

INTERAKCIJE NOVIH PERORALNIH ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL S HRANO IN Z DRUGIMI ZDRAVILI

NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS: FOOD-DRUG AND DRUG-DRUG INTERACTIONS

AVTOR / AUTHOR:

Alenka Helena Jagodic Vilfan, mag. farm.

Ustanova

Javni Zavod Gorenjske lekarne, Lekarna
Primskovo, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.vilfan@gorenjske-lekarne.si

1 UVOD

Nova peroralna antikoagulacijska (AK) zdravila predstavljajo alternativo uveljavljenemu zdravljenju z antagonisti vitamina K (na primer varfarinu), saj imajo bolj predvidljiv učinek, krajši razpolovni čas in širše terapevtsko okno ter ne potrebujejo rednega laboratorijskega spremljanja. Ena izmed njihovih ključnih prednosti je manjše število interakcij s hrano in drugimi zdravili (1). Seznam interakcij varfarina z

POVZETEK

Razvoj novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil je zelo želen in pričakovan tako pri bolnikih kot tudi pri predpisovalcih. Enostavnejše sheme odmerjanja, manj potrebe po laboratorijskem spremljanju in manjše število interakcij, v katere naj bi stopala, predstavljajo veliko prednost. V prispevku so predstavljene znane interakcije teh zdravil s hrano in z drugimi zdravili. Širša uporaba pa lahko prinaša tudi nove, zato so predstavljeni tudi mehanizmi nastanka.

KLJUČNE BESEDE:

interakcije, P-glikoprotein, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban

SUMMARY

Development of novel oral anticoagulants has been highly anticipated by patients and clinicians as well. Their main advantage are simplified dosing scheme, less need for monitoring and fewer food and drug interactions. This article presents known food-drug and drug-drug interactions. Broader spectrum of use can, however, present new interactions, which resume from herein described mechanism.

KEY WORDS:

interactions, P-glycoprotein, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

zdravili in hrano (tudi s prehranskimi dopolnili) se stalno podaljšuje, medtem ko je znanje o interakcijah novih peroralnih AK zdravil še v začetni fazi. Potrebna je dodatna pozornost zdravnikov, ko uvajajo zdravljenje z novimi AK zdravili in tudi ko pride do spremembe zdravstvenega stanja bolnikov, ter izvedba presejanja na potencialne interakcije s hrano in zdravili (2).

V tem prispevku bodo predstavljene znane interakcije dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana s hrano in z drugimi zdravili na osnovi Povzetkov glavnih značilnosti posameznih zdravil (SmPC), podatkovne baze Lexi-Comp in spletnega iskalnika Medline.



2 VLOGA PRENAŠALCA P-GLIKOPROTEINA

Pomembna skupna lastnost vseh novih peroralnih AK zdravil je, da so substrati za P-glikoprotein (P-gp) (1). P-gp je velik celično-membranski protein, ki omogoča transport snovi in zdravilnih učinkovin skozi celično membrano. V velikem obsegu se nahaja v luminalnih membranah proksimalnih ledvičnih tubulov, površinskih celicah sredice in skorje nadledvične žleze, žolčnih kanalikularnih membranah hepatocitov, duktulih trebušne slinavke in mukoznih celicah tankega in debelega črevesja ter tudi v možgansko-krvni pregradi. Njegova vloga je olajšati izločanje snovi v seč, žolč in tudi v lumen črevesja (tj. zmanjšanje absorpcije), obenem pa preprečuje kopičenje snovi v možganih (3, 4). Bolniki, ki se zdravijo zaradi atrijske fibrilacije, pogosto jemljejo zdravila, ki so prav tako substrati za P-gp (kot so: verapamil, dronedaron, amiodaron in kinidin), kar posledično lahko vodi do povišanja plazemskih koncentracij novih peroralnih AK zdravil (1). Poročila primerov kažejo, da nekatere rastline in njihove učinkovine modulirajo ekspresijo in aktivnost P-gp. *In vitro* študije kažejo, da piperin, ginsenoidi, silimarin iz pegastega badlja (*S. marianum*) in drugi flavonoidi, kapsaicin in resveratrol zavirajo aktivnost P-gp, medtem ko kurkumin, kurkuminoidi in nekateri katehini iz zelenega čaja (*C. sinensis*) zmanjšujejo ekspresijo in aktivnost P-gp. Nezanemarljivo je tudi, da nekatere od teh rastlinskih učinkovin (kot na primer piperin in silimarin) interagirajo s P-gp že v koncentracijah, ki so običajno prisotne v prehrani, kar še povečuje verjetnost pojava inte-

rakcije tudi *in vivo*. Podobno tudi sestavine soka grenivke in pomaranče zavirajo delovanje P-gp, kot je že bilo opisano v nekaterih primerih (5). Literatura v primeru sočasne uporabe novih peroralnih AK zdravil z zaviralci, induktorji ali substrati P-gp navaja, da takšna uporaba ni priporočljiva ali pa je potrebna dodatna previdnost in spremljanje učinkovitosti AK zdravljenja (2, 9, 10, 11).

V *Preglednici 1* so zbrani primeri zaviralcev, induktorjev in substratov P-gp.

3 FARMAKOKINETIČNE IN FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE NOVIH PERORALNIH AK ZDRAVIL

Zaradi sprememb v farmakokinetičnih (FK) parametrih, kot je na primer izrazito povečanje maksimalne plazemske koncentracije učinkovine, se izrazijo interakcije med zdravili. Kljub temu da je bilo zabeleženih že nekaj klinično pomembnih interakcij, je treba upoštevati in oceniti tudi številne teoretične interakcije glede na specifične metabolične poti posameznih učinkovin (2). Pomanjkanje zanesljivih laboratorijskih preiskav, ki bi v primeru novih peroralnih AK zdravil nedvoumno ocenile stopnjo učinkovitosti zdravljenja, je opisano tudi v primeru bolnice, ki je po zamenjavi kolka umrla zaradi pljučne embolije. Zaradi okužbe, ki je nastala po operaciji, je bolnica prejela peroralno terapijo s ciprofloksacinom in rifampicinom, zaradi spremenljivih vrednosti internacionalnih normaliziranih raz-

Preglednica 1: Zaviralci, induktorji in substrati P-gp (3, 4, 12)

Table 1: P-gp inhibitors, inducers and substrates (3, 4, 12)

zaviralci		induktorji	substrati
amiodaron	hidrokortizon	rifampicin	digoksin
ketokonazol,	nelfinavir, ritonavir,	karbamezepin	loperamid
itakonazol	sakvinavir		
klaritromicin,	progesteron	šentjanževka	kolhicin
eritromicin			
ciklosporin	tamoksifen	fenitoin	vinblastin
verapamil	propranolol	midazolam ¹	
diltiazem	nifedipin	rezerpin ¹	
kinidin	meflokin	kvercetin	
sok grenivke	takrolimus	klotrimazol	
ceftriakson	nikardipin		

Legenda: 1: od koncentracije je odvisno, ali je učinkovina zaviralec ali induktor



merij (INR) pa so ukinili zdravljenje z acenokumarolom in prešli na zdravljenje z rivaroksabanom. Pljučno embolijo so zaradi podaljšanega protrombinskega časa (PT) izključili, pri obdukciji pa se je izkazalo, da je imela bolnica obsežne strdke v pljučih. Plazemska koncentracija rivaroksabana v vzorcu krvi, pridobljenem ob sprejemu bolnice v bolnišnico, je bila tik pod 5 percentilom predvidene koncentracije. Raziskovalci zaključujejo, da je zaradi interakcije rifampicina z rivaroksabanom koncentracija rivaroksabana padla pod terapevtske vrednosti, kar je vodilo do pljučne embolije in posledično smrti bolnice (6). Razvoj novih peroralnih AK zdravil mora sloneti na učinkovinah, ki bodo zadostno učinkovite, varne in imele ustrezno biološko uporabnost po peroralni aplikaciji, da se ne zgodijo umiki zdravil s trga, kot je bil to primer pri ksimelagatranu, ki je bil umaknjen s trga nekaterih držav v EU zaradi hepatotoksičnosti (7).

V Preglednici 2 so primerjane FK lastnosti dabigatrana, rivaroksabana, apiksabana in edoksabana (2, 7-12).

Preglednica 2: Primerjava farmakokinetičnih lastnosti novih peroralnih AK zdravil (2, 7-12).

Table 2: Comparison of pharmacokinetic properties of novel oral anticoagulants (2, 7-12).

zdravilna učinkovina/ FK lastnost	dabigatran	rivaroksaban	apiksaban	edoksaban*
mehanizem delovanja	direktn zaviralec trombina (IIa)	selektiven direktn zaviralec faktorja Xa	direktn zaviralec faktorja Xa	direktn zaviralec faktorja Xa
predzdravilo	da	ne	ne	ne
BU	3-7 %**	80-100 % ¹	~50 %	>60 %
vezava na proteine	34-35 %	92-95 %	~87 %	40-59 %
t _{max} (h)	1,25-1,5	0,5-3	0,5-2	1-2
razpolovni čas (h)	12-14	5-9 (mlajše osebe) 11-13 (starejše osebe)	~12	9-11
pot eliminacije	urin: 80 %*** blato: 20 %	urin: 66 % blato: 34 %	urin: 25 % blato: 75 %	urin: 50 % blato: 50 %
substrat za encime CYP	ne	da: CYP3A4; CYP 2J2	da: CYP3A4/5 ²	da: CYP3A4 ³
substrat za P-gp prenašalec	da	da	da	da
laboratorijsko spremljanje koagulacijskih parametrov ⁴	ni potrebno	ni potrebno	ni potrebno	ni potrebno

*Legenda: *: edoksaban je neregistrirana zdravilna učinkovina; BU: biološka uporabnost; **: velja za dabigatran eteksilat; t_{max}: čas, v katerem učinkovina doseže najvišjo plazemsko koncentracijo po peroralni aplikaciji; ***: izločanje nespremenjene oblike učinkovine*

1 10 mg tableta ima BU 80-100 %; 20 mg tableta ima BU 66 %, če je vzeta na tešče in 100 % BU, če je vzeta s hrano

2: v manjši meri tudi: CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2. Biotransformacija večinoma poteka preko O-demetilacije in hidroksilacije, glavni in vivo metabolit je O-demetiliran apiksaban sulfat. Apiksaban se v plazmi v glavnem nahaja v nespremenjeni obliki.

3: predstavlja manj kot 4 % eliminacije

4: farmakodinamični učinek (FD) dabigatrana lahko spremljamo z aktiviranim delnim tromboplastinskim časom (aPTČ), diluiranim trombinskim časom (dTČ) in ekarin zapiralnim časom (ECT); FD učinek rivaroksabana, apiksabana in edoksabana pa s standardiziranimi kromogenimi anti faktor Xa testi (1)

3.1 DABIGATRAN

Dabigatran je indiciran za primarno preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena in za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (AF). Uporablja se pri odraslih bolnikih. Po peroralni aplikaciji se dabigatran eteksilat s hidrolizo pretvori v aktivno obliko dabigatran (9). Ker za absorpcijo potrebuje kislino okolje, vsaka kapsula vsebuje vinsko kislino, ki izboljša absorpcijo, ne glede na pH želodca (2).

Pregled interakcij dabigatrana s hrano in drugimi zdravili je zbran v Preglednici 3.

Preglednica 3: Pregled interakcij dabigatrana (2, 9).

Table 3: Summary of dabigatran interactions (2, 9).

zdravilna učinkovina/snov	učinek	klinično priporočilo
hrana	za 2 uri podaljša čas do c_{max} , BU in c_{max} nespremenjeni	lahko se jemlje s hrano ali brez
antacidi, pantoprazol	↓ AUC _{dabigatrana} za 30 %	vzeti vsaj 2 uri pred antacidi
blagi do zmerni zaviralci P-gp (<i>amiodaron, verapamil, kinidin, tikagrelor, klaritromicin</i>)	↑ $c_{dabigatrana}$	potreben natančen klinični nadzor, zlasti, če se pojavi krvavitev *
močni zaviralci P-gp (<i>sistemski ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron, takrolimus</i>)	↑↑ $c_{dabigatrana}$	sočasna uporaba kontraindicirana; pri takrolimusu pa ni priporočena
induktorji P-gp (<i>rifampicin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka</i>)	↓ $c_{dabigatrana}$	izogibati se sočasni uporabi; spremljati učinkovitost v primeru sočasne terapije
antiagregacijska zdravila (<i>acetilsalicilna kislina, klopidogrel</i>)	↑ antiagregacijski učinek	previdnost zaradi večje verjetnosti nastanka krvavitev
NMH (<i>enoksaparin</i>)	↑ antiagregacijski učinek	previdnost pri sočasni uporabi
NSAR	↑ antiagregatorni učinek	NSAR s $t_{1/2\text{el}} > 12$ ur imajo 50% ↑ tveganje za krvavitve

Legenda: c_{max} : maksimalna plazemska koncentracija; $c_{dabigatrana}$: plazemska koncentracija dabigatrana; AUC: površina pod krivuljo; *da zmanjšamo možnost pojava interakcij, se svetuje jemanje dabigatrana vsaj 2 uri pred naštetimi zdravili; NMH: nizko molekularni heparin; NSAR: nesteroidni antirevmatiki, $t_{1/2\text{el}}$: biološka razpolovna doba; NSAR s $t_{1/2\text{el}} > 12$ ur: naproksen, piroksikam, sulindak, fenilbutazon, diflunisal

Dabigatran eteksilat in dabigatran se ne presnavljata prek sistema citokroma P450, zato tovrstnih interakcij z drugimi zdravili ne pričakujemo.

Sočasno dajanje ranitidina in dabigatrana ni klinično pomembno vplivalo na obseg absorpcije dabigatrana. V študiji, v kateri so dabigatran dajali sočasno z digoksinom (substrat za P-gp), niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembne spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

V raziskavi RE-LY so selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI) in selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI) povečali tveganje krvavitve pri vseh zdravljenih skupinah.

Za posakonazol, katerega sočasne uporabe z dabigatranom ne priporočajo, ni na voljo niti kliničnih niti *in vitro* podatkov.

Zdravim prostovoljcem, ki so sočasno prejeli klaritromicin (500 mg dvakrat na dan) in dabigatran eteksilat, se je AUC povečala za približno 19 %, c_{max} pa za približno 15 %, ne da bi se zmanjšala klinična varnost. Pri bolnikih, ki pre-

jemajo dabigatran v kombinaciji s klaritromicinom, klinično pomembne interakcije ne moremo izključiti. Takšne bolnike je potrebno natančno spremljati, zlasti če se pojavi krvavitev, še posebej pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (9).

3.2 RIVAROKSABAN

Rivaroksaban je indiciran za preprečevanje: možganske kapi in sistemske embolije, ponovne globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), venske trombembolije (VTE) po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena, preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov po akutnem koronarnem sindromu (AKS) v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem in za zdravljenje GVT in PE. Uporablja se pri odraslih bolnikih. Rivaroksaban v odmerkih 2,5 mg in 10 mg se lahko jemlje neodvisno od hrane. FK rivaroksabana na tešče je skoraj linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan. Pri jemanju skupaj s hrano se je pri odmerkih 10 mg, 15 mg in 20 mg pokazala sorazmernost odmerka rivaroksabana z BU rivaroksabana. Rivaroksaban se zato jemlje skupaj s hrano (10).

Pregled interakcij rivaroksabana s hrano in drugimi zdravili je zbran v *Preglednici 4*.

Preglednica 4: Pregled interakcij rivaroksabana (2, 10).

Table 4: Summary of rivaroxaban interactions (2, 10.)

zdravilna učinkovina/snov	učinek	klinično priporočilo
hrana	↑ c_{max} ; ↑ AUC	jemanje skupaj s hrano
antacidi, H_2 - antagonisti	ni vpliva	ni posebnega priporočila
močni zaviralci CYP3A4 in P-gp (sistemski azolni antimikotiki: <i>ketokonazol</i> , <i>ittrakonazol</i> , <i>vorikonazol</i> , <i>posakonazol</i> ; zaviralci proteaz HIV: <i>ritonavir</i>)	↑↑ AUC; ↑↑ c_{max}	sočasna uporaba se ne priporoča
močni zaviralci CYP3A4 in zmerni zaviralci P-gp (<i>klaritromicin</i>)	↑ AUC; ↑ c_{max} (povečanje ni klinično pomembno)	previdnost pri sočasni uporabi
zmerni zaviralci CYP3A4 in P-gp (<i>eritromicin</i>)	↑ AUC; ↑ c_{max} (povečanje ni klinično pomembno)	previdnost pri sočasni uporabi
zmerni zaviralci CYP3A4 (<i>flukonazol</i>)	↑ AUC; ↑ c_{max} (povečanje ni klinično pomembno)	previdnost pri sočasni uporabi
induktorji CYP3A4 in P-gp (<i>rifampicin</i> , <i>fenitoin</i> , <i>karbamazepin</i> , <i>fenobarbital</i> , <i>šentjanževka</i>)	↓ $c_{rivaroksabana}$	sočasna uporaba ni priporočljiva, spremljati učinkovitost v primeru sočasne terapije ¹
antiagregacijska zdravila (<i>acetilsalicilna kislina</i> , <i>klopidogrel</i>)	↑ antikoagulacijski učinek	prilagajanje odmerkov ni potrebno, previdnost zaradi ↑ antitrombotičnega učinka
NMH (<i>enoksaparin</i>)	↑ antikoagulacijski učinek	prilagajanje odmerkov ni potrebno, previdnost v primeru sočasne uporabe
NSAR (<i>naproksen</i>)	↑ antiagregatorni učinek	previdnost pri uporabi, ker NSAR ↑ tveganje za krvavitve

1 previdnost pri sočasni uporabi fenitoina, karbamazepina in fenobarbitala

Kliničnih podatkov z dronedaronom je malo, zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi.

Med sočasno uporabo rivaroksabana in digoksina (substrat P-gp) ali omeprazola (zaviralec protonske črpalke) niso ugotovili klinično pomembnega FK ali farmakodinamičnega (FD) medsebojnega delovanja (10).

ALI STE VEDELI?

- Da nova peroralna AK zdravila ne potrebujejo rednega laboratorijskega spremljanja.
- Da je ena izmed ključnih prednosti novih peroralnih AK zdravil manjše število interakcij s hrano in drugimi zdravili v primerjavi z varfarinom.
- Da so vsa nova peroralna AK zdravila substrati za P-gp.
- Da za nova peroralna AK zdravila še nimamo specifičnih antidotov in laboratorijskih preiskav.

3.3 APIKSABAN

Apiksaban je indiciran za preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena in za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno AF. Uporablja se pri odraslih bolnikih.

Pregled interakcij apiksabana s hrano in drugimi zdravili je zbran v Preglednici 5 (2, 11).

Za zdravilne učinkovine, ki ne sodijo med močne zaviralce CYP3A4 niti P-gp (npr. diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kinidin), se pričakuje, da bodo plazemske koncentracije apiksabana povečale v manjšem obsegu. Pri sočasni uporabi manj močnih zaviralcev CYP3A4 in/ali P-gp odmerka torej ni potrebno prilagajati (11).

3.4 EDOKSABAN

Edoksaban je visoko selektiven, direkten zaviralec faktorja Xa. Trenutno je registriran na Japonskem za preprečevanje



Preglednica 5: Pregled interakcij apiksabana (2, 11).

Table 5: Summary of apixaban interactions (2, 11).

zdravilna učinkovina/snov	učinek	klinično priporočilo
hrana	$\uparrow t_{\max}$, c_{\max} , AUC nespremenjeni	prilagoditev odmerka ni potrebna
antacidi, pantoprazol	ni vpliva	ni posebnega priporočila
zaviralec P-gp (<i>digoksin</i>)	ni vpliva	ni posebnega priporočila, kombinacija se je izkazala za varno
močni zaviralci CYP3A4 in P-gp (<i>ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir</i>)	$\uparrow\uparrow$ AUC; $\uparrow\uparrow$ c_{\max}	sočasna uporaba ni priporočljiva
induktorji CYP3A4 in P-gp (<i>rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka</i>)	\downarrow $c_{\text{apiksabana}}$	odmerka ni potrebno prilagajati, pri sočasni uporabi je potrebna previdnost
antiagregacijska zdravila (<i>acetilsalicilna kislina, klopidoarel</i>)	\uparrow antikoagulacijski učinek	pozorno spremljanje zaradi \uparrow antitrombotičnega učinka
antikoagulacijska zdravila (<i>heparin, NMH</i>)	aditivni učinek na aktivnost anti-faktorja Xa pri enoksaparinu	kontraindicirano sočasno zdravljenje
NSAR (<i>ibuprofen, naproksen</i>)	\uparrow AUC; \uparrow c_{\max}	odmerka ni potrebno prilagajati, pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

VTE pri bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena. Januarja 2014 so oddali vlogo za registracijo tudi v ZDA pri FDA na podlagi 3. faze kliničnih študij ENGAGE AF-TIMI 48 in Hokusai-VT. V Evropi zdravilo še ni registrirano. Trenutno je znanih malo podatkov o FK in FD edoksabana, njegova prednost je v enkrat dnevnem odmerjanju in obetavnem antidotu, kombinaciji rekombinantnega faktorja VIII in IX (*in vitro* študije). Študije so pokazale še, da se čas do dosežene maksimalne koncentracije v plazmi podaljša v primeru sočasnega zaužitja obroka, ki vsebuje veliko maščob, kar pa naj bi vseeno ne vplivalo na končno biološko uporabnost zdravila (2, 14).

Študije so pokazale, da sočasna uporaba verapamila v farmaceutski obliki s podaljšanim sproščanjem poveča plazemsko koncentracijo edoksabana za 53 %, kinidina za 80 % in dronedarona za 85 %, zato je potrebno odmerek edoksabana razpoloviti.

Sočasna uporaba rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala in šentjanževke pa zmanjša plazemsko koncentracijo edoksabana za 35 % (1).

4 SKLEP

Razvoj novih peroralnih AK zdravil, ki predstavljajo alternativo zdravljenju z varfarinom, je bil zelo želen in pričakovan tako pri bolnikih kot tudi zdravnikih. Dabigatran, rivaroksaban in apiksaban imajo bolj praktično shemo odmerjanja in manjšo potrebo po laboratorijskem spremljanju. Kljub temu se moramo zavedati, da je kliničnih izkušenj z dolgotrajno uporabo še malo in je pri predpisovanju potrebna previdnost. Dabigatran in rivaroksaban sta bila na začetku indicirana za preprečevanje VTE po velikih ortopedskih operacijah, kjer je uporaba zdravila omejena na krajši čas, v tem času pa so opazili nekaj klinično pomembnih interakcij s hrano in z drugimi zdravili. Pri bolnikih, ki bodo zdravilo potrebovali zaradi AF ali zdravljenja VTE dolgotrajno, je potrebno spremljanje tako zaradi pojava krvavitev kot tudi za ponovni pojav VTE. Za te učinkovine še nimamo specifičnih antidotov in laboratorijskih preiskav, vse učinkovine namreč podaljšujejo laboratorijske parametre anti-koagulacijskih preiskav, vendar ne vedno koncentracijsko odvisno, da bi lahko postavili terapevtska območja zanje. Tako lahko pričakujemo, da bo varfarin pri nekaterih bolnikih z nevalvularno AF še vedno pogosto uporabljan (2).

5 LITERATURA

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
2. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 326-343.
3. DuBuske LM. The role of P-Glycoprotein and Organic Anion-Transporting Polypeptides in Drug Interactions. *Drug Safety* 2005; 28 (9): 789-801.
4. Prescriber Update 2011; 32 (3): 21-22.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/P-glycoproteinSept2011.htm>. Dostopano: 16. 3. 2014.
5. Marcehetti S, Mazzanti R, Beijnen JH et al. Concise Review: Clinical Relevance of Drug-Drug and Herb-Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1; P-glycoprotein). *The Oncologist* 2007; 12: 927-941.
6. Renske A, Van Roon E, Folkeringa R et al. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica* 2014; 99: e26-e27.
7. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 572-585.
8. Mavri A, Štalc M, Vene N, Vižintin Cuderman T. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. SZD. Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni. Ljubljana 2012.
9. EMA. Pradaxa. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.ema.europa.eu> Dostopano: 21. 2. 2014.
10. EMA. Xarelto. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.ema.europa.eu> Dostopano: 21. 2. 2014.
11. EMA. Eliquis. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.ema.europa.eu>. Dostopano: 21. 2. 2014
12. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants-current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thrombosis and Haemostasis* 2012; 180 (4): 625-632.
13. FDA. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#PgpTransport>. Dostopano: 16. 3. 2014.
14. Daiichi-Sankyo. http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006065.html. Dostopano: 18. 3. 2014.

