

Utjecaj interakcija lijekova na međunarodni normalizirani omjer (INR) u hospitaliziranih pacijenata na terapiji varfarinom

Gojo Tomić, Nives

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:697141>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)





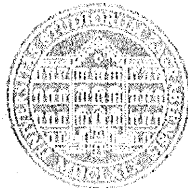
University of Zagreb
FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

Nives Gojo Tomic

**THE INFLUENCE OF DRUG INTERACTIONS ON
THE INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR)
IN HOSPITALIZED PATIENTS ON WARFARIN
THERAPY**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2012



Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

NIVES GOJO TOMIĆ

**UTJECAJ INTERAKCIJA LIJEKOVA NA
MEDUNARODNI NORMALIZIRANI OMJER (INR)
HOSPITALIZIRANIH PACIJENATA NA TERAPIJI
VARFARINOM**

DOKTORSKI RAD

Mentor:
Prof. dr. sc. Velimir Božikov

Zagreb, 2012.



University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

Nives Gojo Tomic

**THE INFLUENCE OF DRUG INTERACTIONS ON
THE INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR)
IN HOSPITALIZED PATIENTS ON WARFARIN
THERAPY**

DOCTORAL THESIS

Supervisor:
Velimir Bozikov, PhD

Zagreb, 2012

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija, grana farmacija.

Rad je izrađen u Kliničkoj bolnici Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Velimira Božikova, profesora interne medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i profesora kliničke farmacije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilita u Zagrebu

Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Velimiru Božikovu na stručnoj pomoći, podršci, savjetima i poticaju pri izradi ove doktorske disertacije.

Najiskrenije zahvaljujem pročelniku Specijalističkog zavoda za kliničku farmakologiju, dr. Srećku Marušiću na nesebičnoj pomoći i podršci tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem svim članovima Povjerenstva za ocjenu i obranu doktorske disertacije čiji su savjeti poboljšali kvalitetu rada.

Veliko hvala mojim najbližima na podršci i ljubavi.

Doktorski rad posvećujem suprugu Marinku, te kćerima Lei i Sari bez čije velike potpore, ljubavi i pomoći ne bi bilo ni ove disertacije.

SAŽETAK

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Doktorski rad

Utjecaj interakcija lijekova na međunarodni normalizirani omjer (INR) u hospitaliziranih pacijenata na terapiji varfarinom

Nives Gojo Tomić

Interakcije lijekova predstavljaju značajno područje istraživanja u suvremenoj medicini. Varfarin kao temeljni lijek pri liječenju i prevenciji duboke venske tromboze, plućne embolije i drugih bolesti, zbog svoje specifične građe, biotransformacije, metabolizma, individualnog doziranja i opasnosti od krvarenja predstavlja trajni izazov.

U svrhu pokušaja evaluacije utjecaja interakcija lijekova na međunarodni normalizirani omjer (INR) kao temeljni parametar praćenja terapije varfarinom, tijekom ovog istraživanja je korištena računalna baza podataka za probir interakcija Lexi-Interact koja kategorizira interakcije ovisno o kliničkoj značajnosti u skupine A, B, C, D ili X, pri čemu se C, D i X smatraju klinički značajnima.

U radu je provedena analiza 339 bolesnika kojima je tijekom hospitalizacije započeta terapija varfarinom, te su temeljem programa podijeljeni u ispitnu skupinu (223 bolesnika) s mogućim klinički značajnim interakcijama i kontrolnu skupinu (116 bolesnika) bez njih. Bolesnici su u prosjeku istodobno dobivali 5,28 lijekova (od 1-13 lijekova po bolesniku). Analizom rezultata vidljivo je da je 65,8% bolesnika bilo izloženo klinički značajnim interakcijama (1-6 interakcija po bolesniku), od čega ih je 46,6% imalo kliničku značajnost C, 41,3% je imalo kliničku značajnost D, a 0,29% X. Medijan interakcija C, D ili X po bolesniku iznosio je 1,35. Statistički značajna razlika između navedene dvije skupine zabilježena je samo u broju lijekova, izuzev varfarina, kojima su bolesnici bili liječeni. Interakcije nisu statistički značajno utjecale na vrijednosti INR-a sedmog dana terapije, kao niti na visinu doze varfarina istog dana. Značajan utjecaj interakcija nije zabilježen pri podjeli bolesnika na podskupine s ciljnim INR između 2 i 3, te one iznad i ispod tih vrijednosti, kao niti na učestalost zabilježenih nuspojava. Zaključno, ovim istraživanjem nije potvrđen utjecaj interakcija varfarina s drugim lijekovima na međunarodni normalizirani omjer, što se pokušalo evaluirati utjecajem na INR 7. dana terapije. Individualno titriranje i praćenje bolesnika ostaje temelj uvođenja varfarina u terapiju.

Ključne riječi: interakcije lijekova, varfarin, međunarodni normalizirani omjer (INR), baza podataka Lexi-Interact

SUMMARY

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Doctoral Thesis

The influence of drug interactions on the International Normalized Ratio (INR) in hospitalized patients on warfarin therapy

Nives Gojo Tomić

Drug interactions represent an important area of research in modern medicine. Warfarin, as the basic drug for treatment and prevention of deep venous thrombosis, pulmonary embolism and other diseases, due to its specific composition, biotransformation, metabolism, individual dosing and the risk of bleeding represents a permanent challenge.

In the attempt to evaluate the influence of drug interactions on the International Normalized Ratio (INR), the computer program for screening drug interactions called Lexi-Interact was used during this research as the basic parameter for monitoring warfarin therapy. This software categorizes interactions according to clinical significance in five groups: A, B, C, D and X, with levels C D and X considered as clinically significant.

In this paper, the analysis of 339 patients whose warfarin therapy began during hospitalization was conducted. Based on the program, they were divided into the group with (223 patients), and the group without (116 patients) possible clinically significant interactions. On the average, the patients were concurrently taking 5.28 drugs (1-13 drugs per patient). The analysis of results shows that 65.8% of patients were exposed to clinically significant interactions (1-6 interactions per patient), out of which 46,6% had interactions with clinical significance C, 41,3 % had interactions with clinical significance D, and 0,29 X. The median number of significant drug interactions per patient was 1,35. Statistically significant difference between the two groups was recorded only in the number of drugs, apart from warfarin, the patients were treated with. The interactions did not have a statistically significant impact on the INR values on the day 7 of therapy or on the dose of warfarin on the same day. A significant influence of interactions was not recorded in the division of patients into subgroups with target INR between 2 and 3, and those above and under those values; or on the frequency of recorded side-effects. In conclusion, this research did not prove the influence of warfarin interactions with other drugs on the International Normalized Ratio. Individual titration and careful patient monitoring remains the basis of its introduction into therapy.

Key words: drug interactions, warfarin, International Normalized Ratio (INR), Lexi-Interact database

Popis kratica korištenih u tekstu

INR	International Normalized Ratio (međunarodni normalizirani omjer)
PV	protrombinsko vrijeme
DVT	duboka venska tromboza
PE	plućna embolija
FA	fibrilacija atrijska

VKORC **vitamin epoksid reduktaza kompleks**

t_{1/2}	vrijeme poluživota
CVI	cerebrovaskularni inzult (ishemijski moždani udar)

SNP **single nucleotide polymorphism
(jednonukleotidni polimorfizam)**

PDA **personal digital assistant
(prijenosno digitalno računalo,
dlanovnik)**

SSRI **Selective serotonin reuptake inhibitor
(inhibitori ponovne pohrane serotonina)**

AST **aspartat aminotransferaza**

ALT **alanin aminotransferaza**

NSAR

nesteroidni reumatici

ASK

acetilsalicilna kiselina

ISMN

izosorbid-mononitrat

ACE inhibitor

Inhibitor angiotenzin kovertaze

TMP

trimetoprim

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	5
2.1. Duboka venska tromboza i plućna embolija	6
2.2. Fibrilacija atrijska	7
2.3. Varfarin	7
2.3.1. Povijesni razvoj	7
2.3.2. Mehanizam djelovanja varfarina	9
2.3.3. Farmakokinetika i farmakodinamika varfarina	13
2.3.4. Indikacije za primjenu varfarina	14
2.3.5. Laboratorijsko monitoriranje	15
2.3.6. Doziranje lijeka	15
2.3.7. Rezistencija na varfarin	16
2.3.8. Genetski polimorfizam	16
2.3.8.1. Genetski polimorfizam CYP 450	16
2.3.8.2. Genetski polimorfizam VKORC1	18
2.3.9. Kontraindikacije za primjenu	18
2.3.10. Komplikacije i nuspojave terapije varfarinom	18
2.4. Interakcije	19
2.4.1. Farmakokinetičke interakcije	20
2.4.2. Farmakodinamičke interakcije	21
2.5. Radovi o interakcijama	22
2.6. Računalni programi za probir interakcija	25

2.7. Literaturni podaci o pojedinim interakcijama lijekova s varfarinom	28
2.7.1. Analgetici	29
2.7.2. Alopurinol	29
2.7.3. Antiaritmiци	29
2.7.4. Antitiroidni lijekovi	30
2.7.5. Hormoni štitnjače	30
2.7.6. Hipolipemici	30
2.7.7. Induktori CYP 2C9	31
2.7.8. Inhibitori CYP 2C9	31
2.7.9. Antibiotici i antimikotici	31
2.7.10. Antitrombocitni lijekovi	32
2.7.11. Kortikosteroidi	32
2.7.12. Antagonisti H ₂ receptora i inhibitori protonske pumpe	33
2.7.13. Antidepresivi	33
2.7.14. Azatioprin	33
3. CILJ ISTRAŽIVANJA	34
4. MATERIJAL, METODOLOGIJA I PLAN ISTRAŽIVANJA	36
4.1. Uzorak	37
4.2. Metode	38
4.2.1. Određivanje međunarodnog normaliziranog omjera (INR)	38
4.2.1.1. Temelji metode određivanja INR	38
4.2.1.2. Očekivane vrijednosti	39
4.2.2. Određivanje mogućih skupina interakcija	39
4.2.3. Plan istraživanja interakcija	40
4.2.4. Statističke metode	41

5. REZULTATI	43
5.1. Rezultati analize korištenih lijekova, svrstavanje bolesnika u pojedine skupine ovisno o riziku interakcija i određivanje njihove pojavnosti	44
5.2. Rezultati usporedbe podataka bolesnika u skupini bez mogućih interakcija sa skupinom s mogućim klinički značajnim interakcijama	53
5.3. Rezultati analize kliničke značajnosti utjecaja interakcija na INR i dozu varfarina 7. dana liječenja u podskupinama bolesnika s različitim INR	63
6. RASPRAVA	71
7. ZAKLJUČAK	80
8. LITERATURA	83

1. UVOD

1. UVOD

Interakcije lijekova predstavljaju veliko područje pozornosti, kako liječnika, farmaceuta, proizvođača lijekova i svih ljudi uključenih u kaskadu liječenja, tako i samih bolesnika zainteresiranih za što bolji učinak i što manje neželjenih popratnih pojava uzimanih lijekova.

Iako je proučavanje interakcija uzelo maha na mnogim područjima medicine, još uvijek je mnogo nepoznanica i neželjenih djelovanja lijekova do kojih često dolazi zbog nepotpunih spoznaja o međudjelovanju pojedinih lijekova.

Upravo varfarin sa svojom specifičnom kemijskom građom, biotransformacijom, osebujnim metabolizmom, potrebom za individualiziranjem doze i sklonošću interakcijama s raznim lijekovima predstavlja trajni izazov za daljnja istraživanja.

Varfarin je oralni kumarinski antikoagulans koji predstavlja temeljni lijek pri liječenju i prevenciji duboke venske tromboze i plućne embolije. Lijek također ima čestu indikaciju za primjenu u bolesnika s trajnom fibrilacijom atrijske zbog dokazanog značajnog smanjenja relativnog rizika ishemijskog moždanog udara, a primjenjuje se kao profilaktički lijek nakon ugradnje umjetnih srčanih zalistaka te u profilaktičnom liječenju tranzitorne cerebralne ishemije. Jedan je od najčešće propisanih lijekova na tržištu: prema nekim podacima, u SAD-u se godišnje propisuje više od 300 000 novih recepata za varfarin¹, a ukupan broj propisanih recepata je narastao za 45% između 1999. kada je iznosio 21 milijun i 2004. g. kada je iznosio 31 milijun².

Varfarin je lijek sa izrazito kompleksnim odnosom doze i učinka, uskom terapijskom širinom i opasnošću od krvarenja koje je česti uzrok hospitalizacije. Na odnos između doze varfarina i terapijskog odgovora utječu mnogi genetski i okolišni čimbenici, uključujući dob, tjelesnu težinu, jetrenu leziju, mutacije gena za citokrom P 450. Stoga je potrebno individualiziranje terapije uz pažljivo praćenje parametara koagulacije.

Broj potencijalnih interakcija lijekova s varfarinom u stalnom je porastu. Postoji cijeli niz lijekova koji pojačavaju ili smanjuju učinak lijeka, putem farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih interakcija, što može značajno povećati rizik od krvarenja kao jedne od najznačajnijih nuspojava liječenja.

Varfarin je potencijalno rizičan lijek, sa podacima koji govore u prilog velikih krvarenja u oko 1-2% liječenih bolesnika i intrakranijalnih krvarenja u oko 0,1-0,5%

bolesnika godišnje.³ Prema podacima objavljenim u radu Schulman i suradnika, liječenje antagonistima vitamina K povisuje rizik od velikih krvarenja od 0,3-0,5% godišnje, a rizik od intrakranijalnih krvarenja oko 0,2%.⁴

Velik broj studija bavi se utvrđivanjem učestalosti interakcija i njihovim prepoznavanjem. U svrhu boljeg prepoznavanja i tretiranja potencijalnih interakcija stvoreni su mnogi računalni programi koji vrše probir interakcija (npr. Drug Interaction Facts, British National Formulary, The Medical Letter, PharmaVista, Drug-Reax...). Navedeni računalni programi predstavljaju važan mehanizam provjere istodobne uporabe lijekova, a međusobno se razlikuju prema strukturi, učestalosti ažuriranja informacija, funkcijama pretraživanja, sadržaju i cijeni.

Softverski program Lexi-Interact korišten tijekom ovog istraživanja kombinira najnovija svjetska saznanja sa trenutno jednom od najboljih elektroničkih platformi. Sadrži informacije o interakcijama, kliničkoj važnosti i mehanizmu pojedine interakcije, te literaturne podatke. Isto tako nudi klasifikaciju („risk-rating“) baziranu na ORCA sistem konceptu, koja nudi ne samo ocjenu ozbiljnosti moguće interakcije, već predlaže i moguću kliničku intervenciju.

Poznato je da se interakcije češće javljaju u hospitaliziranih bolesnika. Razlog tome je veći broj istodobno primijenjenih lijekova i osjetljivija populacija. Prema radu Goldberga i suradnika, rizik od interakcije iznosi 13% pri primjeni dva lijeka, dok pri primjeni 7 ili više lijekova raste i do 82%.⁵ Rad Köhlera i suradnika također navodi eksponencijalan rast interakcija s većim brojem lijekova, a istim radom je prezentirano i da je broj korištenih lijekova i njihovih interakcija po bolesniku tijekom hospitalizacije veći nego prije hospitalizacije, a po otpustu se opet smanjuje, ali ne potpuno na prvobitnu razinu.⁶

Također je značajan podatak da su interakcije češće u starijih bolesnika koji predstavljaju veliku većinu bolesnika hospitaliziranih na Klinikama za unutarnje bolesti, te je vidljiv porast njihove učestalosti - smatra se da je značajan broj hospitalizacija u starijih povezan s nuspojavama lijekova nastalih zbog interakcija.⁷ Do toga dolazi zbog promjena u farmakodinamici i farmakokinetici tijekom starenja. Smatra se da je veća vjerojatnost da će bolesnici u dobi iznad 65 godina uzimati lijekove nego mlađi ljudi, a liječenje postojanja značajnih komorbiditeta u toj populaciji zahtijeva veći broj lijekova.

Znanje liječnika o klinički značajnim interakcijama bitno je zbog nepropisivanja potencijalno opasnih kombinacija lijekova i izbjegavanja nepotrebnih komplikacija liječenja, kao i smanjenja broja ponovnih hospitalizacija ili produljenja već postojećih hospitalizacija.

Zbog sve veće učestalosti primjene varfarina i njegove primjene u mnogim indikacijama te još uvijek nepotpunih spoznaja o međudjelovanjima u višestrukim kombinacijama lijekova, ovim radom pokušat će se, uz pomoć računalnog programa Lexi-Interact izdvojiti moguće interakcije lijekova s varfarinom tijekom započinjanja liječenja varfarinom bolesnika hospitaliziranih zbog duboke venske tromboze, plućne embolije ili fibrilacije atrijske; potom odrediti klinički značajne interakcije, te analizirati njihov utjecaj na duljinu trajanja terapije do postizanja ciljnih vrijednosti INR-a (kao osnovnog parametra praćenja liječenja varfarinom), te utjecaj na vrijednosti INR i dozu varfarina 7. dana liječenja.

2. LITERATURNI PREGLED

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. DUBOKA VENSKA TROMBOZA I PLUĆNA EMBOLIJA

Duboka venska tromboza (DVT) je stanje u kojem se stvara krvni ugrušak (tromb) u jednoj ili više dubokih vena u tijelu, najčešće u nogama. Prema Virchovljevom trijasu, DVT nastaje zbog jednog ili kombinacije tri čimbenika: ozljede venske stijenke, venske staze ili promjene u sastavu krvi. Plućna embolija je naglo nastala opstrukcija plućnog krvotoka uzrokovana ugruškom krvi. U više od 95% bolesnika plućna embolija nastaje zbog embolizacije ugruška iz dubokih natkoljениčnih vena, te se stoga smatra komplikacijom duboke venske tromboze i zbog toga se bolest često naziva tromboembolijom.

Plućna tromboembolija je treća najčešća kardiovaskularna bolest, nakon ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnog infarkta. U općoj populaciji ima incidenciju od oko 1-2%, a u hospitaliziranih bolesnika je veća zbog većeg rizika od duboke venske tromboze i procjenjuje se na 20 do čak 70%.⁸

Godišnja incidencija klinički prepoznate akutne duboke venske tromboze u SAD-u je, prema radu Bulgera i suradnika, procijenjena na 116 000 - 250 000 novih slučajeva godišnje.⁹ Stvarni broj bolesnika je vjerojatno i veći s obzirom da dio bolesnika ostaje neprepoznat uslijed velike kliničke varijabilnosti bolesti. Prema istom radu, u Sjedinjenim Američkim Državama je plućna embolija procijenjena uzrokom oko 200 000 smrti godišnje. Za Republiku Hrvatsku zasad ne postoje točni sustavni podaci o pojavnosti tromboembolijske bolesti, međutim ona zasigurno zauzima visoko mjesto u broju hospitalizacija.

Dijagnoza duboke venske tromboze temelji se na kliničkoj slici, laboratorijskoj analizi u kojoj važnu ulogu igraju povišeni D-dimeri (test visoke senzitivnosti, ali niske specifičnosti), te Doppler ultrazvuku vena koji se smatra dijagnostičkom pretragom izbora zbog neinvazivnosti, dostupnosti i minimalnih komplikacija. Dijagnoza plućne embolije se potvrđuje MSCT angiografijom koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici plućne embolije, a zamijenila je donedavno uobičajenu perfuzijsko-ventilacijsku scintigrafiju pluća i klasičnu angiografiju plućne arterije.

2.2. FIBRILACIJA ATRIJA (FA)

Fibrilacija atrijska predstavlja najčešću aritmiju u kliničkoj praksi, čija se prevalencija i incidencija značajno povećava sa životnom dobi. Prevalencija iznosi gotovo 10% u osoba starijih od 80 godina, a incidencija raste sa 0,1% u osoba mlađih od 40 godina do 2% kod muškaraca starijih od 80 godina.¹⁰

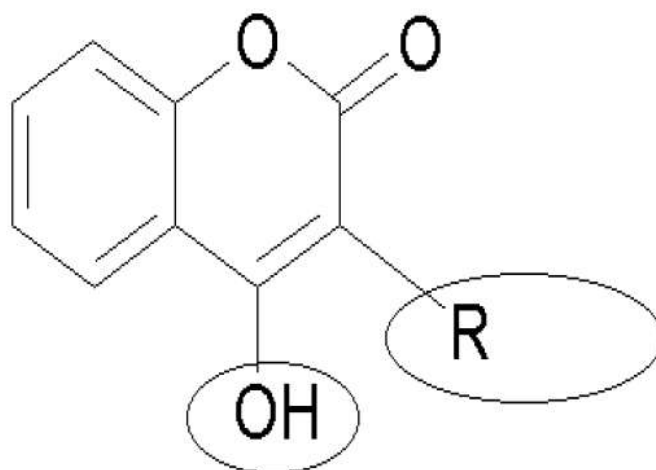
Kod fibrilacije atrijske dolazi do "treperenja" ili fibriliranja srčanih pretklijetki, koje se nepotpuno i nepravilno kontrahiraju. Kao posljedica nastaje smanjenje snage srca, a također dolazi i do povećane sklonosti stvaranju malenih ugrušaka u srcu i na srčanim zaliscima zbog nekoordiniranog gibanja, što može dovesti do moždanog udara. Bolesnici s fibrilacijom atrijskom uz reumatsku mitralnu grešku u odnosu na one sa sinusnim ritmom imaju čak 17 puta veći rizik od tromboembolije. Rizik od tromboembolije u bolesnika s nereumatskom fibrilacijom atrijskom bez antikoagulantne terapije iznosi 5-7% godišnje. U 2/3 oboljelih riječ je o cerebralnoj tromboemboliji.⁸ Kliničkim istraživanjima dokazano je da je varfarin smanjio godišnji rizik moždanog udara za gotovo 70%¹¹, istodobno samo minimalno povisujući rizik značajnih krvarenja (sa 1,0% na 1,3% godišnje).^{4,11}

2.3. VARFARIN

2.3.1. Povijesni razvoj

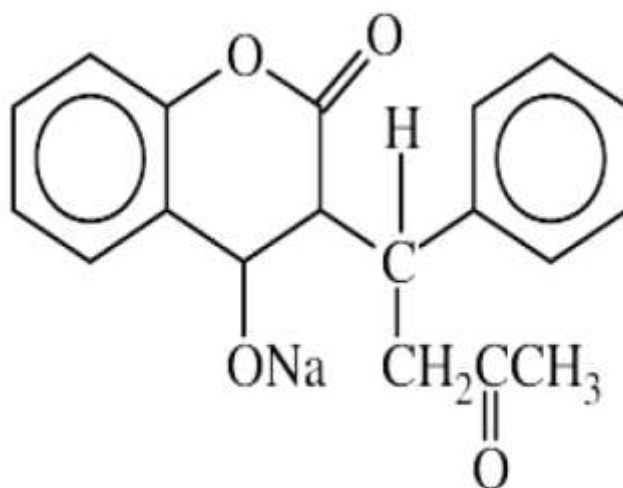
Kumarin je prirodni sastojak biljaka kao što su djetelina, trava, cimet ali se može proizvesti i sintetskim putem. Ima karakterističan miris na pokošenu travu ili sijeno i koristi se pri proizvodnji mirisa. Nakon izvještaja o hemoragijskom poremećaju u stoke koji je nastao nakon ingestije pljesnivog sijena dobivenog iz slatke djeteline, Campbell i Link su 1939. godine otkrili tvar koja je izazivala krvarenje - bishidroksikumarin (dikumarol). Nakon što je Link zaključio da je za antikoagulantnu aktivnost lijeka nužna 4-hidroksi grupa, 3-supstituent i bis molekula (Slika 1), 1948. je sintetiziran potentni derivat 4-hidroksikumarina, koji je ispočetka korišten kao vrlo učinkovit rodenticid, a nazvan je prema akronimu vlasnika patenta Wisconsin Alumni Research Foundation. Tek kada se otkrilo da je vitamin K djelotvoran u liječenju krvarenja kao komplikacije terapije varfarinom, varfarin se počeo široko primjenjivati.

Varfarin je oralni antikoagulans i ujedno najčešće korišteni lijek za prevenciju i liječenje venskog tromboembolizma.^{12,13}



Slika 1. Građa nužna za antikoagulantnu aktivnost molekule.

Kemijska struktura varfarina prikazana je na slici 2.



Slika 2. Strukturna formula varfarina

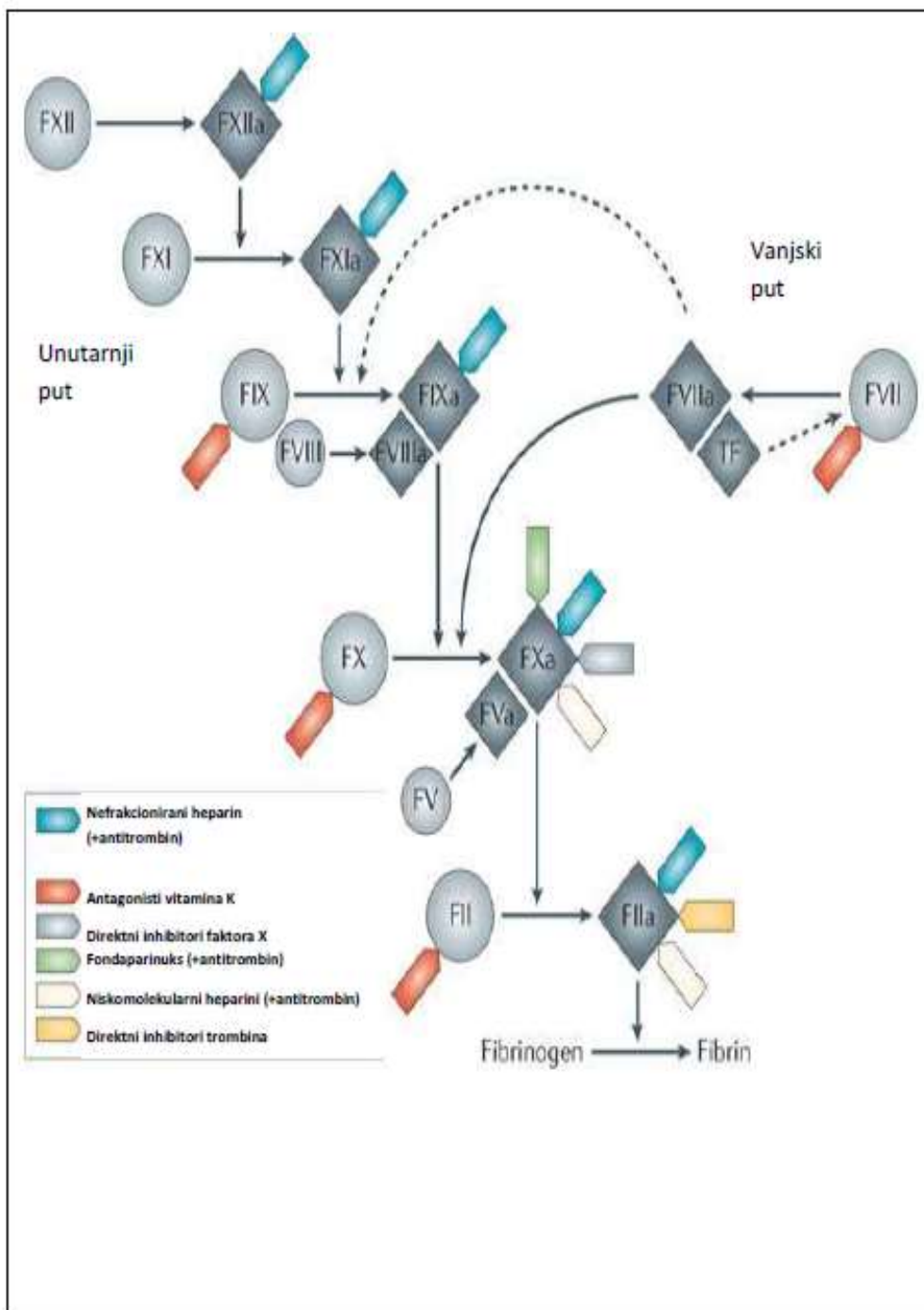
2.3.2. Mehanizam djelovanja varfarina

Varfarin djeluje kao antagonist vitamina K koji je bitan za aktivaciju faktora zgrušavanja krvi. Do antikoagulantnog učinka lijeka dolazi zbog inhibicije o vitaminu K ovisne gama-karboksilacije faktora zgrušavanja II, VII, IX i X,¹⁴ zbog čega se sintetiziraju biološki inaktivni oblici navedenih faktora.

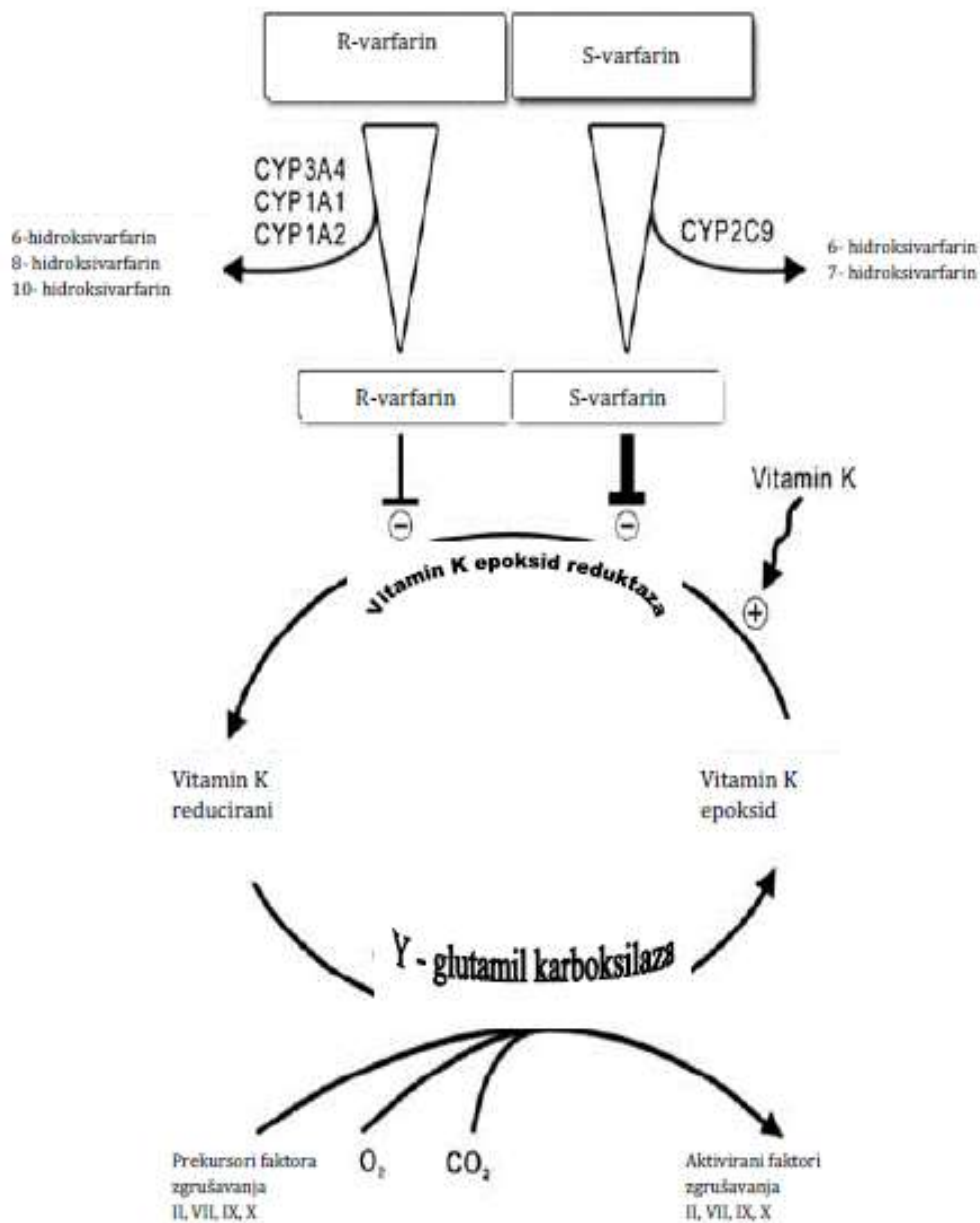
Pronalaženje adekvatne doze lijeka može predstavljati pravi terapijski izazov za propisivača, budući da je riječ o lijeku sa izrazito kompleksnim odnosom doze i učinka.

Varfarin interferira sa sintezom faktora koagulacije u jetri uključenih u hemostazu, točnije faktora II (protrombin), VII, IX i X, (Slika 3) te proteina C i S u jetri.

Vitamin K je kofaktor pri karboksilaciji glutaminske kiseline faktora koagulacije koja dovodi do njihove aktivacije. Pri karboksilaciji se vitamin K oksidira u vitamin K 2,3-epoksid, a obnavljanje vitamina K putem enzima vitamin K epoksid reduktaze omogućava daljnji proces u jetri. Farmakološki učinak varfarin ostvaruje inhibicijom vitamin K epoksid reduktaza kompleksa (VKORC1), što dovodi do smanjenih koncentracija aktiviranih faktora zgrušavanja II, VII, IX i X (Slika 4).³



Slika 3. Pojednostavljen prikaz kaskade zgrušavanja krvi: mjesta djelovanja varfarina u vanjskom i unutarnjem putu putu koagulacije su označena crvenom strelicom. Preuzeto sa stranice: http://www.nature.com/nrd/journal/v10/n1/fig_tab/nrd3185_F2.html, 18.11.2011.¹³⁶



Slika 4. Metabolizam varfarina.

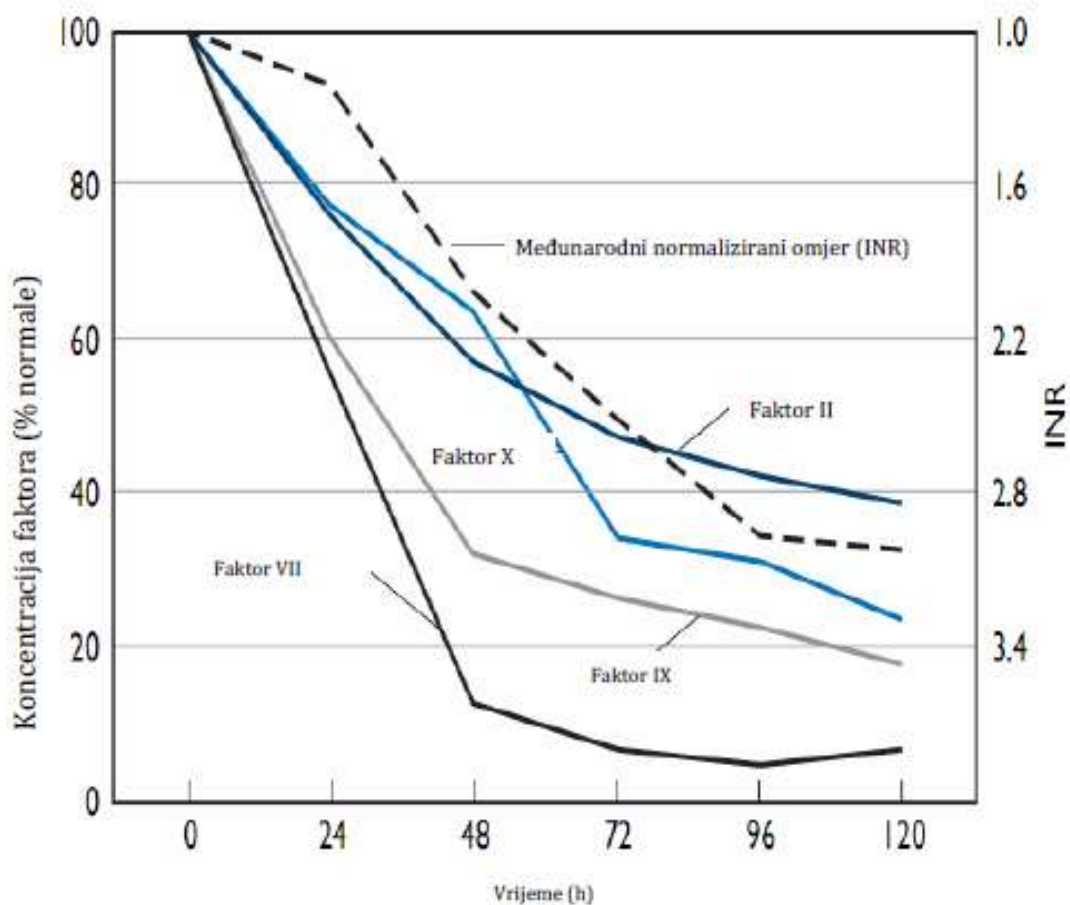
Preuzeto s http://www.nature.com/clpt/journal/v80/n1/fig_tab/clpt2006377f1.html; Genetic determinants of dose and clinical outcomes in patients receiving oral anticoagulants, Ute I Schwarz and C Michael Stein.¹³⁷

Terapijska doza varfarina smanjuje ukupnu količinu svakog koagulacijskog faktora ovisnog o vitaminu K za 30-50%. K tome, proizvedene molekule su slabije karboksilirane što rezultira smanjenom biološkom aktivnošću koja iznosi 10-40% od normalne. Oralni antikoagulansi nemaju učinka na već potpuno karboksilirane molekule u cirkulaciji, pa vrijeme potrebno da bi svaki od faktora zgrušavanja u plazmi dosegno novo stabilno stanje nakon uvođenja terapije ovisi o njihovim individualnim klirensima.

Približno vrijeme poluživota za pojedine faktore zgrušavanja iznosi: faktor VII: 6h; faktor IX: 24h; faktor X: 36h; faktor II 50h, protein C 8h i protein S 30h.

Budući da je $t_{1/2}$ nekih faktora koagulacije (poglavito faktora II) dugo, potpuni antitrombotični učinak varfarin postiže tek za nekoliko dana, iako protrombinsko vrijeme može biti produljeno ubrzo nakon davanja lijeka, uglavnom zbog redukcije faktora kraćeg $t_{1/2}$, poglavito faktora VII (Slika 5).¹⁶

Bitno je, također, naglasiti da su protein C i protein S dva prirodno nastala antikoagulantna proteina. Budući da imaju kraće $t_{1/2}$ od ostalih faktora zgrušavanja tijekom početne faze terapije varfarinom, moguć je prokoagulantni učinak lijeka dovodeći do povećanja ("clot extension") ugruška¹⁷.



Slika 5. Vrijeme poluživota pojedinih faktora zgrušavanja. Preuzeto iz Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:571¹³⁸

2.3.3. Farmakokinetika i farmakodinamika varfarina

Biološka raspoloživost varfarina je gotovo potpuna pri oralnoj primjeni. Lijek je najvećim dijelom (99%) vezan za proteine plazme (uglavnom albumine). Varfarin je racemična smjesa dva optički aktivna izomera: R (slabi) i S (potentni) koji su prisutni u otprilike jednakim omjerima.

S-enantiomer je potentniji oblik koji se transformira u inaktivne metabolite primarno putem CYP 2C9 mikrosomalnog enzimskog sustava, a R-varfarin putem CYP 2C19 (najveći dio), CYP 1A2, i CYP 3A4.¹⁶ Inaktivni metaboliti varfarina se izlučuju urinom i stolicom.

Vrijeme poluživota lijeka iznosi od 25-60 sati, sa medijanom od oko 40 sati, a trajanje djelovanja lijeka iznosi od 2 do 5 dana.¹⁶

Mikrosomalni enzimski sustav kojim se metabolizira može se inducirati putem mnogih lijekova i ima mnoge genetske varijante koje mogu značajno izmijeniti aktivnost varfarina in vivo.

Zbog velike interindividualne varijabilnosti antikoagulantni odgovor je često teško predvidiv.¹⁸ Na antikoagulantni učinak varfarina utječu farmakokinetički faktori, uključujući interakcije s lijekovima koji mijenjaju apsorpciju ili metabolički klirens varfarina, te farmakodinamski faktori.

Do varijabilnosti u antikoagulantnom odgovoru može također doći zbog dobi^{18,19}, tjelesne težine^{19,20}, unosa vitamina K hranom¹⁸, popratnih bolesti, a isto tako i zbog netočnosti laboratorijskih testova ili nesuradnje bolesnika.

2.3.4. Indikacije za primjenu varfarina

Najčešće indikacije za primjenu peroralnih antikoagulansa, od kojih se najčešće koristi upravo varfarin, su profilaksa i terapija duboke venske tromboze i plućne embolije, te profilaksa i terapija tromboembolijskih događaja vezanih uz akutni infarkt miokarda, fibrilaciju atrijsku i moždani udar.

Profilaktički se daje da bi se spriječilo nastajanje tromba u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, bolesnicima koji imaju ugrađene endoproteze (stentove) u krvnim žilama, bolesnicima s prirođenim greškama srčanih valvula, onima koji u anamnezi imaju tromboembolijski incident i imaju povećani rizik od nastanka tromboze uslijed operacije ili imobilizacije, te bolesnicima kod kojih je dijagnosticirano hiperkoagulabilno stanje (antifosfolipidni sindrom, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, mutacija faktora II...).

Postoji niz dokaza u literaturi koji pokazuju učinkovitost varfarina u prevenciji ishemijskog moždanog udara (CVI) u bolesnika s fibrilacijom atrijskom (60-70% redukcija relativnog rizika).¹⁷ Pet kliničkih studija, uključujući SPAF i AFASAK studije, dokazalo je vrijednost varfarina u primarnoj prevenciji CVI, sa 68%-tnom redukcijom rizika²¹ u bolesnika sa fibrilacijom atrijskom na terapiji varfarinom.

Cilj antikoagulantne terapije je primjenjivanje najniže moguće doze lijeka kojom se može prevenirati formiranje ugruška ili njegov rast. Varfarin ima uski terapijski indeks, te je

potrebno individualiziranje doze za svakog bolesnika ponaosob. Zbog dugog vremena poluživota (od 25-60 sati) puni se učinak očekuje tek 2-5 dana nakon početka primjene kada se postignu zadovoljavajuće terapijske vrijednosti protrombinskog vremena.

Pri liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije sve bolesnike je nužno liječiti terapijskim dozama nefrakcioniranog ili niskomolekularnog heparina s postupnim istodobnim uvođenjem varfarina u terapiju i njihovo tzv. „preklapanje“, dok ne dođe do punog učinka varfarina.

Trajnu antikoagulantnu terapiju nije nužno potrebno uvesti svim bolesnicima u kojih je dijagnosticirana fibrilacija atrijska. Pri odluci i odabiru bolesnika često pomaže tzv. „CHADS2 score“ koji se određuje tako da se jednim bodom boduju srčano zatajenje, hipertenzija, dijabetes, dob > 75g, a anamnestički podatak o cerebrovaskularnom inzultu ili tranzitornoj ishemijskoj ataci boduje se s dva boda. Bolesnike u kojih je CHADS2 \geq 2 treba antikoagulirati ukoliko nema kontraindikacija.^{17,22}

2.3.5. Laboratorijsko monitoriranje

Praćenje terapije varfarinom temelji se na praćenju vrijednosti INR, odnosno protrombinskog vremena (PV). Budući da se u različitim laboratorijima koristi reagens tromboplastin koji je različite osjetljivosti, vrijednosti PV-a ne moraju biti jednoznačne i dolazi do poteškoća u interpretaciji rezultata. Zbog toga je uveden standardizirani postupak prema kojem svi tromboplastini moraju biti označeni internacionalnim indeksom osjetljivosti koji služi za kvantifikaciju njihovog odgovora na djelovanje antikoagulansa s obzirom na relevantni pripravak SZO čija je vrijednost 1,0. Dogovorno se ta vrijednost naziva INR (engleska kratica za International Normalized Ratio, što znači: međunarodni normalizirani omjer).²³

2.3.6. Doziranje lijeka

Liječenje tromboembolijske bolesti i prevencija sustavne embolije zahtijeva INR između 2,0 i 3,0. Za neke druge indikacije, primjerice pri profilaksi mehaničkih srčanih mitralnih ili aortnih valvula sa drugim faktorima rizika, preporuča se INR od 2,5-3,5.¹⁷

Pri uvođenju antikoagulantne terapije INR se kontrolira svakog dana do postizanja stabilnih vrijednosti najmanje dva dana zaredom, a nakon toga se prati 2-3 puta tjedno

tijekom 2-3 tjedna. Ukoliko su vrijednosti stabilne, kontrole se vrše jednom tjedno, pa jednom u dva tjedna i naposljetku jednom mjesečno.²⁴ Mogući uzroci nestabilnih vrijednosti su promjene u prehrani i unosu vitamina K koji ih može modificirati, uvođenje novih lijekova u terapiju ili nesuradljivost bolesnika (non-compliance).

2.3.7. Rezistencija na varfarin

Doze održavanja varfarina mogu značajno varirati među bolesnicima. Te interindividualne varijacije u odgovoru na primjenu varfarina ovise o više faktora, među kojima su dnevni unos vitamina K, dob bolesnika, funkcija jetre, crijevna apsorpcija, mogućnost laboratorijske pogreške, suradljivost bolesnika... Rezistencija na varfarin je definirana kao nemogućnost postizanja terapijskih vrijednosti INR unatoč davanju uobičajenih doza lijeka (>15 mg/dan).²⁵ Bolesnici sa genetskom rezistencijom na varfarin mogu zahtijevati 5 do čak 20 puta veće doze od uobičajenih da bi se postigao antikoagulantni učinak.¹² Poremećaj se ranije pripisivao izmijenjenom afinitetu receptora za varfarin¹², a nove spoznaje kao uzroke rezistencije opisuju genetski polimorfizam citokroma P450C9²⁶, kao i određene polimorfizme nukleotida (SNP) unutar gena za vitamin K epoksid reduktaza kompleks podjedinicu 1 (VKORC1).^{25,27,28}

2.3.8. Genetski polimorfizam

2.3.8.1. Genetski polimorfizam CYP 450

Najvažniji oksidativni enzimski sustav uključen u metabolizam lijekova je enzimska obitelj citokroma P450 (CYP). Nalazi se na membrani glatkog endoplazmatskog retikuluma hepatocita u jetri i u visokim koncentracijama na enterocitima u tankom crijevu. U manjim količinama mogu se naći i u drugim tkivima. Važni su za metabolizam endogenih tvari kao što su steroidi, hormoni, prostaglandini, lipidi i masne kiseline, a također su važni u detoksikaciji egzogenih tvari poput lijekova nakon peroralne primjene. Po enzimskom su djelovanju monooksigenaze, a tijekom biotransformacije lijekova važni su pri reakcijama oksidacije, redukcije i hidrolize koje čine lijek topljivim u vodi i lakše izlučivim u urinu ili žuči.

Kao što je već spomenuto, S-varfarin se metabolizira putem CYP2C9²⁹, dok se R-varfarin djelomično metabolizira putem CYP1A2 i CYP3A4. Stoga neki lijekovi mogu

selektivno utjecati na metabolizam samo pojedinačnog izomera putem CYP 450, dok drugi mogu utjecati na metabolizam oba.

Lijekovi koji utječu na metabolizam S varfarina predstavljaju daleko veći rizik od komplikacija, budući da je S-varfarin oko 5 puta potentniji.

CYP 2C podgrupa CYP450 enzima metabolizira oko 20% korištenih lijekova. Među klinički važnije lijekove koji su supstrati CYP2C9 pripadaju peroralni hipoglikemici tolbutamid i glipizid, antikonvulziv fenitoin, nesteroidni antireumatici (ibuprofen, diklofenak, piroksikam, tenoksikam...), blokator angiotenzinskih receptora losartan, diuretik torasemid...³⁰ Aktivnost CYP2C9 in vivo može se inducirati rifampicinom, te varijabilno karbamazepinom, etanolom, fenobarbitonom.³¹ Klinički značajna inhibicija CYP2C9 može nastati kod istovremenog davanja amjodarona, flukonazola, sulfipirazona, sulfafenazola te drugih sulfonamida.

Dobro je poznat utjecaj genetskog polimorfizma CYP2C9 na metabolizam varfarina. Gen koji kodira protein CYP2C9 u ljudi smješten je na kromosomu 10q24.2 i veći je od 55 kb. Najučestaliji je alel Arg144/Ile359 (CYP2C9*1) koji se smatra divljim tipom. Ukoliko je citozin zamijenjen timinom na nukleotidu 430, nastaje Cys144/Ile359 (CYP2C9*2). Zamjena adenina u citozin na nukleotidu 1075 stvara Arg144/Leu359 (CYP2C9*3) varijantu alela.³² Postoje još 3 varijante alela (CYP2C9*4, CYP2C9*5 i CYP2C9*6), ali budući da su CYP2C9*1, 2 i 3 aleli otkriveni prvi, najbolje je proučena njihova in vitro i in vivo aktivnost.^{33,34}

Istraživanja su pokazala da su CYP2C9 *2 i *3 aleli povezani sa značajno smanjenom enzimskom aktivnošću u odnosu na divlji tip (oko 12% aktivnosti za CYP2C9*2, odnosno 5% za CYP2C9*3)^{18,33}. Stoga, bolesnici sa CYP2C9 *2 i *3 varijantama alela mogu biti podložniji nuspojavama u smislu pretjerane antikoagulacije i potencijalno povećanog rizika krvarenja, naročito pri promjeni terapije ili uvođenju novog lijeka.^{34,35}

Prema radu Lee i suradnika, podaci genotipizacije s obzirom na etničku pripadnost govore u prilog tome da oko 35% bijelaca ima *2 i *3 alel, a da su ti aleli značajno manje prisutni u afroameričkoj i azijskoj populaciji^{34,36}, međutim, podaci se razlikuju. Kamali i Pirmohamed također navode češći polimorfizam u bijelaca -1% homozigota i 22% heterozigota CYP2C9*2 alela, te 0,4% homozigota i 15 heterozigota CYP2C9*3 alela.¹⁸

2.3.8.2. Genetski polimorfizam VKORC1

Ciljno mjesto djelovanja za oralne antikoagulanse predstavlja podjedinica 1 vitamin K ovisne epoksid reduktaze (VKORC1) koju kodira gen VKORC1. Kumarinski antikoagulansi djeluju inhibirajući aktivnost VKOR. Gen je identificiran 2004. godine³⁷, a potom su identificirani jednonukleotidni polimorfizmi (SNP) VKORC1 udruženi s osjetljivošću na oralne antikoagulanse. U kliničkoj praksi najčešće se genotipiziraju dva SNP-a -1639G>A i 1173C>T. Haplotipovi VKORC1*1,*3 i *4 su udruženi s normalnom dozom varfarina, a VKORC1*2 predisponira osjetljivost na varfarin.¹⁵ Prema radu Bodina i suradnika, mutacije VKORC1 predstavljaju genetsku podlogu za visoko doziranje varfarina i drugih antikoagulansa, iako ove mutacije samostalno ne objašnjavaju sve aspekte rezistencije na antikoagulanse, kao što je u glodavaca.³⁸

Uvođenje podataka o genotipu može poboljšati točnost predviđanja doze, međutim njihovo poboljšanje kontrole antikoagulacije i utjecaja na smanjenje komplikacija treba tek dokazati u smislu učinkovitosti i isplativosti.¹⁵

2.3.9. Kontraindikacije za primjenu varfarina

Prema sažetku opisa svojstava, lijek je kontraindicirano primijeniti u bolesnika sa dokazanom preosjetljivošću na varfarin, hemoragijskim inzultom, klinički značajnim krvarenjem, u bolesnika 72 sata nakon operativnog zahvata ili 48 sati nakon poroda, u trudnica (budući da je lijek teratogen), zajedno sa lijekovima s kojima može doći do značajno povišenog rizika krvarenja.³⁹ Također se ne primjenjuje u bolesnika s hemofilijom, trombocitopenijom, purpustom, bakterijskim endokarditisom, aktivnom tuberkulozom, teškom hipertenzijom, manjkom proteina C.⁴⁰

2.3.10. Komplikacije i nuspojave terapije varfarinom

Prema Sažetku opisa svojstava lijeka, pri primjeni varfarina može doći do reakcija preosjetljivosti, pankreatitisa, proljeva, mučnine, povraćanja, žutice, poremećaja funkcije jetre, osipa, purpura, te rijetko opisane nekroze kože.⁴¹ Ipak, najčešću nuspojavu primjene varfarina predstavlja krvarenje koje se može manifestirati na raznim organima - u obliku cerebralne hemoragije i hematoma, hemotoraksa, epistakse, gastrointestinalnog krvarenja, hematurije, neobjašnjenog pada hemoglobina i hematokrita...

Rizik krvarenja se povisuje s intenzitetom i trajanjem antikoagulantne terapije⁴², dobi⁴³, uporabom drugih lijekova koji modificiraju hemostazu, i prisutnošću mogućeg anatomskog uzroka krvarenja. Naročito teški oblici krvarenja pri kojima može doći do ireverzibilnih oštećenja su oni pri kojima može doći do kompresije vitalnih struktura (intrakranijalno, perikardijalno ili pritiskom na leđnu moždinu) ili do masivnih unutarnjih krvarenja koja se sporije klinički uočavaju (npr. intraperitonealno ili retroperitonealno krvarenje).¹⁶ Rizik od intrakranijalnog krvarenja značajno raste ukoliko je INR>4.⁴⁴

Prema literaturnim podacima, procijenjeno je da je broj recepata propisanih za terapiju varfarinom u stalnom porastu: prema podacima iz SAD zabilježen je porast od oko 45% između 1998. (21 milijun propisanih recepata) i 2004. kad je propisan oko 31 milijun recepata.² U listopadu 2006. je na zahtjev FDA u uputu za varfarin dodano posebno upozorenje, tzv. „black-box warning“ u kojem je istaknut rizik od pojave velikih fatalnih krvarenja, te je naglašeno da se krvarenje češće javlja tijekom uvođenja terapije varfarinom ili pri višim dozama. Kao faktori rizika za krvarenje izdvojeni su: INR veći od 4,0, dob iznad 65 godina, česte varijacije INR-a, anamnestički podatak o prethodnom krvarenju iz probavnog sustava, hipertenzija, ozbiljne bolesti srca, insuficijencija bubrega, maligne bolesti, anemija, cerebrovaskularne bolesti, trauma, istodobna primjena drugih lijekova, dugotrajna primjena varfarina. U upozorenju se navodi i preporuka za redovite kontrole INR, a bolesnicima sa visokim rizikom krvarenja preporučene su češće kontrole INR uz pažljivo titriranje doze i kraće trajanje terapije.⁴⁵

2.4. INTERAKCIJE

Pojam interakcije predstavlja promjenu (pojačanje ili smanjenje) učinka lijeka pri prethodnoj ili istodobnoj primjeni drugog lijeka zbog njihova uzajamnog djelovanja. Interakcija među lijekovima može pojačati djelovanje pojedinog lijeka do razine toksičnosti, a isto tako može inhibirati učinak lijeka i onemogućiti njegov terapijski učinak. Lijekovi mogu međusobno stupiti u interakcije putem višestrukih mehanizama, uključujući smanjenu ili pojačanu apsorpciju, indukciju ili inhibiciju raznih enzima, vezanje na proteine, učinke na renalnu funkciju kao i direktnim ili indirektnim učinkom na receptore. Interakcije mogu biti farmakokinetičke, farmakodinamičke i kombinirane.

2.4.1. Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije predstavljaju promjenu učinkovitosti zbog promjene koncentracije lijeka na mjestu djelovanja. Do njih može doći tijekom apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja lijeka iz tijela, čime dolazi do mijenjanja aktivnosti određenog lijeka (pojačano ili oslabljeno djelovanje). Rezultiraju promjenama INR-a, te ih je stoga lako monitorirati.¹⁷ Farmakokinetičke interakcije nije lako predvidjeti. Često zahvaćaju samo bolesnike s određenom kombinacijom lijekova.

Mogući mehanizmi farmakokinetičkih interakcija varfarina:
a) Promjena apsorpcije varfarina
b) CYP450 inhibicija klirensa S-varfarina (npr. trimetoprim-sulfametoksazol, metronidazol)
c) CYP450 inhibicija klirensa R-varfarina (cimetidin, omeprazol)
d) CYP450 inhibicija R i S-varfarina (amjodaron)
e) CYP450 indukcija metabolizma varfarina

- a) Do farmakokinetičkih interakcija apsorpcijske faze može doći vezanjem lijeka u probavnom sustavu, promjenom pH probavnog sustava, djelovanjem na mikrobiološku floru ili na motilitet probavnog trakta. Prilikom apsorpcije može doći do smanjene apsorpcije zbog istodobne primjene npr. **antacida** koji smanjuju apsorpciju kinolona, beta blokatora i glikozida digitalisa, a povećavaju biološku raspoloživost levodope. Tijekom apsorpcije može doći i do vezanja lijekova uz **kolestiramin** i kolestipol koji vežu kardiotonike, tiazide, hormone štitnjače i varfarin. **Laksativi** i **metoklopramid** mogu ubrzati prolazak lijeka kroz probavni trakt i time smanjiti njegovu resorpciju (npr. digoksin). Primjer interakcija distribucijske faze su salicilati i nesteroidni antireumatici koji mogu iz veze s bjelančevinama plazme potisnuti peroralne antikoagulanse zbog natjecanja za veze s njima tijekom raspodjele.⁴⁶
- b) c) d) Jedna od najčešćih farmakokinetičkih interakcija metaboličke faze s varfarinom uključuje **inhibiciju** njegova metabolizma. Bitno je naglasiti važnost metaboličkih putova citokroma P450 (CYP). Kao što je već navedeno, varfarin je racemična smjesa

R- (manje potentni) i S- izomera (potentniji). S-varfarin se primarno metabolizira putem CYP2C9 izoenzima, dok se R- varfarin metabolizira i putem CYP1A2 i 3A4. Mnogi lijekovi koji se često propisuju, poput **trimetoprim-sulfametoksazola, metronidazola, klopidogrela, azolnih antifungika** ili npr. **amjodarona**, inhibiraju CYP2C9¹⁶, te pri istodobnoj primjeni s varfarinom povisuju rizik od krvarenja. Lijekovi poput **cimetidina** i **omeprazola** inhibiraju CYP3A4, te stoga inhibiraju metabolički klirens R-varfarina. Iako je R-varfarin slabije potentan od S-varfarina, potrebno je u obzir uzeti i tu interakciju, budući da može klinički značajno utjecati na promjenu INR.

- f) Induktori mikrosomalnih enzima jetre (**barbiturati, fenitoin, karbamazepin, rifampicin...**) ubrzavaju metabolizam varfarina, te tako mogu smanjiti njegov antikoagulantni učinak.¹⁶ Iako se ovaj tip interakcije ne čini dramatičnim i životno ugrožavajućim poput fatalnog krvarenja, nastanak ugruška u antikoaguliranog bolesnika može izazvati moždani udar, plućnu emboliju i infarkt miokarda.

2.4.2. Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije karakterizirane su promjenom učinkovitosti lijeka bez promjene njegove koncentracije na mjestu djelovanja. Te interakcije nisu toliko brojne kao farmakokinetičke, ali imaju značajan učinak na sigurnost i učinkovitost terapije varfarinom. Uključuju kompetitivni antagonizam - na razini receptora; npr. vitamin K smanjuje učinak oralnih antikoagulanasa, te funkcionalni sinergizam i antagonizam na različitim receptorima koji dovode do istog ili suprotnog učinka. Do farmakodinamičkih interakcija također može doći zbog promjena u transportnom mehanizmu lijekova (istodobna primjena tricikličkih antidepresiva i blokatora adrenergičkih neurona), kao i zbog elektrolitskog disbalansa koji uzrokuje istodobna primjena (istodobna primjena preparata kalija i diuretika koji štede kalij). Amjodaron inhibicijom metabolizma antikoagulanasa povećava koncentraciju varfarina i time povećava mogućnost krvarenja, a povećava i koncentraciju digoksina.⁴⁶ Mnogi lijekovi s antitrombocitnim učinkom se nadodaju na učinke varfarina i mogu rezultirati značajnim krvarenjem. Najčešća farmakodinamička interakcija s varfarinom je konkomitantna primjena nesteroidnih antireumatika ili aspirina.¹⁷ Acetilsalicilna kiselina uz terapiju varfarinom povećava rizik krvarenja.⁴⁷

2.5. RADOVI O INTERAKCIJAMA

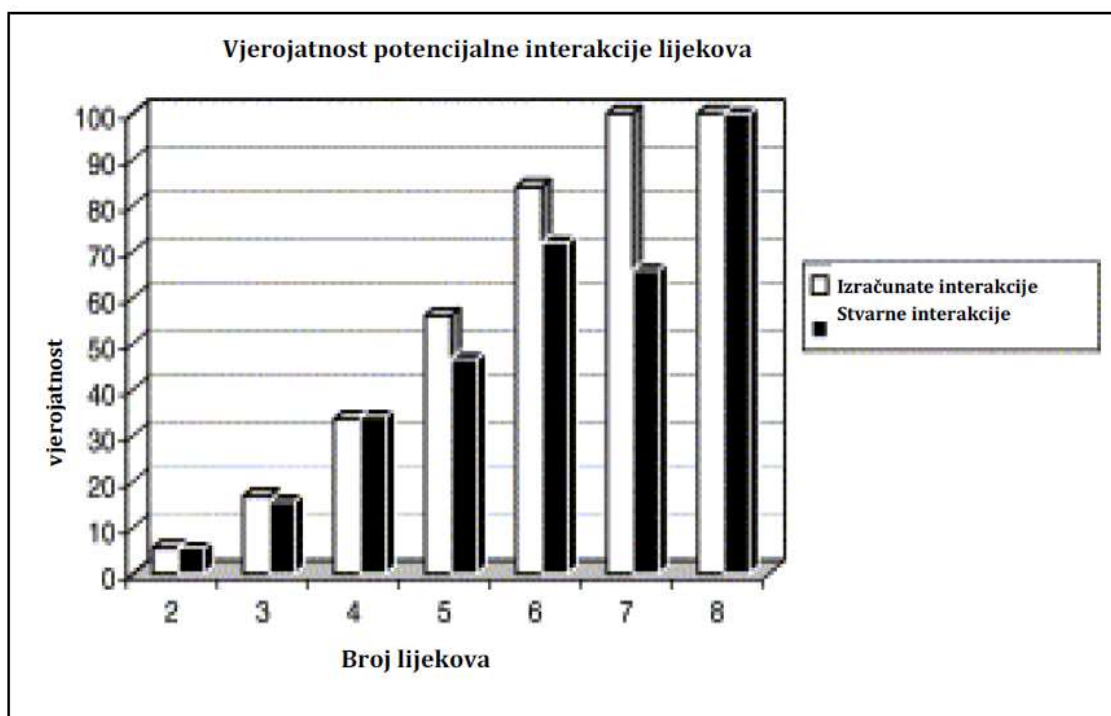
Znanje liječnika i farmaceuta o klinički značajnim interakcijama postalo je jednako važno kao i znanje o mehanizmu djelovanja lijekova, indikacijama i kontraindikacijama za primjenu, pravilnom doziranju ili najčešćim nuspojavama.

Interakcije lijekova mogu dovesti do cijelog niza nuspojava, a prema literaturnim podacima iz Sjedinjenih Američkih Država, nuspojave koje su se mogle spriječiti predstavljaju značajan uzrok morbiditeta, te 8. uzrok smrtnosti.⁴⁸

Izbjegavanjem ili pojačanim oprezom pri potencijalno opasnim kombinacijama lijekova doprinosimo većoj sigurnosti bolesnika te smanjenju mogućih komplikacija liječenja. Na taj način moguće je utjecati na smanjenje broja ponovnih ili prevenirati produljenje već započetih hospitalizacija.

Zbog svega navedenog, područje interakcija lijekova predstavlja veliki predmet interesa i istraživanja mnogih grana znanosti, s osobitim naglaskom na stručnjake iz područja medicine i farmacije, te se gotovo svakodnevno objavljuju radovi koji se bave tom tematikom.

Prema Goldbergu i suradnicima, pri primjeni dva lijeka rizik od interakcije iznosi 13%, dok pri primjeni sedam ili više lijekova istodobno može narasti i do 82%.⁵ Delafuente u svom radu također iznosi porast rizika interakcija pri primjeni više lijekova istodobno. Prema njegovoj analizi, postoji teoretska mogućnost interakcije od 50% pri primjeni pet lijekova istodobno, a pri primjeni sedam lijekova ona raste i do 100%⁴⁹ (Slika 6).



Slika 6. Vjerojatnost pojave interakcija lijekova u odnosu na broj istodobno primijenjenih lijekova. Preuzeto iz: Delafuente JC (2003) *Critical Reviews in Oncology/Haematology*; 48:133-143¹³⁹

Podaci o pojavnosti klinički značajnih interakcija lijekova ipak nisu jednoznačni. Prema literaturnim podacima, incidencija interakcija lijekova se kreće od 3-30% u hospitaliziranih bolesnika⁴⁸, a od 9,2-7,3% u ambulantnih bolesnika⁵⁰. Takve razlike procjene incidencije uzrokovane su različitim metodama definiranja i pronalaženja potencijalnih interakcija, te metodama definiranja analizirane populacije.

U Hrvatskoj nema podataka o pojavnosti klinički bitnih interakcija lijekova u hospitaliziranih bolesnika, kao niti o interakcijama varfarina. 2007. godine je učinjena farmakoepidemiološka opservacijska studija u KBC Zagreb i Rijeka rezultati koje pokazuju da je u jednom danu 44,2% bolesnika bilo eksponirano interakcijama lijekova.⁵¹

Prema radu Foktera i suradnika objavljenom 2009., nuspojave uzrokovane interakcijama lijekova bile su uzrokom 1,2% hospitalizacija. Prema rezultatima istog rada, pri primitku u bolnicu je oko polovina bolesnika analiziranih računalnim programom probira interakcija Drug-Reax imala moguću interakciju lijekova, a pri otpustu ih je imalo gotovo

dvije trećine bolesnika.⁵² Prema drugim autorima, postotak hospitalizacija uzrokovan međusobnim interakcijama lijekova je veći i iznosi oko 2,8%.⁵³

S obzirom da varfarin mnogim kliničarima, praktičarima i znanstvenicima predstavlja svakodnevni izazov zbog svog kompleksnog odnosa doze i učinka, uske terapijske širine koja može dovesti do rizičnih nuspojava, posebnosti biotransformacije, osebnosti doziranja i sklonosti interakcijama s drugim lijekovima, tijekom godina objavljen je niz studija, radova i prikaza slučajeva o mogućim interakcijama varfarina s drugim lijekovima.

Wells i suradnici su 1994. godine napravili prvi kritički pregled takovih radova pretražujući MEDLINE i TOXLINE baze podataka u periodu od 1966. do 1993. godine.⁵⁴ U navedenom pregledu studije su bile podijeljene u četiri skupine: onu sa vrlo vjerojatnom, vjerojatnom, mogućom i dvojbenom interakcijom. Glavnim nedostatkom njihova rada smatra se loša kvaliteta podataka.

Iste godine objavljen je rad u kojem je analiziran utjecaj interakcija lijekova s varfarinom ili teofilinom na troškove i duljinu boravka u bolnici tijekom godine dana. U bolesnika liječenih varfarinom nađena je značajna razlika u duljini hospitalizacije između bolesnika koji su u terapiji imali lijek koji uzrokuje interakciju s varfarinom i onih koji nisu (bolesnici u skupini s interakcijama bili su prosječno 3,14 dana dulje hospitalizirani), što je značajno poskupilo troškove liječenja.⁵⁵

2005. godine je objavljen sustavni pregled varfarina i njegovih interakcija s drugim lijekovima u svrhu kojeg su u razdoblju od 1993. do 2004. godine pretražene MEDLINE, TOXLINE, IPA i EMBASE datoteke. Rad ističe konzistenciju podataka o interakcijama varfarina s azolima, makrolidima, kinolonima, hipolipemicima, nesteroidnim antireumaticima, inhibitorima ponovne pohrane serotonina, omeprazolom, cimetidinom, amjodaronom i fluorouracilom, te preporuča pažljivo monitoriranje pri istodobnoj primjeni.⁵⁶ U radu je također navedeno da je kvaliteta objavljenih radova o interakcijama nedovoljna, a mnogo je radova u obliku prikaza slučaja (case report) u kojima nedostaje mnogo podataka potrebnih za analizu.

Tadros i Shakib u radu objavljenom 2010. godine ističu da varfarin potencijalno može ući u interakciju s velikim brojem lijekova (oko 250 prema podacima MIMS) te ističu individualnu analizu rizika i koristi za svakog pojedinog bolesnika u slučaju apsolutnih ili relativnih kontraindikacija.¹⁷

Detaljniji prikaz pojedinih interakcija lijekova s varfarinom prikazan je u odsječku 2.7.

2.6. RAČUNALNI PROGRAMI ZA PROBIR INTERAKCIJA

Prema podacima navedenima u radu Langdorfa i suradnika, više od 19 000 lijekova je odobreno od strane FDA tijekom godina, a prosječno 340 novih lijekova dodaje se svake godine.⁵⁷ S obzirom na širok spektar postojećih lijekova, velik broj novootkrivenih lijekova koji se pojavljuju svake godine, proširenje indikacija za već postojeće lijekove, trend starenja populacije, a time i veći broj popratnih bolesti za čije liječenje se istodobno primjenjuje sve veći broj lijekova, medicinskim djelatnicima postaje sve teže pratiti rastuću količinu podataka o pojedinim pripravcima. Poznavanje i praćenje svih relevantnih podataka često nadilazi mogućnosti pojedinca.

U svrhu olakšavanja i preciznijeg određivanja mogućeg međudjelovanja lijekova stvoreni su mnogobrojni računalni programi za probir interakcija. Cilj stvaranja raznih računalnih programa za probir interakcija jest pomoć liječnicima i farmaceutima u prevenciji i prepoznavanju interakcija između lijekova te optimiziranju sigurnosti i kvalitete liječenja, bilo ono ambulantno ili tijekom hospitalizacije bolesnika.

Objavljeni su mnogi radovi koji su različitim metodama pokušali evaluirati i međusobno usporediti razne računalne baze podataka o lijekovima, a neki od njih su pritom pri ocjenjivanju dostupnosti i točnosti podataka uključivali i ocjenu studenata farmacije i profesore farmacije.⁵⁸ Drugi su pak, poput Barrilota i suradnika, uspoređivali baze podataka prema mogućnosti dobivanja adekvatnih bibliografskih referenci o međusobnim interakcijama lijekova.⁵⁹

Blix i suradnici su 2008. objavili rad u kojem je opisana usporedba dvije metode za identifikaciju interakcija između lijekova koja je bila provedena u pet norveških bolnica. Rezultati dobiveni računalnim programom za probir interakcija uspoređivani su sa rezultatima zabilježenim od strane multidisciplinarnih timova koji su aktivno prospektivno pratili liječenje. Zanimljivo je primijetiti da je objema metodama varfarin bio svrstan među tri lijeka koji najčešće stupaju u interakcije. Računalni program za probir interakcija detektirao je, u prosjeku, oko 10 puta više interakcija nego multidisciplinarni timovi koji su pratili bolesnika, uključujući i one ugrožavajuće interakcije, što potkrepljuje važnost takvih programa pri liječenju.⁶⁰

Langdorf i suradnici su pokušali u okviru Odjela za intenzivno liječenje usporediti znanje kliničara o mogućim interakcijama lijekova sa računalnim programom za probiranje

interakcija. Zanimljivost te studije jest u tome što je broj mogućih interakcija koje računalni program nije izdvojio, a bile su prepoznate od strane liječnika, bio veći nego broj mogućih interakcija koje je računalni program izdvojio, a liječnici ne. Stoga je zaključak studije da je kompjutorizirana informacija koristan dodatak znanju i procjeni kliničara, ali nikako ne i zamjena.⁵⁷

Baza podataka Lexi-Interact sadrži informacije o interakcijama, kliničkoj važnosti i mehanizmu pojedine interakcije, kao i relevantne literaturne podatke. Program nudi klasifikaciju rizika koja nudi ocjenu ozbiljnosti moguće interakcije, te predlaže i moguću kliničku intervenciju.

Lexi-Interact za svaku pojedinu interakciju je također navodi ocjenu pouzdanosti koja je bazirana na obujmu i kvaliteti izvještaja i radova koji su se koristili pri svrstavanju lijekova u pojedine skupine. Ocjene pouzdanosti mogu biti klasificirane kao: *izvrsne* (objavljeno je više randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja (ili kontroliranih farmakokinetičkih studija na više bolesnika) koja su potvrdila interakciju, ili jedno kliničko ispitivanje uz dva prikaza slučaja), *dobre* (jedno randomizirano, kontrolirano kliničko ispitivanje sa manje od 2 prikaza slučaja), *korektne* (opisana su više od dva prikaza slučaja, ili dokumentacija u uputi o propisivanju lijeka, ili manje od 2 prikaza slučaja uz ostale podatke koji potvrđuju interakciju), *slabe* (manje od 2 prikaza slučaja bez drugih podataka koji potvrđuju interakciju), te *teoretske* (nema objavljene kliničke dokumentacije, ali se interakcija temelji na znanju farmakologije).⁶¹

Varfarin potencijalno može stupiti u interakciju sa velikim brojem lijekova - oko 250, prema podacima MIMS Australia.^{17,62} Lexi-Interact u trenutku početka obrade podataka prepoznaje ukupno 147 interaktivnih kategorija, međutim, osobitost tog programa jest da pojedine interakcije navodi samo za skupine lijekova, kao što su, na primjer, inhibitori ponovne pohrane serotonina, barbiturati, antineoplastici, diuretici koji štede kalij, a kasnije u komentaru se navode pojedinačni lijekovi na koje se interakcija odnosi, ili oni koji su iznimke od navedene skupine.

Više radova je pokušalo evaluirati postojeće računalne programe. Još 1992. godine su Jankel i Martin uspoređivali šest tada poznatih i dostupnih programa za probiranje⁶³ prema kriterijima koje su odredili odabrani farmaceuti, međutim niti jedan po njihovom mišljenju

nije bio idealan. Barla i suradnici su iste godine objavili rad u kojem su evaluirali osam računalnih programa, među kojima također niti jedan nije bio optimalan u odnosu na druge.⁶⁴

Rad koji je objavio Abarca sa suradnicima pokušao je ocijeniti podudarnost pojedinih računalnih programa (Drug Interaction Facts, Drug Interactions: Analysis and Management, Evaluations of Drug Interactions i MicroMedex Drug-Reax program) u prepoznavanju interakcija s najvećom kliničkom značajnošću. Zaključeno je da je postojalo malo podudarnosti (samo oko 2%) između sva četiri navedena preglednika.⁶⁵

Wong i suradnici su 2010. objavili rad koji je za cilj postavio objediniti rezultate studija koje su analizirale dokaze o utjecaju računalnih programa za otkrivanje interakcija na ishode sigurnosti medikacije (izražene kao nuspojave koje su prevenirane zbog upozorenja kliničara putem programa) te na ekonomičnost, odnosno odnos cijene i učinkovitosti. U meta analizu su bile uključene samo 4 studije koje su zadovoljavale kriterije za uključenje. Zajedničko svim studijama bilo je nepostojanje adekvatnog dokaza ekonomske koristi, kao i neadekvatni dokazi o značajnom utjecaju na kliničke ishode.¹⁰⁹

Barrons je u svom radu 2004. uspoređivao devet interaktivnih "skrining" programa za prijenosna digitalna računala (PDA), od kojih su četiri programa bila isključivo u svrhu analize interakcija lijekova (iFacts, Lexi-Interact, Medical Letter's Handbook of Adverse Drug Interactions i Mosby's Drug Consult software), te je izdvojio Lexi-Interact i iFacts kao najkompetentnije i pogodne za uporabu.⁶⁷ Prema rezultatima navedenog rada, Lexi-Interact ima osjetljivost (mogućnost programa da pravilno izdvoji klinički značajne parove interakcija) koja iznosi 97,5% i specifičnost (sposobnost programa da zanemari parove interakcija koji nisu klinički značajni) u visini 90%, te visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost (vjerojatnost da je interakcija klinički značajna jednom kad je detektirana) koja iznosi 90,7%, kao i visoku negativnu prediktivnu vrijednost (vjerojatnost da je interakcija klinički neznčajna u slučaju kad je zanemarena) koja iznosi 97,3%.

2007. godine je u British Journal of Clinical Pharmacology objavljen rad u kojem je učinjena komparativna procjena četiri preglednika interakcija (Lexi-Interact nije bio uključen u procjenu). U radu se ističe nedostatak standardizacije terminologije korištene pri klasifikaciji interakcija lijekova, kao i nedostatak dosljednosti pri ocjeni interakcija među pojedinim bazama podataka.⁶⁸

Prema radu Vonbacha i suradnika iz 2008. u kojem je učinjena komparacija nekoliko programa za otkrivanje interakcija, pri analizi preciznosti, Lexi-Interact je pokazao najveću

osjetljivost (1,00) u odnosu na Drug-Reax i PharmaVista programe (osjetljivost 0,83), te program Drug Interaction Facts (0,63).⁶⁹

2010. je objavljen rad u kojem su evaluirana tri računalna programa za otkrivanje interakcija (Drug Interaction Checker, Drug-Reax i Lexi-Interact) u jedinicama intenzivne skrbi. Prema rezultatima navedenog rada, Lexi-Interact i Drug-Reax računalni programi su ostvarili prikladnu osjetljivost i specifičnost za otkrivanje interakcija lijekova u navedenim odjelima.¹⁰⁷

Clauson i suradnici su 2007. objavili rad u kojem je uspoređivano pet interaktivnih "skrining" programa za otkrivanje interakcija za prijenosna digitalna računala (PDA), kao i međusobni odnos PDA i „online“ verzije istih programa. Među prijenosnim digitalnim bazama podataka Lexi-Drugs je bio statistički značajno bolji ($p < 0,05$) u odnosu na ostale uspoređivane programe (Clinical Pharmacology OnHand, Epocrates Rx Pro, mobileMicromedex and Epocrates Rx free version), a prema rezultatima istraživanja je zaključeno da niti jedan od evaluiranih programa za PDA nije bio superioran „online“ verziji istog programa.¹¹³

2.7. LITERATURNI PODACI O POJEDINIM INTERAKCIJAMA LIJEKOVA S VARFARINOM

Lista lijekova i drugih faktora koji mogu utjecati na učinak oralnih antikoagulansa je podložna promjenama i nadopunjuje se sukladno novim spoznajama. Ovisno o različitim izvorima, postoje određena nesuglasja oko mehanizama ili značajnosti pojedinih interakcija, međutim za veliki broj lijekova su podaci jednoznačni. U daljnjem tekstu navedeni su literaturni podaci o interakcijama varfarina s lijekovima kojima su bolesnici bili liječeni tijekom ovog istraživanja, a program Lexi-Interact ih je izdvojio kao interaktivnu kategoriju.

2.7.1. ANALGETICI

Paracetamol može pojačati antikoagulantni učinak antagonista vitamina K, naročito pri primjeni >1,3 grama lijeka tijekom više od jednog tjedna.^{72,73} Nedostatak porasta koncentracije varfarina u plazmi povezanog sa istodobnim porastom INR-a sugerira mogući farmakodinamski mehanizam ove interakcije.⁷⁴

Iako većina studija koje su procjenjivale učinak lijekova iz skupine **nesteroidnih antireumatika** na djelovanje varfarina nisu sa sigurnošću pokazale značajnije međusobno djelovanje, nekoliko prikaza slučajeva i studija je opisalo promjene parametara koagulacije i nuspojave u smislu krvarenja.^{75,76}

2.7.2. ALOPURINOL

Alopurinol može pojačati antikoagulantni učinak varfarina ukoliko se uvodi u terapiju.⁷⁷ U nekih bolesnika može biti potrebno smanjiti dozu antikoagulansa. Mehanizam interakcije nije sasvim jasan.

2.7.3. ANTIARITMICI

Istodobna primjena **amjodarona** i varfarina dovodi do pojačanog terapijskog učinka varfarina i produljenja protrombinskog vremena, što je vidljivo nakon bar jednog tjedna istodobne primjene. Mehanizam ove interakcije je primarno inhibicija CYP2C9.⁷⁸ S obzirom na metabolizam amjodarona, interakcija može biti prisutna i nakon što je amjodaron isključen iz terapije, te se i dalje preporučaju učestalije kontrole INR. Pri uvođenju **karvedilola** u terapiju istodobno s lijekovima koji mogu inhibirati CYP2C9, uključujući varfarin, može doći do porasta koncentracije karvedilola i nuspojava u smislu usporenja srčane frekvencije ili provođenja impulsa.⁷⁹

Pri istodobnoj primjeni varfarina i **propafenona** opisan je pojačani antikoagulantni učinak i potreba za redukcijom doze varfarina.⁸⁰ U podlozi interakcije je vjerojatna inhibicija metabolizma R-varfarina propafenonom.

2.7.4. ANTITIROIDNI LIJEKOVI

U bolesnika s hipertireozom antikoagulantni odgovor na varfarin može biti pojačan, dok u bolesnika s hipotireozom može biti smanjen.⁸¹ Oboljeli od hipertireoze metaboliziraju faktore zgrušavanja ovisne o vitaminu K brže nego eutireotični bolesnici, pa varfarin ima manji utjecaj na njih. Stoga pri uvođenju antitiroidne terapije **tiamazolom** ili **propiltiouracilom** može doći do potrebe za većom dozom varfarina. U literaturi se također opisuje i hipoprotrombinemija povezana sa liječenjem propiltiouracilom.⁸²

2.7.5. HORMONI ŠTITNJACE

Uvođenje nadomjesne terapije hormonima štitnjače (**levotiroksinom**) bolesniku koji je istodobno na terapiji varfarinom može pojačati njegov hipoprotrombinemijski učinak. Bolesnici sa sniženom aktivnošću tiroidnog hormona sporije metaboliziraju faktore zgrušavanja ovisne o vitaminu K, te uvođenjem nadomjesne terapije dolazi do pojačanog antikoagulantnog učinka i posljedično često do potrebe za manjom dozom varfarina.⁸³

2.7.6. HIPOLIPEMICI

Inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu pojačati antikoagulantni učinak varfarina pri istodobnoj primjeni što je opisano u mnogim radovima. To se odnosi na istodobnu primjenu s **lovastatinom**⁸⁴, **fluvastatinom**^{36,85,86}, **simvastatinom**⁸⁷⁻⁸⁹, **rosuvastatinom**⁹⁰. Lovastatin, simvastatin i atorvastatin su supstrati CYP3A4, dok je fluvastatin metaboliziran putem CYP 2C9 i može ga inhibirati, što objašnjava njegov učinak pri primjeni s varfarinom i pojačanu antikoagulantnu aktivnost. Pravastatin nije metaboliziran putem CYP-a, te nema potpuno pouzdanih podataka o njegovoj interakciji s varfarinom.

Mehanizam interakcije između simvastatina i varfarina nije poznat, ali može biti povezan sa smanjenom eliminacijom varfarina.

Za razliku od navedenih statina, **atorvastatin** primijenjen istodobno s varfarinom nema kliničkih učinaka na aktivnost varfarina. U studiji provedenoj na 12 bolesnika koji su bili na stabilnoj dozi varfarina dodatkom 80 mg atorvastatina dnevno tijekom 2 tjedna nije došlo do promjene u antikoagulantnom odgovoru.³⁷

Objavljeno je više prikaza slučajeva u kojima je prikazan pojačani učinak varfarina ubrzo nakon početka primjene **fenofibrata**, te posljedična potreba za smanjenjem doze za oko trećinu.⁹¹ Mehanizam interakcije nije potpuno razjašnjen.

Uvođenje **omega-3-masne kiseline** u terapiju bolesniku koji je na terapiji varfarinom također može dovesti do značajnog povećanja INR-a.⁹²

2.7.7. INDUKTORI CYP 2C9

Barbiturati su induktori CYP 2C9 izoenzima, te na taj način povećavaju metabolizam varfarina. Pri istodobnoj primjeni potrebne su 30-60% veće doze varfarina za adekvatan učinak.^{93,94} **Karbamazepin** uzrokuje i do 50%-tno smanjenje serumske koncentracije varfarina pri istodobnoj uporabi, te je pri njegovom uvođenju u terapiju potrebno prilagoditi dozu varfarina uz učestale kontrole INR.⁹⁵ **Fenitoin** također uzrokuje značajnu indukciju CYP aktivnosti te time pojačava i klirens varfarina, a u mnogim je radovima opisan jednak učinak **rifampicina**. Opisana je i do dva puta veća doza varfarina tijekom konkomitantne terapije rifampicinom, a njegov maksimalni učinak vidljiv je 5-7 dana nakon početka terapije u bolesnika na stabilnoj dozi varfarina.^{96,97}

2.7.8. INHIBITORI CYP 2C9

Kao što je već spomenuto, inhibitori CYP 2C9 poput amjodarona, flukonazola, ketokonazola, omeprazola, fluvastatina smanjuju metabolizam varfarina i time povećavaju njegovu koncentraciju što može rezultirati klinički značajnim učincima.

2.7.9. ANTIBIOTICI I ANTIMIKOTICI

Pri uvođenju antibiotske terapije jedan od zajedničkih mehanizama koji može utjecati na terapiju varfarinom jest redukcija gastrointestinalne flore odgovorne za produkciju vitamina K. Postoji niz radova koji opisuju pojačan učinak varfarina nakon početka terapije **sulfametoksazolom**, kojeg se može izbjeći 10-20%-tnim smanjenjem doze varfarina prije započinjanja antibiotske terapije.⁹⁸

Višekratno je opisana interakcija varfarina s **kinolonima** pri čemu dolazi do pojačanog učinka varfarina.⁹⁹ Istodobnu primjenu varfarina i **metronidazola** treba pokušati izbjeći, a ukoliko je nužna, preporuča se empirijsko smanjenje doze varfarina za oko 1/3 doze.

Mnogi prikazi slučajeva opisuju značajnu interakciju **makrolida (eritromicin, azitromicin)** s varfarinom, pri čemu je pretpostavljeni mehanizam inhibicija CYP3A4 (putem kojeg se metabolizira R-enantiomer varfarina) eritromicinom.¹⁰⁰

Uvođenje **tetraciklina (doksiciklin)** u terapiju također može pojačati učinak varfarina i dovesti do krvarenja,¹⁰¹ dok je pri istodobnoj primjeni **izoniazida** i varfarina opisan jedan slučaj pojačanog antikoagulantnog odgovora.

Neki **cefalosporini** mogu pojačati učinak oralnih antikoagulansa (cefazolin, cefoksitin, **ceftriakson**) dijelom zbog svoje kemijske strukture u kojoj se zbog pokrajnog N-metiltetrazol lanca ponašaju kao antagonist vitamina K.¹⁰²

Antimikotik **flukonazol** kao potentni inhibitor CYP2C9 značajno inhibira metabolizam varfarina, te se preporuča postupno smanjenje doze varfarina tijekom nekoliko dana, što je dokazano učinkovitije nego jednokratno smanjenje.¹⁰³ Jednako tako je potreban oprez pri istodobnoj uporabi oralnog preparata **mikonazola**.

2.7.10. ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI

Mnogim studijama dokazan je povećan nekoliko puta veći rizik od krvarenja pri kombinaciji antikoagulantne i antitrombotske terapije, uključujući klopidogrel¹⁰⁴ ili acetilsalicilnu kiselinu.¹⁰⁵

2.7.11. KORTIKOSTEROIDI

Pri uvođenju sistemske kortikosteroidne terapije bolesniku koji je na stabilnoj dozi varfarinom potrebno je monitoriranje INR zbog pojačanog antikoagulantnog učinka varfarina i potrebe za smanjenjem doze i do 50%.¹⁰⁶

2.7.12. ANTAGONISTI H-2 RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

Ranitidin nije potentni inhibitor citokroma P 450, za razliku od cimetidina. Podaci o mogućoj interakciji varfarina s ranitidinom su različiti, a samo jedna studija je opisala moguću interakciju.¹⁰⁷

Istodobna primjena **omeprazola, esomeprazola** ili **lanzoprazola** s varfarinom u mnogim je opisanim slučajevima rezultirala znakovima pojačanog antikoagulantnog odgovora. Mogući mehanizam ove interakcije bi bio inhibicija metabolizma R-varfarina (manje potentnog enantiomera) putem CYP2C19, što je dokazano in vitro studijama.¹⁰⁸ Zanimljivo je da **pantoprazol** ne utječe na farmakokinetiku varfarina.¹⁰⁹

2.7.13. ANTIDEPRESIVI

Iako većina farmakokinetičkih istraživanja nije pokazala utjecaj lijekova iz skupine **selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI)** (fluoksetin, sertralin, escitalopram, fluvoksamin) na serumsku koncentraciju varfarina, postoje radovi u kojima su opisani slučajevi porasta INR povezanih sa krvarenjem pri primjeni SSRI i varfarina.¹¹⁰

Slično, opisan je i porast vremena poluživota dikumarola pri istodobnoj primjeni sa **tricikličkim antidepresivima**.

2.7.14. AZATIOPRIN

Istodobno liječenje azatioprinom ili merkaptopurinom i varfarinom može dovesti do potrebe za većim dozama varfarina zasad još nepoznatim mehanizmom.¹¹¹

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Svrha ovog rada je proširenje dosadašnjih spoznaja o interakcijama varfarina s drugim lijekovima pri liječenju bolesnika s dubokom venskom trombozom, plućnom embolijom ili fibrilacijom atrijske u kojih se započinje antikoagulantna terapija varfarinom tijekom hospitalizacije na Klinici za unutarnje bolesti KB Dubrava.

Postavljeni su slijedeći ciljevi istraživanja:

1. Uz pomoć računalnog programa za probir interakcija Lexi-Comp Online, odnosno njegove sastavnice Lexi-Interact, nakon provedene analize i svrstavanja lijekova u pojedine skupine, odrediti pojavnost klinički značajnih interakcija varfarina s drugim lijekovima, kako ukupnu, tako i po pojedinim skupinama značajnosti interakcija
2. Ispitati postoje li razlike u vrijednostima INR 7. dana između dvije skupine – ispitne skupine u kojoj su programom izdvojene klinički značajne interakcije iz skupina C, D i X, te kontrolne skupine koja obuhvaća skupine A i B rizika interakcija
3. Ispitati postoje li razlike u dozi varfarina 7. dana između gore navedene dvije skupine
4. Ispitati utjecaj interakcija na duljinu (broj dana od započinjanja liječenja varfarinom) trajanja terapije do postizanja ciljnih vrijednosti INR

Hipoteza istraživanja: Interakcije lijekova značajno utječu na promjene INR tijekom liječenja. Njihov utjecaj pokušat će se odrediti usporedbom INR i doze varfarina 7. dana liječenja usporedbom skupine bolesnika sa i bez klinički značajnih interakcija.

4. MATERIЈAL, METODOLOGIЈA I PLAN ISTRAŽIVANJA

4.1. UZORAK

Istraživanje je provedeno na 339 bolesnika starijih od 18 godina hospitaliziranih na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava zbog liječenja duboke venske tromboze, plućne embolije ili permanentne fibrilacije atriya u razdoblju od 2008. - 2010. godine. Izvođenje rada je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KB Dubrava i Etičkog povjerenstva Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, a tijekom istraživanja su se poštivali svi etički principi postavljeni i proklamirani u relevantnim međunarodnim, europskim i nacionalnim smjernicama.

Nakon pažljivog odabira bolesnika, proveden je razgovor s bolesnikom u kojem je objašnjen cilj istraživanja, te je svaki bolesnik koji je pristao na sudjelovanje u studiji potpisao informirani pisani pristanak.

Uključeni su bolesnici kojima se u svrhu liječenja i prevencije započinje peroralna antikoagulantna terapija varfarinom.

Uvjet za uključivanje bolesnika bio je da za vrijeme hospitalizacije uzimaju bar 2 lijeka, od kojih je jedan varfarin. Bolesnicima uključenim u istraživanje uzeta je anamneza. Zabilježeni su podaci uključujući starost, spol, komorbiditete, duljinu trajanja (broj dana) hospitalizacije, duljinu trajanja antikoagulantne terapije tijekom hospitalizacije.

Prilikom primitka u bolnicu rutinski su uzeti venski uzorci krvi iz kojih su učinjene biokemijske pretrage uključujući parametre jetrene i bubrežne funkcije - AST (aspartat aminotransferaza), ALT (alanin aminotransferaza), ukupni bilirubin, ureja i kreatinin, kao i parametri zgrušavanja krvi, uključujući INR.

Tijekom hospitalizacije bolesnici su se nalazili u kontroliranom okruženju, što znači da su svu potrebnu terapiju dobivali od strane medicinskih sestara, čime je isključena dodatna automedikacija OTC preparatima, kao i značajnije razlike u prehrani.

Uvođenje peroralnog antikoagulansa je započinjano sa 3-6 mg varfarina, a doza se svakodnevno prilagođavala ovisno o vrijednostima INR. Tijekom uvođenja varfarina u terapiju vršena su svakodnevna određivanja INR-a uz svakodnevnu prilagodbu doze varfarina ovisno o dobivenim vrijednostima.

4.2. METODE

4.2.1. Određivanje međunarodnog normaliziranog omjera (International Normalized Ratio - INR)

INR se određuje tijekom inicijalne terapije varfarinom svakodnevno rutinski iz uzorka plazme bolesnika, te ne predstavlja dodatnu dijagnostičku pretragu u bolesnika koji su hospitalizirani zbog liječenja duboke venske tromboze ili plućne embolije. Protrombinsko vrijeme, odnosno INR, određivano je u Biokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KB Dubrava. Određivano je koagulacijskom metodom na aparatu Siemens BCSVP, pritom je korišten reagens Thromborel S, a rezultat je izražen kao postotak aktivnosti ili kao INR.

Protrombinsko vrijeme mjereno Thromborel S reagensom je brza i osjetljiva metoda probiranja poremećaja koagulacije. Zbog visoke osjetljivosti prikladan je za uvođenje i monitoriranje antikoagulantne terapije.²³

4.2.1.1. Temelji metode određivanja INR¹¹²

Koagulacijski proces je započet inkubacijom plazme sa optimalnom količinom tromboplastina i kalcija. Mjeri se vrijeme do nastanka fibrinskog ugruška.

Tablica 1. Sastav Thromborel S reagensa:

liofilizirani humani placentarni tromboplastin (≤ 60 g/L),
kalcijev klorid (oko 1,5 g/L),
stabilizatori
konzervansi: gentamicin 0,1g/L, 5-kloro-2-metil-4-izotiazol-3-on i 2-metil-4-izotiazol-3-on (<15 mg/L).

Postupak sa uzorcima: natrijev citrat (0,11 mol/L) se pomiješa s venskom krvi u omjeru 1:9, uzorak krvi se potom centrifugira 15 minuta na 1500 okretaja na sobnoj temperaturi. Plazmu je potrebno testirati unutar 24 sata od uzimanja uzorka.

Manualno testiranje: u epruvetu ugrijanu na 37 °C potrebno je pipetirati 100 µL citrirane plazme, inkubirati 1 minutu na 37 °C, potom dodati 200 µL Thromborel S reagensa ugrijanog na 37 °C, te istovremeno aktivirati kronometar na koagulacijskom analizatoru.

Rezultati mogu biti izraženi u sekundama, % normale, kao protrombinski omjer (eng. prothrombin ratio=PR) ili kao međunarodni normalizirani omjer (eng. International Normalized Ratio=INR). Da bi se dobio protrombinski omjer, potrebno je dobiveno vrijeme reakcije uzorka u sekundama podijeliti s vremenom reakcije normalne plazme u sekundama. Protrombinski omjer se pretvara u međunarodno komparabilne vrijednosti uporabom međunarodnog indeksa osjetljivosti (ISI), a dobiveni rezultat predstavlja INR, ili skraćeno:

$$\text{INR} = \text{PR}^{\text{ISI}}$$

4.2.1.2. Očekivane vrijednosti

U bolesnika na peroralnoj antikoagulantnoj terapiji, za većinu indikacija uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trajnu fibrilaciju atriya, preporuka ciljnih vrijednosti INR-a prilikom praćenja oralne antikoagulacijske terapije je između 2,0 i 3,0.

4.2.2. Određivanje mogućih skupina interakcija

U prvom dijelu istraživanja uneseni su podaci o lijekovima koje su uključeni bolesnici dobivali tijekom uvođenja oralne antikoagulantne terapije varfarinom. Potom su moguće interakcije tih lijekova s varfarinom izdvojene i analizirane uz uporabu softverskog programa Lexicomp-Online, odnosno njegove podjedinice Lexi-Interact. Prema programu, moguće interakcije podijeljene su ovisno o mogućoj kliničkoj značajnosti interakcije u pet skupina - A, B, C, D i X.¹¹³

Skupina A obuhvaća lijekove između kojih u literaturnim podacima nema zabilježenih farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih reakcija.

Skupina B obuhvaća lijekove koji mogu stupiti u međusobnu interakciju, ali nema dovoljno podataka (ili uopće ne postoje) o kliničkoj značajnosti koja bi ograničila njihovu istovremenu primjenu.

U **skupini C** su lijekovi koji mogu stupiti u klinički značajne međusobne interakcije, ali omjer koristi istodobne primjene tih lijekova nadilazi mogući rizik. Potrebno je adekvatno monitoriranje bolesnika uz eventualno prilagođavanje doze jednog ili oba uključena lijeka.

Skupina D obuhvaća lijekove za koje dostupni podaci pokazuju da mogu stupiti u klinički značajne međusobne interakcije. Potreban je individualan pristup za određivanje omjera koristi i moguće štete od zajedničke primjene. U mjere kojima se smanjuje potencijalna toksičnost i pojačava korist od istodobne primjene pripadaju agresivnije praćenje, promjena doze ili razmatranje alternativne terapije.

U **X skupinu** svrstani su lijekovi u kojih je rizik istodobne primjene pojedinih lijekova veći od moguće koristi, te je njihova istodobna primjena kontraindicirana.

U bolesnika na peroralnoj antikoagulantnoj terapiji, za većinu indikacija uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trajnu fibrilaciju atriya, preporuka ciljnih vrijednosti INR-a prilikom praćenja oralne antikoagulacijske terapije je između 2,0 i 3,0.

4.2.3. Plan istraživanja interakcija

4.2.3.1. U prvom dijelu analize interakcija, uz pomoć baze podataka Lexicomp-Online čija je sastavnica Lexi-Interact, nakon provedene analize i svrstavanja lijekova u pojedine skupine, određena je pojavnost mogućih interakcija varfarina s drugim lijekovima.

Interakcije iz skupina C, D i X označene su kao klinički značajne interakcije.

Bolesnici su potom podijeljeni u dvije skupine: ispitnu skupinu u koju su svrstani bolesnici u kojih su programom izdvojene klinički značajne interakcije iz skupina C, D i X, te kontrolnu skupinu koja obuhvaća skupine A i B rizika interakcija.

Zabilježen je broj dana od započinjanja terapije varfarinom do postizanja ciljnih vrijednosti INR, osim u onih bolesnika koji nisu dostigli ciljne vrijednosti iz raznih razloga - moguća rezistencija na varfarin, pažljivije titriranje zbog komorbiditeta (npr. ulkusna bolest u anamnezi) i sl.

4.2.3.2. U drugom dijelu istraživanja učinjena je statistička analiza utjecaja potencijalnih interakcija varfarina s drugim lijekovima na duljinu trajanja terapije do postizanja ciljnih vrijednosti INR obradom i usporedbom podataka između ispitne i kontrolne skupine bolesnika. Uspoređeno je vrijeme (broj dana od započinjanja antikoagulantne

terapije) do postizanja ciljnih vrijednosti INR u skupini bolesnika s klinički značajnim interakcijama (C, D i X) sa skupinom bez značajnih interakcija (A i B).

4.2.3.3. Treći dio uključuje analizu kliničke značajnosti utjecaja potencijalnih interakcija varfarina s drugim lijekovima analizom njihova učinka na INR. Svim bolesnicima je sedmog dana od početka liječenja varfarinom određen INR. Obje ranije navedene skupine bolesnika (ispitna skupina u koju su svrstani bolesnici u kojih su programom izdvojene klinički značajne interakcije iz skupina C, D i X, te kontrolna skupinu s A i B rizikom interakcija) podijeljene su u tri podskupine:

I) podskupina sa ciljnim INR između 2,0 i 3,0

II) podskupina sa $INR < 2$

III) podskupina sa $INR > 3$,

te je analizirano postoji li značajna razlika u omjeru bolesnika među tim podskupinama između bolesnika iz skupine sa mogućim klinički značajnim interakcijama i one bez njih.

Ovisno o vrijednostima INR definirane su dvije skupine bolesnika - ona u kojoj je fiziološki učinak lijeka smanjen zbog utjecaja interakcija i skupina u kojoj je fiziološki učinak lijeka povećan.

Svim bolesnicima je sedmog dana liječenja zabilježena i doza varfarina te je analiziran i utjecaj mogućih interakcija na dozu lijeka u svakoj navedenoj podskupini.

Tijekom istraživanja zabilježene su i nuspojave u smislu krvarenja, kao oblik nuspojave koja se najčešće može pripisati terapiji varfarinom te je učinjena analiza mogućeg utjecaja interakcija na učestalost nuspojava između pojedinih podskupina bolesnika.

U posljednjem dijelu je naveden prosječan broj dijagnoza u ispitnoj skupini, kao i raspodjela bolesnika prema broju dijagnoza, te najčešće popratne dijagnoze u analiziranih bolesnika.

4.2.4. Statističke metode

Svi dobiveni podaci statistički su obrađeni adekvatnim metodama.

Kvantitativni podaci su prikazani medijanom i pripadajućim rasponom.

Kvalitativni podaci su prikazani u apsolutnom broju i u postotku.

Razlike kvantitativnih varijabli između dviju skupina (CDX vs. AB0) testirane su Mann-Whitney U testom (neparametrijski test za nezavisne uzorke).

Međusobna povezanost kvalitativnih varijabli ispitana je Hi-kvadrat testom; kod tablica veličine 2 x 2 korištena je Yatesova korekcija.

Granicom statističke značajnosti smatran je $p=0,05$.

Statistička analiza je napravljena na osobnom računalu (PC) u statističkom paketu STATISTICA for Windows.

Bolesnici su, ovisno o tome da li su istodobno bili liječeni varfarinom i lijekovima za koje postoje dokazi o klinički značajnim interakcijama s varfarinom (svrstanima temeljem programa Lexi-Interact u grupe C, D ili X kliničke značajnosti) ili lijekovima za koje ne postoje takvi dokazi (svrstanima u grupe A ili B, odnosno 0-ukoliko ih program uopće ne prepoznaje kao interaktivnu kategoriju) bili podijeljeni na dvije skupine: ispitnu (CDX) skupinu za koju postoje dokazi o klinički značajnim interakcijama i kontrolnu (AB0) skupinu za koju takvih dokaza nema.

5. REZULTATI

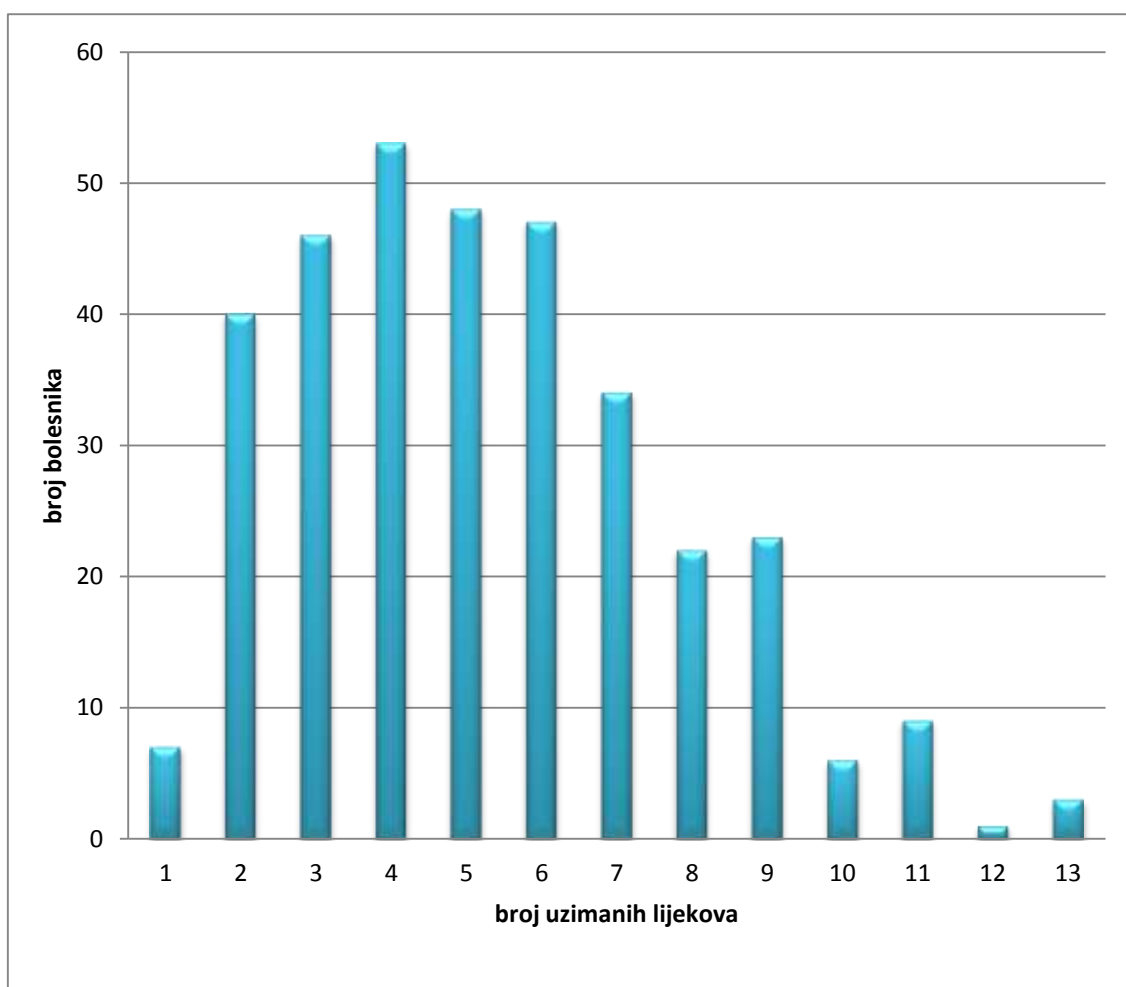
PRIKAZ INTERAKCIJA

5.1. Rezultati analize korištenih lijekova, svrstavanje bolesnika u pojedine skupine ovisno o riziku interakcija i određivanje njihove pojavnosti

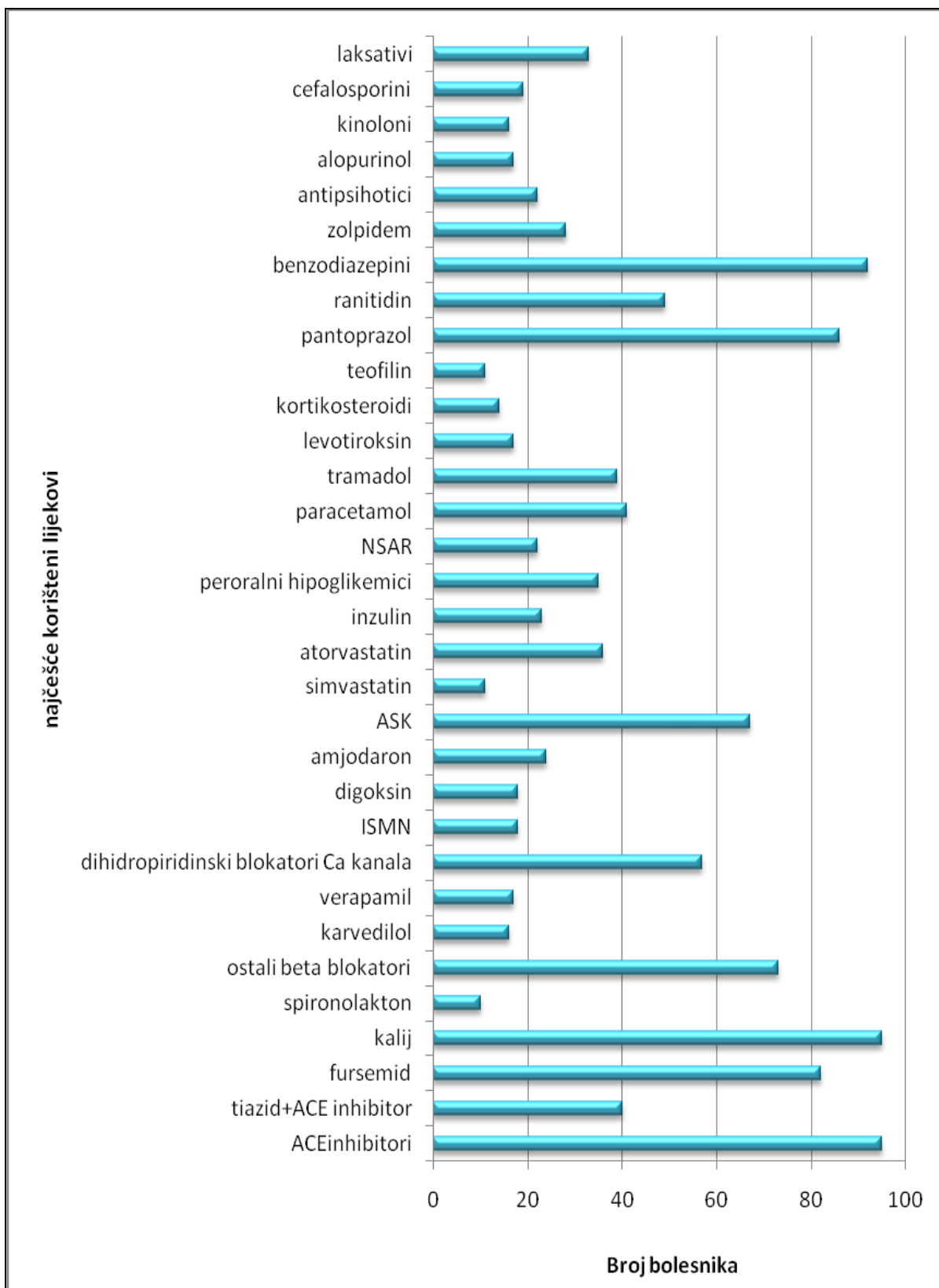
Moguće interakcije evaluirane su u 339 bolesnika kojima je u terapiju uvedena oralna antikoagulantna terapija varfarinom u svrhu liječenja duboke venske tromboze, plućne embolije ili fibrilacije atrijske.

Analizirani su podaci o uzimanju lijekova u ukupno 339 bolesnika koji su, uz terapiju varfarinom, dobivali istodobno od 1 do 13 lijekova (prosječno 5,28 lijekova po bolesniku).

Na slici 7 prikazana je raspodjela bolesnika prema broju primijenjenih lijekova.



Slika 7. Raspodjela bolesnika prema broju primijenjenih lijekova



Slika 8. Prikaz najčešće primjenjivanih lijekova tijekom hospitalizacije

Tijekom istraživanja izdvojeni su svi lijekovi koje je pojedini bolesnik dobivao tijekom terapije varfarinom. Na slici 8 je prikazana raspodjela lijekova koje su bolesnici najčešće dobivali tijekom hospitalizacije.

Najčešće propisivani lijekovi bili su ACE inhibitori i kalij (28% bolesnika), potom benzodiazepini (27,1%), pantoprazol (25,4%) i furosemid (24,2%), a slijedili su beta blokatori (izuzevši karvedilol) (21,5%), acetilsalicilna kiselina (19,8%), dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (16,8%), ranitidin (14,5%), paracetamol (12,1%) i tramadol (11,5%).

Uz pomoć računalnog programa Lexi-Interact zatim su izdvojeni lijekovi za koje postoje podaci o interakcijama s varfarinom, te su oni posebno označeni.

U skladu s programom, svrstani su u skupine A, B, C, D ili X, te je određena pojavnost određene skupine u analiziranoj skupini bolesnika.

Skupina A obuhvaća lijekove za koje je pretragom baza podataka dokazano da između njih nema zabilježenih farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih reakcija. Lexi-Interactom su u tu skupinu svrstani lijekovi iz skupine antacida i atorvastatin. U analiziranoj skupini bolesnika nitko nije bio liječen antacidima (razlog tome je, vjerojatno, veća uporaba antagonista H₂ receptora i inhibitora protonske pumpe u našoj populaciji). Atorvastatin je uzimalo 36 bolesnika (10,6%).

Skupina B obuhvaća lijekove koji mogu stupiti u međusobnu interakciju, bez adekvatnih podataka o kliničkoj značajnosti koja bi ograničila njihovu istovremenu primjenu. Programom Lexi-Interact od lijekova koje su bolesnici dobivali tijekom istraživanja u tu skupinu su svrstani derivati 5-aminosalicilne kiseline, izoniazid, pantoprazol, spironolakton i propranolol (Tablica 2).

Tablica 2. Bolesnici koji su uzimali lijekove iz B skupine rizika interakcija s varfarinom

Lijek iz skupine B	spironolakton	propranolol	pantoprazol	mesalazin	izoniazid
Broj bolesnika	10	1	87	1	1

95 bolesnika (28%) je uzimalo 1 lijek iz B skupine, a po jedan bolesnik (0,3%) je dobivao 2, odnosno 3 lijeka iz B skupine. Sveukupno je 28,6% bolesnika bilo liječeno nekim od lijekova iz skupine B.

Promatrajući **ukupne rezultate skupina A i B** (skupine koje ne čine klinički značajne interakcije prema Lexi-Interact programu), vidljivo je da je ukupno 125 (36,87% ukupnog broja) bolesnika bilo liječeno nekim od lijekova iz skupine A ili B. 115 bolesnika (33,92%) je uzimalo 1 lijek, 9 bolesnika (2,65%) je istodobno uzimalo 2, a 1 bolesnik (0,29%) 3 lijeka iz skupina A i B.

U **skupini C** su lijekovi koji mogu stupiti u klinički značajne međusobne interakcije, ali omjer koristi istodobne primjene tih lijekova nadilazi mogući rizik. Programom Lexi-Interact od lijekova koji su primijenjeni tijekom istraživanja u tu skupinu su svrstani: losartan, karvedilol, propafenon, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin, omega-3 masne kiseline, paracetamol, kortikosteroidi, omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, ranitidin, triciklički antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), kinoloni (ciprofloksacin, moksifloksacin), makrolidi (azitromicin), cefalosporini (ceftriakson), rifampicin, mikonazol, azatioprin (Tablica 3).

Tablica 3. Bolesnici koji su uzimali lijekove iz C skupine rizika interakcija s varfarinom

Lijek iz skupine C	losartan	Karvedilol	propafenon	rosuvastatin	simvastatin
Broj bolesnika	8	16	7	2	11

fluvastatin	omega-3 m. kiseline	paracetamol	kortikost.	omeprazol	lansoprazol
4	1	41	14	1	1

ranitidin	3-ciklički antidepresivi	SSRI	antineoplastici	kinoloni
49	1	5	3	16

makrolidi	cefalosporin	rifampicin	mikonazol	azatioprin	esomeprazol
8	18	1	2	1	3

Ukupno je 158 bolesnika (46,6%) bilo liječeno nekim od lijekova iz skupine C. 117 (34,51%) bolesnika je bilo liječeno jednim lijekom iz te skupine, 32 bolesnika (9,43%) su dobivala 2 lijeka, pet ih je bilo liječeno sa 3 lijeka, troje sa 4 lijeka, dok je jedan bolesnik bio liječen sa čak 5 lijekova iz C skupine.

Skupina D obuhvaća lijekove za koje dostupni podaci pokazuju da mogu stupiti u klinički značajne međusobne interakcije, te je potrebna individualna procjena omjera koristi i moguće štete od zajedničke primjene. Programom Lexi-Interact od lijekova primjenjivanih tijekom istraživanja istodobno s varfarinom u skupinu D ubrojani su amjodaron, acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, fenofibrat, nesteroidni antireumatici, tiamazol, levotiroksin, fenobarbiton, karbamazepin, alopurinol, metronidazol, sulfametoksazol-trimetoprim (TMP) i flukonazol (Tablica 4).

Tablica 4. Bolesnici koji su uzimali lijekove iz D skupine rizika interakcija s varfarinom

Lijek iz skupine D	amjodaron	acetilsalicilna kiselina	klopidogrel	fenofibrat
Broj bolesnika	24	67	3	1

nesteroidni antireumatici	Tiamazol	levotiroksin	fenobarbiton
23	3	17	7

karbamazepin	alopurinol	metronidazol	sulfam.+TMP	flukonazol
6	17	2	1	1

U promatranoj skupini je 140 bolesnika (41,3%) bilo liječeno nekim od lijekova iz skupine D. Jednim lijekom iz te skupine bilo je liječeno 109 (32,15%) bolesnika, 30 bolesnika (8,84%) je uzimalo dva lijeka, a jedan je dobivao 3 lijeka iz D skupine.

Istodobna primjena lijekova iz **X skupine** nije indicirana, budući da su u nju svrstani lijekovi kod kojih je rizik istodobne primjene veći od moguće koristi. Samo je jedna bolesnica

(0,29% ukupnog broja bolesnika) dobila lijek iz te skupine - tamoksifen - tijekom liječenja varfarinom.

Analizirajući **ukupne rezultate skupina C, D i X**, dakle skupina koje prema Lexi-Interactu predstavljaju moguće **klinički značajne interakcije**, vidljivo je da je ukupno 223 (65,8% ukupnog broja) bolesnika bilo liječeno nekim od lijekova iz skupine C, D ili X (Tablica 5). 110 bolesnika (32,45%) je uzimalo 1 lijek iz tih skupina, 76 bolesnika (22,42%) je istodobno uzimalo 2, 28 (8,26%) 3 lijeka, 6 bolesnika 4 lijeka, 2 bolesnika 5, a jedan bolesnik čak 6 lijekova iz skupina C, D ili X.

Tablica 5 prikazuje pojavnost klinički značajnih interakcija varfarina s drugim lijekovima, kako ukupnu, tako i po pojedinim skupinama značajnosti interakcija.

Tablica 5. Bolesnici sa potencijalno klinički značajnim interakcijama varfarina

Ukupni broj bolesnika	339
Broj bolesnika sa interakcijama C, D ili X	223 (65,8%)
Broj bolesnika sa pojedinom interakcijom	
C	158 (46,6%)
D	140 (41,3%)
X	1 (0,29%)
Ukupni broj interakcija CDX po bolesniku medijan (minimum-maksimum)	1,14 (1-6)
Broj pojedinih interakcija po bolesniku medijan (minimum-maksimum)	
C	1,35 (1-5)
D	1,23 (1-3)
X	1 (1-1)

Preostala je skupina lijekova koja nije posebno izdvojena samim programom, a obuhvaća lijekove koji su u ispitivanih bolesnika primjenjivani, ali za njih nisu evidentirani podaci o mogućim interakcijama. U skupinu lijekova koje program Lexi-Interact ne opisuje pripadaju npr. lijekovi iz skupine ACE inhibitora, benzodiazepina, antipsihotika, kao i fursemid, kalij, digoksin, trospij, zolpidem, preparati željeza, folna kiselina, teofilin, salbutamol, salmeterol, tiotropij, ipratropij. S obzirom da za sve lijekove iz navedene skupine programom nisu izdvojene interakcije, što znači da u dostupnoj literaturi nema dokaza o njima, cijela ta skupina je tijekom ovog istraživanja svrstana u kontrolnu skupinu lijekova bez klinički značajnih interakcija, nazvanu AB0.

U tablici 6 prikazani su lijekovi koje su bolesnici dobivali istodobno s varfarinom. Podijeljeni su na dvije skupine: ispitnu (CDX) skupinu za koju postoje dokazi o klinički značajnim interakcijama i kontrolnu (AB0) skupinu za koju nema takvih dokaza.

Tablica 6. Prikaz lijekova koje su bolesnici dobivali s obzirom na pripadnost skupini lijekova za koje postoje dokazi o klinički značajnim interakcijama (ispitna- CDX skupina) ili onoj za koje takvi dokazi ne postoje (kontrolna- AB0 skupina). U svakoj skupini je naveden broj bolesnika koji su bili liječeni određenim lijekom

LIJEK	Ispitna (CDX) skupina	Kontrolna (AB0) skupina
ACE inhibitori		95
losartan	8	
drugi ARB (antagonisti angiotenzinskih rec.)		8
tiazid+ACE inhibitor		40
fursemid		82
kalij		95
spironolakton		10
klortalidon		2
indapamid		3
propranolol		1
ostali beta blokatori		73
karvedilol	16	
moksonidin		2
verapamil		17
ostali derivati dihidropiridina		57

ACE+verapamil		2
ISMN		18
ISDN		2
digoksin		18
propafenon	7	
amjodaron	24	
acetilsalicilna kiselina	67	
klopidogrel	3	
rosuvastatin	2	
simvastatin	11	
atorvastatin		36
fluvastatin	4	
fenofibrat	1	
omega-3 masne kiseline	1	
inzulin		23
peroralni hipoglikemik		35
nesteroidni antireumatik	22	
paracetamol	41	
tramadol		39
opioid		7
tiamazol	3	
levotiroksin	17	
kortikosteroidi (sustavni)	14	
salbutamol		2
salmeterol		1
ipra/tiotropij		5
inhalacijski kortikosteroidi		4
teofilin		11
montelukast		1
omeprazol	1	
lanzoprazol	1	
pantoprazol		87
ranitidin	49	
tropsij		3
benzodiazepini		92
3-ciklički antidepressivi	1	
maprotilin		1
tianeptin		2
zolpidem		28
antipsihotici		22
fenobarbiton	7	
karbamazepin	6	
ostala antiepil. terapija		3
antiemetici		8
tamsulozin		6
preparati željeza		2
folna kiselina		3
mesalazin		1

alopurinol	17	
inh. ponovne pohrane serotonina	5	
tamoksifen	1	
metronidazol	2	
kinoloni	16	
izoniazid		1
azitro/eritromicin	8	
ceftriakson	18	
rifampicin	1	
mikonazol	2	
sulfametoksazol-trimetoprim	1	
flukonazol	1	
ostali antibiotici		67
laksativi		33
eritropoetin		1
loperamid		1
baklofen		2
azatioprin	1	
loratadin		1
ciproteron		3
mebeverin		1
antiparkinsonici		1
blokatori alfa-adrenergičkih receptora		8
esomeprazol	3	
dobutamin		1

5.2. Rezultati usporedbe podataka bolesnika u skupini bez mogućih interakcija sa skupinom s mogućim klinički značajnim interakcijama

Statistička analiza utjecaja interakcija na duljinu trajanja terapije do postizanja ciljnih vrijednosti INR u bolesnika na terapiji varfarinom

Tablicama, slikama i slijedom analiziranja prikupljenih podataka u ovom dijelu prikazani su rezultati istraživanja koji su uključivali kvalitativne i kvantitativne varijable bolesnika svrstanih temeljem Lexi-Interact programa u dvije skupine: ispitnu skupinu u kojoj su programom izdvojeni bolesnici s mogućim klinički značajnim interakcijama iz skupina C, D i X (CDX skupina) te kontrolnu skupinu bez mogućih klinički značajnih interakcija (AB0 skupina).

U tablici 7 prikazane su vrijednosti deskriptivne statistike - za kvantitativne varijable medijani i rasponi vrijednosti, a za kvalitativne varijable apsolutni brojevi i postoci za skupinu sa i bez interakcija.

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 339 bolesnika, od toga 146 muškaraca i 193 žene. U ispitnu skupinu s mogućim klinički značajnim interakcijama (CDX skupina) svrstana su 92 muškarca (27,1% ispitanika) i 131 žena (38,6% ispitanika), ukupno 223 bolesnika (65,8% ukupnog broja bolesnika).

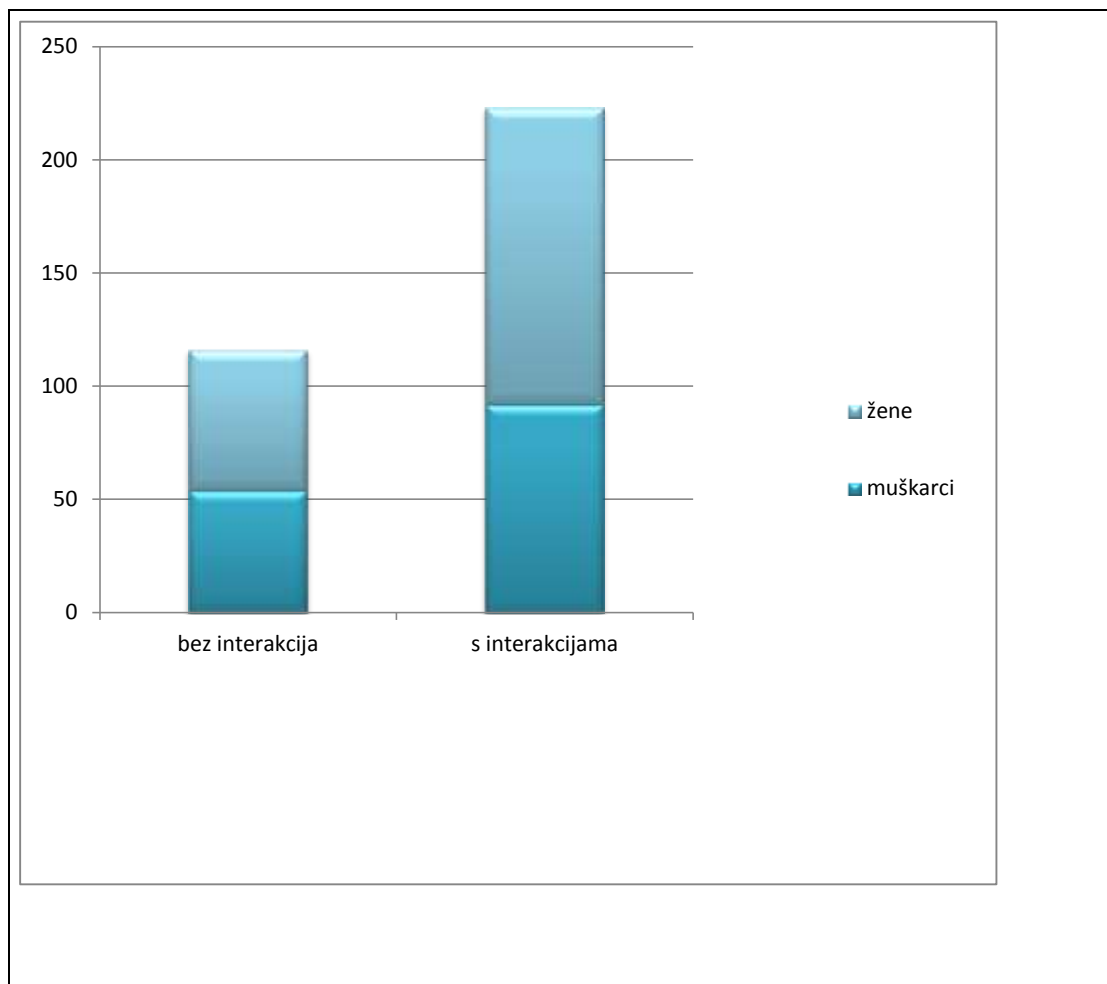
U kontrolnoj skupini bez mogućih klinički značajnih interakcija (skupina AB0) bilo je ukupno 116 bolesnika (34,2%), od toga 54 muškarca (15,9% od ukupnog broja ispitanika) i 62 žene (18,3%).

Tablica 7. Rezultati statističke analize podataka bolesnika na terapiji varfarinom podijeljenih u ispitnu skupinu s mogućim klinički značajnim interakcijama iz skupina C, D i X (skupina CDX) te kontrolnu skupinu bez mogućih klinički značajnih interakcija (skupina AB0)

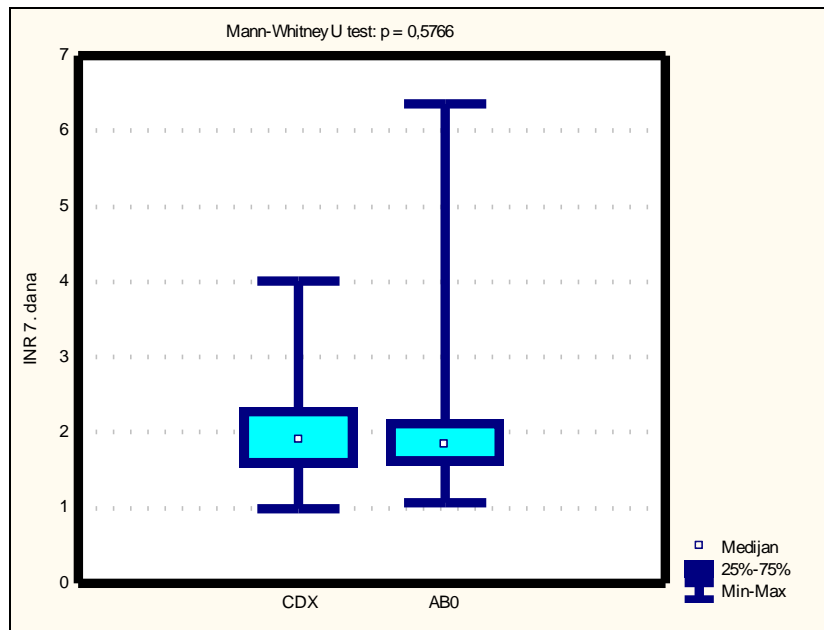
	TERAPIJA		Statistička značajnost razlike
	CDX skupina N = 223	AB0 skupina N = 116	
SPOL			
muškarci	92 (41,3%)	54 (46,6%)	p = 0,3502
Žene	131 (58,7%)	62 (53,4%)	
dob (godine)	68 (23-91)	70,5 (25-93)	p = 0,2445
duljina (broj dana) hospitalizacije	12 (7-43)	12 (7-42)	p = 0,2535
duljina th. varfarinom tijekom hospitalizacije	10 (7-41)	11 (7-30)	p = 0,8500
broj dana do ciljnog INR*	7 (3-21)	8 (3-15)	p = 0,7414
broj ostalih lijekova	6 (2-14)	3 (1-10)	p = 0,0000
ureja (mmol/L)	6,2 (1,1-40,7)	5,9 (2,4-21,7)	p = 0,0692
kreatinin (μmol/L)	94,0 (36,0-362,0)	88,5 (7,0-181,0)	p = 0,1092
AST (U/L 37°C)	21,0 (6,0-337,0)	18,0 (11,0-92,0)	p = 0,0173
ALT (U/L 37°C)	22,0 (4,0-406,0)	18,0 (6,0-99,0)	p = 0,0129
bilirubin (μmol/L)	12,3 (4,1-71,0)	12,25 (0,0-209,1)	p = 0,6374
INR 7. dana	1,90 (0,99-4,01)	1,85 (1,07-6,36)	p = 0,5766
doza varfarina 7.dana (mg)	5,25 (0,0-12,00)	6,0 (0,75-15,0)	p = 0,3875
GLAVNA DIJAGNOZA			
DVT	128 (57,4%)	95 (81,9%)	p = 0,0000
FA	24 (10,76%)	0	
PE	71 (31,84%)	21 (18,1%)	

*broj bolesnika koji je postigao ciljni INR je manji od ukupnog broja: N=169 za CDX; N=85 za AB0.

Pripadnost određenom spolu nije predstavljala statistički značajnu razliku između navedene dvije skupine u danom uzorku bolesnika (Slika 9).



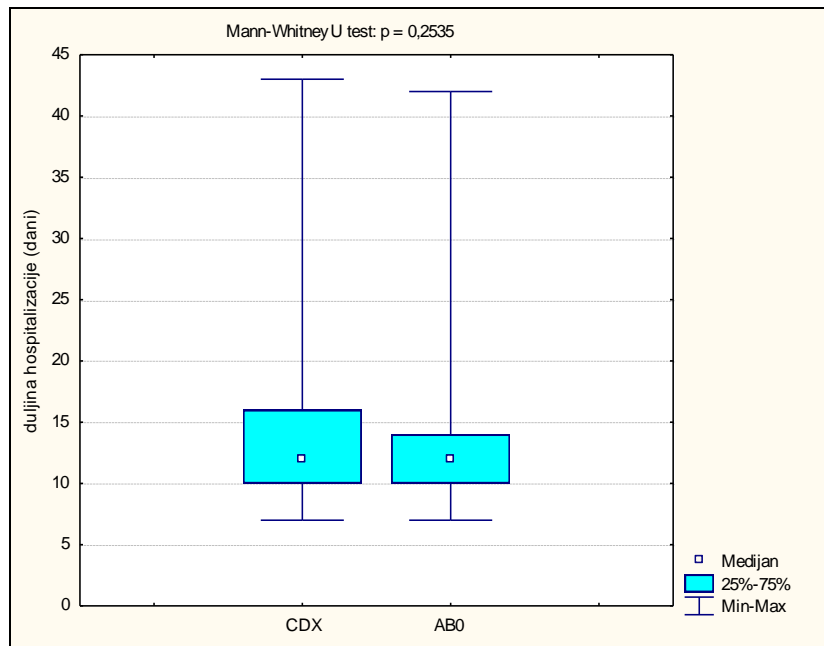
Slika 9. Raspodjela ispitanika po spolu ovisno o podjeli temeljem Lexi-Interact programa na skupinu bez klinički značajnih interakcija i skupinu s mogućim klinički značajnim interakcijama



Slika 10. Prosječna dob ispitanika u skupini sa i bez klinički značajnih interakcija

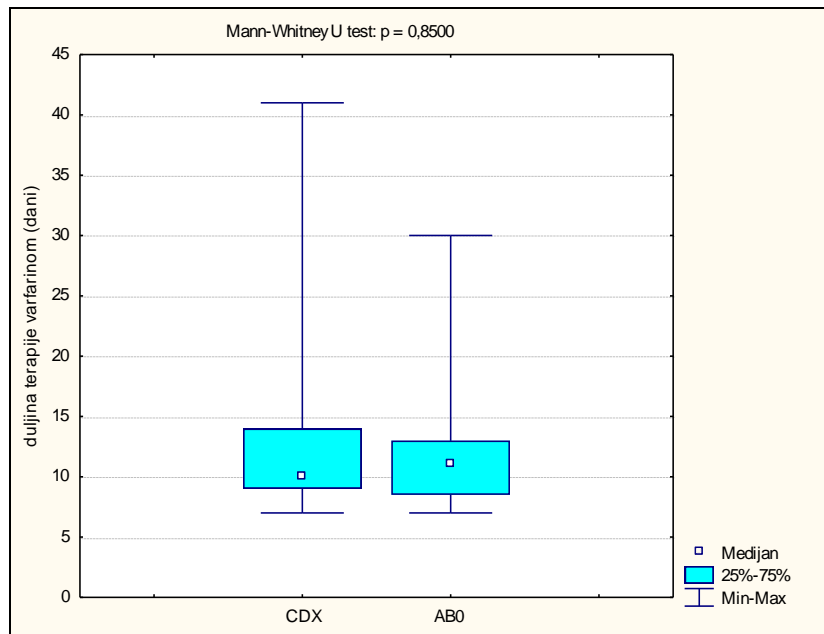
Prema dobivenim podacima, između navedene dvije skupine nema statistički značajne razlike u dobi. Navedeni podaci su prikazani na slici 10.

Slijedeći parametar koji je bio je promatran jest duljina (broj dana) hospitalizacije. Analizom podataka, između skupine s mogućim klinički značajnim interakcijama i one bez njih nije nađena statistički značajna razlika u duljini hospitalizacije (Slika 11).



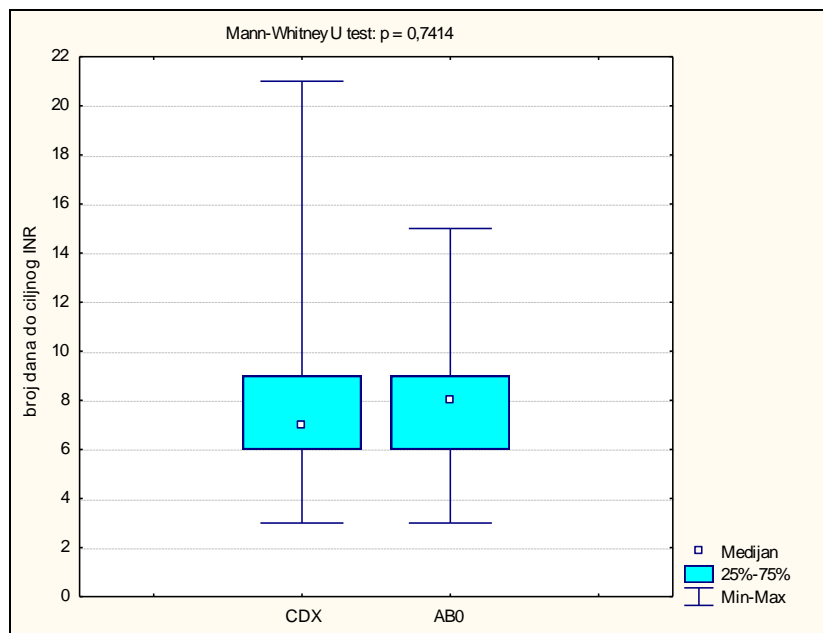
Slika 11. Duljina hospitalizacije u skupini sa i bez klinički značajnih interakcija

Skupine bolesnika se također međusobno nisu statistički značajno razlikovale analizom duljine primjene varfarina tijekom hospitalizacije, što je prikazano na slici 12.



Slika 12. Duljina primjene varfarina tijekom hospitalizacije u skupini sa i bez klinički značajnih interakcija

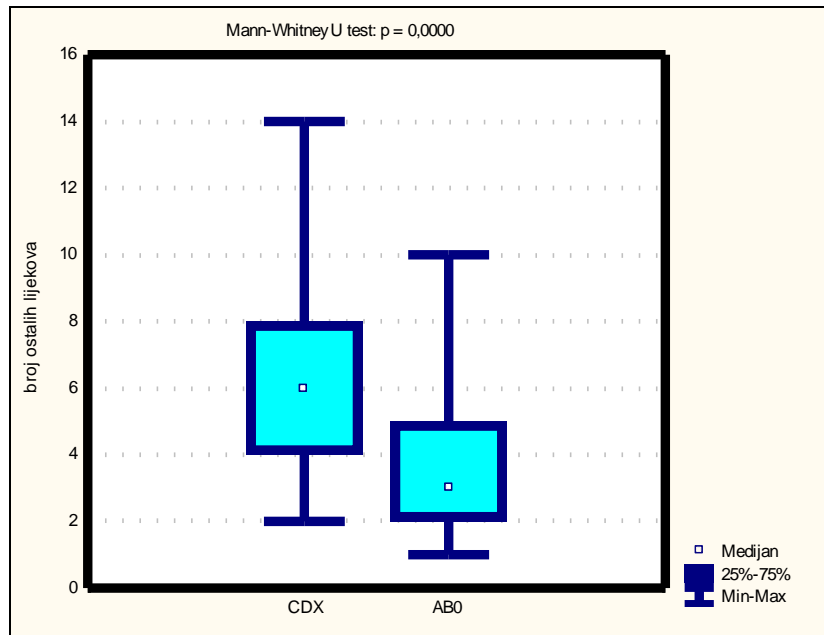
Zanimljivo je primijetiti da se niti broj dana od započinjanja terapije varfarinom do postizanja ciljnih vrijednosti INR-a nije značajno razlikovao između skupine sa i bez mogućih klinički značajnih interakcija. Bitno je naglasiti da je broj bolesnika koji je postigao ciljni INR manji od ukupnog broja bolesnika, u ispitnoj skupini (skupini CDX) ih je 169, a u kontrolnoj skupini (skupini ABO) ih je 85. Više je uzroka tog smanjenog broja - moguća rezistencija na varfarin, pažljivije titriranje zbog komorbiditeta (npr. ulkusna bolest u anamnezi), starije životne dobi i sl. (Slika 13).



Slika 13. Broj dana do postizanja ciljnih vrijednosti INR-a u skupini sa i bez klinički značajnih interakcija

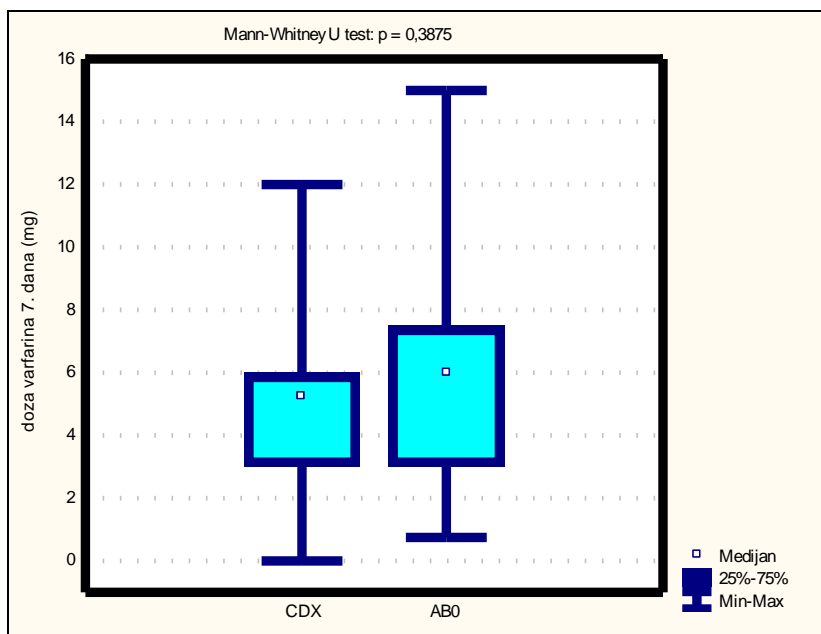
(broj bolesnika koji je postigao ciljni INR je manji od ukupnog broja: N=169 za CDX; N=85 za AB0)

Statistički značajna razlika između navedene dvije skupine bolesnika je primjetna u konkomitantnoj terapiji, odnosno broju ostalih lijekova kojima su bolesnici bili liječeni tijekom terapije varfarinom. U skupini bez mogućih klinički značajnih interakcija bolesnici su u prosjeku bili liječeni sa još 3 lijeka, a u skupini s mogućim klinički značajnim interakcijama istodobno su dobivali u prosjeku još 6 lijekova (Slika 14).

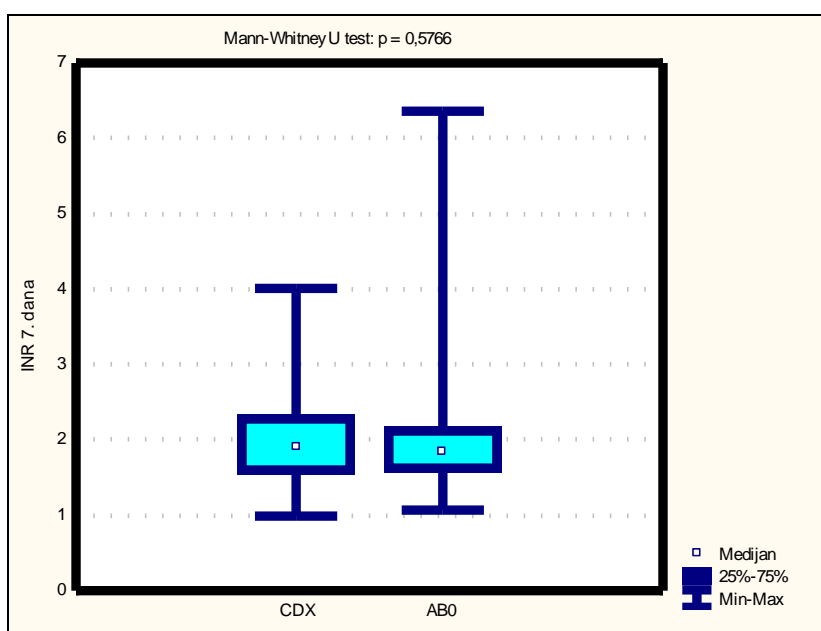


Slika 14. Broj ostalih lijekova kojima su bolesnici bili liječeni u skupini sa i bez klinički značajnih interakcija

Doza varfarina je zabilježena za svakog bolesnika sedmog dana terapije, kao i pristigla vrijednost INR-a istoga dana. Analizirane skupine bolesnika se međusobno nisu statistički značajno razlikovale u primijenjenoj dozi varfarina, što je prikazano na slici 15, a nije zabilježena niti razlika u vrijednosti INR 7. dana terapije što je prikazano na slici 16.



Slika 15. Doza varfarina 7. dana terapije u skupini sa i bez klinički značajnih interakcija



Slika 16. Vrijednosti INR 7. dana terapije u skupini sa i bez klinički značajnih interakcija

Tijekom istraživanja su svakom bolesniku zabilježeni parametri jetrene i bubrežne funkcije - AST (aspartat aminotransferaza), ALT (alanin aminotransferaza), ukupni bilirubin,

ureja i kreatinin. Učinjenom analizom vidljivo je da se skupine bolesnika međusobno nisu statistički značajno razlikovale u vrijednostima ureje i kreatinina ($p=0,0692$; odnosno $p=0,1092$), kao niti bilirubina ($p=0,6374$).

Statistički značajna razlika između navedene dvije skupine bolesnika bila je primjetna u vrijednostima transaminaza (AST i ALT), sa statističkom značajnošću razlike $p=0,0173$, odnosno $p=0,0129$.

5.3. Rezultati analize kliničke značajnosti utjecaja interakcija na INR i dozu varfarina 7. dana liječenja u podskupinama bolesnika s različitim INR

Svim bolesnicima je sedmog dana od početka liječenja varfarinom određen INR, kojem su ciljne vrijednosti za ovu skupinu bolesnika bile između 2,0 i 3,0. Ispitna i kontrolna skupina bolesnika (CDX i AB0) u ovom dijelu istraživanja podijeljene su u tri podskupine:

- I) podskupina sa $INR < 2,0$
- II) podskupina s ciljnim INR između 2,0 i 3,0
- III) podskupina sa $INR > 3,0$.

Ovisno o dobivenim vrijednostima, definirana je skupina bolesnika sa $INR < 2$ u kojoj je fiziološki učinak lijeka smanjen, kao i skupina bolesnika sa $INR > 3$ u kojoj je fiziološki učinak lijeka povećan.

U tablicama 8, 9 i 10 prikazani su međusobno uspoređeni podaci (dob bolesnika, duljina terapije varfarinom tijekom hospitalizacije, broj dana do postizanja ciljnog INR, doza varfarina 7. dana terapije) bolesnika koji su svrstani u različite skupine temeljem vrijednosti INR-a.

Tablica 8. *Usporedba dobi bolesnika, duljine terapije varfarinom tijekom hospitalizacije, broja dana do postizanja ciljnog INR, te doze varfarina 7. dana terapije između skupine s $INR < 2$ i skupine s ciljnim INR-om između 2 i 3.*

	INR<2,0 N=199	2,0<INR<3,0 N=126	Mann-Whitney U test
dob (godine)	66 (24-93)	72 (23-91)	0,0001
duljina th. varfarinom tijekom hospitalizacije	11 (7-41)	9 (7-30)	0,0000
broj dana do ciljnog INR	9 (4-21)	6 (3-8)	0,0000
doza varfarina 7.dana (mg)	6 (0,75-15)	3 (0-9)	0,0000

Tablica 9. *Usporedba dobi bolesnika, duljine terapije varfarinom tijekom hospitalizacije, broja dana do postizanja ciljnog INR, te doze varfarina 7. dana terapije između skupine s INR<2 i skupine s INR> 3*

	INR<2,0 N=199	INR>3,0 N=14	Mann-Whitney U test
dob (godine)	66 (24-93)	79,5 (57-90)	0,0002
duljina th. varfarinom tijekom hospitalizacije	11 (7-41)	12,5 (9-24)	0,3189
broj dana do ciljnog INR	9 (4-21)	4 (3-8)	0,0000
doza varfarina 7.dana (mg)	6 (0,75-15)	2,25 (0-6)	0,0000

Tablica 10. *Usporedba dobi bolesnika, duljine terapije varfarinom tijekom hospitalizacije, broja dana do postizanja ciljnog INR, te doze varfarina 7. dana terapije između skupine s ciljnim INR-om između 2 i 3 i skupine s INR> 3*

	2,0<INR<3,0 N=126	INR>3,0 N=14	Mann-Whitney U test
dob (godine)	72 (23-91)	79,5 (57-90)	0,0397
duljina th. varfarinom tijekom hospitalizacije	9 (7-30)	12,5 (9-24)	0,0031
broj dana do ciljnog INR	6 (3-8)	4 (3-8)	0,0008
doza varfarina 7.dana (mg)	3 (0-9)	2,25 (0-6)	0,0221

Uvidom u tablice vidljivo je da su se bolesnici iz svih triju skupina značajno razlikovali u prosječnoj dobi, broju dana do postizanja ciljnih vrijednosti INR te dozi varfarina 7. dana terapije.

Daljnjom analizom pokušalo se utvrditi postoji li značajna razlika između podskupina s različitim vrijednostima INR s obzirom na utjecaj interakcija, odnosno pripadnost ispitnoj skupini s mogućim klinički značajnim interakcijama (skupina CDX) ili kontrolnoj skupini bez njih (skupina AB0) (Tablica 11).

Tablica 11. Prikaz broja bolesnika iz ispitne (skupina CDX) i kontrolne skupine (skupina AB0) prema podskupinama s različitim vrijednostima INR

	N = 339	TERAPIJA		Hi-kvadrat test
		CDX N = 223	AB0 N = 116	
INR <2,0	199 (58,7%)	124 (55,6%)	75 (64,7%)	p = 0,2751
2,0<INR<3,0	126 (37,2%)	89 (39,9%)	37 (31,9%)	
INR >3,0	14 (4,1%)	10 (4,5%)	4 (3,4%)	

Iz gore navedenih rezultata je vidljivo da je sedmog dana terapije varfarinom najveći broj ispitanika (58,7%) bio u skupini INR<2,0, 37,2% ispitanika je postiglo ciljnu vrijednosti INR između 2,0 i 3,0, dok je 4,1% imalo INR>3. Nije nađena statistički značajna razlika između navedenih podskupina s obzirom na utjecaj mogućih interakcija.

Svim bolesnicima je sedmog dana liječenja zabilježena i doza varfarina. U tablici 12 prikazani su rezultati analize mogućeg utjecaja interakcija na dozu lijeka u svakoj navedenoj podskupini.

Tablica 12. Prikaz doze varfarina sedmog dana liječenja (medijan i raspon) u bolesnika iz ispitne skupine s mogućim klinički značajnim interakcijama (CDX) i kontrolne (AB0) skupine prema podskupinama s različitim vrijednostima INR

	CDX	AB0	Mann-Whitney U test
INR <2,0	N = 124 6,0 (1,5-12,0)	N = 75 6,0 (0,75-15,0)	0,6140
2,0<INR<3,0	N = 89 3,0 (0,0-9,0)	N = 37 3,75 (1,5-9,0)	0,1975
INR >3,0	N = 10 3,0 (0,0-6,0)	N = 4 1,5 (1,5-6,0)	0,6003

Iz tablice 12 je razvidno da se doza varfarina sedmog dana liječenja, izražena prema podskupinama sa različitim vrijednostima INR, nije statistički značajno razlikovala između ispitne (CDX) i kontrolne (AB0) skupine bolesnika.

Tijekom istraživanja zabilježene su nuspojave u smislu krvarenja koje se mogu pripisati terapiji varfarinom, te je učinjena analiza mogućeg utjecaja interakcija na učestalost nuspojava između pojedinih podskupina bolesnika.

U analiziranoj skupini bolesnika sveukupno je zabilježeno 6 nuspojava (1,77%) u smislu krvarenja. U 3 slučaja radilo se o prolongiranim i obilnim vaginalnim krvarenjima, a u preostalih bolesnika radilo se o makrohematuriji, hematoheziji (obilna svježa krv u stolici) i epistaksi (krvarenje iz nosa) koja je iziskivala tamponadu od strane otorinolaringologa.

Tablica 13. Odnos broja zabilježenih nuspojava u bolesnika koji su tijekom terapije bili liječeni lijekovima koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije s varfarinom (CDX) i onih koji nisu (AB0)

	TERAPIJA		Statistička značajnost razlike
	CDX N = 223	AB0 N = 116	
Broj zabilježenih nuspojava	5	1	0,63109

Analizom je vidljivo da je od navedenih nuspojava njih pet (2,24%) zabilježeno u skupini CDX, dakle u skupini bolesnika sa mogućim klinički značajnim interakcijama, dok je u kontrolnoj skupini zabilježena jedna nuspojava (0,86%). Razlika u rezultatima nije bila statistički značajna (Tablica 13).

Tablica 14. Odnos zabilježenih nuspojava u podskupinama s različitim vrijednostima INR 7. dana terapije

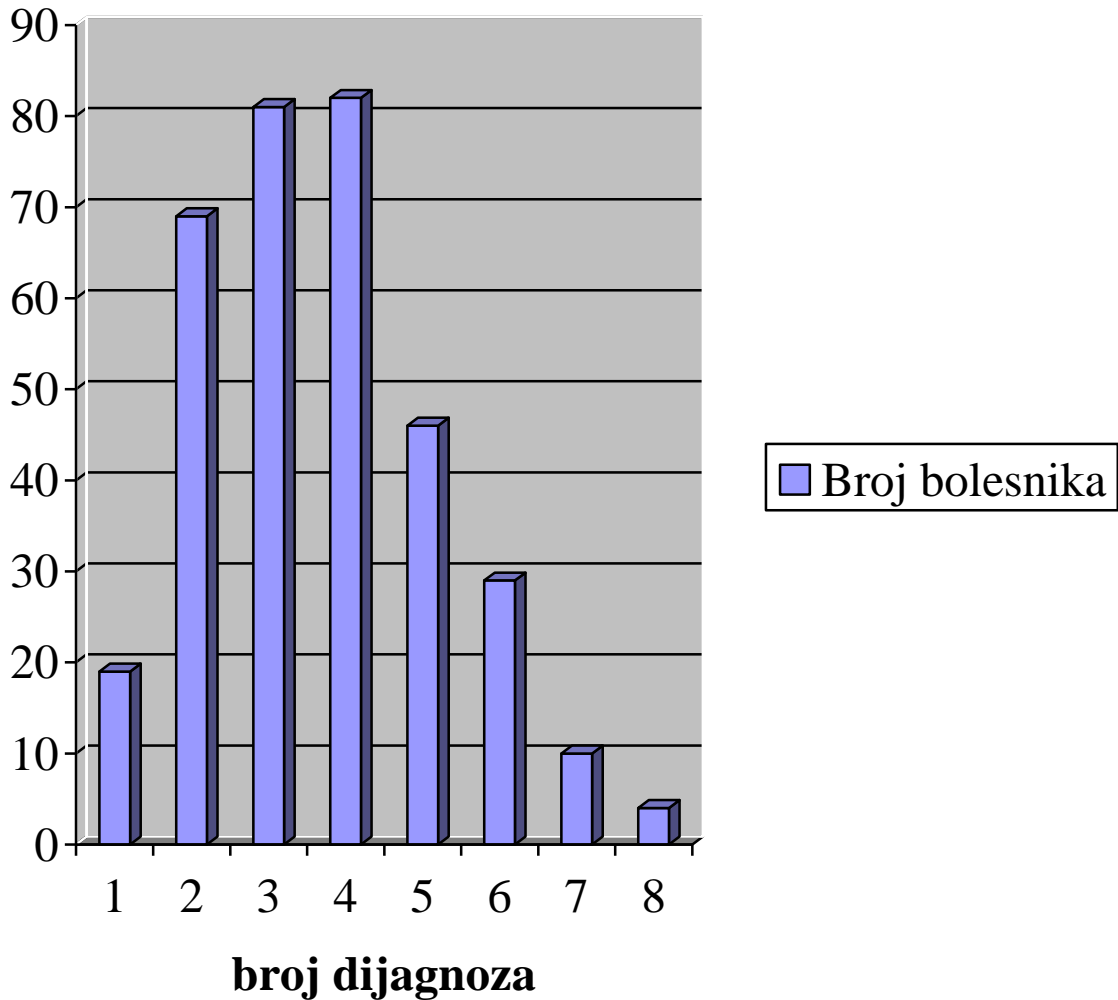
	Broj zabilježenih nuspojava	Statistička značajnost razlike
INR <2,0 N=199	5 (2,51%)	p=0,7331
2,0<INR<3,0 N=126	0 (0,00%)	
INR >3,0 N=14	1 (7,14%)	

Pri analizi nuspojava u podskupinama s različitim vrijednostima INR najveći postotak nuspojava vidljiv je u skupini sa INR>3,0, razlika između podskupina nije statistički značajna (Tablica 14).

PRIKAZ BOLESNIKA PREMA VERIFICIRANIM DIJAGNOZAMA

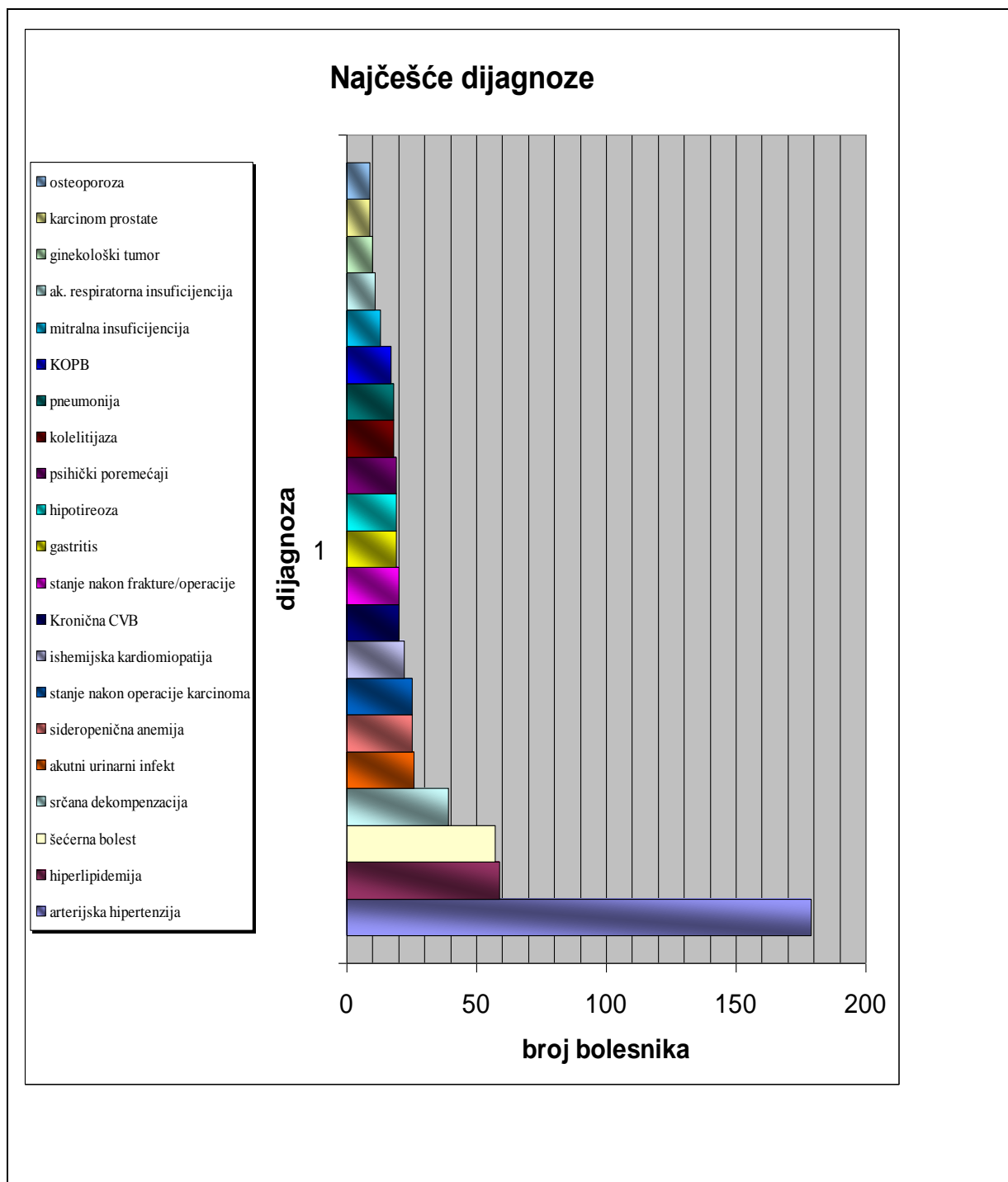
U idućem odsječku prikazane su dijagnoze verificirane u bolesnika, a pritom nisu ubrojene osnovne dijagnoze zbog kojih su bolesnici hospitalizirani (duboka venska tromboza, plućna embolija, fibrilacija atrijske). Prosječan broj dijagnoza u ispitnoj skupini bolesnika bio je 3,64, a raspodjela bolesnika prema broju dijagnoza prikazana je na slici 17.

Broj dijagnoza po bolesniku



Slika 17. *Raspodjela bolesnika prema broju dijagnoza*

Najčešća dijagnoza (osim osnovne dijagnoze zbog koje je bolesnik hospitaliziran i zbog koje su uvodi antikoagulantna terapija) bila je arterijska hipertenzija koju je imalo 52,8% bolesnika, zatim su slijedile hiperlipidemija (17,4%), šećerna bolest (16,8%), srčana dekompenzacija (11,5%), akutni urinarni infekt (7,6%). Na slici 18 prikazane su najčešće popratne dijagnoze zabilježene u analiziranih bolesnika.



Slika 18. Najčešće popratne dijagnoze u analiziranih bolesnika

Uvidom u dijagnoze potrebno je obratiti pažnju na prisutnost dijagnoza koje predstavljaju rizične faktore kako za nastanak duboke venske tromboze¹¹⁴⁻¹¹⁷, tako i plućne embolije^{118,119}: stanje nakon frakture/operativnog zahvata (koje je uključivalo nekoliko slučajeva frakture ruke ili noge, nožnih prstiju, kompresivnu frakturu kralježnice, nekoliko

slučajeva ruptуре mišića, politraumu, ugradnju totalne endoproteze kuka, operaciju koljena, hipofize, varikoziteta vena donjih ekstremiteta), stanje nakon operacije karcinoma (uključivši operaciju karcinoma štitnjače, želuca, ovarija, uterusa, pluća, te po nekoliko slučajeva op. karcinoma dojke, prostate i rektuma), trombofiliju zabilježenu u 6 bolesnika, te maligne tumore kolona, dojke, grkljana, želuca, jajnika, maternice, jetre, pluća, mokraćnog mjehura i prostate u ukupno 35 bolesnika.

Prosječan broj ukupnih dijagnoza po bolesniku u ovom istraživanju je 4,64, prosječna dob u skupini bez klinički značajnih interakcija iznosi 70,5 godina, dok u skupini sa interakcijama iznosi 68 godina. Rezultati nisu neočekivani, s obzirom da je za očekivati da rastući broj starije populacije i udjela starijih ljudi nose rizik od razvoja određenih kroničnih bolesti. Prema rezultatima indonezijskog rada, u analiziranom uzorku 78% starijih bolesnika bolovalo je od 4 bolesti, 38% ih je imalo više od 6 dijagnoza, dok je 13% bolesnika istodobno imalo više od 8 bolesti.¹²⁰

6. RASPRAVA

Iako temelj medicine i dalje čine klasične vještine i znanja koja su se stoljećima prenosila s jedne generacije liječnika na drugu, moderna medicina je gotovo iz dana u dan podložna značajnim promjenama u skladu s napretkom civilizacije i razvojem tehničkih dostignuća, ne samo u području dijagnostike, već i u pogledu liječenja. Stoga se od suvremenog liječnika prilikom propisivanja pojedinog lijeka očekuje ne samo znanje o indikacijama, kontraindikacijama, doziranju i mogućim nuspojavama, već i poznavanje osnovnih informacija o mogućim interakcijama lijekova.

Prema literaturnim podacima, kliničari koji bi pokušali pratiti novosti u cjelokupnoj medicinskoj literaturi dnevno bi morali pročitati oko 16 000 članaka⁷¹, a navedenom broju svakako doprinose saznanja o interakcijama lijekova koja se svakodnevno proširuju i nadopunjuju, što predstavlja dodatni svakodnevni izazov liječnicima.

Temelj ovog istraživanja predstavlja varfarin, kao jedan od najčešće primjenjivanih lijekova na Klinikama za unutarnje bolesti, koji zbog izrazito kompleksnog odnosa doze i učinka, uske terapijske širine i opasnosti od krvarenja često i sam biva neposrednim uzrokom hospitalizacije.

Broj mogućih interakcija lijekova s varfarinom u stalnom je porastu, a respektabilan niz lijekova putem farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih interakcija može značajno povisiti rizik od krvarenja koje predstavlja jednu od najznačajnijih nuspojava liječenja.

Iako je publicirano mnogo radova koji su komparirali različite pristupe prepoznavanju mogućih interakcija^{57,58,60}, u mnogima je dokazana važnost računalnih programa za probir interakcija kao nužna pomoć medicinskim djelatnicima^{60,69}.

Kao temelj analize i podjele mogućih interakcija na pojedine skupine u ovom istraživanju je odabran računalni program Lexi-Interact koji se trenutno smatra jednom od najkompetentnijih elektroničkih platformi na tom području, s visokom osjetljivošću, specifičnošću, te visokim pozitivnim i negativnim prediktivnim vrijednostima.^{67,121} Program se svakodnevno automatski ažurira i unose se novi podaci u informacije o pojedinom lijeku.

U prilog ekspanziji informacija o mogućim interakcijama i učestalom ažuriranju dostupnih baza podataka zorno govori podatak da je u trenutku početka obrade podataka bolesnika podjelom u podskupine temeljem Lexi-Interact-a (23.02.2011.), program prepoznao ukupno 147 interaktivnih kategorija, dok je do završetka statističke obrade podataka i dovršavanja pisanja rada broj interaktivnih kategorija iznosio 163 (27.12.2011).

U sklopu ovog istraživanja analizirani su podaci 339 bolesnika hospitaliziranih zbog liječenja duboke venske tromboze, plućne embolije ili fibrilacije atrijske kojima je započeta terapija varfarinom.

U prvom dijelu istraživanja su zabilježeni svi lijekovi koje su bolesnici uzimali tijekom hospitalizacije, te su uz pomoć Lexi-Interact računalnog programa svrstani u dvije skupine: ispitnu skupinu u koju su svrstani bolesnici u kojih su programom izdvojene klinički značajne interakcije iz skupina C, D i X, te kontrolnu skupinu koja obuhvaća skupine A i B rizika interakcija. S obzirom na postojanje niza lijekova koji nisu izdvojeni niti u jednoj interaktivnoj kategoriji programa (npr. lijekovi iz skupine ACE inhibitora, benzodiazepina, antipsihotika...), što znači da se u dostupnoj literaturi ne spominju interakcije tih lijekova s varfarinom, cijela skupina navedenih lijekova je tijekom ovog istraživanja svrstana u kontrolnu skupinu lijekova bez klinički značajnih interakcija, nazvanu AB0 skupina.

Od 339 bolesnika koji su bili uključeni u istraživanje, 223 (65,8%) je istodobno bilo liječeno bar jednim od lijekova iz skupina C, D ili X, od navedenog broja je 46,6% dobivalo bar jedan lijek iz skupine C, 41,3% iz skupine D, a 0,29% iz skupine X. Rezultati retrospektivnog istraživanja provedenog u Tajlandu navode čak 84% bolesnika sa potencijalnim interakcijama s varfarinom.¹²² U navedenoj studiji su moguće interakcije bile određivane temeljem 3 izvora - preglednog članka o interakcijama varfarina s lijekovima i hranom, Drug Interaction Facts 2005. i Managing clinically important drug interactions 2004. Rezultati istraživanja provedenog u Washingtonu na ambulantnim bolesnicima navode sličan postotak - 81,6% bolesnika je istodobno s varfarinom bilo liječeno bar jednim lijekom s potencijalnim interakcijama s varfarinom.¹²³ Budući da navedena istraživanja nisu uključivala samo hospitalizirane bolesnike, kao niti samo one kojima se tek uvodi terapija varfarinom, a pri prepoznavanju interakcija nije u svima istraživanjima bio korišten isti računalni program, navedeni rezultati nisu u potpunosti komparabilni s rezultatima ovog istraživanja. Prevalencija mogućih interakcija lijekova u Jedinici intenzivnog liječenja u Brazilu iznosila je 70% temeljem analize provedene Drug-Reax programom, međutim, ta brojka se nije odnosila samo na interakcije s varfarinom.¹²⁴

Iako je u više literaturnih izvora dob ispitanika navedena kao značajan parametar utjecaja na dozu varfarina^{19,20,125}, a u istraživanju Garcia i suradnika se došlo do zaključka da, osim što se doza varfarina smanjuje s dobi, najniže doze lijeka zahtijevaju žene starije dobi¹²⁶,

u ovom istraživanju Mann-Whitney U testom nije dokazana značajna razlika u dobi između ispitanika sa i bez klinički značajnih interakcija. Hi kvadrat test također nije pokazao statistički značajnu razliku među spolovima. S obzirom da je prosječna dob u skupini bez interakcija iznosila 70,5 godina, a u skupini sa interakcijama 68 godina, vidljivo je da analizirana populacija većim dijelom pripada starijoj životnoj dobi, a samim time ima sklonost povećanoj vulnerabilnosti te razvoju multiplih i kroničnih komorbiditeta i povećanoj uporabi lijekova.¹²⁰ Istraživanje na bolesnicima u dobi >55 godina u Nizozemskoj pokazalo je da je broj interakcija u toj dobnoj skupini značajno porastao u periodu od 1992-2005.⁷

Analizom duljine (broja dana) hospitalizacije između skupine sa mogućim klinički značajnim interakcijama i one bez njih nije nađena statistički značajna razlika. Značajne razlike nije bilo niti u duljini terapije varfarinom tijekom hospitalizacije. Za razliku od naših rezultata, u istraživanju objavljenom 1990. provedenom u tri bolnice od strane Jankel i suradnika kojim se pokušalo procijeniti učinkovitost dva računalna programa za probir interakcija u usporedbi s probirom izvršenim od strane farmaceuta, zaključeno je da su bolesnici koji su istodobno bili liječeni lijekovima koji mogu stupiti u interakcije imali u prosjeku dulje hospitalizacije u sve tri bolnice, nego bolesnici koji nisu bili liječeni takvom kombinacijom lijekova.¹²⁷

Ista autorica je 1994. istraživala učinak interakcija na troškove, duljinu liječenja i duljinu trajanja hospitalizacije u hospitaliziranih bolesnika koji su bili liječeni varfarinom ili teofilinom. Prema rezultatima ove studije, bolesnici koji su istodobno s varfarinom dobivali lijek koji s varfarinom može stupiti u interakciju bili su u prosjeku 3,14 dana dulje liječeni nego oni u skupini bez interaktivnog lijeka. Troškovi takvog produljenog liječenja bili su procijenjeni na 779-1005 \$ po hospitalizaciji.⁵⁵

Reis i suradnici su također došli do zaključka da je učestalost potencijalnih interakcija lijekova povezana sa duljinom hospitalizacije, što je objašnjeno činjenicom da se duljinom hospitalizacije povećava uporaba lijekova, a time i mogućnost interakcija.¹²⁴

Analizom broja dana od započinjanja terapije varfarinom do postizanja ciljnih vrijednosti INR-a između skupine s mogućim klinički značajnim interakcijama i one bez njih nije nađena statistički značajna razlika, s naglaskom na to da nisu svi bolesnici dosegli ciljne vrijednosti INR-a tijekom hospitalizacije. Razlozi tome su višestruki, od pažljivijeg titriranja lijeka zbog visoke dobi bolesnika, komorbiditeta, anamnestičkih podataka o ulkusnoj bolesti, do potrebe za ranijim otpustom zbog primitaka putem hitne službe.

Prosječan broj lijekova primijenjenih po bolesniku tijekom ovog istraživanja je iznosio 5,28, ne računajući varfarin. Moreira Reis i sur. navode brojku od 12 lijekova istodobno primijenjenih tijekom prva 24 sata hospitalizacije, međutim, u pitanju je istraživanje koje je bilo provođeno u Jedinici intenzivnog liječenja, što povlači i veći broj korištenih lijekova, nego na ostalim odjelima.¹²⁴ Hohl i suradnici su na uzorku starijih bolesnika zabilježili u prosjeku 4,2 istodobno primijenjena lijeka u rasponu od 0 do 17.¹³⁵ Indonezijsko istraživanje iz 2009. pokazalo je da je 24% bolesnika tijekom hospitalizacije dobivalo više od 5 lijekova dnevno.¹²⁰ Fattinger i suradnici u istraživanju provedenom u internim klinikama dvije švicarske bolnice na više od 4000 bolesnika navode prosječno 6 lijekova po bolesniku¹²⁹, što je u skladu s rezultatima dobivenim našim istraživanjem.

Najčešće primjenjivani lijekovi uz varfarin u analiziranoj skupini bolesnika bili su ACE inhibitori i kalij (28% bolesnika), benzodiazepini (27,1%), pantoprazol (25,4%), furosemid (24,2%), acetilsalicilna kiselina (19,8%), beta blokatori osim karvedilola (21,5%) i dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (16,8). Takav odnos lijekova nije neočekivan, s obzirom da se među 10 najčešćih dijagnoza u ovoj skupini bolesnika nalaze arterijska hipertenzija, srčana dekompenzacija, ishemijska kardiomiopatija i kronična cerebrovaskularna bolest. Visok postotak primjene pantoprazola se može objasniti gastroprotekcijom uslijed uvođenja antikoagulantne terapije i anamneze gastritisa. Visok postotak primjene benzodiazepina nažalost nema uporište u terapijskim smjernicama, te je njihov opseg primjene vrlo širok - od primjene pri psihosomatskim tegobama, anksioznosti, svim poremećajima spavanja, psihičkih bolesti... Prema podacima Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba iz 2005., među 10 najpropisivanijih skupina lijekova u izvanbolničkoj potrošnji su se nalazili psiholeptici, od kojih su 90% činili upravo benzodiazepini.¹³⁵ Adekvatni podaci o prosječnoj bolničkoj potrošnji nisu nađeni, međutim, iz ovih rezultata je moguće zaključiti da se izvanbolničke propisivačke navike bar djelomično prenose i u bolničko okruženje.

Pri uspoređivanju konkomitantne terapije (odnosno broja ostalih lijekova kojima su bolesnici bili liječeni istodobno s varfarinom tijekom hospitalizacije) između skupine bolesnika s mogućim klinički značajnim interakcijama i kontrolne skupine, tijekom ovog istraživanja zabilježena je statistički značajna razlika. Pritom su bolesnici u skupini sa interakcijama bili liječeni većim brojem lijekova, njih šest u prosjeku, dok je kontrolna skupina bez interakcija bila liječena s tri lijeka, izuzev varfarina.

Broj lijekova koje bolesnik uzima predstavlja rizični faktor za pojavu interakcija lijekova. U velikom broju radova navedena je pozitivna korelacija između broja primijenjenih lijekova i interakcija lijekova.^{6,121,130} Često citiran rad Goldberga i suradnika navodi rizik od interakcija u visini od 13% pri primjeni dva lijeka, dok pri primjeni sedam ili više lijekova rizik raste i do 82%.⁵ Köhler i suradnici također opisuju ovisnost broja interakcija o većem broju lijekova, a isti rad je zabilježio veći broj korištenih lijekova i njihovih interakcija po bolesniku tijekom hospitalizacije nego prije hospitalizacije.⁶

Studija koju su objavili Cruciol-Souza i suradnici isto tako je pokazala pozitivnu korelaciju između broja primijenjenih lijekova i interakcija, te naglasila potrebu za pojačanim monitoriranjem bolesnika koji su liječeni sa sedam ili više lijekova zbog mogućih nuspojava uzrokovanih interakcijama.¹³¹ Moreira Reis potvrđuje da je prevalencija mogućih interakcija lijekova povezana s brojem istodobno korištenih lijekova, a pritom se broj lijekova pokazao kao prediktivni faktor za pojavu interakcija lijekova u bolnicama, kako u jedinicama intenzivnog liječenja, tako i u ostalim odjelima za liječenje internističkih bolesti.¹²⁴

Statistički značajna razlika između bolesnika koji su bili svrstani u ispitnu (CDX), odnosno kontrolnu (AB0) skupinu, vidljiva je u vrijednostima transaminaza (AST i ALT) sa statističkom značajnošću razlike $p=0,0173$, odnosno $p=0,0129$. S obzirom da su navedene laboratorijske vrijednosti parametara jetrene i bubrežne funkcije zabilježene na početku ispitivanja, prije nego je započeta terapija varfarinom, ne može se razmatrati utjecaj liječenja na same nalaze. Moguće je tek postavljanje pitanja relativne kontraindikacije za liječenje varfarinom u nekoliko bolesnika sa izrazitije povišenim vrijednostima transaminaza, što nadilazi okvire ovog istraživanja.

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati utjecaj interakcija lijekova s varfarinom na vrijednosti INR-a (kao osnovnog parametra praćenja liječenja varfarinom) sedmog dana liječenja. Također je učinjena analiza utjecaja interakcija lijekova na dozu varfarina sedmog dana liječenja.

Pretraživanjem literaturnih podataka nisu nađeni radovi koji su na sličan način pokušali analizirati moguć utjecaj izdvojenih interakcija na određeni konkretan parametar pri liječenju varfarinom. Sedmi dan liječenja kao varijabla određen je budući da se smatralo da je

to idealno razdoblje tijekom hospitalizacije u kojem je dosegnut potpuni antitrombotični učinak varfarina.

Mann-Whitney U testom nije dokazana značajna statistička razlika koja bi govorila u prilog utjecaja interakcija lijekova na vrijednosti INR ili dozu varfarina sedmog dana liječenja.

Pri podjeli bolesnika na podskupine s različitim vrijednostima INR sedmog dana terapije varfarinom (INR<2,0; INR između 2 i 3 te INR>3) vidljiv je raskorak u broju bolesnika u pojedinoj skupini. U skupini sa INR<2 je bilo 58,7% bolesnika, u skupini sa ciljnim INR 37,2%, a u skupini sa INR>3 4,1%. Različitoš broja bolesnika u pojedinim podskupinama može biti uvjetovana opreznijim doziranjem terapije u dijela bolesnika, najčešće zbog komorbiditeta ili visoke životne dobi, zbog čega nisu dosegnute ciljne vrijednosti INR.

Bolesnici iz podskupine sa INR>3 u kojoj je fiziološki učinak lijeka povećan su bili statistički značajno stariji (medijan 79,5 godina) u usporedbi s podskupinom sa INR<2, kao i u usporedbi sa podskupinom sa ciljnim INR, a isto tako su imali značajno nižu dozu varfarina sedmog dana od ostalih bolesnika. Navedeni rezultati su u skladu s radom Garcie i sur. prema čijim rezultatima je doza varfarina bila recipročna godinama¹²⁶, te se potrebna doza lijeka snižava s dobi.

Hi-kvadrat testom su analizirane sve tri podskupine međusobno, pri čemu nije nađena značajna razlika kojom bi se potvrdio utjecaj interakcija na pripadanje pojedinoj podskupini. Utjecaj interakcija na dozu varfarina sedmog dana liječenja između pojedinih podskupina također nije potvrđen Mann-Whitneyevim U testom.

Tijekom istraživanja zabilježeno je sveukupno šest (1,77%) nuspojava varfarina u smislu krvarenja, pri čemu nije bilo razlike između skupina bolesnika sa i bez interakcija. Niti jedna nuspojava nije ugrožavala bolesnike, niti je zabilježeno intrakranijalno krvarenje. Pri analizi nuspojava u podskupinama s različitim vrijednostima INR, najveći postotak je vidljiv u podskupini s INR>3, ali razlika nije bila statistički značajna.

Prema literaturnim podacima, antagonisti vitamina K povisuju rizik od velikih krvarenja od 0,3-0,5% godišnje te rizik od intrakranijalnih krvarenja oko 0,2% godišnje u

usporedbi s kontrolnim skupinama⁴, dok Gallus i sur. navode velika krvarenja u oko 1-2% bolesnika godišnje³.

Lexi-Interact se trenutno smatra jednim od najboljih računalnih programa za probir interakcija. Tome u prilog govore ne samo visoka osjetljivost, specifičnost i visoka pozitivna i negativna prediktivna vrijednost, već i podatak da program uz informacije o interakcijama, mehanizmu i kliničkoj važnosti pojedine interakcije isto tako i upućuje i na specifične literaturne podatke te nudi moguću kliničku intervenciju. Unatoč svemu navedenome, određeni manji nedostaci su se pokazali tijekom izrade ovog rada.

Kao prvo, program većim dijelom ne navodi lijekove pojedinačno, već ih sažima u skupine, te pojedine interakcije navodi samo za skupine lijekova, kao što su npr. inhibitori ponovne pohrane serotonina, barbiturati, a kasnije u komentaru izdvaja pojedine lijekove na koje se ta interakcija odnosi, kao i one koji predstavljaju iznimke iz skupine. Sam taj način prikazivanja lijekova u pojedinim slučajevima može prilično otežati pronalazak pojedinog lijeka, kao i doprinijeti mogućoj pogrešnoj interpretaciji rezultata.

Nadalje, postoji cijeli niz lijekova koji se prilikom pretraživanja interakcija pomoću navedenog računalnog programa ne spominju. Jedan od uzroka je zasigurno to što o navedenim lijekovima nisu nađeni literaturni podaci o interakcijama, te su stoga ti lijekovi izostavljeni (npr. benzodiazepini, fursemid, kalij). Nadalje, pitanje je da li se pri izradi lista interakcija vrši pretraživanje svih lijekova dostupnih na različitim tržištima.

Svakodnevno ažuriranje Lexi-Interact baze podataka za probir interakcija lijekova je, u svakom pogledu, jedna od glavnih prednosti i pozitivnih karakteristika tog programa. Nesretnu okolnost predstavlja, međutim, činjenica da su svi podaci istraživanja već u trenutku statističke obrade donekle zastarjeli, s obzirom na unošenje novih podataka i izmjenu dotad postojećih. Tijekom obrade podataka ovog istraživanja ažuriranjem Lexi-Interacta dodano je 16 novih interaktivnih kategorija koje prilikom pisanja rada nisu uzete u obzir.

Iako računalni programi za probir interakcija svakako predstavljaju nezaobilaznu veliku pomoć u svakodnevnom radu, novija istraživanja preporučuju i dalje korištenje multiplih izvora informacija pri dobivanju optimalnih informacija o mogućim interakcijama, budući da čak i među najboljim računalnim programima za probir interakcija postoje nedosljednosti. Wang i suradnici su komparirali rezultate tri vodeća računalna programa za probir interakcija, uključujući Lexi-Interact, tako što su temeljem uputa o lijeku i upozorenja "black box warning" izdvojili niz kontraindiciranih kombinacija lijekova. Svega 68% navedenih

kombinacija je bilo prepoznato nekim od računalnih programa, pri čemu je Lexi-Interact detektirao najveći broj interakcija.¹³³

Preostaje pitanje kako pomoću računalnih programa za prepoznavanje interakcija poboljšati liječenje bolesnika ne samo tijekom hospitalizacije, već i nakon otpusta. Jedan od mogućih načina jest uvid u terapijske liste i terapiju propisanu prilikom otpusta, te slanje pisanih preporuka i informacija o mogućim klinički značajnim interakcijama nadležnom liječniku. Prema radu Vonbacha i suradnika koji su tako postupili u svom istraživanju, većina primjedbi bila je prihvaćena u propisivanju terapije i prisutna i godinu dana nakon uvođenja.¹³⁴

Temeljem svih navedenih rezultata, ovim istraživanjem nije se uspjelo egzaktno potvrditi da interakcije varfarina s drugim lijekovima utječu na međunarodni normalizirani omjer, što se pokušalo evaluirati utjecajem na INR 7. dana terapije i drugim ranije navedenim parametrima. Unatoč značajnim informacijama i pomoći koju pružaju računalni programi za probir interakcija, s Lexi-Interactom kao jednim od najboljih, i dalje je u bolesnika kojima se tijekom hospitalizacije u terapiju uvodi varfarin neizostavna klinička prosudba te individualizirano titriranje terapije.

7. ZAKLJUČAK

Znanje i informiranost o klinički značajnim interakcijama lijekova nužno je da bi se izbjegle potencijalno opasne interakcije lijekova, što je naročito važno u hospitaliziranih bolesnika zbog osjetljivije populacije bolesnika i većeg broja istodobno primijenjivanih lijekova po bolesniku.

1. Statističkom analizom rezultata dobivenih ovim istraživanjem pokazalo se da je u istraživanom uzorku pojavnost bolesnika s klinički značajnim interakcijama s varfarinom iznosila 65,8%, od toga je 46,6% bolesnika bilo u C skupini značajnosti interakcije, 41,3% u skupini D, a 0,29% u skupini X.
2. Između skupine koja je tijekom započinjanja terapije varfarinom uzimala lijekove koji s varfarinom mogu stupiti u klinički značajne interakcije i one koja ih nije uzimala nije bilo statistički značajne razlike u spolu, kao niti u prosječnoj dobi ispitanika.
3. Između skupine s mogućim klinički značajnim interakcijama i one bez njih nije nađena statistički značajna razlika u duljini hospitalizacije, kao niti u duljini primjene varfarina tijekom hospitalizacije.
4. Analizom utjecaja mogućih interakcija varfarina s drugim lijekovima na duljinu trajanja terapije do postizanja ciljnih vrijednosti INR vidljivo je da se broj dana od započinjanja terapije varfarinom do postizanja ciljnih vrijednosti INR nije značajno razlikovao između skupine sa i skupine bez mogućih klinički značajnih interakcija.
5. Statistički značajna razlika između skupina bolesnika zabilježena je u konkomitantnoj terapiji, odnosno broju ostalih lijekova kojima su bolesnici bili liječeni tijekom terapije varfarinom.
6. Bitan zaključak ovog istraživanja jest da se vrijednosti INR-a određene 7. dana terapije varfarinom nisu statistički značajno razlikovale između skupine bolesnika sa i skupine bez mogućih klinički značajnih interakcija (statistička značajnost $p=0,5766$).
7. Analizirane skupine bolesnika nisu se međusobno statistički značajno razlikovale u dozi varfarina primijenjenoj 7. dana terapije.

8. Doza varfarina sedmog dana liječenja, izražena prema podskupinama sa različitim vrijednostima INR ($INR < 2$, $2 < INR < 3$ i $INR > 3$) nije se razlikovala između skupine bolesnika sa klinički značajnim interakcijama i one bez njih.
9. Odnos broja nuspojava koje su zabilježene tijekom ispitivanja nije se statistički značajno razlikovao između podskupina s različitim vrijednostima INR-a 7. dana terapije.

Zaključno, interakcije lijekova predstavljaju značajan uzrok komplikacija liječenja, hospitalizacija ili produljenja već postojećih hospitalizacija. Varfarin kao lijek s osebujnim doziranjem i sklonošću interakcijama i posljedičnim, ponekad i fatalnim nuspojavama, predstavlja trajan terapijski izazov.

Unatoč postojanju opsežne literature o varfarinu i njegovim interakcijama, u literaturnim podacima nije dosad analiziran utjecaj interakcija na konkretan parametar praćenja terapije varfarinom u određenom trenutku liječenja između bolesnika kojima se lijek tek uvodi u terapiju.

Polazeći od hipoteze da interakcije lijekova značajno utječu na promjene INR-a kao glavnog parametra za praćenje liječenja varfarinom, te usporedbom INR i doze varfarina 7. dana liječenja između bolesnika prethodno podijeljenih u skupine sa i bez klinički značajnih interakcija pomoću računalnog programa za probir interakcija Lexi-Interact, ovim istraživanjem pokušalo se pridonijeti dosadašnjim spoznajama o interakcijama varfarina, te postaviti temelj daljnjih analiza.

Ovim istraživanjem nije potvrđen utjecaj interakcija varfarina s drugim lijekovima na međunarodni normalizirani omjer, što se pokušalo evaluirati utjecajem na INR 7. dana terapije.

Individualno titriranje varfarina i praćenje bolesnika ostaje temelj uvođenja varfarina u terapiju u hospitaliziranih bolesnika.

8. LITERATURA

1. Pharmacogenetics and warfarin therapy. Preuzeto iz Next Generation Pharmaceutical, Issue 7; <http://www.ngpharma.com/article/Pharmacogenetics-and-warfarin-therapy/>
2. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L (2007) Bleeding complications with warfarin use. *Arch Intern Med* 167(13):1414-1419
3. Gallus AS, Baker RI, Chong BH, Ockelford PA, Street AM. (2000) Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *MJA* 2000; 172:600-605
4. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN (2008) Haemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 133:257-298
5. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S (1996) Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. *Am Journ E Med* 14(5): 447-450
6. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH (2000) Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 38(11):504-513.
7. Becker ML, Visseer LE, van Gelder T, Hofman A, Stricker BH (2008) Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years. *Drugs Aging* 25(2):145-152
8. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B (2003) *Interna medicina*. Naklada Ljevak d.o.o., Zagreb, 630-634
9. Bulger CM, Jacobs C, Patel NH (2004) Epidemiology of acute deep vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 1994;7(2):50-54
10. Bernat R (2010) Farmakoterapija fibrilacije atrijske. *Medicus* 19:203-214
11. Atrial fibrillation investigators (1994) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 154(19):2254

12. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D (2001) Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest*; 119;8S-21S
13. van Der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prius MH (2000) Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*.(4): CD002001
14. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G (2008) Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8-th Edition). *Chest* 133:160S-198S
15. Božina N (2010) Farmakogenetika varfarina u kliničkoj praksi. *Biochemia Medica* 20 (1):33-44
16. Goodman and Gillman (2006) *The pharmacological basis of therapeutics*, Mc Graw Hill New York eleventh edition, 1475-1479
17. Tadros R, Shakib S (2010) Warfarin indications, risks and drug interactions. *Australian Family Physician* 39(7);476-479
18. Kamali F, Pirmohamed M (2006) The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. *Br J Clin Pharmacol*; 61(6):746-751
19. Kamali F, Khan T, King BP, Frearson R, Kesteven P, Wood P, Daly AK, Wynne H (2004) Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 75:204-212
20. Miao L, Yang J, Huang C, Chen Z (2007) Contribution of age, body weight, and CYP 2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol*; 63(12):1135-1141
21. Atrial Fibrillation Investigators (1994) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 154(13):1449–1457

22. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 31:2369-2429
23. Hirsch J, Poller L (1994) The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 1994; 154(3):282-288
24. Ezekowitz MD, James KE, Radford MJ, Rickles FR, Redmond N (1999) Initiating and maintaining patients on warfarin anticoagulation: the importance of monitoring. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 4(1):3–8
25. Osimbowale O, Malki MA, Schade A, Bartholomew JR (2009) An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 76(12):724-730
26. Loebstein R, Yonath H, Peleg D, Almog S, Rotenberg M, Lubetsky A, Roitelman J, Harats D, Halkin H, Ezra D (2001) Interindividual variability in sensitivity to warfarin - Nature or nurture? *Clin Pharmacol Ther* 70(2):159-164
27. Bodin L, Perdu J, Diry M, Horrelou MH, Lorient MA (2008) Multiple genetic alterations in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) can explain the high dose requirement during oral anticoagulation in humans. *J Thromb Haemost* 6:1436-1439
28. Oner Ozgon G, Langaee TY, Feng H, Buyru N, Ulutin T, Hatemi AC, Siva A, Saip S, Johnson JA (2008) VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms are associated with warfarin dose requirements in Turkish patients. *Eur J Clin Pharmacol*; 64:889-894
29. Greenblatt DJ, Von Moltke LL (2005): Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 45:127-132
30. Goldstein JA (2001) Clinical relevance of genetic polymorphism in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 52:349-355
31. Miners JO, Birkett DJ (1998) Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 45(6):525-538

32. Hanatani T, Fukuda T, Ikeda M, Imaoka S, Hiroi T, Funae Y, Azuma J (2001) CYP 2C9*3 influences the metabolism and the drug-interaction of candesartan in vitro. *Pharmacogen J* 1,288-292
33. Taube J, Halsall D, Baglin T (2000) Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*; 96(5):1816-1819
34. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA (2002) Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 12(3):251-263
35. Ogg MS, Brennan P, Meade T, Humphries SE (1999) CYP 2C9*3 allelic variant and bleeding complications. *The Lancet* 354, p.1124.
36. Andrus MR (2004) Oral anticoagulant drug interactions with statin: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy* 24(2):285-290
37. Stern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J (1997) Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol*, 37:1062-1064
38. Bodin L, Perdu J, Diry M, Horellou M-H, Lorient M-A (2008) Multiple genetic alterations in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) can explain the high dose requirement during oral anticoagulation in humans. *J Thromb Haemost*; 6:1436–1439
39. Preuzeto sa: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21578/SPC/Warfarin+3+mg>
40. Vrhovac B i sur. (2007): Farmakoterapijski priručnik, peto izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2007., str 121.
41. Preuzeto sa: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21597/SPC/Marevan+3mg>
42. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, Hughes RA, Singer DE (2000) Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med*. 160:1612–1617

43. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1996) Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*.156:409–416
44. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE (1996) An analysis of the lowest intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*; 335:540-546
45. Hughes S (2006) Black Box for Warfarin. Preuzeto sa: <http://www.medscape.com/viewarticle/545727>
46. Francetić I, Vitezić D (2007) Osnove kliničke farmakologije. Poglavlje: Interakcije, 153-164. Medicinska naklada, Zagreb
47. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P (1999) Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation. The AFASAK 2 study. *Arch Intern Med* 159:1322-1328
48. Goldstein JN, Jaradeh IE, Jhavar P, Stair TO (2005) ED Drug-Drug Interactions: Frequency & Type, Potential & Actual, Triage & Discharge. *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine*, volume 8, number 2
49. Delafuente JC (2003) Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Critical reviews in oncology and hematology*;48:133-143
50. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB (2003) Drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *Journal of Managed Care Pharmacy* 9(6):513-522
51. Preuzeto sa: <http://www.zkf.hr/djelatnosti-znanstvena.htm> 14.03.2011.
52. Fokter N, Možina M, Brvar M (2010) Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr*. 122(3-4):81-88
53. Sandson N (2005) Drug-Drug interactions: The silent epidemic. *Psychiatr. Serv.* 56:22-24

54. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J (1994) Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 121: 676-683
55. Jankel CA, McMillan JA, Martin BC (1994): Effect of drug interactions on outcomes of patients receiving warfarin or theophylline. *Am J Hosp Pharm* 51(5):661-666
56. Hoolbrook AM, Pereira JA, Labiris R, Mc Donald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS (2005) Systematic overview of warfarin and its drug and food reactions. *Arch Intern Med*; 165 (10):1095-1106
57. Langdorf MI, Fox JC, Marwah RS, Montague BJ, Hart MM (2000) Physician versus computer knowledge of potential drug interactions in the Emergency Department. *Academic emergency medicine* 7(11):1321-1329
58. Kupferberg N, Hartel LJ, Prior JA (2004) Evaluation of five full-text drug databases by pharmacy students, faculty and librarians: do the groups agree? *J Med Libr Assoc* 92(1):66-71
59. Barrilot MJ, Sarrut B, Doreau CG (1997) Evaluation of drug interaction document citation in nine on-line bibliographic databases. *Ann Pharmacother* 31(1):45-49
60. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A (2008) Identification of drug interactions in hospitals-computerized screening vs. bedside recording. *J Clin Pharm Ther* 33(2): 131-139
61. Preuzeto sa: <http://online.lexi.com/crlsql/interact/monograph.html>
62. Preuzeto sa: <http://www.mims.com.au/>
63. Jankel CA, Martin BC (1992) Evaluation of six computerized drug interaction screening programs. *Am J Hosp Pharm* 49(6):1430-1435
64. Barla C, Mignot G, Chichmanian RM (1992) Comparative study of data banks on drug interactions. *Therapie* 47(5):449-453
65. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC, Lipton RB (2003) Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 44(2):136-141

66. Wong K, Yu SKH, Holbrook A (2010) A systematic review of medication safety outcomes related to drug interaction software. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 17(2); e243-e255
67. Barrons R (2004) Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 262(4):380-385
68. Vitry AI (2007) Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol* 63(6):709-714
69. Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, Beer JH (2008): Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci*; 30(4):367-374
70. Reis AM, Cassiani SH (2010) Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci*; 32(6):822-828
71. Clauson KA, Hyla HP, Wallace AM (2007) Clinical decision support tools: Performance of personal digital assistant versus online drug information databases. *Pharmacotherapy* 27(12):1651-1658
72. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, Caulin C, Bergmann JF (2006) Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica*; 91(12):1621-1627
73. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, Simoneau G, Alvarez JC, Pruvot S, Aubourg R, Berge N, Bergmann JF, Mouly S, Mahe I (2011) Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized control trial, *Eur J Clin Pharmacol*; 67(3):309-314
74. Gebauer MG, Nyfort-Hansen K, Henschke PJ, Gallus AS (2003) Warfarin and acetaminophen interaction, *Pharmacotherapy*, 23(1):109-112
75. Schulman S, Henriksson K (1989) Interaction of ibuprofen and warfarin on primary haemostasis. *Br J Rheumatol*; 28:46-49
76. Rhodes RS, Rhodes PJ, Klein C, Sintek CD (1985) A warfarin-piroxicam drug interaction. *Drug Intell Clin Pharm*; 19:556

77. Pond SM, Graham GG, Wade DN, Sudlow G (1975) Effects of allopurinol and clofibrate on the elimination of coumarin anticoagulants in man, *Aust NZ J Med*, 5 (4):324-328
78. Heimark LD, Wienkers L, Hunze K, Gibaldi M, Eddy AC, Trager WF, O'Reilly RA, Goulart DA (1992) The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 51(4):398-407
79. Prescribing information. Coreg (carvedilol) tablets. Research Triangle Park, NC 27709. GlaxoSmithKline, January 2011.
80. Kates RE, Yee YG, Kirsten EB (1987) Interaction between warfarin and propafenone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*;42:305-311
81. Busenbark LA, Cushnie SA (2006) Effect of Graves disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother* 40(6):1200-1203
82. Gotta AW, Sullivan CA, Seaman J, Jean-Gilles B (1972) Prolonged intraoperative bleeding caused by propylthiouracil-induced hypoprothrombinemia. *Anesthesiology* 37(5):562-563
83. Costigan DC, Freedman MH, Ehrlich RM (1984) Potentiation of Oral Anticoagulant Effect of L-Thyroxine. *Clin Pediatr*, 23:172
84. Ahmad S (1990) Lovastatin - Warfarin Interaction *Arch Intern Med*, 150:2407
85. Trilli LE, Kelley CL, Aspinall SL, Kroner BA (1996) Potential Interaction Between Warfarin and Fluvastatin, *Ann Pharmacother*, 30:1399-1401
86. Kline SS, Harrell C (1997) Potential warfarin-fluvastatin interaction. *Ann Pharmacother*, 31:790
87. Hickmott H, Wynne H, Kamali F (2003) The Effect of Simvastatin co-medication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. *Thromb Haemost*, 89(5):949-950
88. Westergren T, Johansson P, Molden E (2007) Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother* 41(7):1292-1295

89. Lin JC, Ito MK, Stolley SN, Morreale AP, Marcus DB (1999) The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol*, 39(1):86-90
90. Crestor [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2004.
91. Ascah KJ, Rock GA, Wells PS (1998) Interaction between fenofibrate and warfarin. *Ann Pharmacother*; 32:765-768
92. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE (2004) Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother*; 38(1):50-52
93. O'Reilly RA, Trager WF, Motley CH, Howald W (1980) Interaction of secobarbital with warfarin pseudoracemates. *Clin Pharmacol Ther*, 28(2):187-195
94. Goss JE and Dickhaus DW (1965) Increased bishydroxycoumarin requirements in patients receiving phenobarbital. *N Engl J Med*, 273:1094
95. Ross JR, Beeley L (1980) Interaction between carbamazepine and warfarin. *Br Med J*, 1:1415
96. Self TH, Mann RB (1975) Interaction of rifampin and warfarin. *Chest*, 67(4):490-491
97. Casner PR (1996) Inability to attain oral anticoagulation: warfarin-rifampin interaction revisited. *South Med J*, 89(12):1200-1203
98. Ahmed A, Stephens JC, Kaus CA, Fay WP (2008) Impact of preemptive warfarin dose reduction on anticoagulation after initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole or levofloxacin. *J Thromb Thrombolysis*, 26:44-48
99. Jones CB, Fugate SE (2002) Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann Pharmacother*; 36(10):1554-1557
100. Bachmann K, Schwartz JI, Forney R Jr, Frogameni A, Jauregui LE (1984) The effect of erythromycin on the disposition kinetics of warfarin. *Pharmacology*; 28(3):171-176
101. Caraco Y, Rubinow A (1992) Enhanced anticoagulant effect of coumarin derivatives induced by doxycycline coadministration. *Ann Pharmacother*; 26:1084-1086

102. Clark TR, Burns S (2011) Elevated INR values associated with concomitant use of warfarin and ceftriaxone. *Am J Health Syst Pharm*; 68(17):1603-1605
103. Kunze KL, Trager WF (1996) Warfarin-Fluconazole. III. A rational approach to management of a metabolically based drug interaction. *Drug Metab Dispos*; 24:429-435
104. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT (2006) Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*; 333:726
105. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, Wallace RB, Danielson GK, Orszulak TA, Piehler JM, Schaff HV (1983) Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol*; 51(9):1537-1541
106. Hazlewood KA, Fugate SE, Harrison DL (2006) Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy. *Ann Pharmacother*, 40:2101-2106
107. Desmond PV, Mashford ML, Harman PJ, Morphett BJ, Breen KJ, Wang YM (1984) Decreased oral warfarin clearance after ranitidine and cimetidine. *Clin Pharmacol Ther*; 35:338-341
108. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L (2004) Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*; 32:821-827
109. Duursema L, Muller FO, Schall R, Middle MV, Hundt HK, Groenewoud G, Steijnmans VW, Bliesath H (1995) Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Br J Clin Pharmacol*; 39:700-703
110. Dent LA, Orrock MW (1997) Warfarin-fluoxetine and diazepam-fluoxetine interaction. *Pharmacotherapy*; 17:170-172

111. Rivier G, Khamasta MA, Hughes GR (1993) Warfarin and azathioprine: a drug interaction does exist. *Amer J Med* 95(3):342
112. Poller L (1998) The prothrombin time. WHO/LAB 98.3
113. Preuzeto sa: Lexi-Comp Online: <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>, 23.02.2011.
114. Ay C, Dunkler D, Simanek R, Thaler J, Koder S, Marosi C, Zielinski C, Pabinger I (2011) Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol*; 29(15):2099-2103
115. Imberti D, Bianchi C, Zambon A, Parodi A, Merlini L, Gallerani M, Corrao G (2011) Venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: a population-based cohort study. *Intern Emerg Med*; 2011. Mar 26 (Epub ahead of print)
116. Pavan Jukić D, Lide Škalec S, Ćorušić A, Vujić G, Štajcer Ž (2004) Tromboembolijske komplikacije u onkoloških bolesnika. *Gynaecol Perinatol*; 13(1):20-23
117. Blann AD, Dunmore S (2011) Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract*; 2011:394740
118. Anderson FA, Spencer FA (2003) Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*; 107:I-9
119. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Committee for practice guidelines (2008) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism:the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; 29;2276-2315
120. Rahmawati F, Pramantara DP, Rohmah W, Sulaiman SAS (2009) Polypharmacy and unnecessary drug therapy on geriatric hospitalized patients in Yogyakarta hospitals, Indonesia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 1(1):6-11

121. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, Falamic S, Gojo Tomic N, Rahelic D (2010) The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci* 32(6):815-821
122. Kotirum S, Chaiyakunapruk N, Jampachaisri K, Wattanasombat S, Rojnuckarin P (2007) Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patients using therapy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*;16:216-222
123. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O (2004) Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy*;24(12):1668-1674
124. Moreira Reis AM, De Bortoli Cassiani SH (2011) Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*; 66(1):9-15
125. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J (1992) Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med*; 116:901-904
126. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM (2005) Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 127(6):2049-2056
127. Jankel CA, Speedie SM, McMillan JA (1990) The effectiveness of computerized drug interaction screening programs in hospitals. *Drug Information Journal* 24(3):513-529
128. Hohl CM, Dankhoff J, Colacone A, Afilalo M (2001) Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*; 38:666-671
129. Fattinger K, Malgorzata R, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker D, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T, Meier PJ (2000) Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*; 49(2):158-167
130. Johnell K, Klarin I (2007) The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 30(10):911-918

131. Cruciol-Souza JM, Thomson JC (2006) Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 9(3):427-433
132. van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, Leufkens HG (2000) Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci*; 22(2):62-66
133. Wang LM, Wong M, Lightwood JM, Cheng CM (2010) Black box warning contraindicated comedications: concordance among three major drug interaction screening programs. *Ann Pharmacoter* 44(1):28-34
134. Vonbach P, Dubied A, Beer JH, Krähenbühl S (2007) Recognition and management of potential drug-drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol*; 63(11):1075-1083
135. Štimac D, Čulig J, Vukušić I, Šostar Z, Bucalić M, Jambreč N (2006) Izvanbolnička potrošnja lijekova u Gradu Zagrebu u 2005. godini. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2(8). Preuzeto sa <http://www.hcjz.hr/old/clanak.phpid=12948>
136. Preuzeto sa: http://www.nature.com/nrd/journal/v10/n1/fig_tab/nrd3185_F2.html, 18.11.2011
137. Preuzeto sa: http://www.nature.com/clpt/journal/v80/n1/fig_tab/clpt2006377f1.html; Genetic determinants of dose and clinical outcomes in patients receiving oral anticoagulants, Ute I Schwarz and C Michael Stein
138. Katzung BG, ed. (2001) *Basic and Clinical Pharmacology*, 8th ed. New York: McGraw-Hill:571
139. Delafuente JC (2003) *Critical Reviews in Oncology/Haematology*; 48:133-143

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 31.12.1972. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu i Jezičnu gimnaziju. 1991. sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, gdje sam diplomirala u srpnju 1997. godine. Obvezni liječnički staž u trajanju od godinu dana odradila sam krajem 1997. i tijekom 1998. godine u Kliničkoj bolnici "Sestre milosrdnice". U prosincu 1998. sam položila obvezni državni ispit.

2000. godine sam započela specijalizaciju iz kliničke farmakologije s toksikologijom kao specijalizant KB «Sestre milosrdnice». Tijekom specijalizacije sam odslušala i položila ispite iz stručnog poslijediplomskog studija iz kliničke farmakologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit iz kliničke farmakologije sam položila u veljači 2007.

Znanstveni poslijediplomski studij na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu upisala sam tijekom školske godine 2002./2003.

Magistarski rad pod naslovom "POVCzanost mutacije C677T gena za metilentetrahidrofolat reduktazu i hiperhomocisteinemije s mikroanglopatskim komplikacijama u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2" sam obranila u svibnju 2010. godine.

Nakon položenog specijalističkog ispita radila sam kao specijalist klinički farmakolog u KB "Sestre milosrdnice", a od ožujka 2008. radim u KB «Dubrava» na Specijalističkom odjelu za kliničku farmakologiju.

Udana sam i majka devetogodišnjih blizanki.

OBJAVLJENI RADOVI

Marušić S, Gojo Tomić N, Franić M, Božina N (2009) Therapeutic efficacy of acenocoumarol in a warfarin-resistant patient with deep venous thrombosis: a case report, *Eur J Clin Pharmacol* 65:1265-1266

Bačić-Vrca V, Marušić S, Erdeljić V, Falamić S, Gojo Tomić N, Rahelić D (2010) The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci* 32(6): 815-821

Marušić S, Gojo Tomić N, Bačić-Vrca V, Božikov V (2010) Hyperkalaemia associated with hydroxyurea in a patient with polycythaemia vera. *Eur J Clin Pharmacol* 67(7): 757-758

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Doktorski rad

Utjecaj interakcija lijekova na međunarodni normalizirani omjer (INR) u hospitaliziranih pacijenata na terapiji varfarinom

Nives Gojo Tomić

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Interakcije lijekova predstavljaju značajno područje istraživanja u suvremenoj medicini. Varfarin kao temeljni lijek pri liječenju i prevenciji duboke venske tromboze, plućne embolije i drugih bolesti, zbog svoje specifične građe, biotransformacije, metabolizma, individualnog doziranja i opasnosti od krvarenja predstavlja trajni izazov.

U svrhu pokušaja evaluacije utjecaja interakcija lijekova na međunarodni normalizirani omjer (INR) kao temeljni parametar praćenja terapije varfarinom, tijekom ovog istraživanja je korišten računalni program za probir interakcija Lexi-Interact.

U radu je provedena analiza 339 bolesnika kojima je tijekom hospitalizacije započeta terapija varfarinom, te su temeljem programa podijeljeni u ispitnu skupinu (223 bolesnika) sa mogućim klinički značajnim interakcijama s varfarinom i kontrolnu skupinu (116 bolesnika) bez njih. Bolesnici su u prosjeku istodobno dobivali 5,28 lijekova (od 1-13 lijekova po bolesniku). Analizom rezultata vidljivo je da je 65,8% bolesnika bilo izloženo klinički značajnim interakcijama (1-6 interakcija po bolesniku). Statistički značajna razlika između navedene dvije skupine zabilježena je samo u broju lijekova, izuzev varfarina, kojima su bolesnici bili liječeni. Interakcije nisu statistički značajno utjecale na vrijednosti INR-a sedmog dana terapije, kao ni na visinu doze varfarina istog dana. Značajan utjecaj interakcija nije zabilježen pri podjeli bolesnika na podskupine s ciljnim INR između 2 i 3, te one iznad i ispod tih vrijednosti, kao niti na učestalost zabilježenih nuspojava.

Zaključno, ovim istraživanjem nije dokazan utjecaj interakcija varfarina s drugim lijekovima na međunarodni normalizirani omjer, te individualno titriranje i praćenje ostaje temelj njegova uvođenja u terapiju.

Rad je pohranjen u knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, te Nacionalnoj sveučilišnoj knjižnici.

(96 stranica, 18 slika, 14 tablica, 139 literaturnih navoda, izvornik je na hrvatskom jeziku)

Ključne riječi: interakcije lijekova, varfarin, međunarodni normalizirani omjer (INR), baza podataka Lexi-Interact

Voditelj: Prof. dr.sc. Velimir Božikov, Predstojnik Interne klinike KB Dubrava

Ocjenjivači: Dr. sc. Vesna Bačić Vrca, izv. prof. Farmaceutsko-biokem. fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Dr. sc. Velimir Božikov, red. prof. Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Dr. sc. Igor Francetić, red. prof. Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Datum prihvatanja rada: 20. lipnja 2012.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Doctoral Thesis

The influence of drug interactions on the international Normalized Ratio (INR) in hospitalized patients on warfarin therapy

Nives Gojo Tomić

Clinical Hospital Dubrava, Zagreb

Drug interactions represent an important area of research in modern medicine. Warfarin, as the basic drug for treatment and prevention of deep venous thrombosis, pulmonary embolism and other diseases, due to its specific composition, biotransformation, metabolism, individual dosing and the risk of bleeding represents a permanent challenge.

In the attempt to evaluate the influence of drug interactions on the International Normalized Ratio (INR), the computer program for screening drug interactions called Lexi-Interact was used during this research as the basic parameter for monitoring warfarin therapy.

In this paper, the analysis of 339 patients whose warfarin therapy began during hospitalization was conducted. Based on the program, they were divided into the group with (223 patients), and the group without (116 patients) possible clinically significant interactions. On the average, the patients were concurrently taking 5.28 drugs (1-13 drugs per patient). The analysis of results shows that 65.8% of patients were exposed to clinically significant interactions (1-6 interactions per patient). Statistically significant difference between the two groups was recorded only in the number of drugs, apart from warfarin, the patients were treated with. The interactions did not have a statistically significant impact on the INR values on the day 7 of therapy or on the dose of warfarin on the same day. A significant influence of interactions was not recorded in the division of patients into subgroups with target INR between 2 and 3, and those above and under those values; or on the frequency of recorded side-effects.

In conclusion, this research did not prove the influence of warfarin interactions with other drugs on the International Normalized Ratio, and therefore individual titration and monitoring remains the basis of its introduction into therapy.

Thesis is deposited in the library of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry and University Library (96 pages, 18 figures, 14 tables, 139 references, original in Croatian language)

Key words: drug interactions, warfarin, International Normalized Ratio (INR), Lexi-Interact database

Supervisor: Prof Velimir Božikov, PhD, Head of Internal Clinic, Clinical Hospital Dubrava

Reviewers: Prof. V. Bačić Vrca, PhD, Prof. V. Božikov, PhD, Prof. I. Francetić, PhD

Thesis accepted: 20th June 2012