

FABAD, Farm. Bil. Der.
16, 125-135 1991

FABAD, J. Pharm Sci.
16, 125-135 1991

Varfarin

Selma ŞAHİN(*)
Murat ŞUMNU(*)
Atilla HINCAL(*)

Anahtar Kelimeler : Varfarin, Antikoagulan, Farmakokinetik, Biyoyararlanım

Özet: *Varfarin kumarik asit yapısında, tromboembolik vasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir maddedir. Bu derlemede varfarinin fiziko-kimyasal özellikleri, miktar tayini, farmakolojik özellikleri ve biyoyararlanımından bahsedilmiştir.*

Keywords : Warfarin, anticoagulant, pharmacokinetics, bioavailability

Warfarin

Summary: *Warfarin is a compound of coumaric acid structure which is widely used in the treatment of thrombo-embolic vascular disease. The physico-chemical and pharmacological properties, assay, pharmacokinetic and bioavailability of warfarin is reviewed.*

Başvuru Tarihi : 25.7.1990

Kabul Tarihi : 6.3.1991

(*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara

GENEL BİLGİLER

Kumarin antikoagülanları tromboembolik vasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (1). Kumarin antikoagülanlarından olan Varfarin bireyler arasında büyük kinetik ve dinamik farklılıklar göstermesine rağmen oral antikoagülan olarak sıklıkla kullanılmaktadır (2).

FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

Varfarin kumarik asit yapısında pKa değeri 5.1 olan zayıf asidik bir maddedir (1,3). Aseton ve dioksanda çözünür. Metanol, etanol, izopropanol da çok az çözünür. Suda, benzende, sikloheksanda ise çözünmez (4). Erime derecesi 159-160 °C'dir (5). Sodyum ve potasyum tuzunun suda çözünürlüğü daha fazladır (6, 7).

Sulu çözeltisi ışığa maruz kaldığında renk değişikliği olabilir, pH 8'in altında varfarinin az çözünen enol formunun oluşmasına bağlı olarak çökelek oluşabilir. Varfarin, pH 8 ya da üzerinde enolat formunda olduğu için berrak, dayanıklı çözeltiler oluşturur (8).

MİKTAR TAYİNİ

Varfarinin miktar tayini için literatürde genellikle spektrofotometrik yöntem verilmektedir. Bu yöntemlerde 307 nm dalga boyunda okuma yapılmaktadır (7,9). Plazma varfarin konsantrasyonunun tayininde ayrıca florometrik (10), TLC (11, 12), GLC (13-15), HPLC, sıvı kromatografisi (16, 17, 18) yöntemleri; idrardan varfarin ve metabolitlerinin tayinin de ise HPLC (17), TLC, UV ve mass spektrometresi (11) yöntemleri kullanılmıştır. Türk Farmakopesinde verilen yöntem spektrofotometrik esasa dayanmaktadır (19).

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:

Varfarin en yaygın olarak kullanılan oral antikoagülandır. Rodendisit olarak ta kullanılışı vardır (20). Ağız yoluyla verildiğinde mideden emilmez (21) fakat ince barsaktan tamamen emilir (1). %99'un üzerinde albumine bağlanır (22). Varfarinin ayrıca α_1 -asit glukoproteine de bağlandığı belirtilmiştir (23).

Varfarinin R (+) ve S (-) olmak üzere iki enantiyomeri vardır (20). Bu enantiyomerlerin farmakokinetik karakterleri, antikoagülan etkileri ve metabolik hızları farklıdır (24). Albumine bağlanma her iki enantiyomer içinde %90'dan fazladır. S (-) enantiyomer albumine daha sıkı bağlanır (2).

Varfarin karaciğerde, endoplazmik retikulumda bulunan enzimler tarafından parçalanır (1). Varfarin oral verildikten sonra idrarda floresans gösteren yedi bileşik kromatografik olarak ayrılmıştır (11). Parçalanma ürünleri de albumine bağlanır ve idrarlar atılır (1). Bu metabolitler kanda ölçülebilecek miktarda bulunmaz (25).

Varfarinin terapötik etkisi, yağda çözünen bir vitamin olan K vitamininin etkisini inhibe etme özelliğinin bir fonksiyonudur (1). Varfarin, pulmoner embolizm tedavisi, derin ven trombozisi, mitral kapak hastalığı, atrial fibrilasyonu olan hastalardaki sistemik embolinin önlenmesinde de kullanılmaktadır (1,21). K vitamini bağlayan ilaçlar varfarine cevabın duyarlılığını belirgin derecede artırır. Albumindeki bağlanma yerlerinde varfarinle yer değiştiren ilaçlar (indometazin, Klofibrat, Fenilbutazon, Sülfisoksazol) serbest varfarin konsantrasyonunu ve antikoagülana olan cevabı

artırırlar. Varfarinle aynı enzim tarafından metabolize edilen ilaçlar (Tolbutamid, Difenilhidantoin) birlikte alındıklarında degridasyon hızı yavaşlar ve hasta değişmemiş ilacın kan konsantrasyonları yüksek kaldığından daha duyarlı hale gelir. Kloramfenikol varfarinin yıkımlanmasını azaltır. Reseptör yerinin afinitisini değiştiren ilaçlar (Kinidin, Klofibrat) varfarine cevabı değiştirirler (26). Platelet fonksiyonunu bozan ilaçlar (Salisilatlar, Fenilbutazon, Difenhidramin, Klorpromazin, Gliserilgayakolat) varfarinle birlikte alındıklarında kanama eğilimi meydana gelebilir. Varfarin alan hastalarda aspirin kullanımından kaçınılmalıdır (26).

Varfarin tedavisi klasik olarak protrombin zamanı ile temsil edilir. Protrombin zamanı ile total ya da serbest ilaç konsantrasyonu arasında lineer bir ilişki yoktur, ancak protrombin kompleks aktivitesi ile varfarinin plazma konsantrasyonunun logaritması arasında doğrusal bir ilişki olduğu belirtilmiştir (27).

Varfarin toksisitesinin en yaygın belirtisi kanamalardır (21, 26). Nadir toksik etkilerinden birisi, özellikle kadınlarda görülen derinin hemorajik infarktı, diğeri ise erkeklerde görülen mor-ayak parmağı sendromudur (26).

Varfarinin plesantaya ve süte de geçtiği belirtilmiştir (26, 28). Varfarinle tedaviye bir yükleme dozu ile başlanır (iki gün 20-30 mg) ve 5-15 mg'lık idame dozu ile devam edilir (28)

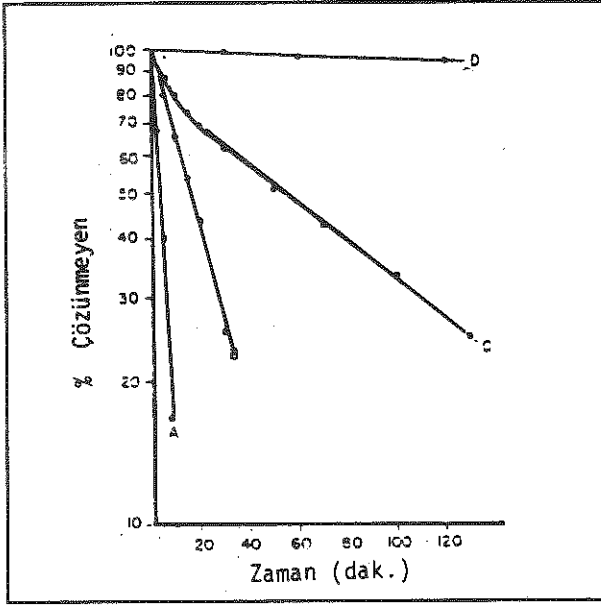
FARMAKOKİNETİK VE BİYOYARARLANIM

Varfarinin oral dozaj formülasyonlarının in vitro çözünme ve in vivo emilme özellikleri, varfarinin emilmesinin çözünme-hızı kontrollü olduğunu göstermiştir (29).

Varfarinin in vitro çözünme kinetikleri ve in vivo emilme özellikleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada (21), sodyum varfarin taşıyan iki deneysel formülasyon (B ve D) incelenmiştir. Zamana karşı çözünmeden kalan % varfarine ait semilogaritmik grafik Şekil 1'de verilmiştir. A ve B preparasyonları hızlı bir şekilde çözünürken, C yavaş ve D çok yavaş çözünmüştür. Klinik incelemeye A, C ve D preparasyonları tabi tutulmuştur. D preparasyonunun çözünme hızı verilerine göre çok yavaş ve tamamen emilmeyeceği varsayılmış olmasına rağmen, emilme gerçekte oldukça hızlı ve tam olarak bulunmuştur. Emilmedeki gecikme süresinin, emilme hız sabitlerine ve gözlenen kinetik tipine göre değiştiği, bu değişikliklerin gastrik boşalma süresindeki değişiklikler ve gastrik sıvıların pH'sındaki farklılıklara bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Varfarin albumine %99'un üzerinde (22), enantiyomerler ise %90'ın üzerinde (2) bağlanmaktadır. Denge diyalizi yöntemi ile varfarin -albumin etkileşmesi incelendiğinde, etkileşmenin ekzotermik olduğu ve pozitif bir entropi gösterdiği bulunmuştur. pH, 6'dan 9'a yükseldiğinde varfarin albumin etkileşmesinin kuvveti artmıştır (3). Varfarinin albuminde bir birincil, iki ikincil bağlanma yeri bulunmaktadır. Birincil bağlanma sabiteleri her iki izomer için aynı olmasına rağmen, ikincil bağlanma sabiteleri farklıdır. R (+) izomer S (-)'ye göre ikincil bağlanma sabiti 2.5 kez daha büyüktür (30).

Varfarin ve enantiyomerleri için verilen biyolojik yarılanma ömürleri kullanılan metodlara ve varfarin metabolizmasındaki bireylerarası değişikliklere



Şekil 1. Zamana karşı tablet formülasyonlarından çözünmeden kalan % varfarine ait semilogaritmik grafik

bağlıdır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada (20) plazma yarı ömrü S (-) varfarin için 15.4 ± 2.8 saat R (+) varfarin için ise 8.6 ± 1.6 saat olarak bulunmuştur. İnsanlarda yapılan bir çalışmada (29) ortalama plazma yarı ömürleri 35.4 ve 39.4 saat olarak bulunurken bir başka çalışmada (31) R (+) varfarin için 58 ± 5 saat, S (-) varfarin için 33 ± 4 saat, rasemik varfarin için ise 42 ± 4 saat olarak saptanmıştır. Enantiyomerler arasındaki fark oldukça önemlidir. İnsanlarda yapılan bir başka çalışmada (32) ise plazma yarı ömrü R (+) varfarin için 45.4 saat ve S (-) varfarin için 33 saat olarak saptanmıştır. İki farklı yöntemle göre enantiyomerler için bulunan plazma yarı ömürleri Tablo 1'de görülmektedir.

Sıçanlarda, S(-) varfarin R (+) varfarinden 5-7 kez daha fazla antikoagülan etkiye sahiptir (20, 33). İnsanlarda da S (-)

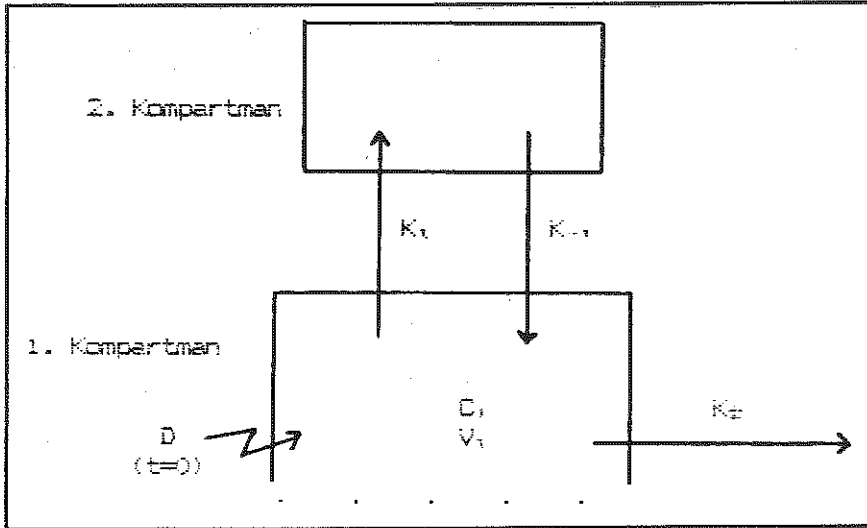
varfarin daha etkili bulunmuştur (32). Sıçanlarda R (+) varfarin S (-) varfarine göre plazmadan iki kez daha hızlı uzaklaştırılırken (6), insanlarda S (-) varfarin %40 daha fazla uzaklaştırılmaktadır (32).

Varfarinin görünür dağılım hacmi vücut ağırlığının %12.5'i kadardır (31). Enantiyomerlerin ise görünür dağılım hacimleri vücut ağırlığının %8-12'si kadardır. Her iki enantiyomerin görünür dağılım hacimleri arasında önemli bir fark olmadığı belirtilmiştir (32).

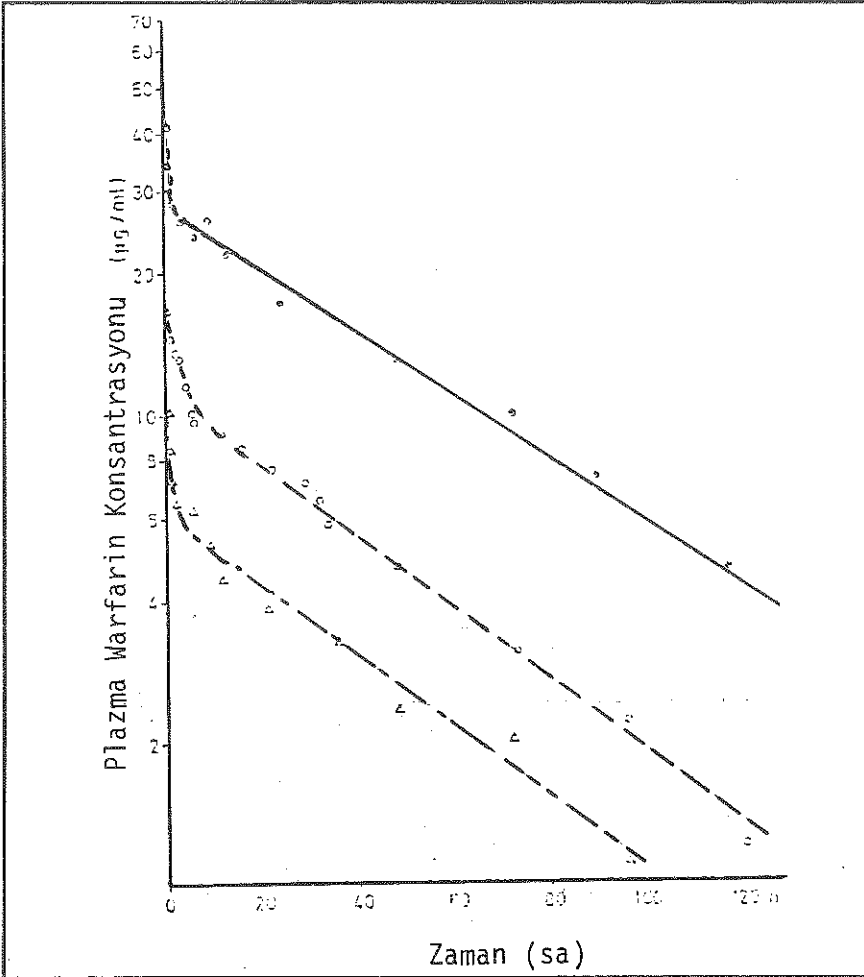
Sodyum varfarin insanlara intravenoz yolla verildikten sonraki kan konsantrasyonları incelendiğinde iki kompartmanlı modele uyduğu belirtilmiştir (Şekil 2). N-2 deneğin log plazma varfarin konsantrasyon - zaman grafiği Şekil 3'te verilmiştir. Bu çalışmada k_1 0.700 sa^{-1} , k_{-1} 1.09 sa^{-1} , k_2 0.0362 sa^{-1} ve

Tablo 1. İki farklı yöntem kullanarak gönüllülerdeki varfarin enantiyomerlerinin yarı ömürlerinin karşılaştırılması (32).

Denek	Enantiyomer	Görünür Dağılıma Hacmi (%)	Yarı Ömür (saat) Tayin Yöntemi	
			Lewis ve ark. (9)	Corn ve Berberich (10)
A	R	11.5	64.2	78.8
	S	10.4	51.6	51.9
B	R	11.5	34.9	48.0
	S	11.5	28.8	28.3
C	R	10.6	45.0	61.2
	S	12.25	26.0	29.6
D	R	7.9	37.5	43.9
	S	9.3	23.5	27.8



Şekil 2. İki kompartmanlı model (34).



Şekil 3. Denek N-2'ye ait plazma Varfarin konsantrasyonunun zamana karşı semilogaritmik grafiği (34).
200 mg doz; 100 mg doz; 50 mg doz.

görünür dağılım hacmi vücut ağırlığının %11.4'ü olarak bulunmuştur. Bu verilerin, sodyum varfarin için çalışılan 50-600 mg doz aralığında, insanlarda doza bağımlı kinetiğine ait bir kanıt olmadığını göstergesi olduğu belirtilmiştir (34).

Varfarinin dört farklı piyasa tableti oral kullanıldıktan sonra elde edilen plazma konsantrasyonları incelenmiştir. Bu verilerin farmakokinetik analizi sonucunda iki kompartmanlı modele daha iyi uyduğu belirtilmiştir (29). Buna ait farmakokinetik parametreler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Ortalama plazma konsantrasyonlarından nonlineer en küçük kareler yöntemi ile tahmin edilen parametreler (29).

Tahmin Edilen Parametreler	Denemeler				
	Çalışma no 1		Çalışma no 2		
	A ¹ (5 mg)	B ² (25 mg)	A ³ (5mg)	C ³ (5 mg)	D ³ (5 mg)
k_{11}, sa^{-1}	0.836	0.450	2.19	1.06	0.531
k_1, sa^{-1}	0.132	0.132	0.0412	0.0554	0.0673
k_{-1}, sa^{-1}	0.315	0.315	0.116	0.140	0.116
k_2, sa^{-1}	0.0270	0.0270	0.0206	0.0195	0.0201
$V_1/F, lt.$	5.065	6.283	6.98	6.49	6.35
*r ²	1.00	0.0992	1.00	1.00	1.00
α, sa^{-1}	0.455	0.455	0.164	0.201	0.191
β, sa^{-1}	0.0187	0.0187	0.0144	0.0136	0.0122
$T_{1/2} = \frac{0.693}{\beta}, sa$	37.1	37.1	48.1	50.9	56.8
$\frac{V_d}{F} = \frac{V_1}{F} \frac{\alpha}{k_{-1}}, lt$	7.29	9.08	9.84	9.35	10.48
$\frac{F}{V_d/W}, lt/kg$	9.52	7.61	7.57	7.97	7.11

1 5 Tablet, = 2 Tablet, 3 Tablet

*r² = Determinasyon Katsayısı

sa = saat

Varfarinin farmakokinetiği üzerinde dozun etkisini incelemek amacıyla yapılan sıçanlarda yapılan bir çalışmada (35), varfarinin farmakokinetiğinin doza bağımlı olduğu bulunmuştur. 0.1-1 mg/kg doz aralığında doz arttıkça görünür dağılma hacmi, intrinsik klerens ve total klerensin azaldığı, dağılma hacmindeki azalmanın ilacın hepatik alımındaki azalmaya büyük ölçüde bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada da (36) varfarinin hepatik alımının konsantrasyona bağımlı olduğu, artan ilaç konsantrasyonu ile azaldığı ve bunun da sıçanlarda artan dozlarda görünür dağılma hacminde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir.

İnsanlarda varfarin enantiyomerlerinin etki oranının doz ve konsantrasyona bağımlı olduğu belirtilmiştir (24). S (-)

ve R (+) varfarin insanlarda tek dozda kullanıldığında, ikisi arasında farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan belirgin bir etkileşmenin olmadığı bulunmuştur (37).

Fenilbutazonun varfarinin farmakokinetiği üzerine etkisi incelendiğinde, sıçanlarda fenilbutazon kullanımı total plazma klerensinde, görünür dağılma hacminde ve serumdaki serbest varfarin fraksiyonunda artışa neden olmuştur. Bunu yanında ilacın biyolojik yarı ömründe ve intrinsik plazma klerensinde önemli bir azalmaya neden olmuştur (38). Sıçanlarda fenilbutazonun varfarinin farmakokinetik parametrelerine etkisi Tablo 3'te verilmiştir.

Fenilbutazon, varfarinin insanlardaki biyolojik yarı ömrünü ortalama 64 saatten 40 saate azaltmıştır (39).

Tablo. 3 Sıçanlardaki Varfarin farmakokinetiğine fenilbutazonun etkisi (38).

Farmakokinetik Sabite	Kontrol	Fenilbutazon ile
Total Plazma Klerensi (ml/sa/kg)	8.88	17.8
Yarı ömür (sa)	16.3	8.66
Görünür Dağılma Hacmi (ml/kg)	152	175
Serbest Serum Fraksiyonu X 100	0.908	2.92
Intrinsik Plazma Klerensi (ml/sa/kg)	985±163	651±83

sa= saat

SONUÇ

Varfarinin etkinliği pek çok faktöre bağlıdır. Sıçanlarda farmakokinetiğinin doza bağımlı olduğu belirtilmesine rağmen, insanlarda doza-bağımlı kinetiğe ait kanıt olmadığı belirtilmektedir. Bireysel farklılıklar yüzünden yarı ömürü oldukça farklılık gösterebilmektedir. Albumine yüksek oranda bağlanmaktadır ve pek çok sayıda ilaçla etkileşerek etkinliğinde değişiklikler olmaktadır. Varfarin bütün bu özelliklerine rağmen yine de en yaygın olarak kullanılan oral anti-koagülandır.

KAYNAKLAR

1. Deykin, D., "Warfarin Therapy (First of two Parts)". *New Eng. J. Med.*, 283 (13): 691-694, 1970
2. Hignite, C., Utrecht, J., Tschanz, C., Azarnoff, D., "Kinetics of R and S Warfarin Enantiomers", *Clin. Pharmacol Ther.*, 28 (1): 99-105, 1980.
3. O'Reilly, R.A., "Interaction of the Anticoagulant Drug Warfarin and Its Metabolites with Human Plasma Albumin", *J. Clin. Invest.*, 48: 193-202, 1969.
4. The Merck Index, 9. Baskı, Merck and Co., Inc., Rahway 1976.
5. Clarke, E.G.C., *Isolation and Identification of Drugs*, The Pharmaceutical Press, Londra, 1969.
6. Reynolds, J.E.F. (Ed), *Martindale: The Extra Pharmacopeia* 28. Baskı, The Pharmaceutical Press, Londra, 1982.
7. *The United States Pharmacopeia XX*, (USP XX), Mack Printing Comp., Easton, 1980.
8. Trissel, L.A., "Handbook on Injectable Drugs", 4. Baskı, 195, 1985.
9. Lewis, R.J., "Assay of Warfarin", *J. Pharm. Sci.*, 60 (4): 1271-1272, 1971.
10. Corn, M., Berberich, R., "Rapid Fluorometric Assay For Plasma Warfarin", *Clin. Chem.*, 13 (2): 126-131, 1967.
11. Lewis, R.J., Trager, W.F., "Warfarin Metabolism in Man: Identification of Metabolites in Urine", *J. Clin. Invest.*, 49:907-913, 1970.
12. Wagner, J.G., "Assay of Warfarin: A Rebuttal", *J. Pharm. Sci.*, 60 (8): 1272-1273, 1971.
13. Midha, K.K., McGilveray, I.J., Cooper, J.K., "GLC Determination of Plasma Levels of Warfarin", *J. Pharm. Sci.*, 63 (11): 1725-1729, 1974.
14. Kaiser, D.G., Martin, R.S., "GLC Determination of Warfarin in Human Plasma", *Ibid.* 63 (10): 1579-1581, 1974.
15. Hanna, S., Rosen, M., Eisenberger, P., Rasero, L., Lachman, L., "GLC Determination of Warfarin in Human Plasma", *ibid.* 67 (1): 84-86, 1978.
16. Chu, Y., Wainer, I.W., "The Measurement of Warfarin Enantiomers in serum Using Coupled Achiral/Chiral, High Performance Liquid Chromatography (HPLC)", *Pharm. Res.*, 5 (10) 680-683, 1988.
17. Banfield, C., Rowland, M., "Stereospecific Fluorescence High-Performance Liquid Chromatog-

- raphic Analysis of Warfarin and Its Metabolites in Plasma and Urine", *J. Pharm. Sci.*, 73 (10): 1392-1396, 1984.
18. Vesell, E.S., Shively, C.A., "Liquid Chromatographic Assay of Warfarin: Similarity of Warfarin Half-Lives in Human Subjects", *Sci.*, 184: 466-468, 1974.
 19. *Türk Farmakopesi (TF 1974)* Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
 20. Breckenridge, A., L'E Orme, M., "The Plasma Half-Lives and The Pharmacological Effect of The enantiomers of Warfarin in Rats", *Life Sci.*, 11 (II): 337-345, 1972.
 21. O'Reilly, R.A., Nelson, E., Levy, G., "Physicochemical and Physiologic Factors Affecting The Absorption of Warfarin in Man", *J. Pharm. Sci.*, 55 (4): 435-437, 1966.
 22. Oester, Y.T., Keresztes-Nagy, S., Mais, R.F., Bechtel, J.- Zaroslinski, J.F., "Effect of Temperature on Binding of Warfarin by Human Serum Albumin", *ibid*, 65 (11): 1673-1676, 1976.
 23. Otagiri, M., Maruyama, T., Imai, T., Suenaga, A., Imamura, Y., "A Comparative Study of The Interaction of Warfarin with Human α 1 - Acid Glycoprotein and Human Albumin", *J. Pharm. Pharmacol.*, 39:416-420, 1987.
 24. Wingard, L.B., O'Reilly, R.A., Levy, G.- "Pharmacokinetics of Warfarin Enantiomers: A Search for Intrasubject Correlations", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23 (2): 212-217, 1978.
 25. Welling, P.G., Lee, K.P., Khanna, U., Wagner, J.G., "Comparison of Plasma Concentration of Warfarin Measured by Both Simple Extraction and TLC Methods", *J. Pharm. Sci.*, 59 (11): 1621-1625, 1970.
 26. Deykin, D., "Warfarin Therapy (Second of Two Parts)", *New Eng. J. Med.*, 283 (15): 801-803, 1970.
 27. Lee, C., Coleman, R.W., Mungall, D.R., "Effect of Using Warfarin Plasma Concentrations in Bayesian Forecasting of Prothrombin-Time Response", *Clin. Pharm.*, 6:406-412, 1987.
 28. Kayaalp, O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 2, 2. Baskı, Nüve Matbaası, Ankara, 1982.
 29. Wagner, J.G., Welling, P.G., Lee, K.P., Walker, J.E., "In Vivo and In Vitro Availability of Commercial Warfarin Tablets", *J. Pharm. Sci.*, 60 (5): 666-677, 1971.
 30. Veronich, K., White, G., Kapoor, A., "Effects of Phenylbutazone, Tolbutamide and Chlofibrac Acid on Binding of Racemic Warfarin and Its Enantiomers to Human Serum Albumin", *ibid*, 68 (12): 1515-1518, 1979.
 31. O'Reilly, R.A., "Studies on the Optical Enantiomorphs of Warfarin in Man" *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16 (2): 348-354, 1974.
 32. Hewick, D.S., McEwen, J., "Plasma Half-lives, Plasma Metabolites and Anticoagulant Efficacies of the Enantiomers of Warfarin in Man", *J. Pharm. Pharmacol.*, 25: 458-465, 1973.

33. Hewick, D.S., "The Plasma Half-Lives of the Enantiomers of Warfarin in Warfarin-Resistant and Warfarin-susceptible Rats", *ibid*, 24:661-662, 1972.
34. O'Reilly, R.A., Welling, P.G., Wagner, J.G., "Pharmacokinetic of Warfarin Following Intravenous Administration to Man", *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 25: 178-186, 1971.
35. Takada, K., Levy, G., "Comparative Pharmacokinetics of Coumarin Anticoagulants XLIV: Dose-Dependent Pharmacokinetics of warfarin in Rats", *J. Pharm. Sci.*, 69 (1): 9-13, 1980.
36. Takada, K., Levy, G., "Comparative Pharmacokinetics of Coumarin Anticoagulants XLIII: Concentration-Dependent Hepatic Uptake of warfarin in Rats", *ibid*, 68 (12): 1569 - 1571, 1979.
37. Levy, G., O'Reilly, R.A., Wingrad, L.B.Jr., "Comparative Pharmacokinetics of Coumarin Anticoagulants XXXV: Examination of Possible Pharmacokinetic Interaction Between (R) - (+) - and (S) - (-) Warfarin in Human", *ibid*, 67 (6): 867-868, 1978.
38. Yacobi, A., Lai, C., Levy, G., "Comparative Pharmacokinetics of Coumarin Anticoagulants XLV: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Acute Interaction Between Warfarin and Phenylbutazone in Rats", *ibid*, 69 (1): 14-20, 1980.
39. O'Reilly, R.A., Levy, G., "Pharmacokinetic Analysis of Potentiating Effect of Phenylbutazone on Anticoagulant Action of Warfarin in Man", *ibid*, 59 (9): 1258-1261, 1970.

**Korkuya dayanan bir barış,
bastırılmış bir savaştan başka birşey değildir.**

Henry Van Dyke