



Blæðingar af völdum Kóvar

Milliverkanir við önnur lyf

Atli Þengilsson

**Ritgerð til B.sc. gráðu
Háskóli Íslands
Læknadeild
Heilbrigðisvísindasvið**



HÁSKÓLI ÍSLANDS

Blæðingar af völdum Kóvar

Milliverkanir við önnur lyf

Atli Þengilsson

Rannsóknarverkefni á þriðja ári í læknisfræði

Leiðbeinandi: Einar S. Björnsson

Læknadeild

Heilbrigðisvísindasvið Háskóla Íslands

Maí 2014

Ritgerð þessi er til B.sc í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi rétthafa.

© Atli Þengilsson 2014

Prentun: Prentsmiðja xxx

Staður, Ísland Ártal

Ágrip

Inngangur: Kóvar (warfarín) sem er mikilvægt blóðþynningarlyf hefur þröngt verkunarsvið og stutt er milli van- og ofþynningar. Blæðingar eru algengasta aukaverkun lyfsins. Óljóst er hversu stór hluti af sjúklingum sem blæða marktækt er við ofþynningu eða við meðferðarmörk og oft er óljóst hver ástæðan er fyrir ofþynningu og blæðingum sem geta fylgt í kjölfarið. Mögulegar ástæður geta verið milliverkanir við önnur lyf.

Efni og aðferðir: Þetta var afturskyggn rannsókn á einstaklingum með INR gildi yfir 5 sem lögðust inn á LSH á árabílinu 2012 til 1 feb 2014. Sjúklingar voru flokkaðir eftir alvarleika blæðingar. Klínískt marktæk blæðing var skilgreind sem hemóglóbín < 100g/l, blóðgjöf, >100 í púls, systólískur blóðþrýstingur <100 og/eða innlögn vegna blæðingar. Tveir sjúklingar sem lögðust inn á sama tímabili með $2 < \text{INR} < 3$ voru paraðir við hvern blæðara m.t.t. kyns og aldurs (+/- 5ár). Upplýsinga var aflað úr sögukerfi LSH. Lyfjasaga 6 mánuðum fyrir innlögn hjá blæðurum var skoðuð. ATC flokkar sem eru 5 þrepa flokkunarkerfi þar sem lyf eru flokkuð eftir því í hvaða líffærakerfi þeim er aðallega ætlað að hafa áhrif voru skoðaðir m.t.t. nýrra lyfja síðasta mánuðinn fyrir innlögn. Milliverkanir þessara flokka og kóvar voru skoðaðar í lyfjagagnagrunnunum MicroMedex og Stockley's Drug Interactions.

Niðurstöður: Notaðar voru 3024 mælingar frá 1229 einstaklingum. Alls reyndust 208 einstaklingar uppfylla $\text{INR} > 5$, 102 karlar (49%), meðalaldur 78 ár. Alls voru 52 (25%) með klínískt marktæka blæðingu, 25 karlar (48%). Af þessum 52 blæðingum voru 26 frá meltingarvegi (50%), 11 af óþekktum stað (21%), 4 nefblæðingar (8%) og 11 af öðrum orsökum (21%). Alls 12/104 sjúklinga með eðlileg meðferðarmörk voru með klínískt marktæka blæðingu ($p < 0.00001$). Samtals 23/52 (44%) byrjuðu á nýjum lyfjum innan við mánuð frá blæðingunni. Alls fengu 12/52 (23%) ávísað lyfjum með paracetamóli, paracetamól ($n=9$), parkódín forte ($n=2$), zopiclone ($n=5$), morfín ($n=2$) og 14/52 (27%) fengu ávísað öðrum lyfjum. Paracetamólnotkun 1 mánuði fyrir blæðingu/innlögn reyndist marktækt meiri í blæðingarhóp en í viðmiðunarhóp ($P=0.0074$) og voru um 4 sinnum líklegri til að fá blæðingu en viðmið. Zopiklon notkun reyndist einnig marktækt meiri í blæðingarhóp.

Ályktanir: Alls 25% sjúklinga með $\text{INR} > 5$ fengu klínískt marktæka blæðingu aðallega frá meltingarvegi sem var helmingi algengara en við eðlilegt meðferðarmörk. Algengt var að blæðarar hafi nýlega hafið lyfjanotkun sem gæti haft þýðingu við ofþynningu og hættu á blæðingum. Þar ber hæst paracetamól en u.þ.b. fjórðungur byrjaði á paracetamól-lyfjum.

Þakkir

Ég vil þakka leiðbeinundum mínum þeim Einari S. Björnssyni, Brynju Guðmundsdóttur, Rannveigu Einarsdóttur, Elínu I. Jacobsen og Páli Torfa Ölundarsyni. Ég vil líka þakka vinum mínum og fjölskyldu fyrir stuðning.

Verkefnið var unnið við LSH og læknadeild Háskóla Íslands.

Efnisyfirlit

Ágrip.....	3
Efnisyfirlit	6
Myndaskrá.....	7
Töfluskrá	7
Listi yfir skammstafanir	8
1 Inngangur	9
1.1 Warfarín.....	9
1.2 Niðurbrot warfaríns.	11
1.3 Skömmtun warfaríns.....	11
1.4 Aukaverkanir Warfaríns	12
1.5 Milliverkanir við warfarín	13
1.6 Önnur meðferð en warfarín gegn segamyndunum	16
2 Markmið.....	18
3 Efni og aðferðir	19
3.1 Rannsóknarhópurinn og skráðar breytur	19
4 Niðurstöður	21
4.1 Blæðingar.....	21
4.2 Lyfjasaga	23
5 Umræða.....	25
5.1 Blæðingar.....	25
5.2 Lyfjasaga	26
6 Ályktanir	28
7 Heimildaskrá.....	29

Myndaskrá

Mynd 1: Efnaskipti k-vítamíns. Reduced Vitamin K breytist í oxað form k-vítamíns við karboxýleringuna, það er síðan endurunnið. Warfarín hefur áhrif hefur hamlandi áhrif á þessa endurvinnslu. Lár skammtur af k-vítamíni getur snúið við áhrifum k-vítamíns ³	9
Mynd 2 Hér má sjá einfaldaða mynd af storkukerfinu til þæginda. Þeir storkuþættir sem eru k-vítamín háðir eru merktir inn með tígullaga ramma á meðan þeir sem ekki eru háðir k-vítamíni eru með kössóttu ramma ²	10
Mynd 3 Á þessari mynd má sjá þau lyf sem auka áhrif warfaríns. Þau eru flokkuð niður í hópa eftir því hversu líklegt er að þau valdi þeim áhrifum ⁴	13
Mynd 4 Magasár. NSAID lyf geta valdið magasárum ¹	14
Mynd 5 Lyf sem draga úr verkun warfaríns í stað lyfja sem auka á áhrifin ⁴	16
Mynd 6 Flæðiritið sýnir myndrænt hvernig rannsakendur skipulögðu rannsóknina.	18
Mynd 7 Myndin sýnir flæðirit þar sem 52 klínískt marktækar blæðingar er endapunkturinn.	21

Töfluskrá

Tafla 1 Súluritið sýnir hvernig blæðingar innan rannsóknarhópsins skiptast niður.....	22
Tafla 2 súluritið sýnir hvernig blæðingar skiptust innan viðmiðunarhópsins.	23
Tafla 3 súluritið sýnir skiptingu nýrra ávísana hjá rannsóknarhóp	24

Listi yfir skammstafanir

VKH₂: afoxað form k-vítamíns

ISI: international sensitivity index

PT: próthrombín tími

INR: international normalized ratio

Lmw heparin: low molecular weight (heparin)

1 Inngangur

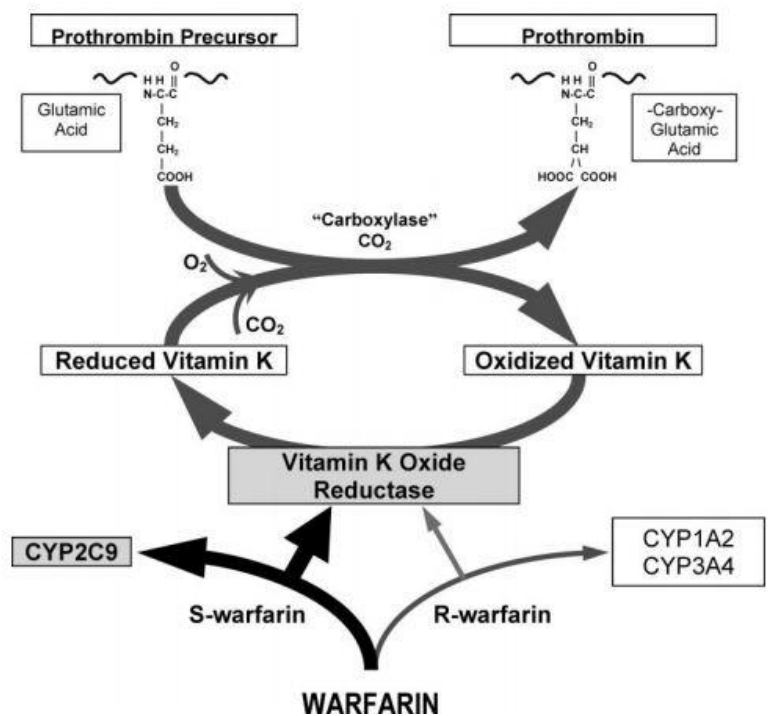
K-vítamín hemlar eða kúmarín hafa verið notaðir lengi og mikið enda hafa klínískar rannsóknir sýnt fram á gæði þeirra sem vörn gegn segareki. Forvörn gegn segamyndum hjá einstaklingum með gáttaflökt og gervihjartalokur. Þrátt fyrir góða virkni lyfsins er notkun þess nokkrum vandkvæðum bundin. (1) K-vítamín hemlar hafa þröngt virknibil og stutt er á milli ofþynningar og vanþynningar. (2) Það er mikill einstaklingsmunur á skammtastærðum, sumir einstaklingar brjóta warfarín niður hratt í lifur aðrir hægt. (3) Mörg önnur lyf og efni hafa áhrif á virkni k-vítamín hemla og það flækir notkun þeirra mikið. (4) Það getur verið erfitt að mæla og stýra notkun lyfsins og það krefst mikillar reynslu og þekkingar á þessu sviði³.

1.1 Warfarín

Warfarín er k-vítamín hemill. Aðrir k-vítamín hemlar hafa mjög keimlík áhrif og verða þeir ekki nefndir hér sérstaklega.

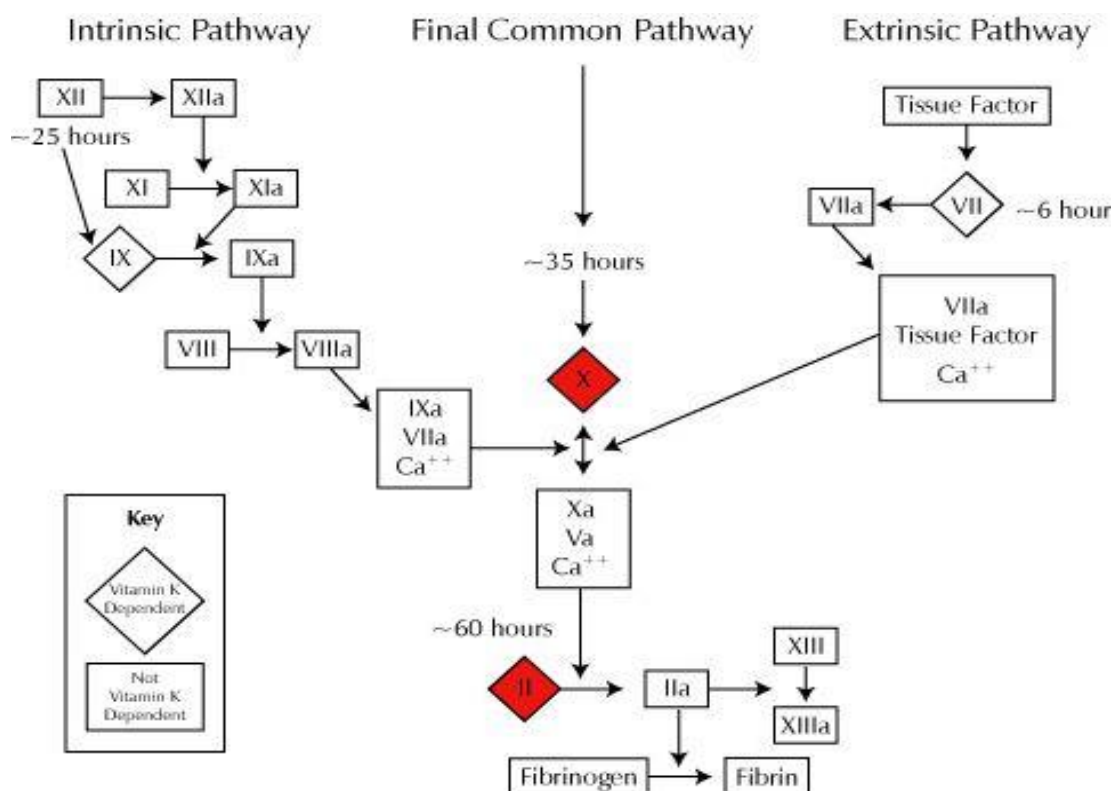
Blóðþynningaráhrif warfaríns koma fram þegar lyfið hefur áhrif á afoxun og oxun k-vítamíns sem veldur gamma-karboxýleringu á glútamat-leyfum á N-enda k-vítamín háðra próteina. (5-8)

Þessi áhrif koma fram á k-vítamín háðum storkuþáttum. Þetta eru storkuþættir II, VII, IX og X. Áhrif warfaríns valda því að þessir storkuþættir eru aðeins karboxýleraðir að hluta þegar þeir fara út í blóðrásina frá lifur. Karboxýleringin veldur byggingarbreytingu á próteinunum sem er nauðsynleg fyrir virkni þeirra. Þetta þýðir að aðeins hluti þessara próteina hefur rétta virkni⁹.



Mynd 1: Efnaskipti k-vítamíns. Reduced Vitamin K breytist í oxað form k-vítamíns við karboxýleringuna, það er síðan endurunnið. Warfarín hefur hamlandi áhrif á þessa endurvinnslu. Lágur skammtur af k-vítamíni getur snúið við áhrifum k-vítamíns³.

Til þess að karboxýleringin geti átt sér stað verður afoxað form k-vítamíns (VKH₂) að vera til staðar ásamt gamma-glútamýl, karboxýlasa, súrefni og koldíoxíði. Við karboxýleringuna er VKH₂ breytt í k-vítamín epoxíð sem er oxað form k-vítamíns. K-vítamín epoxíð er síðan endurunnið í tveimur skrefum aftur yfir í VKH₂. Tveir redúktasar eru notaðir við endurvinnsluna. Sá fyrri k-vítamín epoxíð redúktasi er næmur fyrir warfaríni á meðan sá seinni, k-vítamín redúktasi, er lítið næmur (mynd 1). Þetta þýðir að það er hægt að snúa við áhrifum af warfaríni með lágum skömmtum af k-vítamíni. Sjúklingar sem fá stóra skammta af k-vítamíni geta þess vegna orðið ónæmir fyrir warfaríni í allt að viku. Þetta er vegna þess að k-vítamín safnast fyrir í lifrinni upp að vissu marki.^{5,6,8}



Coagulation cascade and vitamin K-dependent clotting factor half-lives. Shaded clotting factors are critical warfarin targets.

Mynd 2 Hér má sjá einfaldaða mynd af storkukerfinu. Þeir storkuþættir sem eru k-vítamín háðir eru merktir inn með tígullaga ramma á meðan þeir sem ekki eru háðir k-vítamíni eru með kassalaga ramma²

Til að sjá heildarmynd af virkni warfaríns er hægt að sjá mynd 2. Þar eru merktir inn þeir storkuþættir sem eru háðir k-vítamíni með tígullaga ramma. Einnig eru merktir inn helmingunartímar storkuþátta. Warfarín hefur áhrif í „intrinsic pathway“ og „extrinsic pathway“ sem og „final common pathway“.

1.2 Niðurbrot warfaríns.

Warfarín er rasemísk blanda af tveimur handhverfum, s-warfarín og r-warfarín. Warfarín er vatnsleysanlegt og frásogast vel frá maga. Warfarín nær hámarksstyrk um það bil 90 mínútum eftir lyfjagjöf um munn¹⁰ og hefur u.þ.b 36 klukkutíma helmingunartíma. S-warfarín og r-warfarín hafa hinsvegar ekki sama helmingunartíma. S-warfarín, sem meira er af í blöndunni, hefur helmingunartíma um 29 klukkutíma og er brotið niður af CYP2C9 ensímínu. R-warfarín hefur 45 klukkustunda helmingunartíma og er brotið niður af CYP1A2 og CYP3A4¹¹⁻¹³.

Það sem gerir warfarínmeðferð vandasama er bæði þröngt virknisvið þess en einnig fjölbreytileiki þeirra ensíma sem brjóta það niður. Það eru til nokkrar stökkbreytingar í geninu fyrir CYP2C9, fyrir ensímið, sem brýtur niður s-handhverfu warfaríns. Þekktustu stökkbreytingarnar 2C9*2 og 2C9*3 valda skertri getu til að brjóta niður warfarín. Sjúklingar með þessar stökkbreytingar, einar og sér eða fleiri í einu, þurfa því minni skammta vegna þess að helmingunartími lyfsins er styttri.^{14,15}

Genið sem kóðar fyrir k-vítamín oxíð redúktasa (mynd 1) kóðar fyrir nokkrum mismunandi ísóformum ensímsins. Stökkbreytingar í þessu geni valda því að ensímið er misnæmt fyrir warfaríni¹⁶.

Stökkbreyting í geni fyrir storkupátt IX hefur mikil áhrif hjá sjúklingum sem eru á warfarínmeðferð. Þegar sjúklingur tekur warfarín minnkar virkni storkupáttar IX meira en hinna k-vítamín háðu storkupáttanna. Virknin minnkar niður í 1 – 3% af venjulegri virkni á meðan virkni hinna þáttanna minnkar niður í 30 – 40%. Tvær stökkbreytingar sem valda þessu hafa fundist og koma þær fyrir í < 1,5% af fólki. Þessi áhrif koma aðeins fram hjá fólki á warfaríni eða öðrum k-vítamín hemlum en ekki hjá fólki sem ekki er á slíkri meðferð¹⁷.

Einstaklingsmunur er gríðarlega mikill þegar kemur að skömmtun warfaríns. Þessar stökkbreytingar eru aðeins hluti af því afhverju það er vandasamt að skammta warfarín rétt.

1.3 Skömmtun warfaríns

Vegna þess hversu þröngt verkunarsvið warfarín hefur og m.a vegna fyrrnefndra stökkbreytinga þarf að fylgjast vel með skömmtun warfaríns. Til þess er notað próf sem mælir próþrombín tíma (PT). Prófið mælir þann tíma sem það tekur sermi (e. plasma) að storkna eftir að kalsíum og thromboplastíni hefur verið bætt út í (sama ferli og gerist í líkamanum og má sjá á mynd 2). Prófið mælir svörun á 3 af 4 k-vítamín háðu storkupáttunum (II, VII og X) og gefur þannig hugmynd um áhrif warfaríns. Í upphafi warfarín meðferðar verður breyting próthrombín tímans aðallega vegna minnkunar á storkupætti VII en hann

hefur stysta helmingunartímann eða um 6 klukkustundir (mynd 2) ásamt helmingunartíma hinna storkubáttanna. Mismunandi thromboplastín hafa mishraða svörun við minnkun á storkubáttum. Hraði þessarar svörunar fæst gefin með ISI (international sensitivity index) stuðli thromboplastínsins. Próthrombín tími er ekki staðlaður og því þarf að nota INR (international normalized ratio) sem reiknað er út frá PT og ISI. $INR = (PT \text{ sjúklings} / \text{eðlilegt meðalgildi PT})^{ISI 18}$.

Viðmiðunargildi í INR er yfirleitt á milli 2 – 3 en það er ekki að ástæðulausu. Í tveimur rannsóknum var sýnt fram á minni hættu á blæðingum hjá einstaklingum sem voru með INR 2 – 3 en hjá einstaklingum sem voru á bilin 3 – 4,5 án þess að hægt væri að sýna fram á minni verkun.^{19, 20} Fleiri rannsóknir hafa verið gerðar með lægra INR. Það hefur verið sýnt fram á verkun warfaríns með INR 1,5 – 2 umfram lyfleysu en INR 2 – 3 hefur betri verkun án þess að hætta á blæðingum aukist^{21, 22}.

1.4 Aukaverkanir Warfaríns

Ef verkun warfaríns er skoðuð þá má ljóst vera að aðalaukaverkun lyfsins er blæðing. Blæðingar fjöldi sjúklingar á warfarínmeðferð hefur verið vel skoðaður og er vel þekktur. Í nýlegri grein frá Kanada þar sem blæðingar fjöldi hjá 125 þúsund einstaklingum með gáttatif var skoðaður á árabílinu 1997 - 2008. Þessi rannsókn skoðaði mun lengra tímabil en hefur verið gert í öðrum rannsóknum²³⁻²⁵. Blæðingarnar í þessari grein voru skilgreindar sem innlögn vegna blæðingar. Heildarfjöldi blæðinga voru 3,8% (95% öryggisbil 3,8% - 3,9%) á hvert persónu-ár (person year). Hætta á blæðingu var mest fyrstu 30 daga meðferðar eða 11.1% (95% öryggisbil, 11.1%-12.5%) á hvert persónu-ár²⁶. Þessi munur á fyrstu 30 dögum og öllu tímabilinu er mjög skiljanlegur þar sem persónubundinn munur kemur einna helst fram á þessum tíma á meðan stilling skammtastærða er mest. Rannsóknin sýndi einnig fram á lægri blæðingarhættu heldur en í öðrum svipuðum rannsóknum. Þetta var viðbúið því þessar rannsóknir tóku yfir styttra tímabil og því var hlutfall blæðinga fyrstu 30 daganna hærra^{24, 25}. Kanadíska greinin sýnir líka fram á hærri blæðingarhættu en í slembnum klínískum rannsóknum. Í þessari gerð rannsókna er sjúklingum venjulega fylgt vel eftir og meðferð þeirra gengur því að jafnaði betur. Í þessum rannsóknum var blæðingarhætta á bilinu 1% – 3% árlega^{27 28, 29}.

Flestar blæðingar á warfarínmeðferð koma frá meltingarvegi. Í kanadísku rannsókninni sem nefnd er hér að ofan reyndust 62.6% blæðinga koma frá meltingarvegi²⁶. Fleiri rannsóknir hafa einnig sýnt fram á að sjúklingar blæða helst frá meltingarvegi.

Rannsóknirnar eru síðan misvísandi um hvað er næstalgengast en til dæmis má nefna blæðingar innan hausnúpu, blóð í þvagi eða í mjúkvæfjum.^{30, 31}

Fyrir utan blæðingar eru helstu aukaverkanir warfaríns mikil segamyndun í háráðum og litlum bláæðum í húðbeðsfitu sem getur valdið húðdrepum og/eða útlímadrepum. Þessi aukaverkun er frekar sjaldgjæf og kemur einna helst fram á fyrstu dögum meðferðar. Ástæður fyrir þessum kvilla eru ekki vel þekktar en það hefur verið sýnt fram á tengsl við skort á protein C svo dæmi séu tekin.^{32, 33}

1.5 Milliverkanir við warfarín

Fjöldi lyfja sem hefur milliverkanir við warfarín er gríðarlegur. Þrátt fyrir það er þetta ekki nógu mikið rannsakað og þekking á þessu sviði er frekar takmörkuð. Fjöldi lyfja með þekktar milliverkanir við warfarín kemur fram á mynd 3. Þessi mynd sýnir þó aðeins þau lyf sem talin

Table 3. Clinically Significant Interactions With Warfarin by Level of Causation and Drug Group

Level of Causation	Anti-infectives	Cardiovascular Drugs	Analgesics, Anti-inflammatories and Immunologics	CNS Drugs															
I (Highly probable)	Ciprofloxacin ¹⁶ Cotrimoxazole ⁷⁷ Erythromycin ⁷⁸ Fluconazole ⁷⁹ Isoniazid (600 mg/d) ⁸⁰ Metronidazole ⁸¹ Miconazole oral gel ⁸² Miconazole vaginal suppositories ²⁵ Voriconazole ²⁸	Potentiation Amiodarone ⁶⁵⁻⁶⁷ Clofibrate ⁷⁶ Diltiazem ²⁰ Fenofibrate ²² Propafenone ⁸⁷ Propranolol ⁸⁸ Sulfapyrazone (biphasic with later inhibition) ⁹⁰⁻⁹²	Phenylbutazone ^{84,85} Piroxicam ⁸⁶	Alcohol (if concomitant liver disease) ⁶⁴ Citalopram ¹⁹ Entacapone ²¹ Sertraline ²⁷															
					II (Probable)	Amoxicillin/clavulanate ¹²³ Azithromycin ¹²⁴ Clarithromycin ¹²⁶ Itraconazole ¹³⁷ Levofloxacin ¹³⁹ Ritonavir ⁶⁰ Tetracycline ^{150,151}	Acetylsalicylic acid ¹²² Fluvastatin ¹³² Quinidine ¹⁴⁵ Ropinirole ¹⁴⁶ Simvastatin ¹⁴⁷	Acetaminophen ¹⁷ Acetylsalicylic acid ¹²² Celecoxib ⁹ Dextropropoxyphene ¹²⁸ Interferon ¹³⁶ Tramadol ¹⁵³	Disulfiram ¹²⁹ Choral hydrate ¹²⁵ Fluvoxamine ¹³³ Phenytoin (biphasic with later inhibition) ¹⁴⁴										
										III (Possible)	Amoxicillin ¹¹ Amoxicillin/tranexamic rinse ¹⁷⁶ Chloramphenicol ¹⁷⁸ Gatifloxacin ¹⁸⁶ Miconazole topical gel ¹⁹³ Nalidixic acid ¹⁹⁴ Norfloxacin ¹⁹⁵ Ofloxacin ¹⁹⁷ Saquinavir ²⁰¹ Terbinafine ⁵⁹	Amiodarone-induced toxicosis ¹⁷⁵ Disopyramide ^{183,184} Gemfibrozil ¹⁸⁷ Metolazone ¹⁹²	Celecoxib ⁹ Indomethacin ¹⁸⁸ Leflunomide ¹⁹¹ Propoxyphene ¹²⁸ Rofecoxib ⁹ Sulindac ²⁰² Tolmetin ²⁰⁵ Topical salicylates ^{199,200}	Felbamate ¹⁸⁵					
															IV (Highly improbable)	Cefamandole ²¹⁴ Cefazolin ²¹⁴ Sulfisoxazole ²²²	Bezafibrate ²¹³ Heparin ²¹⁶	Levamisole ²¹⁷ Methylprednisolone ²¹⁹ Nabumetone ²²⁰	Fluoxetine/diazepam ⁵⁶ Quetiapine ²²¹

Mynd 3 Á þessari mynd má sjá þau lyf sem auka áhrif warfaríns. Þau eru flokkuð niður í hópa eftir því hversu líklegt er að þau valdi þeim áhrifum⁴

eru auka áhrif warfaríns og hversu líklegt er að þau hafi slík áhrif. Fyrir flest af þessum lyfjum er óvíst hvernig milliverkunin á sér stað og þá hvar í líkamanum. Fyrir sum af þessum lyfjum er þetta þó þekkt að vissu leyti. Eins og getið er hér að framan er s-warfarín brotið niður af CYP2C9 ensími p450 kerfisins. Mörg lyfjanna sem talin eru auka áhrif warfaríns, þ.e þau lyf sem finna má á mynd 3 hamlu þessu ensími. Til dæmis má nefna Cotrimoxazole. Ein rannsókn sýndi fram á að sjúklingar (á warfarín meðferð) sem lögðust inn vegna þvagfæra-blæðinga voru fjórum sinnum líklegri til að vera á cotrimoxazole. Sýnt var fram á mikið aukna hættu á blæðingum hjá sjúklingum sem fengu cotrimoxazole en hjá sjúklingum sem fengu önnur mikið notuð sýklalyf, svo sem amoxicillin³⁴

R-warfarín er, eins og fyrsagði, brotið niður af CYP1A2 og CYP3A4. Kínólón eru talin hafa hindrandi áhrif á það fyrrnefnda á meðan makrólíðar eru taldir hamlu því síðara^{35, 36}. Ef virkni warfaríns er skoðuð er auðvelt að skilja að þau lyf sem hafa áhrif á storkuþættina að einhverju leyti, k-vítamín búskap líkamans eða k-vítamín redúktasann sjálfan flækja meðferð. Eins og nefnt var áður að ef einstaklingur borðar mikið af káli þá hefur hann komði í veg fyrir verkun warfaríns í allt að viku.

Erfiðustu lyfin sem hafa áhrif eru þess vegna þau lyf sem valda blæðingarhættu ein og sér eins og til dæmis aspirin eða NSAID lyf sem hafa áhrif á COX ensím. Aspirin er notað í blóðþynnandi meðferð líkt og warfarín en það hefur aðra virkni eða í gegnum COX ensím og hamlar virkni blóðflagna. Stórir skammtar af aspirini (meira en 6 grömm á dag) valda skorti á próthrombini og þar af leiðandi minnkaðri getu blóðsins til storku³⁷. Það gefur því auga leið að einstaklingar blæða frekar ef þeir eru á báðum lyfjum samtímis. Rannsóknir hafa einnig sýnt fram á þessa hættu. Einstaklingar sem fengu bæði aspirin og warfarin fengu í 20% tilfella blæðingu frá efri meltingarvegi á meðan einstaklingum sem aðeins voru á aspirinmeðferð blæddi ekki frá efri meltingarvegi³⁸. Sama hefur nýlega verið sýnt fram á varðandi blæðingar frá neðri hluta



Mynd 4 Magasár. NSAID lyf geta valdið magasárum¹

meltingarvegar³⁹. Niðurstöður úr einni rannsókn sem gerð var á blæðingum innan hauskúpu synda að blæðingar innan hauskúpu voru hvorki háðar skammastærðum aspirins né INR gildi warfarínmeðferðar. Þetta bendir til þess að það eigi að nota lága skammta af aspiríni varlega hjá sjúklingum sem eru í áhættu á blæðingu innan hauskúpu⁴⁰. NSAID lyf hafa lík áhrif og aspirín og geta því valdið sömu milliverkunum. NSAID lyf í heild geta líka valdið magasárum (mynd 4) en algengustu blæðingar á warfarínmeðferð eru frá meltingarvegi. Þessi lyf geta því verið að erta áður viðkvæman stað og ýtt þannig undir blæðingar. Af þessum ástæðum ætti helst að forðast meðferð með warfaríni ásamt meðferð á NSAID lyfjum og sérhæfðum COX - 2 hemlum hjá sjúklingum sem eru á warfaríni.

Aspirín er stundum notað sem meðferð hjá sjúklingum þar sem warfarínmeðferð gengur ekki. Venjulega er aspirín talið hafa minni blæðingarhættu og því eru sjúklingar á warfaríni sem eru sérstaklega útsettir fyrir blæðingum af einhverjum ástæðum settir á aspirínmeðferð. Þetta er þó umdeilt og til að mynda gátu Warkentin et al ekki sýnt fram á marktækan mun á stórum blæðingum hjá sjúklingum á aspirínmeðferð annars vega og warfarínmeðferð hinsvegar. Þó var munur á minniháttar blæðingum og voru sjúklingar á warfaríni líklegri til þess að hafa minniháttar blæðingar en sjúklingar sem tóku eingöngu aspirín. Einnig kom fram að muninn á hópunum væri líklega hægt að útskýra með blæðingum innan hauskúpu en þær voru fleiri hjá warfarínhópnum⁴¹. Hjá sjúklingum sem fá endurteknar alvarlegar blæðingar er aspirínmeðferð vafasöm.

Eitt þeirra lyfja sem getur valdið milliverkunum við warfarín er paracetamól sem er það sama og acetaminophen eins og það er kallað í Bandaríkjunum (mynd 3). Paracetamól er lyf sem selt er í lausasölu í langflestum ef ekki öllum löndum og er mikið notað við minniháttar verkjavandamálum og hita. Rannsóknir á þessu lyfi hafa sýnt fram á hækkun á INR hjá sjúklingum á warfarínmeðferð sem tóku 2 – 4g af paracetamóli daglega⁴². Hvernig paracetamól á að hafa þessa virkni er óþekkt en niðurbrot þess er óháð CYP2C9 ensíminu. CYP1A2 og CYP3A4 brjóta hinsvegar niður um það bil 15% af paracetamóli og gæti það verið hugsanleg verkun⁴³. Eldra fólk sem er á warfarín meðferð finnur oft fyrir einhverjum verkjum og er þetta lyf þá notað ásamt fleiri lyfjum og huganlegt er að notkun í lausasölu hafi áhrif á INR í meiri mæli en áður hefur verið talið. Aftur á móti er skortur á rannsóknum sem hafa skoðað notkun paracetamóls sem langtíma meðferð í þessu samhengi.

Það valda ekki öll lyf auknum áhrifum warfaríns. Sum lyf eins og þau sem sjá má í mynd 5 valda minnkuðum áhrifum frá kóvar. Þessi lyf valda einnig blæðingarhættu. Þegar þessi lyf

eru notuð yfir lengri tíma á sama tíma og warfarín og meðferð síðan hætt snögglega. Við þetta myndi hömlun á verkun warfaríns vera aflétt og sjúklingur í hættu á að fá blæðingu

		Inhibition		
I (Highly probable)	Griseofulvin ^{99,100} Nafcillin ¹⁰¹ Ribavirin ⁹³ Rifampin ^{102,103}	Cholestyramine ^{97,98}	Mesalamine ³²	Barbiturates ^{93,94} Carbamazepine ⁹⁵
II (Probable)	Dicloxacillin ^{160,161} Ritonavir ¹⁶⁵	Bosentan ¹⁵⁷	Azathioprine ¹⁵⁶	Chlordiazepoxide ⁹⁶
III (Possible)	Terbinafine ⁶⁸	Telmisartan ²¹¹	Sulfasalazine ²⁰⁹	
IV (Highly improbable)	Cloxacillin ²²³ Nafcillin/dicloxacillin ²²⁶ Teicoplanin ²²⁸	Furosemide ²²⁴		Propofol ²²⁷

Mynd 5 Lyf sem draga úr verkun warfaríns í stað lyfja sem auka á áhrifin⁴

Milliverkanir við warfarín eru ekki nógu mikið skoðaðar og þörf er á frekari rannsóknum.

1.6 Önnur meðferð en warfarín gegn segamyndunum

Hvað er í boði fyrir þá sjúklinga sem ekki geta verið á warfaríni af einhverjum af þeim fjölmörgu ástæðum sem geta flækt meðferð. Er einhver önnur meðferð betri en warfarínmeðferð?

Þau lyf sem vanalega eru nefnd í þessu tilfelli eru aspirín og low molecular weight heparín (lmw). Önnur lyf sem hægt er að nota ef meðferð með warfaríni er af einhverjum ástæðum ekki hægt að beita eru t.d Pradaxa (Dabigatran), Xarelto (Rivaroxaban) og Apixaban

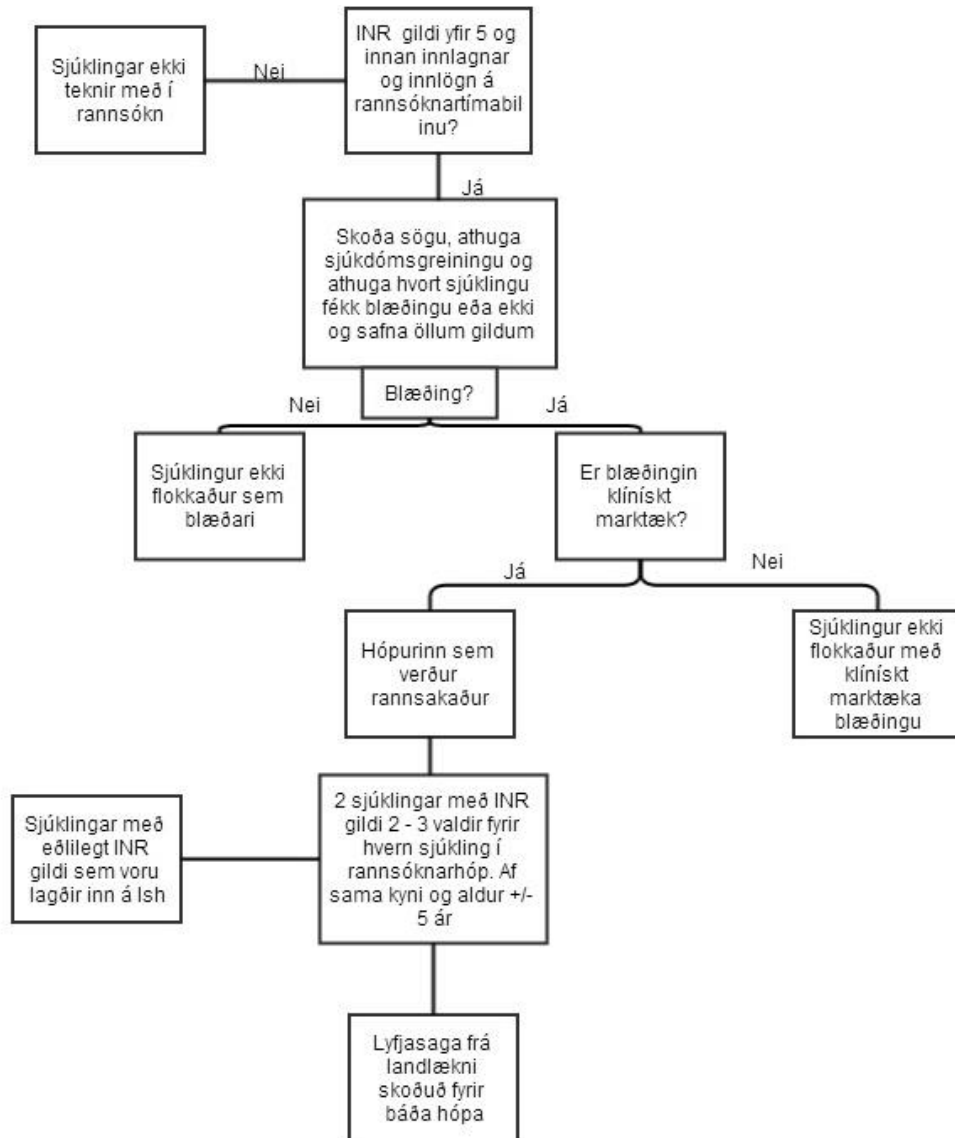
Lmw heparín virðist hafa jafn góða virkni og warfarín til að koma í veg fyrir segamyndun og hefur svipaða blæðingarhættu. Kostir lmw heparín umfram warfarín eru þeir að það þarf ekki að mæla skömmtun á heparíninu eins og warfaríninu sem gerir það auðveldara í notkun. Ólíkt warfaríni þarf að gefa heparínið með sprautu undir húð. Lmw heparínin eru hinsvegar mikið dýrari meðferð og það hentar kannski ekki öllum að sprauta sig. Á hinn bóginn er heparínmeðferðin mun betri fyrir einstaklinga sem ekki geta komið í reglulegar mælingar á INR gildum^{44, 45}.

Út frá þessu er hægt að álykta að warfarín sé ennþá besta meðferðin. Þrátt fyrir það gætu bæði aspirín og lmw heparín hentað sumum einstaklingum betur. Það er því rétt að skoða warfarínnotkun betur með tilliti til milliverkana og blæðingarhættu. Gríðarlegur fjöldi lyfja hafa milliverkun við warfarín og skortur á rannsóknum á þessum efnum gæti þýtt að ný lyf sem sjúklingar fá á warfarínmeðferð gætu haft þýðingu í ofþynningu og blæðingum.

2 Markmið

Markmið þessarar rannsóknar var að athuga hversu stórt hlutfall eisntaklinga með INR gildi yfir 5 fengu klínískt marktæka blæðingur eins og hún er skilgreind í efni og aðferðum og að athuga hvort þeir höfðu fengið ávísað ný lyf innan við mánuði fyrir blæðinguna. Þetta var síðan borið saman við viðmiðunarhóp til að athuga hvort að munur væri á hópunum.

3



Mynd 6 Flæðiritið sýnir myndrænt hvernig rannsakendur skipulögðu rannsóknina.

Efni og aðferðir

Þetta var afturskyggn rannsókn á einstaklingum með INR (international normalized ratio) gildi yfir 5 sem lögðust inn á LSH á tímabilinu 2012 – 1 febrúar 2014. Listar yfir sjúklinga voru fengnir hjá segavörnum Landspítala. Allir þeir einstaklingar þar sem INR gildi yfir 5 mældist utan legu eða reyndust ekki með INR gildi yfir 5 voru ekki teknir með í rannsóknina og ekki skoðaðir frekar. Einnig voru allir einstaklingar sem lögðust inn fyrir 1 janúar 2012 ekki teknir með. Engir einstaklingar lögðust inn seinna en febrúar 2014.

3.1 Rannsóknarhópurinn og skráðar breytur

Hverjum sjúklingi var flett upp í sögukerfi LSH og saga hans skoðuð ýtarlega í þeirri innlögn sem INR gildið mældist yfir 5. Í sögukerfinu voru fengnar mikilvægar klínískar upplýsingar. Upplýsingar um eftirfarandi breytur var leitað að í Sögu: kyn, aldur, innlögn, ástæða innlagnar, INR gildi við innlögn, INR gildi í yfir 5, hemóglóbíngildi við innlögn, lægsta hemóglóbíngildi, hvernig meðferð einstaklingur fékk í innlögn, speglanir, útkomu speglana, ábendingar fyrir warfarínmeðerð og hvort sjúklingar voru á lífi eða ekki. Einnig var leitað að dánarorsök hjá þeim síðastnefndu.

Einstaklingarnir voru flokkaðir eftir því hvort þeir blæddu eða ekki og hvers konar blæðingu var um að ræða. Þeir einstaklingar sem blæddu voru flokkaðir enn frekar niður í að vera með klínískt marktæka blæðingu eða ekki. Klínískt marktæk blæðing var skilgreind sem sjúklingur sem var með a.m.k eitt af eftirfarandi: hemóglóbín gildi neðar en 100g/l, fékk blóðgjöf, púls hærri en 100 slög á mínútu, efri mörk blóðþrýstings yfir 100 (systolic blood pressure) eða var lagður inn vegna blæðingarinnar.

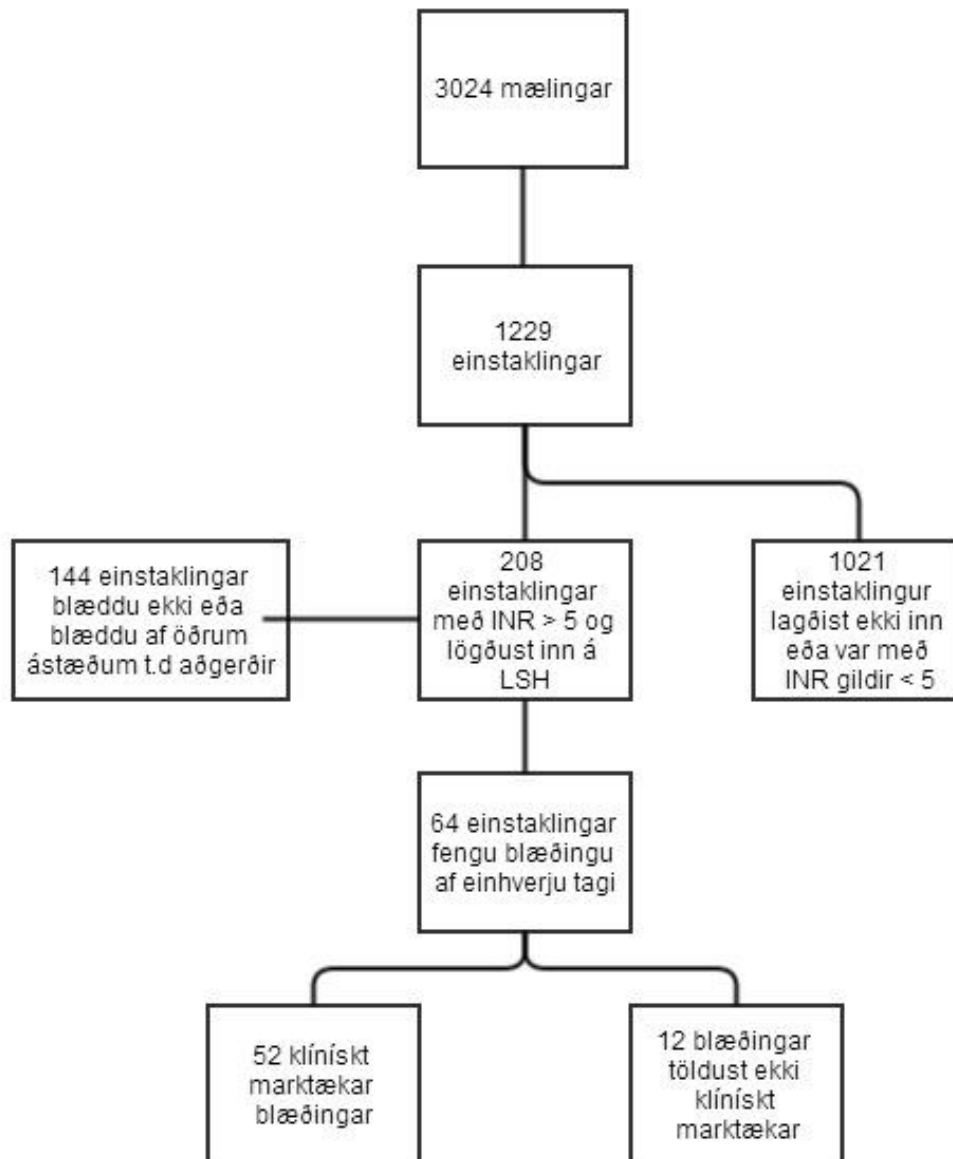
Fyrir hvern sjúkling með INR meira en 5 sem fékk klínískt marktæka blæðingu voru valdir 2 aðrir sjúklingar af sama kyni og +/- 5 ár í aldri sem viðmiðunarhópur. Þessir einstaklingar voru einnig skoðaðir í sögukerfi LSH á sama hátt og gert var með blæðingarhópinum nema í þessu tilfalli var aðeins kannað hvort þeir fengu blæðingu, hvort blæðingin var klínískt marktæk og ástæðu innlagnar.

Fyrir alla einstaklingana í blæðingarhóp var lyfjasaga til 6 mánaða rannsökuð. Lyfjasagan var byggð á ATC flokkun sem er 5 þrepa flokkunarkerfi þar sem lyf eru flokkuð eftir því í hvaða líffæraakerfi þeim er aðallega ætlað að hafa áhrif. Þannig er A flokkur (alimentary) meltingarfæra- og efnaskiptalyf, B flokkur (blood) blóðlyf, C flokkur (cardiovascular) hjarta- og æðasjúkdómalyf o.s.frv. Neðsta þrep flokkunarinnar flokkar eftir virka efninu í lyfinu, þar er að finna skráð heiti lyfja á markaði á Íslandi. Í samráði við lyfjafræðing (Rannveig

Einarsdóttir) var ákveðið á flokka niður á 5 ATC-stafi til að byrja með eins og B01AA fyrir k-vítamín hemla. Breytum sem var safnað voru skráðar í excelskjal. Eftir að fjölmennustu ATC-flokkarnir voru fundnir voru þeir hópar skoðaðir og athugað hvort sjúklingar hefðu byrjað á einhverju af lyfjum innan þeirra flokka innan við mánuð frá blæðingu. Einstaklingur var talinn hafa byrjað á nýju lyfi innan við mánuði fyrir blæðingu ef hann sótti lyfið innan við mánuði frá blæðingardagsetningu. Umsókn um leyfi til að skoða lyfjasögu blæðingarhóps reyndist því miður ekki ná yfir viðmiðunarhóp. Sótt var um að víkka út heimild til þess á meðan lyfjasaga blæðingarhóps var skoðuð. Þegar búið var að flokka niður lyfin niður í ATC flokka var síðan hægt að fá upplýsingar um lyfjasögu viðmiðunarhópsins, þ.e.a.s um hversu margir byrjuðu á nýju lyfi innan við 30 daga frá innlagnardagsetningu úr lyfjagagnagrunni landlæknis. Í stað blæðingardagsetningar var notuð innlagnardagsetning hjá viðmiðunarhópnum. Hóparnir tveir voru síðan bornir saman og notað var fisher's exact test til að ákvarða marktækni.

4 Niðurstöður

4.1 Blæðingar

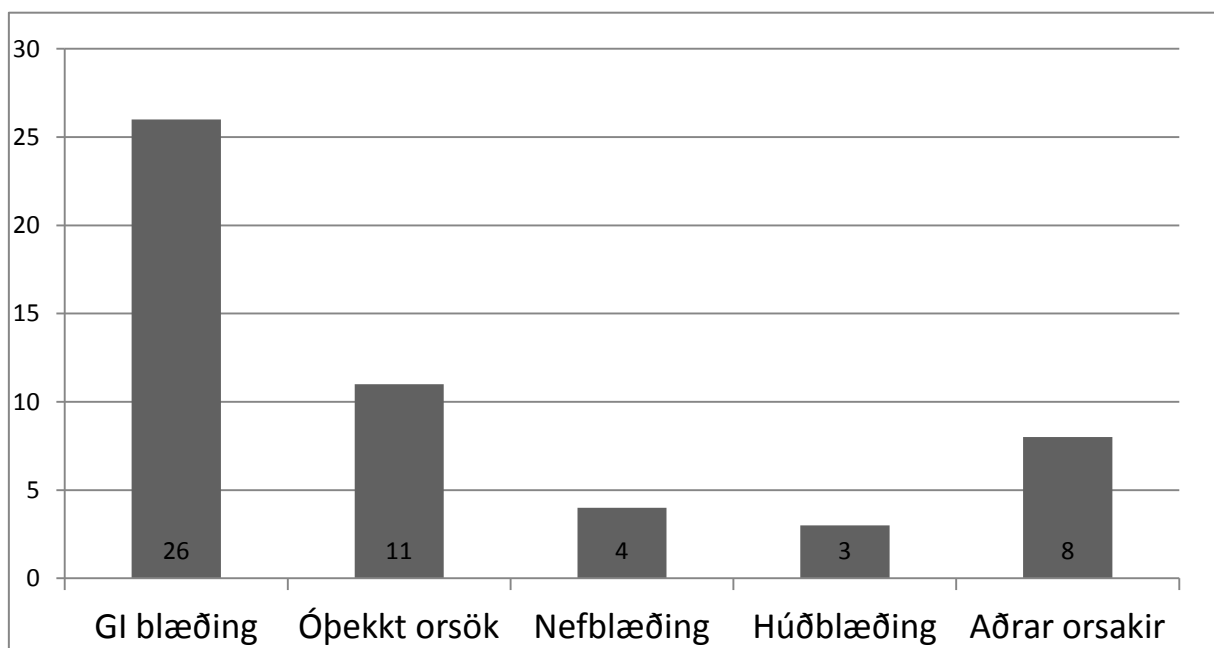


Mynd 7 Myndin sýnir flæðirit þar sem 52 klínískt marktækar blæðingar er endapunkturinn.

Frá segavörnum voru fengnar 3024 stakar mælingar á INR gildum hjá 1229 einstaklingum. Sumar af þessum mælingum voru tengdar innlögn og voru þær upplýsingar fyrir í skjalinu frá segavörnum. Mynd 7 sýnir flæðirit sem útskýrir þá sjúklinga sem voru með í rannsókninni og ástæður fyrir útilokun. Alls lögðust 1021 einstaklingur ekki inn eða reyndust hafa INR gildi undir 5 og voru því útilokaðir. Þeir sjúklingar sem lögðust inn og INR mæling reyndist innan

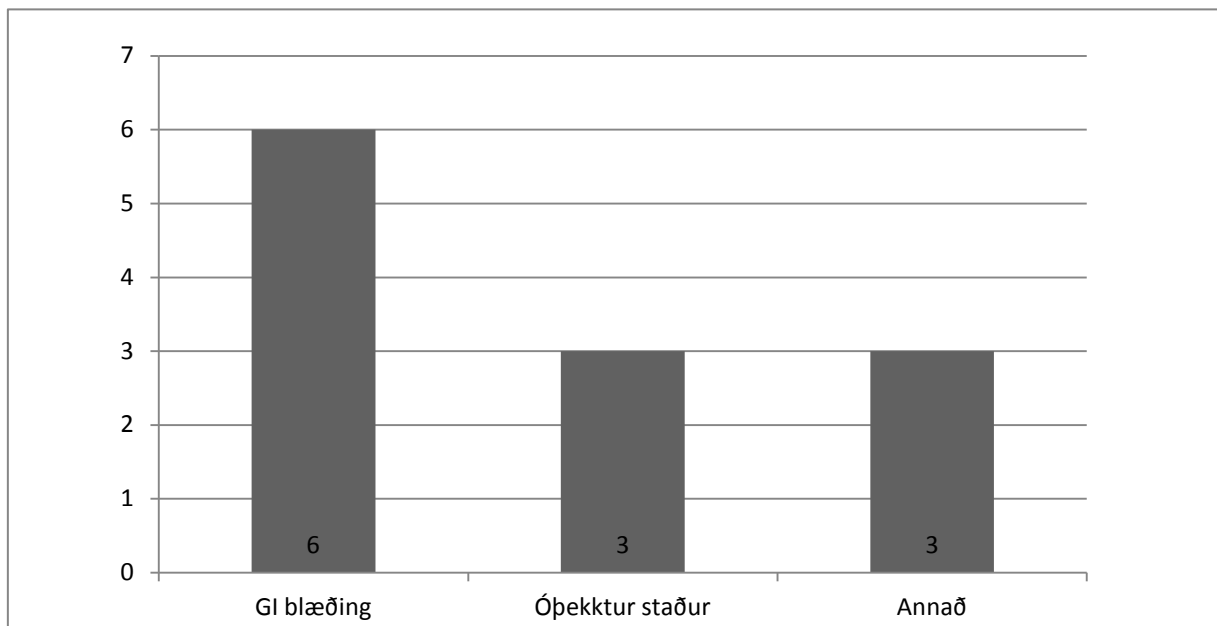
lagnarinnar voru 208 talsins, 102 karlar (49%) og meðalaldur 78 ár. Af þessum 208 reyndust 144 einstaklingar ekki blæða í innlögn eða blæddu af öðrum orsökum t.d vegna skurðaðgerðar en fyrir aðgerð var búið að hætta warfarínmeðferð. Alls 9 af þessum einstaklingum voru útilokaðir sem blæðarar vegna aðgerðar, 4 vegna krabbameins og 2 vegna nýrnabilunar. Samtals 34/208 (16%) sjúklingum fóru í einhverskonar speglun vegna blæðingar.

Alls 64/208 (31%) sjúklinga fengu blæðingu af einhverju tagi. 12 af þessum 64 blæðingum uppfylltu ekki þau skilyrði til að teljast klínískt marktækar. Af þessum 12 blæðingum reyndust 3 vera frá meltingarvegi, 3 af óþekktum orsökum, 2 með blóð í þvagi, 1 hematóm í mjóðm og 1 hematóm í rectusvöðva, 1 blæðing inn á lið og 1 heilablóðfall. Eftir að þessar 12 blæðingar voru útlokaðar frá hópnum okkar enduðum við með 52 klínískt marktækar blæðingar. Ein klínískt marktæk blæðing úr rannsóknarhópi var útilokuð úr rannsókninni eftir að gögn voru send til landlæknisembættis.



Tafla 1 Súluritíð sýnir hvernig blæðingar innan rannsóknarhópsins skiptast niður.

Alls 52 af hinum upphaflegu 208 (25%) sjúklingum sem lögðust inn voru með klínískt marktæka blæðingu. 25 af þessum 52 voru karlar (48%) og meðalaldurinn sá sami eða 78 ár. Blæðingar þessara 52 sjúklinga skiptust eins og tafla 1 sýnir. Helmingur sjúklingar reyndist blæða frá meltingarvegi eða 26/52 (50%), 11 af 52 (21%) einstaklingar töldust hafa klínískt marktæka blæðingu án þess að blæðingarstaður fyndist. 4 (8%) einstaklingar fengu nefblæðingu, 3 (6%) húðblæðingu og 8 (15%) einstaklingar fengu stakar blæðingar af öðrum orsökum.



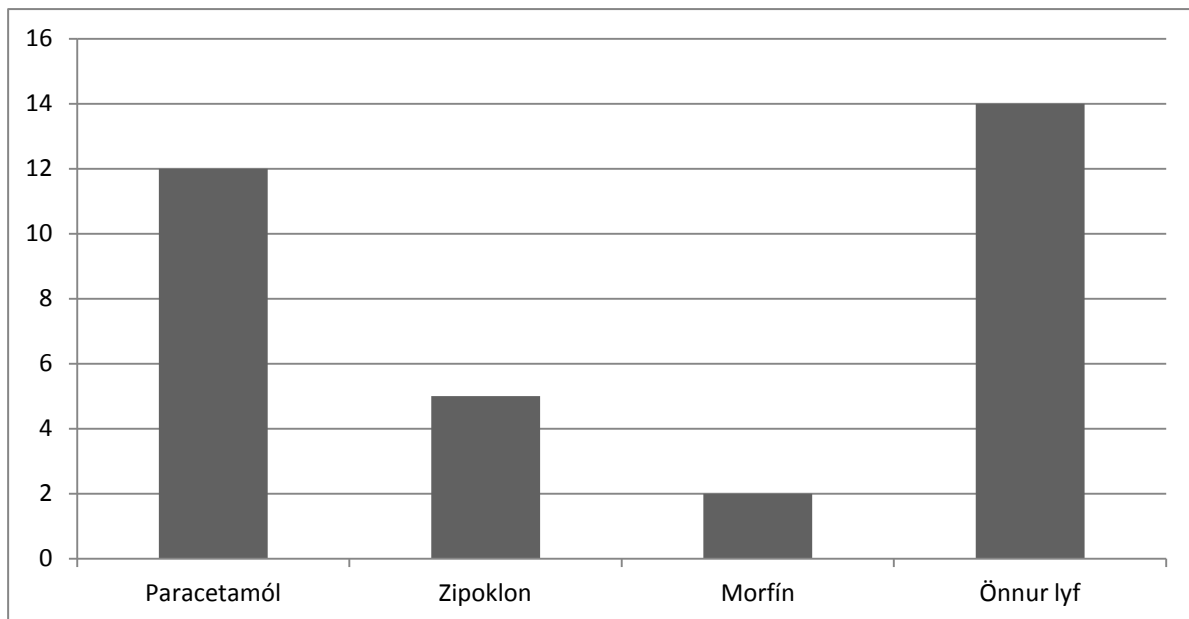
Tafla 2 súluritið sýnir hvernig blæðingar skiptust innan viðmiðunarhópsins.

Alls 12/104 (12%) sjúklinga við eðlileg meðferðarmörk ($2 < \text{INR} < 3$) reyndust hafa klínískt marktæka blæðingu. Helmingur þeirra eða 6/12 (50%) með klínískt marktæka blæðingu reyndust blæða frá meltingarvegi en 3/12 (25%) reyndust hafa óþekkta orsök og 3 (25%) höfðu aðrar orsakir.

Til að reikna gagnlíkindahlutfall (Odds ratio, OR) notum við alla 208 sem reyndust hafa $\text{INR} > 5$ og lögðust inn en 52 af þeim reyndust hafa klínískt marktæka blæðingu. $\text{OR} = 2.56$ með 95% öryggisbil 1,29 – 5.03 með P gildi = 0.0067. Einstaklingar með $\text{INR} > 5$ eru því 2,6-falt líklegri til þess að fá klínískt marktæka blæðingu. Fisher's Exact próf gaf p-gildi = 0.0049.

4.2 Lyfjasaga

Öll lyf sem sjúklingar byrjaði á nýjum innan við mánuði frá blæðingu hjá rannsóknarhópnum voru skoðuð og flokkuð niðut eftir ATC flokkum. Samtals 23 af 52 (49%) sjúklingum byrjuðu að taka einhver ný lyf. Skiptingu nýrra lyfja má sjá á töflu 3. Alls 12 af 52 (23%) sjúklingum byrjuðu á lyfjum sem innihalda paracetamól. Paracetamól (panaodil/paratabs/parkódín) $n=9$, parkódín forte ($n=2$), zopiklon ($n=5$), morfín ($n=2$), og 14 af 52 (27%) byrjuðu á öðrum lyfjum.



Tafla 3 súluritið sýnir skiptingu nýrra ávísana hjá rannsóknarhóp

Heildarfjöldi einstaklinga sem byrjaði á nýjum lyfjum er ekki til staðar fyrir viðmiðunarhópinum vegna þess hvernig gögnin komu frá landlæknisembætti. Ástæða þess að við erum með 106 kontról er vegna þess að einn einstaklingur var útilokaður frá rannsókninni úr blæðingarhópnum eftir að gögn voru send til landlæknis. Vegna þess að hreinar tölur komu frá landlækni var ekki hægt að útiloka þá sjúklinga sem voru paraðir við þann sem var útilokaður úr rannsókninni. Alls 34 nýjar ávísanir á 106 (34%) meðal þeirra sem ekki blæddu var svipað hlutfall og 23/52 meðal blæðarana (49%), (p-gildi = 0.16).

Fjöldi viðmiða sem byrjuðu á paracetamól lyfjum voru 7 af 104 (7%) sem var herra meðal þeirra sem blæddu, 23/52 (49%) (p gildi = 0.0074). Odds Ratio (gagnlíkindahlutfall) gildið fyrir paracetamólnotkun var 4.24 (95% öryggisbil 1.56 – 11.56. Einstaklingar sem byrja á paracetamól innan við mánuð frá blæðingu voru því rúmlega 4-falt líklegri til þess að fá klínískt marktæka blæðingu.

Alls 1 af 106 (1%) af sjúklingum innan eðlilegra meðferðamarka byrjuðu á zopikloni (svefnlyfi) innan við mánuð frá dagsetningu vs. 5/52 (9.6%) á meðal blæðaranna (p-gildi = 0.015). OR = 11.17 (95% öryggisbil 1.27 – 98). Samkvæmt þessu virðist vera áhætta fyrir sjúkling á warfaríni að byrja á zopikloni m.t.t hækkunar á INR og blæðingu.

Enginn sjúklingur innan viðmiðunarhópsins byrjaði á morfíni á meðan 2 byrjuðu innan blæðingarhópsins (p-gildi = 0.11).

5 Umræða

5.1 Blæðingar

Af 3024 mælingum og 1229 einstaklingum reyndust 208 sjúklingar vera með $INR < 5$ og lögðust inn. Alls 52 eða 25% voru með klínískt marktæka blæðingu. Af þessum 52 reyndist helmingur vera með blæðingu frá meltingarvegi. Alls 12/104 í viðmiðunarhóp reyndust hafa klínískt marktæka blæðingu og reyndust þeir með $INR > 5$ vera u.þ.b 2.6 sinnum líklegri til að hafa blæðingu.

Alls 12/104 (11.5%) sjúklingum innan eðlilegra meðferðamarka sem höfðu blæðingar er þó nokkuð hærri en sömu tölur úr kanadískri rannsókn²⁶ þar sem blæðingarfjöldi hjá 125 þúsund einstaklingum með gáttatif var skoðaður. Þar var blæðingarhlutfallv 3,8% á hvert persónuár. Í okkar rannsókn var hins vegar aðeins miðað við þá sem voru lagðir inn, óháð því hvers vegna og á þann hátt hefur ákveðið val (e. selection) átt sér stað. Áhætta á blæðingum var mest fyrstu 30 daga meðferðar eða 11%. Okkar hlutfall er mun nær blæðingarhlutfallinu á fyrstu 30 dögum meðferðar.

Í eldri rannsókn reyndust 14% af sjúklingum á warfarínmeðferð blæða á móti 3% í viðmiðunarhóp. Þessar tölur eru líkari okkar þar sem ekki er reiknuð persónuár³⁰. Þessi rannsókn sýnir samt fram á líkar tölur og í þeirri kanadísku eða 3% líkur á alvarlegum blæðingum (major bleeding) árlega.

Rannsókn frá árinu 2007 sýndi hinsvegar á blæðingartíðni á warfarínmeðferð sem var á bilinu 10 – 16% en þessar tölur styðja 14% útkomuna úr rannsókninni frá 1993³¹.

Þessar 3 rannsóknir sýna fram á hærri blæðingarhættu heldur en í klínískum rannsóknum þar sem blæðingarhættan árlega er á bilinu 1 – 3%^{27, 28, 29}. Í klínískum rannsóknum er meðalaldur almennt lægri en hjá sjúklingum í almennu þýði. Auk þess hafa klínískar rannsóknir alls kyns útilokunarskilyrði þar sem sjúklingur með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma t.d krabbamein eru útilokaðir og er það líkleg ástæða þess að blæðingarhættan er minni.

Okkar blæðingarhlutfall var reiknað á öllu tímabilinu frá 1. janúar 2012 til 1. febrúar 2014. Í rannsókninni frá 1993 er talað um 14% hlutfall og er það mun nær okkar tölum heldur en árleg blæðingarhættasem kemur fram í hinum rannsóknunum. Það útskýrir mismuninn að hluta til. Annað sem gæti útskýrt muninn er skilgreining á klínískt marktækri blæðingu. Okkar skilgreining á blæðingu telur inn þá sjúklinga sem eru lagðir inn vegna annara ástæðna en blæðinga en blæða síðar í innlögninni á meðan kanadíska rannsóknin til dæmis tekur

aðeins til þeirra einstaklinga sem voru lagðir inn vegna blæðinga. Þetta þýðir að sjúklingar með blæðingu sem lagðir eru inn af öðrum ástæðum teljast í okkar rannsókn en ekki þeirri kanadísku. Við skoðuðum aðeins einstaklinga sem voru lagðir inn á meðan kanadíska rannsóknin skoðar hvort einstaklingar á warfarínmeðferð lögðust inn eða ekki vegna blæðingar yfir langt tímabil. Þessir þrír hlutir útskýra að hluta til og gætu e.t.v útskýrt allan mun á blæðingarhlutfalli milli rannsókna.

Aukin blæðingarhætta hjá einstaklingunum með $INR < 5$ helst hendur við það sem ég nefndi í inngangi um skömmun warfaríns. Báðar rannsóknir sýna fram á aukna blæðingarhættu ef farið er yfir meðferðarmörk á INR (2 – 3). Þessar niðurstöður koma því ekkert á óvart þar sem meðferðarmörk eru talin á bilinu 2 – 3 í INR^{19, 20}.

Hjá okkur reyndust flestir sjúklinga blæða frá meltingarvegi (bæði í rannsóknar- og viðmiðunarhóp). Þetta er í takt við niðurstöður annarra rannsókna (Landefeld et al. og Wysowski et al.) Rannsóknin sem var nýlega gerð í Kanada syndi fram á að 62.6% blæðinga komu frá meltingarvegi²⁶. Aðrar rannsóknir sýna fram á það sama að blæðingar frá meltingarvegi eru algengastar^{30, 31}.

5.2 Lyfjasaga

Sjúklingar sem byrjuðu á lyfjum sem innihalda paracetamól og þeir sem fengu zopiklon voru marktækt líklegri til að blæða en samanburðarhópur sem var innan meðferðarmarka. Einstaklingar sem byrja á paracetamól lyfjum innan við mánuð frá blæðingu eru rúmlega 4-falt líklegri til að fá klínískt marktæka blæðingu. Einstaklingar sem byrja á zopikloni eru marktækt líklegri til þess að fá klínískt marktæka blæðingu.

Öryggisbilin í báðum hópum eru heldur breið og þá sérstaklega í zopiklon hópnum. Þetta væri hægt að gera nákvæmar ef stærri hópar væru fyrir hendi. Samkvæmt lyfjagagnagrunnunum Stockley's drug interactions og MicroMedex hafa fundist milliverkanir milli warfaríns og paracetamóls. Niðurstöðurnar benda til þess að það sé aukin hætta á blæðingum hjá fólki sem er á warfaríni sem tekur þessi lyf. Í okkar rannsókn voru eingöngu skoðuð ávísuð lyf. Hins vegar er varla ástæða til að ætla að einhver munur á hópnum hvað varðar lausasölulyf. Fyrri rannsóknir sýna að neysla á paracetamól 2 – 4g á dag geti sýnt fram á marktæka hækkun á INR gildum hjá sjúklingum á warfarínmeðferð og meiri hækkun á hærri

skömmtum⁴². Í annari rannsókn þar sem einum hóp var gefið 4g af paracetamóli daglega á móti viðmiðunarhóp sem fékk lyfleysu á warfarínmeðferð (2-9 mg á dag) reyndust einstaklignar innan paracetamólshópsins hafa marktækt hækkuð INR gildi⁴⁶.

Framsýn rannsókn á sjúklingum á warfarínmeðferð var að leita að ástæðum fyrir hækkunum á INR í 6 eða hærra. Sú rannsókn syndi fram á að INR gildi hækkðu úr 3.5 á 2275 – 4549 mg skammti af paracetamóli vikulega upp í 6.9 á 4550 – 9099 mg skammti⁴⁷. Okkar niðurstöður styðja niðurstöður þessara þriggja rannsókna.. Við tengjum paracetamólnotkunina hinsvegar áfram við blæðingar. Þetta þarf að skoða betur, sérstaklega þegar niðurstöður okkar rannsóknar og fleiri rannsókna benda til þess að hættan sé aukin.

Varðandi zopiklon-hópin þá er fjöldinn sem byrjaði á þessu lyfi innan við mánuð frá blæðingu fremur lítill en engu að síður fundum við marktækar niðurstöður. Samkvæmt lyfjagagnagrunnunum hafa þær rannsóknir sem gerðar hafa verið ekki sýnt fram á klínískt marktækar milliverkani á milli warfaríns og zopiklons. Engu að síður tel ég að þetta megi skoða betur með okkar niðurstöður í huga.

6 Ályktanir

Eins og við var að búast áttu einstaklingar með INR gildi yfir 5 aukna hættu á því að blæða. Út frá lyfjagögnum er hægt að álykta að notkun nýrra lyfja geti haft þýðingu þegar kemur að ofþynningu og blæðingum hjá sjúklingum á warfarínmeðferð. Sérstaklega hjá fólki sem er að taka lyf sem innihalda paracetamól. Það verður því að benda fólki á að notkun þeirra lyfja gæti haft í för með sér vandamál við blóðþynningu.

7 Heimildaskrá

1. Peptic Ulcer. 28.04.2014 (accessed 02.05.2014).
2. jhzyjoshua91. Joshua's Pharmacy Encyclopedia. 29.04.2014 2014.
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin k antagonists*: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *CHEST Journal* 2008; **133**(6_suppl): 160S-98S.
4. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of internal medicine* 2005; **165**(10): 1095-106.
5. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *British journal of clinical pharmacology* 1988; **25**(1): 1-7.
6. Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *The Journal of biological chemistry* 1982; **257**(19): 11210-2.
7. Stafford DW. The vitamin K cycle. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2005; **3**(8): 1873-8.
8. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978; **17**(8): 1371-7.
9. Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, Fitz-James A. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin-treated patients. *Biochimica et biophysica acta* 1977; **494**(1): 271-6.
10. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Seminars in hematology* 1978; **15**(1): 19-26.
11. O'Reilly RA. Warfarin metabolism and drug-drug interactions. *Advances in experimental medicine and biology* 1987; **214**: 205-12.
12. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *British journal of clinical pharmacology* 1998; **45**(6): 525-38.
13. Hausteil KO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1999; **25**(1): 5-11.
14. Loebstein R, Yonath H, Peleg D, et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin--Nature or nurture? *Clinical pharmacology and therapeutics* 2001; **70**(2): 159-64.
15. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; **353**(9154): 717-9.
16. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004; **427**(6974): 541-4.
17. Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U, et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. *British journal of haematology* 1997; **98**(1): 240-4.
18. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; **114**(5 Suppl): 445s-69s.
19. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *The New England journal of medicine* 1982; **307**(27): 1676-81.
20. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; **1**(8597): 1242-5.
21. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2003; **349**(7): 631-9.
22. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2003; **348**(15): 1425-34.
23. Mercaldi CJ, Ciarametaro M, Hahn B, et al. Cost efficiency of anticoagulation with warfarin to prevent stroke in medicare beneficiaries with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2011; **42**(1): 112-8.

24. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; **115**(21): 2689-96.
25. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Annals of internal medicine* 1996; **124**(11): 970-9.
26. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013; **185**(2): E121-7.
27. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *The New England journal of medicine* 1992; **327**(20): 1406-12.
28. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1991; **18**(2): 349-55.
29. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; **84**(2): 527-39.
30. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *The American journal of medicine* 1993; **95**(3): 315-28.
31. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Archives of internal medicine* 2007; **167**(13): 1414-9.
32. Verhagen H. Local haemorrhage and necrosis of the skin and underlying tissues, during anti-coagulant therapy with dicumarol or dicumacyl. *Acta medica Scandinavica* 1954; **148**(6): 453-67.
33. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofmann V, Klingemann HG. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis* 1983; **49**(3): 251.
34. Fischer HD, Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Laupacis A. Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents: a population-based study. *Archives of internal medicine* 2010; **170**(7): 617-21.
35. Ravnán SL, Locke C. Levofloxacin and warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 2001; **21**(7): 884-5.
36. Foster DR, Milan NL. Potential interaction between azithromycin and warfarin. *Pharmacotherapy* 1999; **19**(7): 902-8.
37. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *The Annals of pharmacotherapy* 1995; **29**(12): 1274-83.
38. Younossi ZM, Strum WB, Schatz RA, Teirstein PS, Cloutier DA, Spinks TJ. Effect of combined anticoagulation and low-dose aspirin treatment on upper gastrointestinal bleeding. *Digestive diseases and sciences* 1997; **42**(1): 79-82.
39. Hreinsson JP, Gumundsson S, Kalaitzakis E, Bjornsson ES. Lower gastrointestinal bleeding: incidence, etiology, and outcomes in a population-based setting. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2013; **25**(1): 37-43.
40. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 1999; **9**(4): 215-7.
41. Warkentin AE, Donadini MP, Spencer FA, Lim W, Crowther M. Bleeding risk in randomized controlled trials comparing warfarin and aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2012; **10**(4): 512-20.
42. Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; **27**(5): 675-83.
43. Shek KL, Chan LN, Nutescu E. Warfarin-acetaminophen drug interaction revisited. *Pharmacotherapy* 1999; **19**(10): 1153-8.
44. Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. *The American journal of medicine* 2009; **122**(8): 762-9.e3.
45. Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; **10**: Cd002001.
46. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006; **91**(12): 1621-7.

47. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998; **279**(9): 657-62.