

Klinički značajne interakcije antitrombotika

Bačić Vrca, Vesna; Čolak, Martin; Falamić, Slaven

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2008, 64, 663 - 677**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:827949>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-15**



Repository / Repozitorij:

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



Klinički značajne interakcije antitrombotika

VESNA BAČIĆ VRCA^{1,2}, MARTIN ČOLAK¹, SLAVEN FALAMIĆ³

¹Farmaceutsko-biokemijski fakultet, ²Klinička bolnica Dubrava, ³Ljekarna Marušić, D. Miholjac

UVOD

Kardiovaskularne bolesti su jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u suvremenom društvu (1). Trombotska i tromboembolijska bolest je česta i može imati ozbiljne posljedice kao što su: infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, duboka venska tromboza i plućna embolija. Antitrombotici, lijekovi skupine B01 anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije lijekova, podijeljeni su u pet podskupina: antagonisti vitamina K (varfarin), heparinska skupina, inhibitori agregacije trombocita, enzimi poput streptokinaze te ostali antitrombotici. Ti se lijekovi primjenjuju kao antikoagulantna, fibrinolitik i antiagregacijska terapija u liječenju i profilaksi čitavog niza takvih bolesti i stanja (tablica 1). Najvažniji lijekovi koji se rabe za prevenciju ili liječenje »crvenog« tromba su

Tablica 1. Pregled kliničkih indikacija za primjenu antitrombotika – podskupina B01 ATK klasifikacije lijekova (2)

| Indikacije za antikoagulacijsku terapiju | Indikacije za fibrinolitik terapiju | Indikacije za antiagregacijsku terapiju |
|---|--|---|
| duboka venska tromboza (DVT) | akutna koronarna okluzija/ infarkt | kardiovaskularna bolest nestabilna angina pectoris i infarkt m. |
| profilaksa: DVT u kirurgiji, | akutni trombotski inzult | primarna prevencija infarkta miokarda |
| širenja uspostavljenih DVT ili recidiva plućne embolije, | akutna arterijska tromboembolija | sekundarna preven. infarkta miokarda |
| tromboza i embolizacija u bolesnika s atrijskom fibrilacijom, | masivna plućna embolija | nakon postavljanja koron. premosnice |
| tromboze na umjetnim srčanim zaliscima, | pročišćavanje tromboziranih šantova i kanila | nakon postavljanja angioplastike |
| zgrušavanja u izvantjelesnom optoku, | | fibrilacija atriya |
| srčanih incidenata u bolesnika s nestabilnim koronarnim sindromom | | cerebrovaskularna bolest tranzitorne ishemičke atake sekundarna prevencija CV incidenata |

parenteralni (heparini i noviji inhibitori trombina) i peroralni antikoagulansi (varfarin). Za »bijeli«, trombocitima bogati tromb, koriste se inhibitori agregacije trombocita (poglavito acetilsalicilna kiselina) i fibrinolitički lijekovi (2).

Prema podacima Agencije za lijekove za 2006., antitrombotici kao cijela podskupina nalaze se na 9. mjestu po ukupnoj potrošnji lijekova s 32,47 definirane dnevne doze na tisuću stanovnika na dan (DDD/1000/dan) (3).

Potrebno je naglasiti da je acetilsalicilna kiselina (ASK) iz skupine antitrombotika dostupna bez recepta. ASK je danas jedan od najpopularnijih OTC lijekova, što pokazuje i podatak da se na listi najupotrebljavanijih lijekova, izdanih bez recepta 2006., nalazi na prvom mjestu s potrošnjom od 18,45 DDD/1000/dan (3).

ASK je i najšire primjenjivani antiagregacijski lijek zbog svojih jedinstvenih farmakoloških svojstava. Niska doza ASK ireverzibilno inaktivira enzim ciklooksigenazu i tako priječi stvaranje trombocitnog tromboksana A₂. ASK također inhibira i ciklooksigenazu u nekim tkivima, uključujući i endotelne stanice, koje imaju sposobnost brzog oporavka sintezom novog enzima. Nasuprot tome, trombociti ne mogu sintetizirati novi enzim te ostaju neaktivni ostatak svojega vijeka trajanja dok se zahvaćena populacija trombocita ne zamijeni za 7–10 dana (2).

Na terapiji antitromboticima su većim dijelom bolesnici starije životne dobi, koji su zbog fizioloških promjena vezanih uz proces starenja, prisutnosti više kroničnih bolesti te polipragmazije, visoko rizična skupina bolesnika podložnija negativnim učincima lijekova (4). Dodatni rizik predstavljaju specifična farmakokinetička svojstva i/ili uska terapijska širina nekih lijekova iz skupine antitrombotika, kao što je varfarin.

Obzirom na široku potrošnju, dostupnost, dugotrajnost primjene te rizike vezane uz određena svojstva lijekova i bolesnika, poznavanje interakcija antitrombotika vrlo je značajno zbog predviđanja i izbjegavanja njihovog nastanka i posljedica. Pravodobna intervencija može pridonijeti učinkovitosti terapije i sigurnosti bolesnika. Pregled klinički značajnih interakcija antitrombotskih lijekova registriranih u Hrvatskoj (tablica 2), s opisom mehanizma nastanka i stupnja kliničke značajnosti, može pridonijeti boljem razumijevanju materije i biti koristan u svakodnevnoj praksi.

Osim ovih lijekova koji se rabe u Hrvatskoj, na svjetskom tržištu postoje brojni lijekovi koji u našoj državi nisu registrirani. Neki od tih lijekova su iz skupine heparinoida, skupine inhibitora agregacije trombocita, skupine enzima te skupine antagonista vitamina K (tablica 3)

ANTITROMBOTICI I INTERAKCIJE

Samo dva od 19 lijekova ove skupine registriranih kod nas, nemaju klinički značajnih interakcija: enzim drotrekogin alfa i iloprost. Od ukupno 306 klinički značajnih interakcija (tablica 4), 224 ili 73% su interakcije trećeg stupnja kliničke značajnosti, tj. umjerenog kliničkog značenja. Nešto manje od jedne trećine tj. 26% su interakcije drugog stupnja kliničke značajnosti tj. ozbiljne po mogućim posljedicama. Zabilježene su samo dvije interakcije prvog stupnja kliničke značajnosti, kada je istodobna primjena tih lijekova

Tablica 2. Antitrombotici registrirani u RH (5)

| Antitrombotici | | |
|--|---|--|
| ATK podskupina | Generičko ime | Zaštićeno ime |
| B 01 AA Antagonisti vitamina K | Varfarin | Marivarin |
| B 01 AB Heparinska grupa | Heparin Dalteparin Nadroparin Reviparin Enoksaparin Antitrombin III | Heparin Fragmin Fraxiparine Clivarin Clexane Antithrombin III Immuno, Atenativ, Kybernin P |
| B 01 AC Inhibitori agregacije trombocita | Acetilsalicilna kiselina Klopidogrel Dipiridamol Eptifibatid Tiklopidin Tirofiban Iloprost Dipiridamol+ASK | Andol 100, Aspirin 100, Aspirin protect, Cardiopirin Plavix, Pigrel, Zylit Persantin Integrilin Tagren Aggrastat Ventavis Aggrenox |
| B 01 AD Enzimi | Alteplaza Streptokinaza Drotrekogin Retaplaza | Actilyse Streptase Xigris Rapilysin |
| B 01 AX Ostali antitrombotici | Fondaparinuks | Arixtra |

Tablica 3. Antitrombotici neregistrirani u RH (6)

| Antitrombotici | |
|---|---|
| ATK skupina | Generičko ime |
| B 01 AA Antagonisti vitamina K | Dikumarol, Acinokumarol, Etilbiskumacetat, Fluindion, Fenprokumon, Tioklomarol |
| B 01 AB Heparinska grupa | Certoparin, Parnaparin, Tinzaparin, Bemiparin, Danaparoid |
| B 01 AC Inhibitori agregacije trombocita | Cilostazol, Ditazol, Lamifiban, Orbofiban, Trapidil, Triflusal, Ksemilifiban |
| B 01 AD Enzimi | Anistreptaza, Monteplaza, Urokinaza |
| B 01 AX Ostali antitrombotici | Lepirudin, Bivalirudin, Argatroban, Hirudin, Desirudin |

kontraindicirana zbog mogućih vrlo ozbiljnih posljedica. To su interakcije varfarina s imatinibom te interakcija između ASK i cjepiva protiv influence. Imatinib može inhibirati metabolizam varfarina preko CYP P-450 2C9 enzima i uzrokovati povećanu koncentraciju varfarina u organizmu, što može rezultirati toksičnošću varfarina (7). Preporuka za takve bolesnike je da umjesto varfarina primaju niskomolekularne heparine ili heparin. Ako je terapija varfarinom nužna, potrebno je pomno pratiti INR vrijednosti pri uvođenju i završetku terapije imatinibom te kliničke znakove kod bolesnika tijekom terapije. Uporaba ASK za vrijeme cijepjenja protiv influence povezuje se s razvojem Reyeovog sindroma (8).

Tablica 4. Broj interakcija prema stupnju kliničke značajnosti (9)

| Antitrombotik | 1.a | 2.b | 3.c |
|----------------------|------------|------------|------------|
| Varfarin | 1 | 43 | 45 |
| Heparin | 0 | 5 | 12 |
| Nadroparin | 0 | 5 | 12 |
| Reviparin | 0 | 5 | 12 |
| Dalteparin | 0 | 5 | 12 |
| Enoksaparin | 0 | 5 | 12 |
| Antitrombin III | 0 | 0 | 0 |
| ASK | 1 | 5 | 28 |
| Klopidogrel | 0 | 1 | 16 |
| Dipiridamol | 0 | 0 | 7 |
| Eptifibatid | 0 | 0 | 18 |
| Tiklopidin | 0 | 0 | 10 |
| Iloprost | 0 | 0 | 0 |
| Tirofiban | 0 | 0 | 6 |
| Fondaparinuks | 0 | 1 | 14 |
| Alteplaza | 0 | 5 | 5 |
| Retaplaza | 0 | 0 | 10 |
| Streptokinaza | 0 | 0 | 5 |
| Drotrekogin alfa | 0 | 0 | 0 |
| Ukupno | 2 | 80 | 224 |
| | | 306 | |

- a 1. stupanj kliničke značajnosti, kada je istodobna primjena dvaju lijekova kontraindicirana
 b 2. stupanj kliničke značajnosti, potrebna je intervencija u terapiji i nadzor, posljedice mogu biti vrlo ozbiljne
 c 3. stupanj kliničke značajnosti, umjerno značajne interakcije; istodobna primjena je moguća samo uz odgovarajući nadzor

Za realnu procjenu kliničke značajnosti pojedinih interakcija neizostavno je osim samog broja i stupnja kliničke značajnosti interakcija uzeti u obzir i učestalost propisivanja

pojednog lijeka. Češće propisivani lijek ima više mogućnosti stupanja u interakcije od manje propisanog lijeka – interaktanta. Stoga su izdvojene one interakcije koje u praksi imaju veću vjerojatnost pojavljivanja. Interakcije antitrombotika s pojedinim skupinama ATK klasifikacije lijekova prikazane su u tablici 4.

Najviše interakcija s antitromboticima imaju lijekovi B, M, J i C skupina ATK klasifikacije lijekova. Pojedinačno najviše interakcija od svih antitrombotika ima varfarin, zatim ASK, eptifibatid i klopidogetrel (tablica 5, slika 1).

Varfarin je lijek s najvećim potencijalom za razvoj klinički značajnih interakcija s udjelom 29% od ukupnog broja interakcija. Visoki udio ima ASK, čak 11% te heparini i klopidogetrel sa 6% (slika 1).

INTERAKCIJE ANTITROMBOTIKA S LIJEKOVIMA B, M, J I C SKUPINE ATK KLASIFIKACIJE LIJEKOVA

Antitrombotici (B01) imaju najviše interakcija s lijekovima B skupine (lijekovi s učinkom na krv) – 125 ili 40% od ukupnog broja interakcija. Na interakcije s lijekovima skupine M (lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav), odnosno s nesteroidnim anti-reumaticima (NSAR) odnosi se 23% interakcija. Slijede lijekovi skupine J (antiinfektivi) sa 8% interakcija. Interakcije s lijekovima skupine C (lijekovi s učinkom na kardiovaskularni sustav) su na četvrtom mjestu s udjelom od 6% ukupnog broja interakcija antitrombotika (tablica 5).

Najbrojnije su međusobne interakcije antitrombotika, čak 124 od 125 ili 99.9% svih interakcija sa skupinom B ili 39 % od ukupnog broja svih interakcija ovih lijekova. Prema mehanizmu nastanka te su interakcije farmakodinamičke i to aditivne. Samo je interakcija varfarina s vitaminom K, antagonistička (tablica 6).

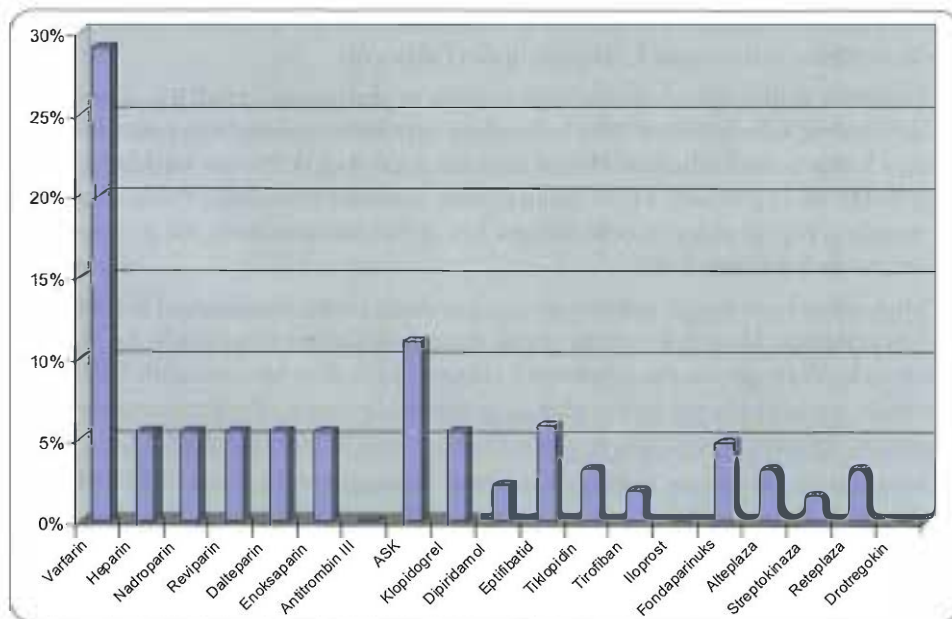
Smjernice za liječenje tromboembolija različite su obzirom na to radi li se o prevenciji ili liječenju već nastale bolesti. Kod bolesnika s ugrađenim mehaničkim umjetnim zalicima, s kroničnom fibrilacijom klijetki najčešće se provodi doživotna antikoagulacijska terapija (4), što je povezano s povećanim rizikom nastanka interakcija. Primjena agresivne terapije u koju je uključeno više lijekova koji djeluju na hemostazu, sve je učestalija u praksi, no da li je i opravdana?

Međusobne kombinacije antitrombotika dovode do povećanog rizika od gastrointestinalnih krvarenja. Moguća krvarenja vezana su uz dozu antitrombotičnog lijeka. Poseban izazov za kliničare predstavlja određivanje odgovarajućih doza kombiniranih lijekova koje trebaju spriječiti ishemijske događaje, a ne izazvati krvarenje. Prilikom propisivanja, s posebnim oprezom procijenjuje se odnos rizika i dobiti takve terapije (10).

Nova alternativa takvom liječenju je uvođenje protuupalnih lijekova (NSAR) u kombinaciju s pojedinim antitrombotikom. Opuštanje tkivnog faktora iz endotela oštećenih krvnih žila kao dijela upalnog procesa pogoduje razvoju ateroskleroze i tromboze. Protuupalni lijek u tom smislu može prevenirati nastanak tromboze i kardiovaskularnog incidenta (11). Osim toga, uvođenjem protuupalnih lijekova u terapiju potrebne su manje doze antitrombotika, što je danas predmet ispitivanja kliničkih studija (12).

Tablica 5. Interakcije antitrombotika s pojedinim skupinama ATK klasifikacije lijekova (9)

| Antitrombotik | Skupine ATK klasifikacije lijekova | | | | | | | | | | | | | | Ukupno |
|-----------------|------------------------------------|------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|------------|--------|
| | A | B | C | D | G | H | J | L | M | N | P | R | S | V | |
| Varfarin | 4 | 11 | 8 | 4 | 1 | 9 | 23 | 5 | 11 | 9 | 1 | 2 | 1 | 0 | 89 |
| Heparin | 0 | 8 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| Nadroparin | 0 | 8 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| Reviparin | 0 | 8 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| Dalteparin | 0 | 8 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| Enoksaparin | 0 | 8 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| Antitrombin III | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ASK | 1 | 5 | 8 | 2 | 0 | 6 | 1 | 1 | 7 | 0 | 0 | 2 | 0 | 34 | |
| Klopidogrel | 0 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 | |
| Dipiridamol | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | |
| Eptifibatid | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 | |
| Tiklopidin | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 10 | |
| Tirofiban | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | |
| Iloprost | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Fondaparinuks | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | |
| Alteplaza | 0 | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | |
| Streptokinaza | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | |
| Reteplaza | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | |
| Drotregokin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Ukupno | 5 | 125 | 18 | 11 | 6 | 15 | 25 | 6 | 71 | 16 | 1 | 4 | 3 | 306 | |

**Slika 1.** Udio broja interakcija pojedinih antitrombotika (9)

Tablica 6. Klinički značajne međusobne interakcije antitrombotika

| Lijek | Interaktant | Mehanizam interakcije | Klinički učinak | Mjere | Ref. |
|----------|-------------|--|--|---|------|
| Varfarin | ASK | Uključeno je više procesa: 1) doze veće od 3 mg dnevno smanjuju razinu protrombina u plazmi 2) može istisnuti antikoagulanse sa veznih mjesta na proteinima 3) produljuje vrijeme krvarenja 4) može uzrokovati gastrointestinalno krvarenje zbog iritacije | Istodobna primjena lijekova može uzrokovati povećanje INR vrijednosti i povećan rizik od krvarenja | Izbjegavati istodobnu primjenu lijekova. Ako je istodobna primjena nužna pratiti protrombinsko vrijeme, vrijeme krvarenja i INR vrijednosti | 13 |
| | Heparini | Heparin inhibira trombozu tako što inhibira faktor Xa i konverziju protrombina u trombin | Istodobna uporaba antikoagulansa sa heparinima može povećati učinak heparina i rizik od krvarenja | Pratiti hematokrit i tragove krvi u stolici | 14 |
| | Klopidogrel | Inhibitori agregacije trombocita djeluju tako što ireverzibilno modificiraju ADP receptor i inhibiraju aktivaciju GP IIb/IIIa kompleksa | Istodobna primjena lijekova može uzrokovati povećan rizik krvarenja | Istodobna primjena lijekova može uzrokovati povećan rizik krvarenja | 15 |
| | Vitamin K | Antikoagulansi interferiraju sa aktivacijom faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K. Primjena vitamina K može poništiti učinak. | Farmakološki učinak antikoagulansa je poništen što rezultira formiranjem tromba | Izbjegavati hranu koja sadrži visoke koncentracije vitamina K | 16 |
| ASK | Heparini | Aditivno produljenje vremena krvarenja | Povećan rizik od krvarenja koje može trajati i nekoliko dana nakon prestanka uporabe salicilata | Izbjegavati istodobnu primjenu lijekova. Ako je primjena nužna pratiti hematološki status. Neacetilirani salicilat se može koristiti da se izbjegne antitrombocitna aktivnost | 17 |

Posljedica interakcija antitrombotika međusobno, jest povećan rizik od krvarenja, osim kod uzimanja vitamina K. Svakog pacijenta koji je na terapiji s više od jednim antitrombotikom, potrebno je pažljivo motriti zbog moguće pojave krvarenja.

Interakcije antitrombotika s M skupinom lijekova ATK klasifikacije

Interakcije antitrombotika s lijekovima M skupine ATK klasifikacije su farmakodinamičke i to aditivne prirode. Iz toga se izdvaja samo jedna interakcija koja je antagonističke prirode i to ona između ASK i ibuprofena (tablica 7). Svi NSAR lijekovi inhibiraju enzim ciklooksigenazu (COX). ASK je ireverzibilni inhibitor COX enzima, a ibuprofen reverzibilni inhibitor COXa. Istodobnom primjenom tih lijekova dolazi do kompetitivne inhibicije veznih mjesta na ciklooksigenazi. No, budući da se ibuprofen reverzibilno veže nakon njegova otpuštanja ASK neće inhibirati COX zbog kratkog poluživota ASK u plazmi (18). Zbog mehanizma djelovanja lijekova potrebno je razdvojiti intervale doziranja pojedinog lijeka. Preporuka je uzimati ibuprofen 30 minuta nakon uzimanja ASK ili 8 sati prije.

Tablica 7. Interakcije antitrombotika s lijekovima M skupine ATK klasifikacije

| Lijek | Interaktant | Mehanizam interakcije | Klinički učinak | Mjere | Ref. |
|-------------|-------------|--|---|---|------|
| Varfarin | NSAR | Točan mehanizam nije poznat. Neki NSAR lijekovi mogu istisnuti antikoagulanse s veznih mjesta proteina plazme, a neki mogu produžiti vrijeme krvarenja. Mogu uzrokovati i krvarenja GIT-a i ulceracije | Kod nekih bolesnika NSAID lijekovi se vežu na povećan hipoprotrombinemijski učinak antikoagulansa | Pratiti INR vrijednosti i znakove i simptome krvarenja. Ako je potrebno istodobno primjenjivati lijekove, treba pratiti povećani hipoprotrombinemijski učinak | 19 |
| | Alopurinol | Moguća inhibicija mehanizma antikoagulacije | Smanjena protrombinska aktivnost i povećano krvarenje | Prilagoditi dozu antikoagulansa prema protrombinskoj aktivnosti | 20 |
| Klopidogrel | NSAR | Inhibira agregaciju trombocita | Istodobna primjena može povećati rizik od krvarenja | Primjeniti najniže moguće doze NSAR, nadzirati bolesnike za vrijeme terapije | 15 |

Iako su preporuke uz antitrombotik primjeniti neki protuupalni lijek takvoj terapiji treba pristupiti s oprezom zbog mogućeg razvoja interakcija. 71 ili 23% od ukupnog broja interakcija antitrombotika su interakcije s NSAR. Sve su trećeg stupnja tj. umjerene kliničke značajnosti, a prema mehanizmu nastanka su farmakodinamičke.

Interakcije antitrombotika s C skupinom lijekova ATK klasifikacije

Iako su interakcije sa skupinom J brojnije, prednost dajemo lijekovima iz skupine C (tablica 8). Razlog tome je činjenica da su lijekovi s učinkom na kardiovaskularni sustav na samom vrhu po potrošnji, a bolesnici na terapiji antitromboticima redovito uzimaju i neki lijek C skupine.

Iz C skupine lijekova, posebnu pozornost u smislu interakcija, zaslužuju statini zbog relativno široke propisivanosti (simvastatin je na 6. mjestu, a atorvastatin na 7. po ukupnoj

Tablica 8. Interakcije antitrombotika s lijekovima C skupine ATK klasifikacije

| Lijek | Interaktant | Mehanizam interakcije | Klinički učinak | Mjere | Ref. |
|----------|-------------|---|--|---|------|
| Varfarin | Amiodaron | Amiodaron inhibira metabolizam R i S enantiomera varfarina preko CYP P450 enzima in vitro i in vivo | Istodobna primjena lijekova uzrokuje povećan učinak antikoagulansa i povećan rizik od krvarenja | Ako se lijekovi rabe istodobno, potrebno je smanjiti dozu antikoagulansa u skladu s vrijednostima protrombinske aktivnosti. Američki proizvođač preporuča smanjenje doza antikoagulansa za 1/2 ili 1/3 uz praćenje protrombinske aktivnosti | 21 |
| | Fibrati | Točan mehanizam je nepoznat. Fibrati mogu istisnuti antikoagulanse s njihovih veznih mjesta na proteinu ili mogu djelovati na receptore za antikoagulanse | Istodobna primjena uzrokuje povećanu razinu antikoagulansa u krvi, a samim time njihov učinak i toksičnost | Pri istodobnoj primjeni pažljivo motriti znakove pretjeranog antikoagulantnog djelovanja. Potrebno je prilagođavanje doze antikoagulansa | 22 |
| | Statini | Točan mehanizam je nepoznat. Inhibitori HMG-CoA reduktaze inhibiraju hepatičku hidroksilaciju varfarina i mogu istisnuti varfarin s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme | Povećan hipotrombinemij ski učinak varfarina | Pratiti protrombinsko vrijeme kod uvođenja ili prestanka korištenja inhibitora HMGCoA reduktaze | 23 |

Tablica 8. nastavak

| Lijek | Interaktant | Mehanizam interakcije | Klinički učinak | Mjere | Ref. |
|-------------|----------------|--|--|---|------|
| ASK | ACE inhibitori | Inhibicija sinteze prostaglandina može inhibirati otpuštanje vazodilatirajućih prostaglandina uzrokovanih ACE inhibitorima | Istodobna primjena lijekova može smanjiti antihipertenzivnu aktivnost ACE inhibitora | Prati krvni tlak kod bolesnika. Dozu ASK možda trebati smanjiti ili izbaciti iz terapije ili možda dozu ACE prilagoditi | 24 |
| Klopidogrel | Atorvastatin | Atorvastatin može inhibirati metabolizam klopidogrela preko enzima CYP450-3A4 | Smanjena agregacija trombocita posredovana djelovanjem klopidogrela | Uzeti alternativni lijek iz skupine statina (pravastatin); potrebno praćenje agregacije, ako se istodobno primjenjuju | 25 |

potrošnji u 2006.) te posebnih farmakokinetičkih svojstava. Ti ih razlozi čine rizičnom skupinom lijekova za nastanak interakcija.

ACE inhibitori (s potrošnjom od 70,16 DDD/1000/dan nalaze se na 2. mjestu prema podskupinama ATK klasifikacije), a pojedinačno lizinopril koji se nalazi na 3. mjestu najupotrebljavanijih lijekova u 2006. godini s 24,84 DDD/1000/dan (3). Farmakodinamička interakcija ACE inhibitora s NSAR ili ASK za posljedicu može imati lošiju regulaciju krvnoga tlaka (tablica 8). Ako je navedena terapija nužna, onda je potrebna pažljiva titracija doze ACE inhibitora s kojom se postiže normotenzija.

Interakcije antitrombotika s J skupinom lijekova ATK klasifikacije

Terapija antitromboticima je u najviše slučajeva kronična, dakle terapija koja se prima kroz dulji period života. Postoji vrlo velika vjerojatnost da će se kroz taj period u terapiju morati uključiti i poneki antiinfektiv kao akutna terapija. Takva akutna terapija uvijek može skrivati potencijalnu opasnost zbog posljedica interakcija koje mogu imati antiinfektivni s antitromboticima (tablica 9). Ove interakcije najčešće rezultiraju povećanim rizikom od krvarenja.

Interakcije s biljnim pripravcima

Biljni pripravci su dostupni bez recepta u ljekarnama, biljnim ljekarnama i specijaliziranim trgovinama. Njihova je potrošnja u stalnom porastu. Iako su to prirodni pripravci, pogrešno je smatrati ih i posve bezopasnim. Kao potencijalne interaktante za stupanje u klinički značajne interakcije s neutvrđenim stupnjem značajnosti s varfarinom, nalazimo kemijske tvari iz biljnih pripravaka ginka, gospine trave, ginsenga i zelenog čaja (9).

Pripravci biljke *Ginko biloba* se upotrebljavaju kod različitih poremećaja cirkulacije, jer njegove djelatne tvari (ginkolidi, bilobaidi i flavonoidi) imaju vazodilatacijski učinak (35).

Tablica 9. Interakcije antitrombotika s lijekovima J skupine ATK klasifikacije

| Lijek | Interaktant | Mehanizam interakcije | Klinički učinak | Mjere | Ref. |
|----------|---------------------|---|--|--|------------|
| Varfarin | Rifampicin | Inducira hepatičke mikrosomalne enzime što rezultira povećanim metabolizmom varfarina | Povećan rizik od hemoragije nakon prestanka terapije rifampicinom. Učinak može biti vezan uz dozu varfarina i može se nastaviti nakon primjene rifampicina | Izbjegavati istodobnu primjenu lijekova. Ako se primjenjuju zajedno treba prilagoditi dozu antikoagulansa u skladu sa protrombinskom aktivnosti. Pažnja kod uvođenja i prestanka terapije rifampicinom | 26 |
| | Azolni antimikotici | Nepoznat | Povećan antikoagulativni učinak varfarina | Pratiti parametre zgrušavanje ako se uvodi, ukida ili mijenja doza azolnog antimikotika. Prilagoditi dozu varfarina po potrebi | 27, 28 |
| | Makrolidi | Makrolidni antibiotici mogu inhibirati metabolizam antikoagulansa | Istodobna uporaba lijekova može povećati hipoprotrombinemijski učinak antikoagulansa i povećati rizik od krvarenja | Pratiti INR vrijednosti kod bolesnika kod kojih se uvodi ili prestaje rabiti makrolidni antibiotik. Po potrebi prilagoditi dozu antikoagulansa | 29, 30, 31 |
| | Fluorokinoloni | Točan mehanizam nije poznat | Istodobna uporaba lijekova može povećati hipoprotrombinemijski učinak antikoagulansa i povećati rizik od krvarenja | Pratiti koagulativne parametre i prilagoditi dozu po potrebi kad se uvode ili prestaju koristiti kinoloni | 32 |
| | Metronidazol | Moguća inhibicija metabolizma varfarina | Istodobna primjena lijekova može uzrokovati smanjenu protrombinsku aktivnost i povećan rizik od krvarenja | Pažljivo motriti INR vrijednosti do 10 dana nakon prestanka terapije metronidazolom. Možda će biti potrebna prilagodba doze antikoagulansa | 33 |
| | Sulfametoksazol | Točan mehanizam je nepoznat. Sulfonamidi mogu inhibirati metabolizam varfarina i istiskivati varfarin sa veznih mjesta na proteinima plazme. Upotreba sulfonamida može smanjiti produkciju vitamina K u GIT-u | Smanjena protrombinska aktivnost ili povećano krvarenje | Monitorirati INR vrijednosti i pratiti znakove i simptome pri istodobnoj uporabi lijekova. Dozu varfarina će možda trebati prilagoditi | 34 |

Točan mehanizam interakcije je nepoznat, ali se zna da neke ginkolne kiseline *in vitro* inhibiraju enzime iz porodice citokroma P450 (1A2, 2C9, 3A4 i 2D6).

Ginseng (*Panax ginseng*) se upotrebljava kod kardiovaskularnih bolesti i problema sa šećerom. Najvažnije djelatne tvari su ginsenzoidi (35). Kod uzimanja ginsenga s varfarinom može doći do skraćivanja protrombinskog vremena (PV) zbog smanjivanja kliničkog učinka varfarina (35).

Gospina trava (*Hypericum perforatum* L.) sve je popularniji biljni pripravak. Smatra se da je vrlo djelotvoran kod blagih do umjerenih depresija zbog svoga sadržaja hipericina i hipertrofina (36). Ipak, u smislu interakcija vrlo je potentna zbog svojstva indukcije CYP sustava na potporodicama 3A4 i 2C9 kao i indukcije glikoproteina P (37). Tako može smanjiti i djelovanje antitrombotika inducirajući njihov hepatski metabolizam.

Zeleni čaj je bogat vitaminom K, koji je esencijalan za stvaranje određenih faktora zgrušavanja. Varfarin je antagonist vitamina K, tako da visok unos vitamina K može antagonizirati učinak varfarina (38).

ZAKLJUČAK

Potrošnja antitrombotika je u stalnom porastu zbog sve većih incidencija tromboembolija i primjene tih lijekova u profilaksi i terapiji kardiovaskularnih bolesti. Stoga je potrebno više pozornosti usmjeriti na moguće interakcije antitrombotika u svrhu boljeg liječenja i sprječavanja neželjenih interakcija i njihovih posljedica. Vrlo su važne međusobne interakcije antitrombotika kojih je čak trećina od ukupnog broja, jer je njihova istodobna primjena sve češća u kliničkoj praksi i smjernicama. Interakcije u koje ulaze antitrombotici međusobno, prema mehanizmu nastanka najčešće su farmakodinamičkog tipa, a za posljedicu imaju povećan rizik krvarenja. Pored rizika vezanih za specifična svojstva lijeka i/ili određenih skupina bolesnika, na pojavu interakcija u praksi značajno utječe i učestalost primjene pojedinog lijeka, odnosno određene kombinacije lijekova. U smislu učestalosti, potrebno je izdvojiti interakcije NSAR s antitromboticima, pogotovo s ASK. Njihova istodobna primjena sve je češća u praksi. Tome pridonosi veća dostupnost nekih od njih zbog OTC režima izdavanja. Od ostalih lijekova, čija je uporaba u kliničkoj praksi relativno velika, a mogu razviti klinički značajne interakcije s antitromboticima treba izdvojiti statine, antiinfektive i ACE inhibitore.

Osim lijekova, u interakcije s antitromboticima ulaze i biljni pripravci od kojih su neki vrlo popularni (ginko, gospina trava, ginseng).

Potreba praćenja i dopune znanja na ovom području farmakoterapije čini se neupitnom.

Clinically significant interactions of antithrombotics

by V. Bačić Vrca, M. Čolak, S. Falamić

S u m m a r y

Consumption of antithrombotic drugs is constantly increasing due to the growing incidence of thromboembolism and cardiovascular diseases. Undergoing antithrombotic therapy are mostly elderly patients, who are a high-risk group of patients, more liable to negative effects of drugs, due to physiological changes associated with the aging process, the presence of other chronic diseases and polypharmacy.

Antithrombotics - group B01 which consists of 19 generic (names) drugs registered in Croatia, has a total number of 306 clinically significant interactions in accordance with AHFS first data bank: 73% of them are moderate, 26% are severe, while just 1% or only two of them have the 1st level of clinical importance, when the synchronous appliance of these drugs is contraindicated. 63% of overall interactions of this drug group are interactions between antithrombotics and antithrombotics with NSAID, which can result in increased risk of bleeding. Most of these interactions are, according to mechanism of action, pharmacodynamic, synergistic by nature. These interactions have a special significance due to increasing number of prescriptions for combinations of these drugs in prophylaxis and therapy of various cardiovascular diseases. Warfin has the largest number of interactions (29%) mostly due to its specific pharmacokinetic parameters and deserves a special attention.

Besides drugs, certain herbal remedies, some of which are very popular (*Gingko biloba*, St. John's wort, Ginseng), can also interact with antithrombotics.

Considering wide consumption, availability, long-lasting therapy and risks linked with certain characteristics of drugs as well as patients, knowledge of antithrombotic drug interactions is very important for predicting and avoiding their occurrence and consequences. Intervening in time we can contribute to the efficiency of therapy as well as the patient safety. The necessity of broadening the knowledge and of being acquainted with the latest research in this field of pharmacotherapy seems to be unquestionable.

Literatura – References

1. A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati, D. T. Jamison, C. J. L. Murray, Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data, *The Lancet* 367 (2006) 1747-57.
2. H. P. Rang i sur. Hemostaza i tromboza U: H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore (ur. Geber), Farmakologija, Zagreb: Golden marketing - Tehnička knjiga; 2006. 314-329.
3. <http://www.almp.hr/> Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2006. godini, datum pristupa 28.10.2008. http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2006
4. V. Bajorek, J. Krass, S. J. Ogle, M. J. Duquid, G. M. Shenfield, Optimising the use

- of antitrombotic therapy for atrial fibrillation in older people: A Pharmacist-Led Multidisciplinary Intervention *J. Am. Geriatr. Soc.* **53** (2005) 1912-20.
5. L. Bencarić, *Registar lijekova u Hrvatskoj*, Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2008. 298-299.
 6. Martindale, *The Complete Drug Reference*, 35th Edition, London Chicago, Pharmaceutical Press 2007. 1034-1291.
 7. Glevec (imatinib mesylate) US prescribing information, Novartis Pharmaceuticals Corporation, October, 2006.
 8. FluMist (influenza virus vaccine live, intranasal) US prescribing information. MedImmune Vaccines, Inc. August, 2005.
 9. AHFS first Web version 2, American Society of Health System Pharmacists, 2008.
 10. J. A. Delaney, L. Opatrny, J. M. Brophy, S. Suissa, Drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* **177** (2007) 347-51
 11. R. Altman, Antithrombotic prevention in vascular disease, Bases for a new strategy in antithrombotic therapy, *Thrombosis Journal* **5**: 11 (2007)
 12. J. Vojacek, J. Dusek, J. Bis, J. Stasek, M. Blazek, Plasma tissue factor in coronary artery disease, Further step to the understanding of the basic mechanism of coronary artery thrombosis *Physiol. Res.* **91** (2007) 619-622.
 13. F. Dentali, J. D. Douketis, W. Lim, M. Crowther, Combined aspirin oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized trials, *Arch. Intern. Med.* **167** (2007) 117-24.
 14. Heparin Sodium Injection, USP US prescribing information Baxter Healthcare Corporation, October, 2006.
 15. Plavix (clopidogrel bisulfate) US prescribing information, Sanofi-Synthelabo, October, 2005.
 16. F. M. Pedersen, O. Hamberg, K. Hess, L. Ovesen, The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation, *J. Intern. Med.* **229** (1991) 517-20.
 17. P. Theroux, H. Ouimet, J. McCans, J. G. Latour, P. Joly, G. Levy, E. Pelletier, M. Juneau, J. Stasiak, P. de Guise, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina, *N. Engl. J. Med.* **319** (1988) 1105-11.
 18. T. N. Patel, K. C. Goldberg, Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction, *Arch. Intern. Med.* **164** (2004) 852-6.
 19. D. E. Hilleman, S. M. Mohiuddin, B. D. Lucas, Jr. Nonsteroidal antiinflammatory drug use in patients receiving warfarin: emphasis on nabumetone, *Am. J. Med.* **95** (1993) 30S-34S
 20. E. S. Vesell, G. T. Passananti, F. E. Greene, Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and nortriptyline, *N. Engl. J. Med.* **283** (1970) 1484-8.
 21. L. D. Heimark, L. Wienkers, K. Kunze, M. Gibaldi, A. C. Eddy, W. F. Trager, R. A. O'Reilly, D. A. Goulart, The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans, *Clin. Pharmacol. Ther.* **51** (1992) 398-407.
 22. J. J. Lilja, J. T. Backman, P. J. Neuvonen, Effect of gemfibrozil on the pharmacoki-

- netics and pharmacodynamics of racemic warfarin in healthy subjects, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **59** (2005) 433-9.
23. Simvastatin-oral anticoagulant interaction, *Lancet* **347** (1996) 405-6.
 24. M. P. Savenkov, S. N. Ivanov, S. A. Brodskaja, Antihypertensive effect of enalapril and lisinopril administered in combination with nonsteroid antiinflammatory agents, *Ter. Arkh.* **73** (2001) 27-31.
 25. W. C. Lau, L. A. Waskell, P. B. Watkins, C. J. Neer, K. Horowitz, A. S. Hopp, A. R. Tait, D. G. Carville, K. E. Guyer K, E. R. Bates, Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction, *Circulation* **107** (2003) 32-7.
 26. R. A. O'Reilly, Interaction of chronic daily warfarin therapy and rifampin, *Ann. Intern. Med.* **83** (1975) 506-8
 27. H. Leather, R. M. Boyette, L. Tian, J. R. Wingard, Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients, *Biol. Blood. Marrow Transplant* **12** (2006) 325-34.
 28. R. A. O'Reilly, D. A. Goulart, K. L. Kunze, J. Neal, M. Gibaldi, A. C. Eddy, W. F. Trager, Mechanisms of the stereoselective interaction between miconazole and racemic warfarin in human subjects, *Clin. Pharmacol. Ther.* **51** (1992) 656-67.
 29. N. P. Beckey, D. Parra, A. Colon, Retrospective evaluation of a potential interaction between azithromycin and warfarin in patients stabilized on warfarin, *Pharmacotherapy* **20** (2000) 1055-9.
 30. E. Grau, J. Fontcuberta, J. Felez, Erythromycin-oral anticoagulants interaction, *Arch. Intern. Med.* 1986; 146:1639.
 31. K. C. Oberg, Delayed elevation of international normalized ratio with concurrent clarithromycin and warfarin therapy, *Pharmacotherapy* **18** (1998) 386-91.
 32. I. Morawiecka, I. Djclouah, D. Willcox, Fluoroquinolones and warfarin: suspected interaction, *Canadian Adverse Reaction Newsletter* **14** (2004) 1-2.
 33. F. J. Kazmier, A significant interaction between metronidazole and warfarin, *Mayo Clin. Proc.* **51** (1976) 782-4.
 34. C. W. Greenlaw, Drug interaction between co-trimoxazole and warfarin. *Am. J. Hosp. Pharm.* **36** (1979) 1155-6.
 35. J. Kac, A. Mlinarič, A. Umek, Interakcije med zdravilnimi rastlinami in zdravili, *Farm. Vestn.* **55** (2004) 453-462
 36. L. Bach-Rojecky, Z. Kalodera, I. Samaržija, The antidepressant activity of *Hypericum perforatum* L. measured by two experimental methods on mice, *Acta Pharm.* **54** (2004) 157-162.
 37. D. L. Whitten, S. P. Meyers, J. A. Hawrelak, The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systemic review of prospective clinical trials, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **62** (2006) 512-26.
 38. J. R. Taylor, V. M. Wilt, Probable antagonism of warfarin by green tea, *Ann. Pharmacother.* **33** (1999) 426-8.