karakteristike koje bi idealni antikoagulanasi trebali imati su:

1. klinička učinkovitost barem jednaka kao kod varfarina
2. predvidljiv terapijski odgovor
3. širok terapijski raspon

4. male razlike u dozama potrebnim za postizanje jednakog terapijskog odgovora
5. fiksno oralno doziranje
6. niski potencijal interakcija s lijekovima, dodacima prehrani i hranom
7. bez potrebe stalnog nadzora terapije
8. brz početak djelovanja, ali i brz prekid djelovanja
9. niska sklonost razvoja nuspojava.

Iz popisa traženih karakteristika može se zaključiti da su pozitivne karakteristike varfarina njegova terapijska učinkovitost i takva ili još bolja efikasnost se zahtjeva od novih antikoagulansa. Druga pozitivna karakteristika varfarina je postojanje antidota, vitamina K1. Najveći nedostatak varfarina je povećan rizik od krvarenja zbog kojeg liječnici ne propisuju uvijek kad bi trebali varfarin, nego neki drugi lijek poput acetilsalicilne kiseline ili klopidogrela, koji ne nose toliki rizik nuspojava, ali imaju i manju terapijsku učinkovitost. Strah od krvarenja i potreba za stalnim nadzorom terapije odvraćaju pacijente od varfarinske terapije, a pogotovo starije životne dobi.

Istraživanje novih oralnih antikoagulansa donijelo je do sada dva nova lijeka, dabigatran eteksilat i rivaroksaban. Dabigatran eteksilat je prolijek koji se uzima oralno, metabolizmom u jetri se pretvara u terapijski aktivni dabigatran. Kompetitivni je i reverzibilni direktni inhibitor trombina, te se uzima dva puta dnevno. Rivaroksaban je reverzibilni direktni inhibitor faktora Xa s doziranjem jednom dnevno.

Potrebno je provesti kliničke studije usporedbe učinkovitosti i sigurnosti novih antikoagulansa i varfarina. Rezultati i vrijeme će pokazati da li će varfarin unatoč svojim nedostacima ostati prvi lijek izbora i zlatni standard u antikoagulantnoj terapiji, ili će novi oralni antikoagulansi, dabigatran i rivaroksaban pokazati veću učinkovitost (20).

Dok je varfarin zlatni standard u antikoagulantnom liječenju, u povećanju sigurnosti njegove terapije svoj doprinos mogu dati farmaceuti. Nadzor nad varfarinskom terapijom je potreban zbog stalnog određivanja vrijednosti INR-a, potrebe modifikacije doze ovisno o vrijednosti INR-a, edukacije pacijenta o nuspojavama lijeka i načinima smanjenja rizika njihovog javljanja te savjetovanja o prehrani. Studija provedena devedesetih godina 20.

stoljeća je pokazala da uključivanje farmaceuta u nadzor antikoagulantne terapije rezultira smanjenjem duljine hospitalizacije u usporedbi s nadzorom samo liječnika. Među pacijentima koji počinju terapiju varfarinom prvi put, svakodnevno savjetovanje od strane farmaceuta značajno smanjuje dužinu boravka u bolnici te broj pacijenata s previsokom dozom varfarina i vrijednosti INR-a. Broj bolesnika s istodobno propisanim lijekovima poznatim po klinički značajnoj interakciji s varfarinom bio je značajno niži u skupini pod nadzorom farmaceuta u odnosu na skupinu pod nadzorom samo liječnika. Ovi rezultati posljedica su poboljšane kvalitete zdravstvene skrbi za koju je zaslužan farmaceutski tim, a istovremeno ta skrb smanjuje financijske troškove u zdravstvu (33).

INTERAKCIJE LIJEKOVA

Istodobna primjena barem dva različita lijeka može promijeniti djelovanje jednog ili oba lijeka u organizmu, ali i obratno, promijenjen može biti odgovor organizma na lijek. Navedenim promjenama uzrok je interakcija lijekova.

Interakcija lijekova se definira kao utjecaj jednog lijeka na drugi međusobno si mijenjajući učinkovitost i/ili toksičnost. Može se definirati i kao promjena učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka.

Interakcija lijekova se pojavljuje kada farmakološki učinak dvaju ili više istodobno primjenjenih lijekova nije izravna funkcija njihovih pojedinačnih učinaka. Djelovanje lijeka, osim drugim lijekom, može biti promijenjeno hranom, dodacima prehrani, pušenjem, alkoholom, bolestima (34).

Različiti su mehanizmi interakcija lijekova, no većinom ih grupiramo u tri kategorije: farmakokinetске, farmakodinamske i mješovite. U farmakokinetским interakcijama jedan lijek istodobno uzet s drugim mijenja mu apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili eliminaciju. Farmakodinamske interakcije podrazumijevaju međusobni agonistički ili antagonistički učinak na mehanizam djelovanja dva različita istodobno primjenjena lijeka. Interakcije farmakodinamskog tipa mogu se predvidjeti. Mješovite interakcije uključuju karakteristike farmakokinetских i farmakodinamskih interakcija.

Poznavanje mehanizama interakcija lijekova klinički je korisno jer omogućuje da se potencijalna interakcija izbjegne ili barem ublaži. Mnoge klinički važne interakcije temelje se na dva ili više mehanizama (19).

Literaturni podaci govore da pojavnost interakcija lijekova varira u širokom rasponu od 2.2 do 70.3%. Analizom 19 studija došlo se do navedenih brojeva, a jedan od razloga velikog raspona su razlike u metodologiji i definiciji studija, razlike u starosti ispitanika i broju lijekova koje koriste. Postotak pacijenata koji klinički osjeti interakciju iznosi i preko 11%.

Interakcije lijekova danas su veliki klinički problem i jako je bitno razviti svijest o važnosti tog problema za pacijenta, propisivača i cijeli zdravstveni sustav (35).

Interakcije lijekova češće su u pacijenata starije životne dobi zbog promjena u fiziološkim funkcijama, većem broju propisanih lijekova i pridruženih bolesti. Vjerojatnost nastanka interakcija lijekova raste s brojem lijekova koje bolesnik uzima te je dokazan eksponencijalni porast incidencije interakcija lijekova prema broju uzimanih lijekova. Interakcije lijekova češće su kod posebnih skupina bolesnika, uključujući starije, teško bolesne i one koji se podvrgavaju kompliciranim kirurškim zahvatima. Navedeni bolesnici često imaju oštećene funkcije organa važne za eliminaciju i metabolizam uzetih lijekova, pa se povećavaju izgledi za nastanak interakcija. Bolesnici s kroničnim bolestima, kao što su dijabetes, astma ili epilepsija mogu imati egzacerbaciju kliničkih simptoma svoje bolesti kao štetnu posljedicu interakcija lijekova koje se u bolesnika bez takvih bolesti ne bi javile. Studije su pokazale da su stariji bolesnici populacija s najvećim rizikom od nastanka interakcija lijekova.

U interakcije lijekova najčešće stupaju lijekovi visoke potentnosti s uskim terapijskim indeksom i opsežnim metabolizmom u jetri. Najpoznatiji lijekovi su teofilin, litij, digoksin, karbamazepin, ciklosporin, oralni kontraceptivi te varfarin (34).

FARMAKOKINETIJSKE INTERAKCIJE

Farmakokinetijske interakcije mogu se pojaviti putem brojnih mehanizama kojima jedan lijek mijenja apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili eliminaciju drugog. Zbog postojanja interindividualnih razlika u navedenim procesima, farmakokinetijske interakcije se mogu očekivati, ali se njihov intenzitet ne može lako predvidjeti (34).

APSORPCIJA

Oralno primjenjeni lijekovi apsorbiraju se iz gastrointestinalnog trakta različitom brzinom na različitim mjestima bez ili uz pomoć različitih nosača, pasivnim ili aktivnim transportom. Većina interakcija na razini apsorpcije rezultat je promjene brzine, a u određenoj mjeri i opsega apsorpcije. Brzina apsorpcije nije važna ako se bitno ne mijenja ukupna količina apsorbiranog lijeka. Odgađanje apsorpcije može biti klinički važno kod primjene lijeka s kratkim vremenom polueliminacije i kad je potrebno brzo postizanje maksimalne koncentracije lijeka u plazmi. Interakcije na razini apsorpcije lijeka češće su rezultat smanjenja, a ne povećanja apsorpcije, a mogu se izbjeći ako se primjena dvaju lijekova razdvoji dva do tri sata.

Najznačajniji mehanizmi interakcija lijekova na razini apsorpcije su: međusobno vezanje dvaju lijekova u komplekse koji se ne apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta, promjena pH vrijednosti gastrointestinalnog trakta koja uzrokuje stvaranje netopljivog oblika lijeka koji se ne može apsorbirati u krv, promjena crijevne mikroflore koja modificira apsorpciju i reapsorpciju lijekova smanjujući ili povećavajući količinu lijeka prilagođenog apsorpciji, promjena motiliteta gastrointestinalnog trakta farmakološkim učinkom lijeka koji uzrokuje interakciju (34).

DISTRIBUCIJA

Nakon apsorpcije, lijek se krvlju distribuira do mjesta djelovanja i tijekom tog procesa može stupati u interakcije s drugim lijekovima. Najčešće je interakcija lijekova u fazi distribucije uzrokovana istiskivanjem i zamjenom lijekova s veznih mjesta na proteinima

plazme. Interakcija istiskivanja definira se kao smanjenje opsega vezanja jednog lijeka za proteine plazme zbog prisutnosti drugog lijeka. Rezultat je povećanje slobodne ili nevezane frakcije potisnutog lijeka. Farmakološki aktivne su samo molekule nevezanog lijeka i zbog toga su takve interakcije klinički važne kod lijekova koji se u visokom postotku vežu za proteine plazme. Relativno malo smanjenje njihove vezane frakcije rezultira velikim povećanjem slobodne frakcije.

Kiseli lijekovi se većinom vežu za glavni protein plazme albumin, a bazični lijekovi za α 1- kiseli glikoprotein. Nakon povećanja slobodne frakcije lijeka, povećava se metabolizam i izlučivanje lijeka, pa je to kompenzacijski mehanizam za uspostavu ponovnog ravnotežnog dinamičkog stanja. Opisano je mnogo interakcija ovog tipa, ali je upitna njihova klinička važnost. Malo je primjera klinički značajnih interakcija koje su izravna posljedica istiskivanja s veznih mjesta na proteinima plazme, zbog kompenzacijskog mehanizma eliminacije (34).

METABOLIZAM

Klinički najvažnije interakcije uključuju djelovanje jednog lijeka na metabolizam drugog lijeka. Metabolizam je proces biokemijske modifikacije lijekova za olakšano izlučivanje iz organizma. Najvažniji organ zadužen za metabolizam lijekova je jetra, no on se odvija i u bubrezima, plućima, crijevima, koži te placenti.

Metabolizam lijekova dijelimo u dvije faze. Reakcije prve faze su oksidacija, hidroliza i redukcija, a druge faze su reakcije konjugacije s glukuronskom i sulfatnom kiselinom.

Reakcije prve faze odvijaju se u jetri enzimskim sustavom citokroma P450. Enzimi CYP P450 su najvažniji enzimi za metaboliziranje lijekova. Za svaki pojedini enzim citokroma P450 kodira pojedini gen kojeg karakterizira polimorfizam. Značenje ovih enzima za interakcije lijekova je zbog mogućnosti da induktori ili inhibitori enzima utječu različitim intenzitetom na pojedine izoenzime citokroma P450 i ovisno o tome mijenjaju metabolizam određenog lijeka. Terapijske posljedice indukcije ili inhibicije enzima ovise i o farmakološkim karakteristikama lijeka i njegovih metabolita. Većinom su metaboliti manje aktivni, pa je učinak lijekova pojačan nakon inhibicije njihova metabolizma, a smanjen nakon indukcije.

Enzimaska indukcija primarno utječe na reakcije prve faze metabolizma. Lijekovi koji su najjači induktori enzima su: rifampicin, barbiturati, fenitoin i karbamazepin. Proces indukcije enzima zahtjeva sintezu proteina, pa je maksimalan učinak indukcije vidljiv dva do tri tjedna nakon uvođenja induktora u terapiju. Nakon prestanka primjene induktora potrebno je nekoliko tjedana da se povuku učinci induktora. Lijekovi induktori enzima s kratkim vremenom polueliminacije brži su induktori od lijekova induktora s dužim vremenom polueliminacije, pa i učinak indukcije brže završava prestankom primjene. Indukcija enzima obično rezultira smanjenim farmakološkim učinkom lijeka, osim u slučaju lijekova čiji su metaboliti farmakološki aktivni. Proces indukcije enzima ovisan je o primjenjenoj dozi lijeka induktora.

Inhibicija enzima jedan je od najčešćih mehanizama interakcije dvaju lijekova. Rezultat takve interakcije je pojačan i produljen terapijski odgovor koji posljedično povećava rizik od toksičnosti. Lijekovi inhibitori enzima imaju svojstvo kompetitivno se vezati za citokrom P450 stvarajući stabilan kompleks koji onemogućava vezanje drugih lijekova za citokrom. Lijekovi, poznati inhibitori enzima su: amiodaron, alopurinol, ciprofloksacin, diltiazem, izoniazid, itrakonazol, metronidazol, omeprazol, oralni kontraceptivi, sulfonamidi, valproati te verapamil. Inhibicija enzima CYP P450 ovisi o primjenjenoj dozi lijeka inhibitora. Inhibicija metabolizma lijeka započinje kad se postignu minimalne inhibitorne koncentracije lijeka inhibitora u jetri. Povećanje farmakološkog učinka drugog lijeka može se pojaviti vrlo brzo kod primjene lijeka inhibitora s kratkim vremenom polueliminacije. Za isti učinak treba više vremena kod primjene lijeka inhibitora s dugim vremenom polueliminacije. Interakcije mehanizmom inhibicije enzima imaju veliki učinak kod primjene lijekova s malom terapijskom širinom (34).

ELIMINACIJA

Većina interakcija koje uključuju eliminaciju događaju se u bubrezima. Promjena brzine glomerularne filtracije, tubularne sekrecije i pH urina mijenja eliminaciju određenih lijekova (34).

FARMAKODINAMSKE INTERAKCIJE

Kod farmakodinamskih interakcija učinak jednog lijeka promijenjen je zbog prisutnosti drugog lijeka na mjestu njegova djelovanja. Interakcija može biti posljedica izravnog učinka lijeka na receptoru, ali je češće kombinacija međudjelovanja na receptoru i interferencije biokemijskih i fizioloških mehanizama. Interakcije farmakodinamskog tipa klasificiraju se na interakcije posredovane lijekovima antagonistima za određeni receptor ili lijekovima agonistima, pa učinak zajedno primjenjenih lijekova kao rezultat interakcije može biti smanjen ili pojačan. U farmakodinamski tip interakcija svrstavamo i interakcije uzrokovane promjenama u transportnom mehanizmu lijeka, interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektrolita i indirektno farmakodinamske interakcije (34).

SOFTWARERSKI PROGRAMI ZA INTERAKCIJE LIJEKOVA

Interakcije lijekova klinički su značajni problem. Teško je propisivačima lijekova i ljekarnicima upamtiti sve potencijalno klinički značajne interakcije. Bitno je poznavati rizične lijekove za stupanje u interakcije, lijekove za koje je karakteristično da uzrokuju interakcije, mehanizme nastanka interakcija, te skupine pacijenata kod kojih je rizik interakcija najveći. Kao pomoć da se izbjegnu ili barem smanje štetni učinci interakcija lijekova mogu poslužiti softverski programi. Danas ih je nekoliko, a među značajnijima su: ePocrates Rx, Tarascon Pharmacopoeia Deluxe, the mobile PDR, Mobile Micromedex, Lexi-Interact, iFacts, the Medical Letter's Handbook of Adverse Drug Interactions, Mosby's Drug Consult Software i Clinical Pharmacology on Hand.

Osnovne karakteristike koje se traže od softverskih programa su: osjetljivost, specifičnost, pozitivna prognozirajuća vrijednost i negativna prognozirajuća vrijednost.

Osjetljivost se definira kao sposobnost programa da ispravno prepozna par lijekova čija je interakcija klinički značajna.

Specifičnost se definira kao sposobnost programa da ne prepozna par lijekova kao par koji stupa u interakcije, ako njihova interakcija nije klinički značajna.

Pozitivna prognozirajuća vrijednost je vjerojatnost da je interakcija lijekova koju je prepoznao softverski program definirana kao klinički značajna interakcija lijekova.

Negativna prognozirajuća vrijednost je vjerojatnost da softverski program ne prepozna interakciju između dva lijeka i da ona nema oznaku klinički značajne interakcije.

Studija koja je uspoređivala navedene softverske programe u ocjenjivanje je uključila sljedeće karakteristike programa: osjetljivost, specifičnost, pozitivnu prognozirajuću vrijednost, negativnu prognozirajuću vrijednost, količinu i kvalitetu podataka u svakoj monografiji interakcije lijeka te jednostavnost za korištenje. Podaci koji bi trebali biti zastupljeni u svakoj monografiji interakcije lijeka su: stupanj kliničke značajnosti, pojavnost, mehanizam interakcije, stupanj dokumentiranosti, postupanje s pacijentom, rasprava o interakciji, lijekovi uključeni u interakciju i literatuta.

U studiji su najbolje ocijenjeni softverski programi iFacts i Lexi-Interact. Za zdravstvene radnike softverski programi s interakcijama lijekova mogu biti jedino pomoć, nikako osnovna i jedina informacija o interakcijama lijekova. Programi imaju dosta nedostataka, a glavni je nemogućnost individualizacije, jer interakcija između dva lijeka ne ovisi samo o ta dva lijeka, već i o stanju pacijenta koji će ih uzimati i okolišnim faktorima.

Potrebno je ulagati u razvoj novih i kvalitetnijih softverskih programa da bi zdravstveni radnici mogli pacijentima dati sigurnu i učinkovitu terapiju (36).

LEXI-INTERACT

Lexi-Interact je kompletan program za pretraživanje i analizu interakcija između lijekova, hrane i alkohola. Pod lijekovima se podrazumijevaju lijekovi koji se izdaju na liječnički recept, lijekovi u bezreceptnom statusu, biljni lijekovi, dodaci prehrani, vitamini i minerali.

Analizom unesenih podataka o lijekovima mogu se predvidjeti moguće interakcije. Svaka od mogućih interakcija označena je stupnjem kliničke značajnosti. Stupnjevi kliničke značajnosti se označavaju velikim slovima abecede A, B, C, D i X (tablica 2.). Rastući niz slova odgovara rastu kliničke značajnosti odnosno težini interakcije. Tako A označava klinički najmanje značajnu interakciju, a X klinički vrlo značajnu interakciju.

Svaka monografija osim stupnja kliničke značajnosti sadrži i odlomke: pojavnost, postupanje s bolesnikom, popis djelatnih tvari koje stupaju u interakcije, rasprava temeljena na dostupnoj literaturi, reference, dodatne napomene. Dodatne napomene predstavljaju različite čimbenike koji mogu utjecati na pojavljivanje ili ozbiljnost interakcija. Ovi čimbenici mogu uključivati varijable specifične za pojedinog pacijenta, primjerice disfunkcija nekog organa (jetra, bubrezi), pušenje, genotip ili fenotip. Dodatni čimbenici mogu se odnositi i na posebne farmaceutske oblike primjene i poseban režim doziranja. Prisutnost jednog ili više čimbenika može rezultirati povišenim rizikom ili ozbiljnosti interakcije, ili upravo suprotno, poništiti interakciju. Naglašavanje ovih informacija na početku monografije omogućava kliničaru da temeljitije procijeni značajnost interakcija za takvog pacijenta.

Monografije s A i B stupnjem kliničke značajnosti uglavnom su znanstvenog sadržaja, ne kliničkog. Monografije sa stupnjem kliničke značajnosti C, D i X uvijek zahtijevaju posebnu pažnju propisivača lijeka i ljekarnika (37).

Tablica 2. Kategorizacija interakcija lijekova pomoću programa Lexi-Comp®Online

Stupanj kliničke značajnosti	Postupanje	Obrazloženje
A	Interakcija nije poznata.	Podaci ne pokazuju niti farmakodinamičku niti farmakokinetičku interakciju između odabranih lijekova.
B	Nije potrebna intervencija pri liječenju.	Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju. Ima malo ili uopće nema dokaza o postojanju klinički značajne interakcije kao posljedice njihove istovremene primjene.
C	Potrebno je pratiti bolesnika tijekom liječenja.	Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju, korist istovremene primjene ovih lijekova najčešće je veća od rizika. Bolesnika je potrebno pratiti kako bi se na vrijeme uočili mogući negativni učinci. Prilagodba doze jednog ili oba lijeka može biti potrebna kod manjeg broja bolesnika
D	Moguće potrebna prilagodba terapije.	Podaci pokazuju da dva lijeka mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Kod svakog bolesnika potrebno je procijeniti da li je korist istovremene primjene veća od rizika. Potrebno je provesti određene postupke kako bi se procijenila korist i minimalizirala toksičnost koja nastaje kao rezultat istovremene primjene ovih lijekova. Spomenuti postupci uključuju pažljivo praćenje bolesnika, prilagodbu doze, odabir alternativnih lijekova.
X	Izbjegavati kombinaciju.	Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik povezan s istovremenom primjenom ovih lijekova u većini slučajeva je veći od koristi. Kombinacija ovih lijekova se uglavnom smatra kontraindicirana.

INTERAKCIJE VARFARINA

U ljekarničkom radu za kvalitetnu ljekarničku skrb potrebno je poznavati interakcije lijekova, prepoznavati ih i ispravno savjetovati pacijenta kod izdavanja takve mu terapije. Interakcije lijekova prepoznate su kao važan uzrok nuspojava, hospitalizacija i smrti pacijenata (38).

Studija provedena u Hrvatskoj u razdoblju od 2005. do 2008. godine analizirala je sve prijavljene nuspojave na lijekove prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Ukupno je bilo prijavljeno 1209 nuspojava na lijekove, a 468 ih je bilo povezano s potencijalnom interakcijom dva različita lijeka. Za 94 prijavljena slučaja utvrđeno je da se radilo o klinički značajnoj interakciji lijekova. Najčešći uzrok interakcijama su bili lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, antitrombotici, antikoagulansi i nesteroidni protuupalni lijekovi. Lijekovi s najviše prijavljenih interakcija su ciklosporin (n=15), varfarin (n=9), fluvastatin (n=8), paroksetin (n=8) i risperidon (n=7). 10.9% prijavljenih interakcija svojim negativnim učinkom je utjecalo na krv i hemostazu krvi, a u 9 od ukupno 17 slučajeva kao lijek bio je uključen varfarin (39).

Studija provedena u Norveškoj analizirala je podatke dobivene sustavom za spontano prikupljanje informacija o lijekovima, interakcijama i nuspojavama. Od 1261 prijavljenog slučaja, njih 546 bilo je povezano s lijekom varfarinom. U više od polovice slučajeva koristile su se kombinacije lijekova s potencijalno klinički značajnim interakcijama, a uzrok interakcijama bilo je najčešće uključivanje antibiotika, nesteroidnih protuupalnih lijekova i heparina određenoj standardnoj terapiji. Interakcije farmakodinamskog tipa su bile manje zastupljene od farmakokinetičkih interakcija.

Analiza slučajeva je pokazala da istodobna primjena antitrombotične ili antikoagulantne terapije s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, lijekovima koji selektivno inhibiraju ponovnu pohranu serotonina ili antibioticima povećava rizik od krvarenja. Više od 80% pacijenata na antikoagulantnoj terapiji uzima drugi lijek s potencijalno klinički značajnom interakcijom. Lijekovi koji su istovremenom primjenom s varfarinom uzrokovali krvarenje su heparin, acetilsalicilna kiselina, fibrinolitici, antibiotici, alopurinol i paracetamol (40).

Studija provedena 1999. godine u Švedskoj analizirala je sve propisane liječničke recepte. 13.6% preskripcija uključivalo je potencijalno klinički značajne interakcije. Kod stupnja D kliničke značajnosti većinom je bila uključena kombinacija varfarina i nesteroidnih protuupalnih lijekova (41).

Analizom 5 milijuna preskripcija u Francuskoj, u ambulantnoj zdravstvenoj zaštiti, ukupno 2% uključenih pacijenata bilo je izloženo apsolutno ili relativno kontraindiciranoj kombinaciji lijekova. U Norveškoj 18% smrtnih slučajeva u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti je povezano s interakcijama lijekova (42).

Studija provedena u Danskoj je utvrdila da prevalencija potencijalno klinički značajnih interakcija raste sa starošću pacijenta, pa tako u skupini od 20 do 39 godina starosti iznosi 3%, od 40 do 59 godina starosti iznosi 11%, od 60 do 79 godina 25%, a u starosnoj skupini iznad 80 godina 36%. Lijekovi koji su najčešće uzrokovali interakcije su varfarin u 13% slučajeva, fenpropion u 10%, acetilsalicilna kiselina u 16%, dok su ostali lijekovi bili zastupljeni u manje od 1% slučajeva. Istraživanje je pokazalo da jedna trećina danske populacije uzima dva ili više lijekova, a 15% pacijenata ima kombinacije lijekova s potencijalno klinički značajnim interakcijama.

Mnoštvo je studija potvrdilo utjecaj interakcija lijekova na terapijski učinak primjenjenih lijekova. Identificirano je preko dvije tisuće različitih interakcija lijekova (43).

Varfarin potencijalno može interferirati s velikim brojem lijekova. Opisane su interakcije s preko 250 različitih molekula.

Zbog svojih farmakoloških karakteristika, indikacija, dobi pacijenta, duljini trajanja terapije i konkomitantne terapije varfarin je lijek često uključen u interakcije lijekova. Najviše se pažnje posvećuje kardiovaskularnim i antilipemičnim lijekovima koji se i najčešće propisuju zajedno s varfarinom.

Interakcije s varfarinom mogu biti farmakodinamskog, farmakokinetičkog ili mješovitog tipa (21).

FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE S VARFARINOM

Interakcija varfarina u fazi apsorpcije može biti rezultat promijenjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta. Lijekovi koji ubrzavaju peristaltiku i skraćuju zadržavanje hrane i drugih lijekova u želucu i tankom crijevu poput metoklopramida smanjuju ukupnu količinu apsorbiranog varfarina. Adsorbensi poput medicinskog ugljena, zatim lijekovi poput kolestiramina mogu na sebe vezati molekule varfarina i smanjiti mu bioraspoloživost. Lijekovi koji usporavaju motilitet gastrointestinalnog trakta povećavaju ukupnu količinu apsorbiranih tvari iz crijeva, pa se tako i varfarin apsorbira u većem opsegu ako se primijeni istovremeno s primjerice loperamidom, peroralnim opioidnim analgeticima, tricikličkim antidepressivima, antihistaminicima, antikolinergicima (34).

Nakon apsorpcije, varfarin se u visokom postotku veže za proteine plazme. Takav vezani oblik lijeka distribuira se do mjesta djelovanja, predstavlja depo lijeka u organizmu i nije farmakološki aktivan. Nevezani, manji postotak lijeka je raspoloživ za farmakološki učinak. Interakcija na ovom nivou je ponajprije rezultat istiskivanja varfarina s veznih mjesta na albuminima, ako je istovremeno primjenjen s lijekom koji pokazuje veći afinitet za albumine. Lijekovi takvih karakteristika su nesteroidni protuupalni lijekovi, oralni antidijabetici derivati sulfonilureje, fenofibrat (28,44).

Varfarin je racemična smjesa S i R enantiomera. S varfarin ima jači farmakološki učinak i metabolizira se opsežno u jetri u inaktivne metabolite enzimom CYP2C9. R varfarin se metabolizira enzimima CYP1A2 i CYP3A4. Lijekovi poznati induktori ili inhibitori CYP enzima mogu mijenjati vrijeme polueliminacije varfarina i jačinu antikoagulantnog učinka (29).

Induktori CYP2C9 enzima poput barbiturata, karbamazepina, rifampicina smanjuju antikoagulantni učinak indukcijom metabolizma S varfarina (45).

Inhibitori CYP2C9 enzima: fluoksetin, fluvoksamin, amiodaron, flukonazol, fluvastatin, izoniazid, lovastatin, fenilbutazon, sertralin, leflunomid, losartan, omeprazol, sulfametoksazol trimetoprim, fenofibrat povećavaju antikoagulantni učinak varfarina inhibicijom njegovog metabolizma i produljenjem vremena polueliminacije (6, 46).

Na metabolizam R varfarina utječu induktori i inhibitori CYP1A2 i CYP3A4 enzima, ali imaju manji utjecaj na ukupni antikoagulantni učinak varfarina. Kinolonski antibiotici inhibiraju CYP1A2, a makrolidni antibiotici CYP3A4, pa se njihovim uključivanjem u terapiju povećava antikoagulantni učinak varfarina zbog inhibicije njegovog metabolizma. Lijekovi koji su po kemijskoj strukturi azoli: metronidazol, flukonazol, sulfametoksazol, mikonazol, vorikonazol isto imaju inhibirajući učinak na enzime CYP1A2 i CYP3A4.

Oralni antidijabetici, derivati sulfonilureje u interakciji s varfarinom pojačavaju mu antikoagulantni učinak. Osim što istiskuju varfarin s veznih mjesta na proteinima plazme, metaboliziraju se istim enzimskim putem u jetri enzimom CYP2C9. Zbog zasićenosti CYP2C9 enzima istovremenim prisustvom dva različita supstrata, derivata sulfonilureje i varfarina, produljuje se vrijeme polueliminacije oba lijeka, pa je pojačan i hipoglikemijski i antikoagulantni učinak (46).

FARMAKODINAMSKE INTERAKCIJE S VARFARINOM

Po mehanizmu djelovanja varfarin je antagonist vitamina K, pa svako povećanje razine vitamina K u organizmu antagonizira antikoagulantni učinak varfarina i obratno. Smanjena razina vitamina K ima za posljedicu jači antikoagulantni učinak.

Bakterije crijevne mikroflore sintetiziraju vitamin K, pa njihovo uništavanje peroralnom terapijom antibioticima širokog spektra koji se slabo apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta reducira endogenu sintezu vitamina K. Antibiotici osim utjecajem na metabolizam varfarina, mogu smanjiti količinu endogeno sintetiziranog vitamina K te farmakodinamičkim putem pojačati antikoagulantni učinak varfarina (28, 47). Obratno, pojačan unos vitamina K ili korištenje probiotika povećava razinu vitamina K u organizmu i smanjuje antikoagulantni učinak varfarina (34).

Klinička ispitivanja koja su promatrala interakcije varfarina s antibioticima dala su dvojake rezultate. Utjecaj na terapijski učinak bio je minimalan kada je antibiotik primjenjen kod zdravih ispitanika. Prikazi slučajeva kod indikacija za antibiotsku terapiju pokazali su pojačan antikoagulantni učinak varfarina. Razlika u rezultatima kliničkih ispitivanja i prikaza

slučajeva dovela je znanstvenike do zaključka da su mnogobrojni čimbenici koji imaju utjecaj na farmakodinamiku i farmakokinetiku varfarina u pacijenata s infekcijom (48).

Hormoni štitnjače imaju jak utjecaj na aktivnost cjelokupnog metabolizma. U stanju hipotireoze cijeli metabolizam je usporen, pa jetra usporeno katabolizira faktore zgrušavanja krvi ovisne o vitaminu K. Posljedica je smanjen antikoagulantni učinak varfarina zbog produljenog vremena polueliminacije faktora II, VII, IX i X. Normalizacijom tiroidne funkcije, primjerice hormonskom nadomjesnom terapijom levotiroksinom pojačava se antikoagulantni učinak, jer se smanjuje vrijeme polueliminacije faktora II, VII, IX i X zbog njihovog bržeg metabolizma. U stanju hipertireoze, kada se uključuje antitireoidna terapija tiamazolom ili propiltiouracilom, učinak antagonista vitamina K je smanjen pa su potrebne veće doze varfarina za jednak antikoagulantni učinak (34).

MJEŠOVITI TIP INTERAKCIJA S VARFARINOM

Amiodaron na dva načina može pojačati antikoagulantni učinak varfarina. Primarni mehanizam je inhibicija metabolizma varfarina CYP2C9 enzimom. U svojoj kemijskoj strukturi amiodaron sadrži jod, pa kod kronične terapije amiodaronom može doći do stanja hipertireoze koje povećava osjetljivost organizma na varfarin (34).

Uključivanje sulfametoksazola i trimetoprima u terapiju može različitim mehanizmima pojačati antikoagulantni učinak varfarina. Na razini distribucije sulfonamidi istiskuju varfarin s veznih mjesta na albuminima, a na razini metabolizma inhibiraju CYP2C9 enzim. Zbog svog antimikrobnog učinka smanjuju gastrointestinalnu mikrofloru i produkciju endogenog vitamina K (28).

Lijekovi s antiagregacijskim učinkom poput acetilsalicilne kiseline i klopidogrela imaju sinergistički učinak u kombinaciji s varfarinom. Oni inhibiraju normalnu funkciju trombocita, varfarin snižava razinu aktiviranih faktora zgrušavanja krvi i takva terapija uzrokuje stanje povećanog rizika od krvarenja, jer je preko dva različita mehanizma djelovanja narušena hemostaza krvi (49). Osim što ima antitrombocitni učinak, acetilsalicilna kiselina oštećuje sluznicu želuca i pojačava hipoprotrombinemijski učinak varfarina uz dozu 2 do 4 grama na

dan. Nekoliko je studija pokazalo da kombinacija varfarina i acetilsalicilne kiseline u malim dozama 75-100 mg na dan povećava učestalost malih krvarenja, ali ne i velikih krvarenja. Općenito, preporuka je da se izbjegava istodobna primjena varfarina i acetilsalicilne kiseline, no ima pacijenata koji imaju koristi od istovremene primjene spomenuta dva lijeka. Studija na pacijentima s visokim rizikom za razvoj tromboembolije koji su imali mehaničke srčane zaliske ili fibrilaciju atriya i rekonstruirane srčane zaliske pokazala je da pojačani rizik od krvarenja ne premašuje korist koju pacijenti imaju od ove terapije, jer imaju manju incidenciju tromboembolija. Pacijenti iz spomenute studije uzimali su 100 mg acetilsalicilne kiseline na dan, a ciljna vrijednost INR-a bila je u rasponu 2.5 do 3.5 (48).

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu izazvati oštećenje sluznice gastrointestinalnog trakta i u stanju smanjene koagulabilnosti krvi povećati rizik od unutarnjeg krvarenja. Karakterizira ih antitrombocitni učinak, ali se njihovim uključenjem ili isključivanjem iz terapije mijenja i stupanj vezanja varfarina za proteine plazme, posljedično mijenja se i koncentracija slobodnog varfarina u plazmi odgovorna za antikoagulantni učinak i takve promjene u terapiji zahtijevaju češće mjerenje vrijednosti INR-a (48).

INTERAKCIJE VARFARINA S HRANOM, BILJNIM LIJEKOVIMA I DODACIMA PREHRANI

Varfarin stupa u interakcije s mnogobrojnim lijekovima, ali na njegov antikoagulantni učinak i rizik od krvarenja utječu i način prehrane, uzimanje biljnih lijekova i dodataka prehrani.

Prva studija koja je obrađivala problematiku interakcije varfarina i hrane objavljena je 1994. godine. Broj radova s temom interakcije varfarina i hrane je u stalnom porastu i sve je više prijavljenih slučajeva. Razlog sve većoj učestalosti interakcija je u široj upotrebi biljnih lijekova i dodataka prehrani, te stavu pacijenata da je to prirodnog podrijetla pa ne može naškoditi (46).

Uzimanje visokih doza vitamina K djelomično može poništiti antikoagulantni učinak varfarina. Trenutno preporučeni unos vitamina K iznosi 70-80 µg/dnevno i može biti koristan u prevenciji osteoporoze. Raniji prijedlozi da pacijenti koji uzimaju varfarin trebaju izbjegavati

namirnice bogate vitaminom K više nisu važeći. Njima se savjetuje uravnotežena prehrana, konzumiranje namirnica bogatih vitaminom K u približno jednakim količinama svaki dan, a doza varfarina se, ako je potrebno poveća, odnosno takva prehrana zahtjeva nešto višu dozu varfarina za postizanje ciljnog antikoagulantnog učinka. Izbjegavanje unosa vitamina K moglo bi dovesti do drugih zdravstvenih problema kod pacijenata, smanjenog odlaganja kalcija u kosti i njihove usporene mineralizacije te veće sklonosti kalcifikaciji arterija (11,12).

Do sada je klinički potvrđeno da varfarin stupa u interakcije s više od 50 biljnih vrsta, a studije kažu da više od polovice pacijenata koji uzimaju varfarin, točnije njih 58%, istovremeno uzima i biljne lijekove ili dodatke prehrani koji mogu s njim stupiti u interakcije (50).

Na farmakodinamiku varfarina može se utjecati prehranom bogatom vitaminom K, poput zelenog lisnatog povrća, pa pacijenti koji uzimaju varfarin moraju imati ujednačenu prehranu. Pojačan unos vitamina K prehranom smanjuje antikoagulantni učinak varfarina (46).

Za aktivnu tvar iz češnjaka alicin i njegov metabolit aliin se pretpostavlja da ima antitrombotični učinak, pripisuju im se svojstva poboljšanja cirkulacije, inhibicije ateroskleroze, sniženja krvnog tlaka. U nekoliko radova opisano je povišenje vrijednosti INR-a kod pacijenata na stabilnoj terapiji varfarinom nakon uključivanja ekstrakta češnjaka u terapiju.

Prijavljeni su slučajevi povišenja vrijednosti INR-a nakon uključivanja ekstrakta brusnice u terapiju kod pacijenata na stabilnoj varfarinskoj terapiji. Istodobno uzimanje brusnice i varfarina zahtjeva pažljivo praćenje terapije i prilagodbu doze varfarina (50).

Studija na zdravim dobrovoljcima nije pokazala signifikantne promjene u vrijednosti INR-a uključenjem ehinaceje ili polikozanola u terapiju. Polikozanol nema utjecaja na farmakokinetiku varfarina, dok je za ehinaceju ustanovljeno povećanje klirensa i smanjenje plazmatske koncentracije S varfarina, ali bez utjecaja na farmakodinamiku varfarina (51).

Partenolidi, aktivne tvari vratića, Tanacetum parthenium, inhibiraju agregaciju trombocita i smanjuju otpuštanje serotonina iz leukocita i trombocita, pa mogu imati aditivni učinak u kombinaciji s varfarinom.

Biljni lijekovi i dodaci prehrani na bazi ginka su najprodavaniji preparati prirodnog podrijetla. Aktivne tvari iz ginka, flavonoidi i terpenoidi imaju mnogobrojne učinke na krvožilni sustav uključujući antitrombotični učinak, protuupalno djelovanje, vazodilataciju, smanjenje viskoznosti krvi. Najopasnije nuspojave primjene ginka su intracerebralna hemoragija i subduralni hematomi. Ekstrakti ginka antagoniziraju učinak faktora aktivacije trombocita, imaju antitrombotični učinak i u kombinaciji s varfarinom međusobno si pojačavaju učinak, ali i rizik od krvarenja. Prijavljeni su slučajevi koji su nakon dodavanja ginka stabilnoj varfarinskoj terapiji uzrokovali povišenje vrijednosti INR-a i intracerebralnu hemoragiju.

Ginseng se koristi kao prirodna pomoć za povećanje izdržljivosti, poticanje boljeg psihofizičkog stanja i izvor je dugovječnosti. U Kini ima odobrenje za upotrebu kod sljedećih indikacija: angina pectoris, infarkt miokarda i kronično zatajivanje srca. Prijavljena je interakcija ginsenga i varfarina u kojoj je došlo do sniženja INR-a u subterapijske vrijednosti, no mehanizam je zasad još nepoznat.

Za glog nema prijavljenih interakcija s drugim lijekovima, pa ni s varfarinom.

Kliničke studije s đumbirom su ispitivale njegov utjecaj na koagulaciju krvi, agregaciju trombocita i produkciju tromboksana. Rezultati su pokazali da ekstrakt đumbira nema utjecaja na navedene funkcije, pa se smije koristiti s varfarinom (52).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je pratiti pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova u terapiji mlađih pacijenata, u dobi do 65 godina na razini primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj: utvrditi lijekove, u propisanoj terapiji, koji mogu stupiti u interakciju s varfarinom, odrediti učestalost mogućih interakcija i stupanj kliničke značajnosti.

Sekundarni cilj istraživanja je utvrditi u kojoj bi mjeri uvođenje nove, akutne ili kronične terapije, zahtijevalo dodatno praćenje vrijednosti INR-a, radi moguće prilagodbe doze.

3. ISPITANICI I METODE

Ispitivanje potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji varfarinom mlađih od 65 godina provedeno je u javnoj ljekarni organiziranoj na razini primarne zdravstvene zaštite na području Republike Hrvatske u Hlebinama. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje su: starost ispitanika između 18 i 65 godina, terapija varfarinom uz uzimanje barem još jednog lijeka i suglasnost pacijenta da nam ustupi svoje osobne podatke i medicinsku dokumentaciju za potrebe praćenja njegove terapije kroz razdoblje od 6 mjeseci. Tijekom ispitivanog razdoblja od 6 mjeseci pacijent nije smio biti hospitaliziran zbog pogoršanja zdravstvenog stanja ili podvrgnut operativnom zahvatu. Takvi ispitanici bili su izuzeti na kraju prilikom analize podataka.

U javnoj ljekarni bilježeni su podaci ispitivanjem pacijenata prilikom izdavanja propisane terapije koja je uključivala varfarin. Bilježeni su sljedeći podaci: dob i spol pacijenta, indikacija za varfarinsku terapiju, ostale pridružene kronične bolesti, ostali lijekovi u terapiji, eventualne promjene u kroničnoj terapiji ili uvođenje nove terapije, bilo akutne ili kronične.

Dio potrebnih podataka je nadopunjen kod njihovih izabranih obiteljskih liječnika. U ordinacijama obiteljske medicine njihovih izabranih liječnika temeljem njihove medicinske dokumentacije dobiveni su podaci o tjednom doziranju varfarina i pripadajućim vrijednostima INR-a u ispitivanom razdoblju.

Nakon sakupljanja podataka, njihovog grupiranja u tablice, napravljena je analiza potencijalnih interakcija pomoću softverskog programa Lexi-Comp®Online i statistička obrada podataka korištenjem statističkog paketa za društvene znanosti Statistical Package for Social Sciences verzija 19.0.

4. REZULTATI

U ispitivanje potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova s varfarinom na razini primarne zdravstvene zaštite, uključena su 54 pacijenta, prosječne starosti 54.4 godine. Najmlađi pacijent ima 18 godina, a u ispitivanje su uključeni pacijenti starosti do najviše 65 godina. Polovica ukupnog broja pacijenata, odnosno njih 27, starija je od 59 godina. Promatrano prema spolu, podjela je sljedeća: 36 muškaraca (66.7%) i 18 žena (33.3%) (tablica 3.).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika obzirom na spol (N=54)

Spol	Broj pacijenata	Postotak (%)
Muški	36	66.7
Ženski	18	33.3

Najčešća indikacija za varfarinsku terapiju prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) je fibrilacija atriya (I48) zabilježena kod 16 pacijenata (29.6%). Ostale češće indikacije su: prisutnost srčanih i krvnožilnih usadaka i presadaka (Z95), flebitis i tromboflebitis (I80), posljedice cerebrovaskularnih bolesti (I69), plućna embolija (I26), kardiomiopatija (I42), embolija i tromboza arterija (I74). U tablici 4. su navedene sve zabilježene indikacije za terapiju varfarinom u ispitivanju i njihova učestalost.

Tablica 4. Raspodjela broja ispitanika obzirom na indikaciju za terapiju varfarinom (N=54)

Indikacije	Broj pacijenata	Postotak (%)
I48	16	29.6
Z95, I80	4	7.4
I69, I26, I42, I74, I82	3	5.6
I34, I83, I50	2	3.7
S72, Q25, S22, I71, I11, Q87, I44, I35, I47	1	1.9

I48-fibrilacija atriya i undulacija, I69-posljedice cerebrovaskularnih bolesti, I34-nereumatske bolesti mitralne valvule, I50-insuficijencija srca, Z95-prisutnost srčanih i krvnožilnih usadaka i presadaka, I26-plućna embolija, I42-kardiomiopatija, S72-prijelom bedrene kosti, I80-flebitis i tromboflebitis, Q25-prirodne malformacije velikih arterija, S22-prijelom rebara, prsne kosti i torakalne kralježnice, I71-aneurizma i disekcija aorte, I83-varikozne vene nogu, I74-embolija i tromboza arterija, I11-hipertenzivna bolest srca, I82-ostale embolije i tromboze vena, Q87-ostali specificirani prirodni malformacijski sindromi, I44-atrioventrikularni blok i blok lijeve grane, I35-nereumatske bolesti aortne valvule, I47-paroksizmalna tahikardija

Utvrđena je prisutnost i ostalih kroničnih bolesti, osim kod jednog pacijenta, dok je jedan pacijent imao ukupno 17 različitih dijagnoza, odnosno komorbiditeta. Zabilježeno je 69 različitih komorbiditeta, ili ukupno njih 182. U prosjeku pacijenti osim bolesti - indikacije za terapiju varfarinom, imaju još 3 različite bolesti. Najveći broj pacijenata, njih 18 (33.3%) ima 2 komorbiditeta. Ostale najčešće prisutne kronične bolesti su: esencijalna hipertenzija, hiperlipoproteinemija, dijabetes melitus neovisan o inzulinu, dorzalgija, te gastritis i duodenitis. Esencijalna hipertenzija je najčešći komorbiditet zabilježen kod 23 pacijenta (42.6%). U tablici 5. navedene su najčešće kronične bolesti, a u tablici 6. raspodjela broja pacijenata obzirom na broj prisutnih komorbiditeta.

Tablica 5. Najčešće kronične bolesti u ispitanika (N=54)

Komorbiditet	Šifra prema MKB	Broj pacijenata	Postotak (%)
Esencijalna hipertenzija	I10	23	42.6
Hiperlipoproteinemija	E78	20	37.0
Dijabetes melitus neovisan o inzulinu	E11	9	16.7
Dorzalgija	M54	9	16.7
Gastritis i duodenitis	K29	9	16.7
Depresija	F32	6	11.1
Reakcija na teški stres i poremećaji prilagođavanja	F43	5	9.3
Angina pektoris	I20	5	9.3

Tablica 6. Raspodjela broja ispitanika obzirom na broj komorbiditeta (N=54)

Broj komorbiditetnih dijagnoza	Broj pacijenata	Postotak (%)
0	1	1.9
1	6	11.1
2	18	33.3
3	16	29.6
4	3	5.6
5	4	7.4
6	1	1.9
7	2	3.7
8	1	1.9
15	1	1.9
17	1	1.9

Prosječan broj korištenih lijekova po pacijentu, bez varfarina je 5.3. Najviše pacijenata njih 12 (22.2%) uz varfarin uzima još 4 različita lijeka, što je prikazano u tablici 7.

Tablica 7. Raspodjela broja ispitanika obzirom na broj istovremeno korištenih drugih lijekova uz varfarin (N=54)

Broj lijekova	Broj pacijenata	Postotak (%)
1	2	3.7
2	3	5.6
3	8	14.8
4	12	22.2
5	6	11.1
6	9	16.7
7	4	7.4
8	6	11.1
10	1	1.9
11	2	3.7
12	1	1.9

Najčešće korišteni lijekovi uz varfarin su: bisoprolol, ramipril, atorvastatin, metildigoksin, diazepam i furosemid prikazani na slici 1.



Slika 1. Učestalost korištenja drugih lijekova uz varfarin

U ispitivanju je 54 pacijenta koristilo 86 različitih lijekova ili njih ukupno 284 iz čak 11 skupina Anatomske terapijske kemijske (ATK) klasifikacije lijekova od njih 14 prikazanih u tablici 8.

Najviše lijekova, njih 33 (38.4%) je iz C (lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje), zatim iz N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav) i A (lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari) skupine, 16 (18.6%), odnosno 11 (12.8%) različitih lijekova. Iako nije najveći broj propisanih lijekova uz varfarin iz M (lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav) skupine, svih 6 različitih lijekova iz te skupine imaju potencijalno klinički značajne interakcije stupnja D s varfarinom. Najveći broj lijekova s potencijalno klinički značajnim interakcijama s varfarinom je iz N skupine, 7 s C i 2 s D stupnjem kliničke značajnosti interakcije, odnosno 9 od 16 različitih lijekova (56.3%) N skupine stupa u potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom. Iz C skupine s najvećim brojem korištenih različitih lijekova njih 8 od 33 (24.2%) stupa u potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom. Lijekovi iz skupina D (lijekovi s djelovanjem na kožu), G (lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni), R (lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa) i S (lijekovi s djelovanjem na osjetila) nisu uključivali lijekove s potencijalno klinički značajnim interakcijama stupnja C, D ili X s varfarinom.

Popis lijekova korištenih u terapiji pacijenata s potencijalno klinički značajnim interakcijama s varfarinom prikazan je u tablici 9.

Tablica 8. Raspodjela lijekova prema skupinama ATK klasifikacije i stupnju kliničke značajnosti interakcije s varfarinom

Skupina ATK klasifikacije	Broj različitih lijekova	Ukupan broj lijekova	Raspodjela lijekova prema stupnju kliničke značajnosti interakcije s varfarinom		
			C	D	X
A	11	29	4	0	0
B	3	3	0	1	0
C	33	162	6	2	0
D	1	2	0	0	0
G	3	3	0	0	0
H	1	3	0	1	0
J	2	3	1	0	0
M	6	12	0	6	0
N	16	46	7	2	0
R	9	10	0	0	0
S	1	1	6	0	0

A-lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, B-lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe, C-lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje, D-lijekovi s djelovanjem na kožu, G-lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni, H-lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem izuzev spolnih hormona, J-lijekovi za liječenje sustavnih infekcija izuzev infekcija uzrokovanih parazitima, M-lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav, N-lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, R-lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa, S-lijekovi s djelovanjem na osjetila

Tablica 9. Popis lijekova korištenih u terapiji ispitanika prema skupinama ATK klasifikacije i stupnjevima kliničke značajnosti potencijalne interakcije s varfarinom

Skupina ATK klasifikacije	Generički nazivi lijekova	Stupanj kliničke značajnosti interakcije s varfarinom	Broj pacijenata koji uzimaju navedeni lijek
A	Metformin glibenklamid	C	1
	Gliklazid	C	2
	Ranitidin	C	4
	Glikvidon	C	1
B	Acetilsalicilna kiselina	D	1
C	Losartan	C	2
	Torasemid	C	1
	Amiodaron	D	6
	Simvastatin	C	9
	Etilni esteri omega masnih kiselina	C	1
	Losartan hidroklorotiazid	C	1
	Fenofibrat	D	2
	Fluvastatin	C	1
H	Tiamazol	D	3
J	Norfloksacin	C	1
M	Ketoprofen	D	3
	Indometacin	D	1
	Ibuprofen	D	2
	Diklofenak	D	2
	Piroksikam	D	2
	Alopurinol	D	2
N	Karbamazepin	D	1
	Metilfenobarbiton	D	3
	Paroksetin	C	2
	Fluvoksamin	C	3
	Tramadol	C	2
	Paracetamol	C	1
	Fluoksetin	C	1
	Tramadol paracetamol	C	3
	Citalopram	C	1

ATK klasifikacija-anatomske terapijske kemijske klasifikacija, A-lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, B-lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe, C-lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje, H-lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem izuzev spolnih hormona, J-lijekovi za liječenje sustavnih infekcija izuzev infekcija uzrokovanih parazitima, M-lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav, N-lijekovi s djelovanjem na živčani sustav

Analiza potencijalnih interakcija napravljena je pomoću softverskog programa Lexi-Comp®Online, koji interakcije razvrstava prema stupnju kliničke značajnosti u kategorije: C, D i X. Od ukupnog broja interakcija, a pobrojano je 67 različitih potencijalno klinički značajnih interakcija između varfarina i ostalih lijekova u terapiji, 39 pripada stupnju C, a 28 stupnju D kliničke značajnosti interakcije s varfarinom. Interakcija stupnja značajnosti X nije zabilježena (tablica 10.).

Tablica 10. Raspodjela broja potencijalnih interakcija prema stupnjevima kliničke značajnosti interakcije s varfarinom (N=67)

Stupanj kliničke značajnosti interakcije	Broj interakcija	Postotak (%)
C	39	58.2
D	28	41.8
X	0	0.0

Potencijalne interakcije stupnja C kliničke značajnosti pripadaju skupinama A, C, J i N ATK klasifikacije lijekova, a to su slijedeći lijekovi: metformin glibenklamid, gliklazid, ranitidin, glikvidon, losartan, torasemid, simvastatin, etilni esteri omega masnih kiselina, losartan hidroklorotiazid, fluvastatin, norfloksacin, paroksetin, fluvoksamin, tramadol, paracetamol, fluoksetin, tramadol paracetamol i citalopram (tablica 11.).

Tablica 11. Popis lijekova prema skupinama ATK klasifikacije koji imaju potencijalne interakcije s varfarinom C stupnja kliničke značajnosti

Skupina ATK klasifikacije	Broj različitih lijekova	Generički nazivi lijekova	Broj pacijenata koji uzimaju lijek	Postotak (%)
A	5	Metformin glibenklamid	1	1.9
		Gliklazid	2	3.7
		Ranitidin	4	7.4
		Glikvidon	1	1.9
C	7	Losartan	2	3.7
		Torasemid	1	1.9
		Simvastatin	9	16.7
		Etilni esteri omega masnih kiselina	1	1.9
		Losartan hidroklorotiazid	1	1.9
		Fluvastatin	1	1.9
J	1	Norfoksacin	1	1.9
N	6	Paroksetin	2	3.7
		Fluvoksamin	3	5.6
		Tramadol	2	3.7
		Paracetamol	1	1.9
		Fluoksetin	1	1.9
		Tramadol paracetamol	3	5.6
		Citalopram	1	1.9

ATK klasifikacija-anatomska terapijsko kemijska klasifikacija, A-lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, C-lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje, J-lijekovi za liječenje sustavnih infekcija izuzev infekcija uzrokovanih parazitima, N-lijekovi s djelovanjem na živčani sustav

Lijekovi koji imaju potencijalne interakcije D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom pripadaju skupinama B, C, H, M i N ATK klasifikacije lijekova, a to su: acetilsalicilna kiselina, amiodaron, fenofibrat, tiamazol, ketoprofen, indometacin, ibuprofen, diklofenak, piroksikam, alopurinol, karbamazepin i metilfenobarbiton (tablica 12.).

Tablica 12. Popis lijekova prema skupinama ATK klasifikacije koji imaju potencijalne interakcije s varfarinom D stupnja kliničke značajnosti

Skupina ATK klasifikacije	Broj različitih lijekova	Generički nazivi lijekova	Broj pacijenata koji uzimaju lijek	Postotak (%)
B	1	Acetilsalicilna kiselina	1	1.9
C	2	Amiodaron	6	11.1
		Fenofibrat	2	3.7
H	1	Tiamazol	3	5.6
M	6	Ketoprofen	3	5.6
		Indometacin	1	1.9
		Ibuprofen	2	3.7
		Diklofenak	2	3.7
		Piroksikam	2	3.7
		Alopurinol	2	3.7
N	2	Karbamazepin	1	1.9
		Metilfenobarbiton	3	5.6

ATK klasifikacija-anatomske terapijske kemijske klasifikacija, B-lijevakovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe, C-lijevakovi s djelovanjem na srce i krvožilje, H-lijevakovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem izuzev spolnih hormona, M-lijevakovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav, N-lijevakovi s djelovanjem na živčani sustav

37 pacijenata (68.5%) uzima barem jedan lijek koji ima potencijalnu interakciju C ili D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom. Tek 17 pacijenata (31.5%) od njih ukupno 54 nema u kroničnoj terapiji lijek s potencijalnom interakcijom C ili D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom.

U ispitivanju je utvrđeno ukupno 67 potencijalno klinički značajnih interakcija s varfarinom kod 37 pacijenata, što znači da pacijenti ove skupine imaju prosječno 1.8 potencijalnih interakcija C ili D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom.

27 pacijenata nema u kroničnoj terapiji lijek s potencijalnom interakcijom C stupnja kliničke značajnosti (tablica 13.), a 36 pacijenata lijek s potencijalnom interakcijom D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom (tablica 14.), ali su zabilježena 3 pacijenta sa 4 različita lijeka s potencijalnom interakcijom stupnja C kliničke značajnosti i 2 pacijenta s 3 različita lijeka s potencijalnom interakcijom stupnja D kliničke značajnosti s varfarinom.

Tablica 13. Pojavnost potencijalnih interakcija C stupnja kliničke značajnosti s varfarinom kod ispitanika (N=54)

Broj potencijalnih interakcija C stupnja kliničke značajnosti kod pojedinog pacijenta	Broj pacijenata	Postotak (%)
0	27	50.0
1	19	35.2
2	4	7.4
3	1	1.9
4	3	5.6

Tablica 14. Pojavnost potencijalnih interakcija D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom kod ispitanika (N=54)

Broj potencijalnih interakcija D stupnja kliničke značajnosti kod pojedinog pacijenta	Broj pacijenata	Postotak (%)
0	36	66.7
1	10	18.5
2	6	11.1
3	2	3.7

Najčešći lijekovi s potencijalnom interakcijom stupnja C kliničke značajnosti s varfarinom u ovom ispitivanju su: simvastatin, ranitidin, fluvoksamin i fiksna kombinacija tramadola i paracetamola prikazani u tablici 15., a oni s potencijalnom interakcijom stupnja D kliničke značajnosti su: amiodaron, metilfenobarbiton, tiamazol i ketoprofen prikazani u tablici 16.

Tablica 15. Najčešći lijekovi u propisanoj terapiji ispitanika s potencijalnom interakcijom C stupnja kliničke značajnosti s varfarinom

Generički nazivi lijekova	Broj pacijenata	Postotak pacijenata (%)
Simvastatin	9	16.7
Ranitidin	4	7.4
Fluvoksamin	3	5.6
Tramadol paracetamol	3	5.6
Paroksetin	2	3.7
Sertralin	2	3.7
Losartan	2	3.7
Tramadol	2	3.7
Etilni esteri omega masnih kiselina	2	3.7
Gliklazid	2	3.7

Tablica 16. Najčešći lijekovi u propisanoj terapiji ispitanika s potencijalnom interakcijom D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom

Generički nazivi lijekova	Broj pacijenata	Postotak pacijenata (%)
Amiodaron	6	11.1
Metilfenobarbiton	3	5.6
Tiamazol	3	5.6
Ketoprofen	3	5.6
Ibuprofen	2	3.7
Diklofenak	2	3.7
Fenofibrat	2	3.7
Piroksikam	2	3.7
Alopurinol	2	3.7

Tijekom ispitivanog razdoblja od 6 mjeseci svakom pacijentu je jednom mjesečno određivana vrijednost INR-a te prema njoj korigirana tjedna doza varfarina. Napravljeno je ukupno 321 mjerenje, od toga su 102 mjerenja (31.8%) ispod terapijskog raspona, s vrijednosti INR-a manjom od 2, 207 mjerenja (64.5%) je unutar terapijskog raspona, a 12 mjerenja (3.7%) je iznad terapijskog raspona, s vrijednosti INR-a iznad 3 (tablica 17.).

Tablica 17. Raspodjela ukupnog broja mjerenja vrijednosti INR-a obzirom na postizanje terapijske vrijednosti INR-a (N=321)

Vrijednost INR-a	Broj mjerenja vrijednosti INR-a	Postotak (%)
<2	102	31.8
[2,3]	207	64.5
>3	12	3.7

Najmanja izmjerena vrijednost INR-a bila je 1.0. Srednja vrijednost izmjerenih vrijednosti INR-a iznosi 2.2. U tablici 18. prikazane su najmanje i najviše izmjerene vrijednosti INR-a pojedinačno za svaki mjesec praćenja pacijenata.

Tablica 18. Prikaz najmanjih, najviših i srednjih vrijednosti mjerenja INR-a kroz period od 6 mjeseci praćenja

Mjesec praćenja	Min vrijednost INR-a	Max vrijednost INR-a	Srednja vrijednost INR-a
1	1.0	3.0	2.1
2	1.1	8.3	2.2
3	1.2	8.3	2.3
4	1.0	9.0	2.2
5	1.1	4.8	2.2
6	1.1	4.1	2.2

Najčešće izmjerena vrijednost INR-a iznosi 2.3 izmjerena u 39 (12.1%) mjerenja. Među češće izmjerenim vrijednostima INR-a su i one ispod ciljnog terapijskog raspona, pa je tako vrijednost INR-a od 1.8 izmjerena 23 puta ili u 7.2% određivanja. Ostale češće izmjerene vrijednosti INR-a su 2.2 izmjerena u 36 (11.2%) mjerenja, te 2.0 i 2.5 izmjerene u 26 (8.1%) i 24 (7.5%) mjerenja.

U tablici 19. prikazana je raspodjela pacijenata obzirom na broj izmjerenih vrijednosti INR-a koje su bile unutar terapijskog raspona, u odnosu na ukupni broj izmjerenih vrijednosti INR-a. 18 pacijenata (33.3%) je u cijelom razdoblju ispitivanja imalo vrijednost INR-a unutar terapijskog raspona od 2 do 3, dok 6 pacijenata (11.1%) nije niti u jednom mjerenju imalo terapijsku vrijednost INR-a. Pacijentima koji nisu imali niti jedno od 6 mjerenja vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona, sve vrijednosti su bile manje od 2, dakle ispod ciljnog terapijskog raspona.

Tablica 19. Prikaz raspodjele ispitanika obzirom na broj izmjerenih vrijednosti INR-a koje su bile unutar terapijskog raspona u odnosu na ukupni broj mjerenja vrijednosti INR-a (N=54)

Broj mjerenja vrijednosti INR-a koje su bile unutar terapijskog raspona kod pojedinog pacijenta	Ukupni broj mjerenja vrijednosti INR-a kod pojedinog pacijenta	Broj pacijenata	Postotak (%)
0	6	6	11.1
1	6	4	7.4
2	6	5	9.3
3	6	6	11.1
4	6	5	9.3
5	6	10	18.5
6	6	18	33.3

U ispitivanom razdoblju od 6 mjeseci 17 pacijenata (31.5%) u kroničnoj terapiji nema lijek s potencijalnom interakcijom stupnja C, D ili X kliničke značajnosti s varfarinom. Njima su izmjerene ukupno 102 vrijednosti INR-a, i 30 ih je ispod terapijskog raspona, a 5 iznad. Samo je 67 vrijednosti INR-a (65.7%) unutar terapijskog raspona. U ovoj skupini pacijenata, njih 5 (29.4%) cijelo ispitivano razdoblje ima terapijsku vrijednost INR-a. Srednja vrijednost INR-a kod pacijenata ove skupine iznosi 2.3.

37 pacijenata u kroničnoj terapiji (68.5%) ima barem jedan lijek s potencijalnom interakcijom C ili D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom. Od ukupno izmjerenih 219 vrijednosti INR-a, 72 su ispod terapijskog raspona, 7 iznad, a 140 unutar terapijskog raspona sa srednjom vrijednosti INR-a 2.2. Gledano prema broju pacijenata, njih 13 (35.1%) ima kroz šestomjesečno razdoblje svih 6 vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona.

U ispitivanom razdoblju kod 15 pacijenata (27.8%) je uvedena nova akutna terapija. Uveden je 21 različit lijek, a lijekovi s potencijalno klinički značajnom interakcijom s varfarinom su prikazani u tablici 20.

Tablica 20. Prikaz novouvedenih lijekova za liječenje akutnih bolesti prema skupinama ATK klasifikacije lijekova i stupnju kliničke značajnosti potencijalne interakcije s varfarinom

Generički naziv uvedenog lijeka	Skupina ATK klasifikacije	Stupanj kliničke značajnosti potencijalne interakcije uvedenog lijeka s varfarinom
Amoksicilin/klavulanat	J	C
Indometacin	M	D
Ciprofloksacin	J	C
Cefiksim	J	C
Ketoprofen	M	D
Ibuprofen	M	D
Diklofenak	M	D
Amoksicilin	J	C
Azitromicin	J	C
Sulfametoksazol/trimetoprim	J	D
Norfloksacin	J	C

ATK klasifikacija-anatomska terapijska kemijska klasifikacija, J-lijekovi za liječenje sustavnih infekcija izuzev infekcija uzrokovanih parazitima, M-lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav

Novopropisani lijekovi su najčešće iz skupine antiinfektiva i analgetika, samo je jedan lijek propisan 3 puta, fiksna kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, po 2 puta su uvedeni indometacin, azitromicin i fiksna kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima. Prema skupinama ATK klasifikacije lijekova, uvedeni lijekovi su iz skupina J, M, R, G, N i C.

Najviše novopropisanih lijekova je iz J skupine ATK klasifikacije lijekova, ukupno 11 različitih lijekova. Zatim slijede lijekovi iz M skupine ATK klasifikacije lijekova, njih 4, te iz R skupine, 3 različita lijeka.

Veliki broj novopropisanih lijekova, njih 11 ili 52.4% može stupati u potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom. Ukupno je zabilježeno 6 različitih lijekova s potencijalnom interakcijom C stupnja kliničke značajnosti s varfarinom, a to su slijedeći lijekovi: fiksna kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, ciprofloksacin, cefiksim, amoksicilin, azitromicin i norfloksacin, koji su bili propisani kod 7 pacijenata. 5 je različitih lijekova s potencijalnom interakcijom D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom i tih 5

različitih lijekova su: indometacin, ketoprofen, ibuprofen, diklofenak te fiksna kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima. Navedeni lijekovi bili su propisani kod 7 pacijenata.

Nakon uvođenja novog lijeka za liječenje akutne bolesti kod 5 pacijenata došlo je i do pomaka vrijednosti INR-a izvan terapijskog raspona. Pritom su bili uvedeni slijedeći lijekovi: ibuprofen, amoksicilin, azitromicin, fiksna kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima, te indometacin.

Promjene u kroničnoj terapiji je imalo 15 pacijenata (27.8%). Ukupno je 16 različitih lijekova bilo uvedeno ili ukinuto za liječenje kroničnih bolesti i u tablici 21. su navedeni lijekovi s potencijalno klinički značajnom interakcijom s varfarinom.

Tablica 21. Prikaz lijekova za liječenje kroničnih bolesti koji su uvedeni ili ukinuti u kroničnoj terapiji prema skupinama ATK klasifikacije lijekova i stupnju kliničke značajnosti potencijalne interakcije s varfarinom

Generički naziv uvedenog ili ukinutog lijeka	Skupina ATK klasifikacije	Stupanj kliničke značajnosti potencijalne interakcije s varfarinom
Eksenatid	A	C
Tramadol/paracetamol	N	C
Levotiroksin	H	D
Simvastatin	C	C
Piroksikam	M	D
Diklofenak	M	D
Propafenon	C	D
Fenofibrat	C	D

ATK klasifikacija-anatomske terapijske kemijske klasifikacija, A-lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, N-lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, H-lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem izuzev spolnih hormona, C-lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje, M-lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav

Najviše novopropisanih ili ukinutih lijekova za kroničnu terapiju je iz skupine C ATK klasifikacije lijekova, njih 6, a to su: lizinopril, spironolakton, simvastatin, propafenon, furosemid i fenofibrat, zatim slijede lijekovi iz A skupine: eksenatid, pantoprazol i kalij klorid.

Gledano prema skupinama ATK klasifikacije lijekova, još su uvedeni ili ukinuti lijekovi koji pripadaju skupinama N, R, M i H.

Lijekovi koji su najčešće uvedeni ili ukinuti za terapiju kroničnih bolesti su fiksna kombinacija tramadola i paracetamola 3 puta, te zolpidem i diklofenak 2 puta.

Pola novopropisanih ili ukinutih lijekova za terapiju kroničnih bolesti može stupati u potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom. 8 od ukupno 16 takvih lijekova (50.0%) ima potencijalne interakcije C ili D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom. Zabilježena su 3 lijeka s potencijalnom interakcijom C stupnja kliničke značajnosti s varfarinom kod 5 pacijenata. To su slijedeći lijekovi: eksenatid, fiksna kombinacija tramadola i paracetamola te simvastatin. S potencijalnom interakcijom D stupnja kliničke značajnosti zabilježeno je 5 lijekova kod 6 pacijenata. Lijekovi koji su uvedeni ili ukinuti za terapiju kroničnih bolesti s potencijalnom interakcijom D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom su: levotiroksin, piroksikam, diklofenak, propafenon i fenofibrat.

Kod 5 pacijenata je istovremeno s promjenom u kroničnoj terapiji zabilježena i promjena vrijednosti INR-a izvan terapijskog raspona. Svaki puta je došlo do povećanja vrijednosti INR-a, a pritom su u kroničnu terapiju uključeni slijedeći lijekovi: levotiroksin, fiksna kombinacija tramadola i paracetamola, simvastatin, piroksikam i propafenon.

5. RASPRAVA

Ispitivanje potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova s varfarinom na razini primarne zdravstvene zaštite provedeno je među pacijentima mlađim od 65 godina, no distribucija njihovih godina nije ravnomjerna, 50% pacijenata starije je od 59 godina što samo potvrđuje činjenicu da je terapija varfarinom češća u starijih osoba. Varfarin se koristi kao zlatni standard za prevenciju moždanog udara kod pacijenata s fibrilacijom atriya, a prevalencija navedene bolesti raste s godinama. Učestalost u općoj populaciji od 1% raste na 10% u populaciji starijih od 80 godina. U našem ispitivanju 29.6% pacijenata ima fibrilaciju atriya kao indikaciju za varfarinsku terapiju s prosječnom starošću 60.5 godine.

Zabilježeno je korištenje velikog broja različitih lijekova uz varfarin, u prosjeku 5.3 po pacijentu, a poznato je da broj propisanih lijekova u terapiji povećava mogućnost za njihove potencijalne interakcije. Razlog politerapiji je prisutnost mnogih komorbiditeta, pa su česte bolesti kardiovaskularnog, probavnog, koštano mišićnog i neurološkog sustava, prosječno još 3 različite bolesti po pacijentu. Gotovo polovica naših pacijenata ima povišeni krvni tlak, a više od trećine njih i poremećaj metabolizma lipoproteina. Komorbiditeti određuju i propisivanje drugih lijekova uz varfarin, pa skoro svaki drugi pacijent uzima bisoprolol, svaki treći ramipril i atorvastatin te svaki peti metildigoksin i diazepam.

Promatrano prema skupinama ATK klasifikacije lijekova, najpropisivaniji su lijekovi iz C skupine, zatim N i A skupine, odnosno s djelovanjem na srce i krvožilje, na živčani i probavni sustav. Iz C skupine ATK klasifikacije lijekova propisana su 33 različita lijeka. 12 različitih lijekova od njih 33 (36.4%) iz navedene skupine ATK klasifikacije lijekova stupa u potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom.

Druga po zastupljenosti je N ATK skupina sa 16 različitih lijekova. Više od polovice lijekova s djelovanjem na živčani sustav stupa u potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom, 7 različitih lijekova je stupnja C potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom, a 2 stupnja D. Navedeni stupnjevi potencijalno klinički značajnih interakcija zahtijevaju praćenje pacijenata i moguću prilagodbu doze, odnosno upućuju na razmišljanje o

mogućoj prilagodbi terapije i nužnosti procjene koristi i rizika za svakog pacijenta kod takve kombinacije lijekova.

Među 5 najčešće propisivanih lijekova su bisoprolol, ramipril, atorvastatin, metildigoksin i diazepam, koji ne stupaju u potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom. Navedeni lijekovi se koriste u kroničnoj terapiji i u kombinaciji s varfarinom ne zahtijevaju ni praćenje pacijenta ni modifikaciju doze niti jednog lijeka.

Interakcije između varfarina i ostalih lijekova u terapiji analizirane su softverskim programom Lexi-Comp®Online. Zabilježeno je 67 različitih potencijalno klinički značajnih interakcija na uzorku od 54 pacijenta. 39 je potencijalnih interakcija stupnja C (58.2%), 28 interakcija stupnja D (41.8%) kliničke značajnosti, dok interakcija stupnja X kliničke značajnosti koja označava kontraindikaciju za istovremenu primjenu takvog lijeka s varfarinom nije zabilježena. Prosjek potencijalno klinički značajnih interakcija iznosi 1.2 potencijalne interakcije stupnja C ili D po pacijentu, što bi teoretski značilo da svaki pacijent ima u terapiji barem jedan lijek s potencijalno klinički značajnom interakcijom s varfarinom.

Zabilježeno je 19 različitih lijekova s potencijalnom interakcijom stupnja C kliničke značajnosti. Lijekovi s potencijalnom interakcijom C stupnja kliničke značajnosti s varfarinom farmakokinetičkog tipa su: metformin, glibenklamid, gliklazid, glikvidon, losartan, torasemid, simvastatin, losartan hidroklorotiazid, fluvastatin, paroksetin, fluvoksamin, paracetamol, fluoksetin, tramadol, paracetamol i citalopram. Nije bilo zabilježenih lijekova s potencijalnom interakcijom C stupnja kliničke značajnosti farmakodinamičkog tipa. Mehanizam potencijalne interakcije između ranitidina i varfarina je nepoznat. Poput antagonista histaminskih H₂ receptora cimetidina, ranitidin nije potencijalni inhibitor enzima citokroma P450 odgovornih za metabolizam varfarina, a apsorpcija i terapijski učinak varfarina nisu ovisni o pH u želucu. Kinolonski antibiotici mogu pojačati antikoagulantni učinak antagonista vitamina K, no mehanizam potencijalne interakcije između norfloksacina i varfarina teško je identificirati. Za etilne estere omega masnih kiselina pretpostavljena su dva mehanizma interakcije s

varfarinom. Omega masne kiseline u svom sastavu sadrže eikozapentaenoičnu kiselinu (EPA) i dokozaheksaenoičnu kiselinu (DHA), a spomenute kiseline imaju ulogu u pojačanom antikoagulantnom učinku i povišenim vrijednostima INR-a. EPA i DHA zamjenjuju arahidonsku kiselinu u trombocitima koja je prekursor za sintezu tromboksana A₂. Smanjenje sinteze tromboksana A₂ ima za posljedicu smanjenu indukciju agregacije trombocita. Drugi mehanizam interakcije je povezan sa smanjenom koncentracijom lipoproteina u krvi koji imaju ulogu u transportu vitamina K₁ i K₂. Koncentracija triglicerida u krvi kod uzimanja omega masnih kiselina je manja 6-8%, pa je smanjen i transport vitamina K u jetru gdje se sintetiziraju faktori koagulacije krvi. Krajnja posljedica je smanjena sinteza o vitaminu K ovisnih faktora koagulacije krvi i pojačan antikoagulantni učinak varfarina.

Oralni antidijabetici, poput gliklazida i glikvidona, stupaju u interakciju farmakokinetičkog tipa s varfarinom, metaboliziraju se istim enzimskim putem i kod istovremene primjene takva dva lijeka pojačava se i antikoagulantni i hipoglikemijski učinak.

Antagonist angiotenzinskih receptora, losartan, je inhibitor CYP2C9 enzima, a varfarin je njegov supstrat, pa je kod istovremene primjene usporen metabolizam varfarina i produljuje mu se vrijeme polueliminacije, što se klinički može manifestirati povišenjem vrijednosti INR-a.

Torasemid i varfarin dijele isti metabolički put, oba lijeka su supstrati enzima CYP2C9, pa im se produljuje vrijeme polueliminacije, ali i prilikom njihove distribucije može doći do povišenja njihove koncentracije u krvi, jer se visokim afinitetom vežu za proteine plazme.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze, a u našem ispitivanju su zabilježeni simvastatin i fluvastatin, mogu pojačati antikoagulantni učinak varfarina i posljedično povećati vrijednost INR-a inhibicijom metabolizma varfarina pomoću enzima CYP2C9.

Paroksetin, fluoksamin, fluoksetin i citalopram po mehanizmu djelovanja su lijekovi koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina, ali su i potencijalni inhibitori enzima CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4, te istovremenim uzimanjem s varfarinom mogu mu pojačati antikoagulantni učinak inhibirajući mu metabolizam.

Pacijenti koji uz varfarin uzimaju više doze i/ili dulje vrijeme, odnosno više od 1.3 g na dan i/ili duže od jednog tjedna paracetamol, imaju povećani rizik za kliničkom manifestacijom potencijalne interakcije između varfarina i paracetamola. Oba lijeka se metaboliziraju istim enzimskim putem, pa kod istovremene primjene ako je CYP2C9 enzim zasićen paracetamolom, koji ima veći afinitet vezanja od varfarina, produljuje se vrijeme polueliminacije varfarina što rezultira jačim antikoagulantnim učinkom.

Tramadol uziman istovremeno s varfarinom može mu pojačati antikoagulantni učinak, a prema programu Lexi-Comp još je uvijek pretpostavka da se radi o interakciji farmakokinetičkog tipa na razini metabolizma putem CYP enzima.

Svi lijekovi s potencijalnom interakcijom C stupnja kliničke značajnosti s varfarinom zabilježeni u našem ispitivanju mogu pojačati antikoagulantni učinak varfarina i time povisiti vrijednosti INR-a kod pacijenata koji imaju takav lijek u terapiji.

Zabilježeno je 12 različitih lijekova s potencijalnom interakcijom D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom. Farmakokinetički tip potencijalne interakcije stupnja D kliničke značajnosti s varfarinom imaju lijekovi: fenofibrat, ketoprofen, indometacin, ibuprofen, diklofenak, piroksikam, alopurinol, karbamazepin i metilfenobarbiton, a farmakodinamski tip interakcije tiamazol. Mješoviti tip interakcije s varfarinom imaju acetilsalicilna kiselina i amiodaron.

Mehanizam interakcije između fenofibrata i varfarina nije do kraja razjašnjen, no fenofibrat je potencijalni inhibitor CYP2C9 enzima, pa može inhibirati metabolizam potentnijeg S izomera varfarina i time mu produljiti vrijeme poluelimnacije, što se laboratorijski očituje povećanjem vrijednosti INR-a, a terapijski pojačanim antikoagulantnim učinkom. Osim na razini metabolizma, interakcija je moguća i na razini distribucije, jer je u prisutnosti fenofibrata manji postotak vezanja varfarina za proteine plazme.

Od predstavnika nesteroidnih protuupalnih lijekova u našem ispitivanju smo zabilježili ketoprofen, indometacin, ibuprofen, diklofenak i piroksikam koji mogu pojačati antikoagulantni učinak varfarina. Program Lexi-Comp navodi da kod ove interakcije

farmakokinetičkog tipa ne mora uvijek doći do povišenja vrijednosti INR-a, ali se povećava rizik od krvarenja. Pacijentima na terapiji varfarinom obavezno treba napomenuti da ne počinju terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekovima bez prethodnog savjetovanja sa zdravstvenim radnikom. Paracetamol je u većini slučajeva za takve pacijente dobar lijek izbora za antipiretsku i analgetsku terapiju. Ako se uz varfarin ipak uzima neki od nesteroidnih protuupalnih lijekova treba biti svjestan povećanog rizika od krvarenja i obratiti veću pozornost na pojavu simptoma krvarenja, s posebnim naglaskom kako veći rizik od kliničke manifestacije potencijalne interakcije imaju pacijenti starije životne dobi i oni s pridruženim bolestima srca.

Alopurinol uzet istovremeno s varfarinom može mu inhibirati metabolizam u jetri, jer je alopurinol prepoznat kao inhibitor CYP2C9 enzima, pa je kod istovremene primjene pojačan antikoagulantni učinak varfarina. U većini slučajeva potrebno je i smanjenje doze varfarina.

Karbamazepin može sniziti koncentraciju varfarina u krvi za čak 50% i time mu izrazito smanjiti antikoagulantni učinak. Pretpostavljeni mehanizam ove interakcije je farmakokinetičkog tipa na razini metabolizma varfarina, jer je karbamazepin potentni induktor CYP enzima, pa je ubrzan metabolizam i brža eliminacija varfarina iz organizma.

Derivati barbiturne kiseline su izraziti induktori CYP enzima. U našem ispitivanju je zabilježena primjena metilfenobarbitona koji može ubrzati metabolizam varfarina. Prema programu Lexi-Comp preporuka je za povišenje doze varfarina od 30 do 60% kod započinjanja terapije barbituratima za održavanje istih vrijednosti INR-a. Vrijedi i obratno, potrebno je u istom postotku sniziti dozu varfarina kod prekida terapije barbituratima zbog rizika od pojačanog antikoagulantnog djelovanja, što je posljedica prestanka indukcije metabolizma varfarina.

Tiamazol je jedini lijek zabilježen u našem ispitivanju koji potencijalno stupa u farmakodinamski tip interakcije s varfarinom i može mu smanjiti antikoagulantni učinak. Koristi se za normalizaciju funkcije štitnjače u stanju hipertireoze. Antikoagulantni učinak varfarina je pojačan u pacijenata s hipertireozom, a snižen u pacijenata s hipotireozom u odnosu na eutireoidne pacijente. Pacijenti s hipertireozom metaboliziraju faktore koagulacije

krvi ovisne o vitaminu K brže od pacijenata s eutireozom. Uvođenjem tiamazola usporava se metabolizam faktora koagulacije krvi ovisnih o vitaminu K i smanjuje se antikoagulantni učinak varfarina, jer je varfarin prema mehanizmu djelovanja antagonist navedenih faktora koagulacije.

Od lijekova s potencijalnom interakcijom D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom, karbamazepin, metilfenobarbiton i tiamazol mogu smanjiti terapijski učinak varfarina. Svi ostali lijekovi interakcijom farmakokinetičkog tipa mogu mu pojačati učinak.

Naši rezultati su pokazali da srednja vrijednost INR-a u skupini pacijenata bez potencijalno klinički značajnih interakcija s varfarinom iznosi 2.3; a kod pacijenata s barem jednom potencijalnom interakcijom C ili D stupnja kliničke značajnosti iznosi 2.2. Tijekom cijelog ispitnog razdoblja ciljnu terapijsku vrijednost INR-a, u skupini ispitanika bez potencijalno klinički značajnih interakcija s varfarinom, imalo je njih 29.4%, a u skupini ispitanika s potencijalno klinički značajnim interakcijama, njih 35.1%. Ovaj podatak upućuje na razmišljanje kako su interakcije lijekova utjecale na povećanje serumskih koncentracija varfarina i tako doprinjele boljim vrijednostima INR-a, u potonjoj skupini ispitanika.

Ipak, čini se da liječnici kod propisivanja lijekova ne obraćaju dovoljno pažnje na interakcije lijekova, što možemo potvrditi činjenicom da čak 68.5% ispitanika ima barem jednu potencijalnu interakciju stupnja C ili D kliničke značajnosti. Lijekovi poput ranitidina, simvastatina, losartana, velikog broja nesteroidnih protuupalnih lijekova (ketoprofen, indometacin, ibuprofen, diklofenak, piroksikam) zabilježeni u našem ispitivanju mogli bi se zamijeniti lijekom odgovarajućeg i traženog terapijskog djelovanja s manjim rizikom od potencijalno klinički značajnih interakcija s varfarinom, primjerice pantoprazolom, atorvastatinom, valsartanom, a protiv bolova koristiti tramadol ili paracetamol.

Nakon uvođenja varfarina u terapiju i postizanja ciljne vrijednosti INR-a, pacijentima se najčešće jednom mjesečno kontrolira vrijednost INR-a i ako je potrebno korigira tjedna

doza varfarina. U našem ispitivanju izmjerena je 321 vrijednost INR-a, od kojih njih 102 (31.8%) su ispod terapijskog raspona, što potvrđuje stav kliničara da terapijski potencijal varfarina nije dovoljno iskorišten zbog straha i propisivača i pacijenata od najčešće nuspojave, krvarenja. Ispitivanje je pokazalo da šestero pacijenata u cijelom razdoblju ispitivanja ima vrijednost INR-a manju od 2, ali im liječnik ne povisuje dozu varfarina što za posljedicu ima povećani rizik od tromboembolijskih događaja. Srednja vrijednost svih izmjerenih vrijednosti INR-a iznosi 2.2 i nalazi se unutar terapijskog raspona, ali je bliže nižoj vrijednosti od 2 koja nas upozorava na smanjenu prevenciju tromboembolijskih događaja u pacijenata koji uzimaju varfarin.

Jedan od ciljeva ispitivanja bio je ustanoviti uspješnost postizanja terapijske vrijednosti INR-a i održavanja te vrijednosti unutar terapijskog raspona kroz cijelo razdoblje ispitivanja od 6 mjeseci obzirom na terapiju koja uključuje ili ne lijek s potencijalnom interakcijom C, D i X stupnja kliničke značajnosti s varfarinom. Određen je postotak pacijenata koji su svih 6 mjerenja vrijednosti INR-a imali unutar terapijskog raspona. Rezultati su pokazali da je postotak svih pacijenata uključenih u ispitivanje, te kad ih podjelimo u dvije skupine: oni bez lijeka s potencijalnom interakcijom C, D i X stupnja kliničke značajnosti i oni s barem jednim lijekom s potencijalnom interakcijom C ili D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom približno jednak. Promatrano sumarno, 33.3% svih pacijenata je održavalo terapijske vrijednosti INR-a cijelo razdoblje, a kad ih podijelimo na one bez lijeka s potencijalno klinički značajnom interakcijom s varfarinom, postotak je nešto manji i iznosi 29.4%, pa je stoga tek nešto veći postotak pacijenata koji su održavali terapijske vrijednosti INR-a, a imali su u terapiji barem jedan lijek s potencijalnom interakcijom C ili D stupnja i iznosi 35.1%. Rezultati su pokazali da tek trećina pacijenata održava terapijske vrijednosti INR-a, što je objektivni pokazatelj loše kvalitete antikoagulantnog liječenja. U usporedbi s rezultatima iz objavljenih studija, naši rezultati su iznimno loši. No, naše ispitivanje ima i neka ograničenja, koja je potrebno navesti, jer nije bilo praćenja adherencije pacijenata u uzimanju lijekova, a ona je bitan faktor

uspješnosti terapije, nepoznata nam je farmakogenetika pacijenata, te je izostavljen utjecaj prehrane na terapijsku učinkovitost varfarina.

Dakle, kod pacijenata s barem jednom potencijalno klinički značajnom interakcijom s varfarinom uspješnije je bilo održavanje terapijskih vrijednosti INR-a. Takvi pacijenti imali su složenije komorbiditete, ali uspješnije antikoagulantno liječenje i bolju prevenciju tromboembolijskih događaja. Primjerice, pacijenti koji su imali u terapiji amiodaron ili tiamazol, te dva različita analgetika s oralnim antidijabetikom uspješnije su održavali terapijske vrijednosti INR-a i imali manje oscilacija u mjerenim vrijednostima INR-a od pacijenata bez lijekova s potencijalno klinički značajnom interakcijom s varfarinom. Možemo to pripisati boljoj skrbi liječnika za pacijente na politerapiji za različite dijagnoze, pogotovo ako je u to uključena bolest štitnjače, koja uključuje češće kontrole i pažljivije doziranje lijekova od strane liječnika, te naglašenije savjetovanje i upozoravanje o važnosti pravilnog i redovitog uzimanja lijekova od strane ljekarnika prilikom izdavanja propisane terapije.

Tek jedna trećina pacijenata postiže i održava terapijske vrijednosti INR-a tijekom razdoblja od 6 mjeseci. Nezadovoljavajući rezultat je da 13% pacijenata uopće ne postiže terapijske vrijednosti INR-a. Uvidom u propisanu terapiju primjećujemo kako njihovi liječnici ne povisuju dozu varfarina, premda zbog niskih doza ne postižu terapijske vrijednosti INR-a.

Tijekom ispitivanog razdoblja bilježene su promjene u terapiji pacijenata, uključivanje ili ukidanje lijekova za terapiju akutnih ili kroničnih bolesti. Kod istog broja pacijenata, njih 15, zabilježene su promjene u terapiji za liječenje akutnih i kroničnih bolesti. Više je bilo uključivanja lijekova za liječenje akutnih bolesti (21 različiti lijek) nego uključivanja ili ukidanja lijekova za liječenje kroničnih bolesti (16 različitih lijekova). Približno je isti postotak lijekova koji mogu stupati u potencijalno klinički značajne interakcije s varfarinom, 52.4% lijekova za akutnu terapiju i 50.0% lijekova za kroničnu terapiju. Kod uključivanja ili ukidanja tih lijekova mjerene su i vrijednosti INR-a. Mjerenja su pokazala da se u približno trećine slučajeva uz promjenu u terapiji dogodila i promjena vrijednosti INR-a izvan terapijskog raspona.

Promatrano sumarno, kod 24 pacijenta (44.4%) bila je zabilježena promjena u terapiji. Uvedeno je ili ukinuto 36 različitih lijekova, 9 stupnja C i 9 stupnja D kliničke značajnosti potencijalne interakcije s varfarinom. Lijekovi s potencijalno klinički značajnom interakcijom koji su uvođenjem u terapiju povisili vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona su: diklofenak, amoksisilin, levotiroksin, piroksikam i propafenon. Za sve njih u monografijama programa Lexi-Comp stoji kako mogu pojačati antikoagulantni učinak varfarina, što se u našem ispitivanju pokazalo točnim zbog kasnije izmjerenih viših vrijednosti INR-a. Uvođenje ibuprofena, azitromicina, fiksne kombinacije tramadola i paracetamola, sulfametoksazola i trimetoprima, te amoksicilina i klavulanske kiseline, fenofibrata i norfloksacina uzrokovalo je isto porast vrijednosti INR-a, ali izvan terapijskog raspona. 10 pacijenata je nakon promjene u terapiji imalo pomak vrijednosti INR-a uvijek na više vrijednosti. Ovako loše rezultate možemo povezati s prečestim korištenjem nesteroidnih protuupalnih lijekova i nekih skupina antibiotika (penicilini, makrolidi, sulfonamidi).

6. ZAKLJUČAK

Dobiveni rezultati ukazuju na visoku pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova s varfarinom u ispitivanoj skupini od 54 pacijenta starosti do 65 godina. Pobrojano je 67 potencijalno klinički značajnih interakcija, 39 stupnja C (58.2%) i 28 stupnja D (41.8%) kliničke značajnosti. Kod 68.5% ispitanika utvrđena je barem jedna potencijalna interakcija C ili D stupnja kliničke značajnosti s varfarinom.

Velik broj pacijenata uključenih u ispitivanje ne postiže i ne održava terapijske vrijednosti INR-a. Samo je 33.3% ispitanika imalo u svih 6 mjerenja vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona, u skupini ispitanika bez potencijalno klinički značajnih interakcija s varfarinom 5 pacijenata (ili njih 29.4% unutar skupine), a u skupini ispitanika s potencijalnom interakcijom 13 pacijenata (ili njih 35.1% unutar skupine). Gotovo trećina svih izmjerenih vrijednosti INR-a je ispod terapijskog raspona što smanjuje terapijski učinak varfarina.

Kod izdavanja varfarina, farmaceut bi trebao savjetovati pacijenta o važnosti redovitog kontroliranja vrijednosti INR-a i pravilnog uzimanja lijeka.

Potrebno je posebno naglasiti značajnu ulogu farmaceuta u prevenciji interakcija lijekova i kontinuiranom praćenju pacijenata, na način da potiče njihovu adherenciju te ih educira o pravilnoj prehrani u cilju postizanja željenog terapijskog učinka.

7. LITERATURA

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology* 2008;141:757-763
2. Scully M. Warfarin therapy. *The Biochemist* 2002;15-17
3. Link K.P. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959;19:97-107
4. Holmes R.W, Love J. Suicide attempt with warfarin, a bishydroxycoumarin-like rodenticide. *JAMA* 1952;148:935-937
5. Europe PMC Funders Group. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009;360:753-764
6. Schelleman H, Brensinger C.M, Bilker W.B, Hennessy S. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in case-control study. *Plos one* 2011;6:1-6
7. Schelleman H, Bilker W.B, Brensinger C.M, Wan F, Yang Y, Hennessy S. Fibrate/statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. *Am J Med.* 2010;123:151-164
8. Wysowski D.K, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-1419
9. Jones M, McEwan P, Morgan C.L, Peters J.R, Goodfellow J, Currie C.J. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005;91:472-477
10. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:509-511
11. Hirsh J, Dalen J.E, Anderson D.R. i sur. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8-21
12. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin J.L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633-1652
13. Piatkov I, Rochester C, Jones T, Boyages S. Warfarin toxicity and individual variability – clinical case. *Toxins* 2010;2:2584-2592

14. Juurlink D.N. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ* 2007;177:369-371
15. Gong I.Y, Schwarz U.I, Crown N. i sur. Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation. *Plos one* 2011;6:1-12
16. Routledge P.A, Chapman P.H, Davies D.M, Rawlins M.D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin at steady state. *Br.J.clin.Pharmac.* 1979;8:243-247
17. O'Reilly R.A, Aggeler P.M, Leong L.S. Studies on the coumarin anticoagulant drugs: the pharmacodynamics of warfarin in man. *Journal of Clinical Investigation* 1963;42:1542-1551
18. Crowther M.A, Ginsberg J.B, Kearon C. i sur. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med.* 1999;159:46-48
19. Horn J.R. Važne interakcije između lijekova i njihovi mehanizmi. U: Katzung B.G, Masters S.B, Trevor A.J. *Temeljna i klinička farmakologija.* Medicinska naklada, 2011;1131-1144
20. Ahmad Y, Lip G.Y.H. Stroke prevention in atrial fibrillation: where are we now? *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2012;6:65-78
21. Tadros R, Shakib S. Warfarin indications, risks and drug interactions. *Australian family physician* 2010;39(7):476-479
22. Baglin T.P, Keeling D.M, Watson H.G. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *British Society for Haematology* 2005;132:277-285
23. Cruess D.G, Localio A.R, Platt A.B. i sur. Patient attitudinal and behavioral factors associated with warfarin non-adherence at outpatient anticoagulation clinics. *Int J Behav Med.* 2010;17:33-42
24. Wessler S, Gitel S.N. Pharmacology of heparin and warfarin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:10-20
25. Gage B.F, Fihn S.D, White R.H. Management and dosing of warfarin therapy. *The American Journal of Medicine* 2000;109:481-488
26. Neidecker M, Patel A.A, Nelson W.W, Reardon G. Use of warfarin in long – term care: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2012;12:1-33

27. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. Clin Pharmacokinet 1996;30:300-313
28. Schelleman H, Bilker W.B, Bresinger C.M, Han X, Kimmel S.E, Hennessy S. Warfarin – fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. Clin Pharmacol Ther. 2008;84:581-588
29. Božina N. The pharmacogenetics of warfarin in clinical practice. Biochemia Medica 2010;20:33-44
30. Kamali F, Pirmohamed M. The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. Br J Clin Pharmacol 2006;61:746-751
31. Epstein R.S, Moyer T.P, Aubert R.E. i sur. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates. Journal of the American College of Cardiology 2010;55:2804-2812
32. Finkelman B.S, Gage B. F, Johnson J.A, Brensingher C. M, Kimmel S. E. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. J Am Coll Cardiol 2011;57:612-618
33. Dager W.E, Branch J.M, King J.H, Quan R.S, Musallam N.A, Albertson T.E. Optimisation of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. Ann Pharmacother 2000;34:567-572
34. Lee A, Stockley I.H. Interakcije lijekova. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga, 2004;23-32
35. Linnarsson R. Drug interactions in primary health care. Scand J Prim Health Care 1993;11:181-186
36. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. Am J Health-Syst Pharm 2004;61:380-385
37. Lexi-Comp Online. Available at: <http://online.lexi.com/crlsq/servlet/crlonline>. Accessed August 31, 2012.
38. Saverno K.R, Malone D.C, Kurowsky J. Pharmacy students' ability to identify potential drug-drug interactions. American Journal of Pharmaceutical Education 2009;73:1-8
39. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal

Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J.* 2011;52:604-614

40. Narum S, Solhaug V, Myhr K, Johansen P.W, Brørs O, Kringen M.K. Warfarin-associated bleeding events and concomitant use of potentially interacting medicines reported to the Norwegian spontaneous reporting system. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:254-262

41. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U. i sur. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ* 2001;323:427-428

42. Riechelmann R.P, Tannock I.F, Wang L, Saad E.D, Taback N.A, Krzyzanowska M.K. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:592-600

43. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:153-158

44. Breault R.R, Klakowicz A, George-Phillips K.L, Bungard T.J. Warfarin dosing after initiation of fenofibrate. *CJHP* 2005;58:31-33

45. Ahmed S.N. Antiepileptic drugs and warfarin. *CMAJ* 2008;178:65

46. Holbrook A.M., Pereira J.A, Labiris R. i sur. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-1106

47. Zhang Q, Simoneau G, Verstuyft C. i sur. Amoxicillin/clavulanic acid – warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:232-236

48. Ament P.W, Bertolino J.G, Liszewski J.L. Clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician* 2000;61:1745-1754

49. Delaney J.A, Opatrny L, Brophy J.M, Suissa S. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-351

50. Abdul M.M, Jiang X, Williams K.M. i sur. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *British Journal of Pharmacology* 2008;154:1691-1700

51. Abdul M.I.M, Jiang X, Williams K.M. i sur. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of echinacea and policosanol with warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2010;69:508-515
52. Valli G, Giardina E.G.V. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. JACC 2002;39:1083-1095