

**HEMORRHAGIC SYNDROME AS A CONSEQUENCE OF THE INTERACTION OF
WARFARIN AND METRONIDAZOLE**

Ivana Eraković*, Ivana Baralić

Clinical Hospital Center Zvezdara, Belgrade, Serbia

*ivaer14@gmail.com

Warfarin is one of the most commonly used oral anticoagulants. It has narrow therapeutic range, wide interindividual variability and a significant number of interactions with drugs and food, and requires careful monitoring. Bleeding, as a consequence of warfarin overdose, is a common reason for hospitalization, but interactions of warfarin and other drugs are often overlooked. Patient J.K. on stable warfarin therapy, had perianal abscess surgery and was prescribed ciprofloxacin and metronidazole. After the operation, she also took diclofenac. A few days later, she was admitted to the hospital, due to GIT bleeding. In laboratory analyzes, normocytic anemia was registered, with a significant increase in INR-13.7. The analysis of the therapy revealed several potentially dangerous interactions. Numerous studies reported that metronidazole inhibits the CYP2C9 isoenzyme, predominantly responsible for warfarin metabolism. Most studies, that have evaluated the effect of NSAIDs on the warfarin, have shown a little or no effect. A few case reports and small studies, however, have noted increases in prothrombin time and bleeding episodes. Ciprofloxacin may not influence warfarin, anticoagulant effect in most patients, but more frequent INR measurements are recommended. The available evidence supports the hypothesis that metronidazole is a major factor for increased INR in the presented patient. If concomitant use cannot be avoided, dose reduction of warfarin should be considered, with more frequent monitoring of INR and symptoms/signs of bleeding. In addition, diclofenac, may not have significantly affected INR, but an increased risk of bleeding with its use cannot be ruled out.

HEMORAGIJSKI SINDROM KAO POSLEDICA INTERAKCIJE VARFARINA I METRONIDAZOLA

Ivana Eraković*, Ivana Baralić

Kliničko bolnički centar Zvezdara, Beograd, Srbija

*ivaer14@gmail.com

Varfarin je jedan od najčešće korišćenih oralnih antikoagulanasa. Ima usku terapijsku širinu, široku interindividualnu varijabilnost i značajan broj interakcija sa lekovima i hranom, zbog čega zahteva pažljivo laboratorijsko praćenje. Krvarenje, kao posledica predoziranja varfarinom, čest je razlog hospitalizacije, pri čemu se interakcije varfarina i drugih lekova često previde u diferencijalnoj dijagnozi. Pacijentkinja Dž.K. na stabilnoj terapiji varfarinom, imala je operaciju perianalnog apscesa, zbog čega su joj propisani ciprofloksacin i metronidazol. Nakon operacije, uzimala je i diklofenak. Nekoliko dana nakon toga primljena je u bolnicu zbog GIT-krvarenja. U laboratorijskim analizama registruje se izražena normocitna anemija, uz značajno povećanje INR-13,7. Analizom celokupne terapije ove pacijentkinje, uočeno je nekoliko potencijalno opasnih interakcija. Brojne studije su pokazale da metronidazol dovodi do inhibicije CYP2C9 izoenzima, preko koga se varfarin dominantno metaboliše. Većina studija koje su procenjivale uticaj NSAID na efekat varfarina, pokazala je malo ili nimalo uticaja. Međutim, u nekoliko prikaza slučajeva i malih studija, primećeno je povećanje protrombinskog vremena i epizoda krvarenja. U studijama koje su ispitivale uticaj ciprofloksacina na varfarin, pokazano je da nema uticaja na antikoagulantni efekat kod većine pacijenata. Ipak, preporučuje se češće merenje INR. Dostupni dokazi podržavaju pretpostavku da je metronidazol glavni faktor povećanja INR kod prikazane pacijentkinje. Ako se istovremena primena ne može izbeći, treba razmotriti smanjenje doze varfarina, uz češće praćenje INR-a i simptoma/znakova krvarenja. Pored toga, diklofenak koji je pacijentkinja uzimala par dana, možda nije značajno uticao na INR, ali se povećan rizik od krvarenja sa njegovom upotrebom ne može isključiti.