

Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih

Drug drug interactions in the elderly

Jurij Trontelj

Povzetek: V starosti pogosto nastopi več sočasnih bolezni, zato pacienti velikokrat jemljejo tudi več kot 4 zdravila hkrati. Temu pravimo polifarmacija, kjer nastopi veliko tveganje za medsebojno delovanje oz. za interakcije med zdravili. Starostniki počasneje izločajo zdravila, hkrati pa so bolj občutljivi na njihove toksične učinke. Najpogostejše posledice klinično pomembnih interakcij, ki zahtevajo hospitalizacije, so krvavitve iz gastrointestinalnega trakta, akutne bradikardije, hipotenzije in aritmije, ter poškodbe pri padcih zaradi jemanja psihotropnih zdravil. V tem prispevku je pregled pomembnih interakcij 30 najpogostejše predpisanih zdravil za starostnike v Sloveniji z drugimi zdravili. Pri iskanju sta bili uporabljeni bazi podatkov Lexi-Comp ter Drugs.com in nekateri povzetki temeljnih značilnosti zdravil. Za vse predstavljene interakcije je podana ocena kliničnega pomena, razložen je mehanizem in predpostavljeni ukrepi za izogib neželenih učinkov, kar je tudi pomemben napotek za farmacevtsko intervencijo in doprinos k izboljšanju učinkovitosti in varnosti terapije starejših.

Ključne besede: polifarmacija, starostniki, interakcije, medsebojno delovanje zdravil

Abstract: Elderly patients commonly suffer from comorbidities and often take 4 or more drugs simultaneously. Polypharmacy poses a significant risk for drug-drug interactions. Elderly patients tend to eliminate drugs more slowly and they are more sensitive to drugs' adverse effects at the same time. The most important consequences of drug drug interactions that often require hospitalization are gastrointestinal bleeding, acute bradycardia, hypotension, arrhythmias and falls associated with use of psychotropic medications. In this article, 30 most commonly prescribed medications for elderly people in Slovenia are reviewed for clinically relevant drug-drug interactions using Lexi-Comp and Drugs.com databases and some Summaries of Product Characteristics. For every identified drug-drug interaction, there is an assessment of its clinical impact, an explanation of underlying mechanism and a proposition for patient management to avoid adverse effects. This article should provide valuable information for pharmaceutical interventions and bring improvements to safety and efficacy of pharmacotherapy in elderly.

Keywords: polypharmacy, elderly, drug-drug interactions

1 Uvod

Svetovna populacija in še posebej populacija razvitega sveta, kamor sodi tudi Slovenija, se naglo stara. Do leta 2060 se predvideva, da se bo v Evropi število starejših ljudi nad 65 let podvojilo, nad 80 let pa kar potrojilo (1). S starostjo se močno poveča možnost za pojav več sočasnih, ponavadi tudi kroničnih bolezni, ki najpogosteje prizadanejo (3):

- srčno-žilni sistem,
- lokomotorni aparat (skelet in mišice),
- možgane in živčevje,
- prebavo in presnovo.

Ti sistemi so življenjskega pomena, zato je mnogokrat nujno zdravljenje več bolezni hkrati. Za starostnike je torej značilna polipragmazija oz. polifarmacija, ki je definirana kot stanje z jemanjem več kot 4 - 6 zdravil hkrati (4, 5). Tako zdravljenje je lahko sicer zelo učinkovito, vendar ima lahko tudi več negativnih posledic (4, 6):

- visoko statistično verjetnost za pojav pomembnih interakcij med zdravili: pri dveh zdravilih je ta 13 %, pri štirih zdravilih 38 %, pri 7 zdravilih pa že kar 82% (7),
- poslabša komplanco oz. stopnjo sodelovanja bolnika pri zdravljenju,
- poveča možnost za neželene učinke zdravil,
- poveča verjetnost za neustrezno terapijo z zdravili.

Nedavna raziskava v Sloveniji je pokazala, da je polovica starostnikov v domovih starejših občanov izpostavljena polifarmaciji (prejema več kot 6 zdravil hkrati) in da jih kar petina prejema za starostnike neprimerna zdravila ali neprimerne kombinacije zdravil (8).

1.1 Vzroki interakcij med zdravili pri starostnikih

Znano je, da so starostniki zaradi fizioloških in patoloških starostnih sprememb kar dva do trikrat bolj nagnjeni k pojavu neželenih učinkov

zdravil (4); zmanjšata se jim pretok skozi jetra in ledvica, kar zmanjša njun očistek oziroma sposobnost eliminacije, lahko se zmanjša vezava na plazemske proteine, zmanjša se kapaciteta homeostaznih mehanizmov, kar vse vodi k večji verjetnosti pojava neželenih učinkov zdravil (4, 9). Ti običajno niso idiosinkratske narave (nepojasneni), temveč so večinoma predvidljivi in so posledica ojačenega terapevtskega oz. toksičnega učinka zdravil (9). Predvideva se, da je pri starejši populaciji od 7 % do 17 % hospitalizacij posledica neželenih učinkov zdravil, večina kot posledic krvavitev iz gastrointestinalnega trakta, akutnih bradikardij/hipotenzij/aritmij, ter poškodb pri padcih zaradi jemanja psihotropnih zdravil (6, 10, 11). Zaradi interakcij med zdravili so neželeni učinki zdravil še pogostejši in resnejši in lahko predstavljajo hudo breme tako za bolnike kot tudi za zdravstveno blagajno. Hospitalizacija starostnika zaradi neželenega učinka zdravila naj bi v razvitem svetu v povprečju stala \$16 000 (12). Ocenjuje se, da bi se dalo z ustrežnejšim predpisovanjem zdravil ter z nadzorom bolnikov in s sodelovanjem zdravnika s kliničnim farmacevtom kar eno tretjino do eno polovico neželenih učinkov pri starostnikih preprečiti (13, 14, 15).

2 Identifikacija najpomembnejših interakcij med zdravili za starostnike

Najširše sprejeti kriteriji za določitev neustreznih terapij z zdravili pri starostnikih so razvili in jih od leta 1991 do 2003 večkrat dopolnili Beers s sodelavci za področje Združenih držav Amerike (ZDA) (2) in kasneje za področje Evrope še Laroche s sodelavci (16) ter Gallagher s sodelavci (17) zaradi razlik v naboru registriranih učinkovin med ZDA in Evropo (18). Ti prispevki govorijo predvsem o neustreznih terapijah starostnikov in ne toliko o interakcijah med zdravili, vendar smo jih v tem prispevku vseeno upoštevali, ker razlagajo mehanizme neželenih učinkov zdravil pri starostnikih. O interakcijah zdravil pri starostnikih obstaja več preglednih člankov (6, 12), nekaj tudi v slovenščini (8, 19, 20). K ugotovitvam teh avtorjev smo dodali nekaj novejših zdravil in spoznanj iz tega področja npr. interakcije klopidozola z inhibitorji protonske črpalke ali tamoksifena z inhibitorji citokroma (CYP) 2D6.

3 Metode

V podatkovni bazi ZZS smo poiskali 30 najpogosteje izdanih zdravil na recept za paciente stare nad 65 let v letu 2008 v Sloveniji (Preglednica 1). Za te učinkovine smo z dvema podatkovnima bazama: Lexi-comp (22) in www.drugs.com (24), poiskali tiste interakcije, ki so označene kot klinično pomembne in zahtevajo posebno pozornost. Te so bile označene s klasifikacijo »X«, »D« oziroma »Generally avoid« in »Major« ter »Monitor Closely«. Obravnana so bila samo zdravila, ki so registrirana v Sloveniji. Če so bili podatki v obeh bazah različni, nepopolni ali manjkajoči, smo uporabili tudi podatke iz povzetkov temeljnih značilnosti zdravil (SmPC prek portala www.zdravila.net (25)).

K temu naboru so dodane še interakcije zdravil, ki se niso znašle na ravnokar omenjenem seznamu 30 najpogosteje predpisanih, a so zaradi svoje resnosti ali zaradi svoje specifičnosti za starostnike zelo pomembne npr. interakcije z makrolidnimi antibiotiki, z zdravili za boleznj ščitnice, z antipsihotiki, z antiepileptiki, azolskimi antimikotiki, antiparkinsoniki.

Preglednica 1: 30 najpogosteje izdanih zdravil na recept starostnikom v Republiki Sloveniji v letu 2008. Vir: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Table 1: A list of 30 most frequently prescribed medications for elderly in Slovenia in 2008. Source: Slovenian public health insurance agency (ZZZS).

Učinkovina	Število receptov
acetilsalicilna kislina	300.644
enalapril	189.111
diklofenak	188.788
paracetamol	168.887
omeprazol	152.414
simvastatin	135.151
furosemid	130.732
ramipril	127.295
atorvastatin	123.623
indapamid	122.382
bisoprolol	121.178
zolpidem	119.770
amlodipin	112.951
perindopril	108.096
tramadol, kombinacije	103.406
karvedilol	95.632
bromazepam	88.870
enalapril in diuretiki	87.349
varfarin	85.324
tramadol	73.405
pantoprazol	67.216
alprazolam	66.773
metformin	65.610
metoprolol	64.228
doksazosin	61.388
amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	59.987
natrijev levotiroksinat	59.152
metildigoksin	56.187
gliceriltrinitrat	55.856
tamsulozin	53.490
s k u p a j	6.541.823

4 Najpomembnejše interakcije zdravil za starostnike

Zgoraj opredeljeni nabor zdravil lahko razvrstimo na naslednje skupine:

- zdravila za kardiovaskularni sistem: ACE inhibitorji, antagonisti angiotenzina, statini, diuretiki, β - in α -blokatorji, zaviralci kalcijevih kanalov, zdravila za srčno popuščanje;
- zdravila proti strjevanju krvi: zaradi obsežnega nabora nevarnih interakcij predvsem pri varfarinu, smo to skupino obravnavali ločeno;
- zdravila proti bolečinam in revmi: nesteroidni antirevmatiki (NSAID), močni analgetiki;
- zdravila za centralni živčni sistem: anksiolitiki, sedativi, antidepresivi, antipsihotiki;

- **zdravila za motnje prebave in presnove:** inhibitorji protonske črpalke (PPI), H₂-antagonisti, antacidi, zdravila za boleznj ščitnice, zdravila proti osteoporozi;
- **protimikrobna zdravila:** ta zdravila bodo obravnavana med interakcijami ostalih skupin.

Pri predstavitvi interakcij smo zaradi manjše porabe prostora uporabili naslednje kratice:

AUC: površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo; D: odmerek; QTc – interval med Q in T valom korigiran s srčno frekvenco; GFR: hitrost glomerulne filtracije; NSAID: nesteroidni antirevmatiki; ASA: acetilsalicilna kislina; ACE-I: inhibitorji angiotenzinske konvertaze; SSRI: selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina; PTČ: protrombinski čas; P-gp: P-glikoprotein.

4.1 Klinično pomembni induktorji in inhibitorji metabolizma zdravil

Za vse skupine zdravil, posebej za tista zdravila, ki imajo ozko terapevtsko širino npr. varfarin, metildigoksin, teofilin, ciklosporin, levotiroksin, močni analgetiki ipd., velja, da moramo biti še posebej previdni ob sočasnem izdajanju močnih induktorjev in inhibitorjev metaboličnih encimov in ekskretornih prenašalcev, kot je npr. P-gp. Med močne oz. klinično pomembne inhibitorje CYP3A4 štejemo: azolske antimikotike, makrolidne antibiotike (razen azitromicina), proteazne inhibitorje, verapamil, amiodaron, ciklosporin, aprepitant, diltiazem, izoniazid, metronidazol in grenivkin sok. Pomembni CYP2D6 inhibitorji so: fluoksetin, paroksetin, sertralin, bupropion, terbinafin in amiodaron. Močni CYP2C9 in 2C19 inhibitorji so flukonazol, fluoksetin in omeprazol. Med močne CYP1A2 inhibitorje štejemo predvsem fluorokinolone (posebej ciprofloksacin). Močni induktorji CYP450 pa so: barbiturati, fenitoin, karbamazepin, šentjanževka (tudi P-gp) in cigaretni dim (CYP1A2) (22).

4.2 Zdravila za kardiovaskularni sistem

Ta skupina zdravil je med starostniki zelo razširjena in mnogokrat mora posameznik jemati po več tovrstnih zdravil hkrati za doseganje optimalnega terapevtskega učinka. Najpomembnejši akutni neželeni učinki, ki nastanejo zaradi interakcij v tej skupini zdravil, so aritmije, bradikardije in hipotenzije, kronični pa ledvično in srčno popuščanje (6, 10). Akutni zapleti so lahko zelo nevarni in pogosto zahtevajo takojšnjo hospitalizacijo. Največkrat so posledica motenj elektrolitskega ravnotežja, velikokrat povzročenega z diuretiki, ACE-inhibitorji, β -blokatorji in glukokortikoidi; porušeno elektrolitsko ravnotežje je nevarno tudi ob jemanju metildigoksina in / ali antiaritmikov, ker lahko te kombinacije vodijo v aritmije. Iz te skupine zdravil so tako za starostnike najpomembnejše interakcije metildigoksina, verapamila, diuretikov, ACE-inhibitorjev in β -blokatorjev. Nevarnost za srce se močno poveča tudi pri učinkovinah, ki daljšajo QTc interval (antipsihotiki, antidepresivi, makrolidni antibiotiki, antimikotiki...). Nevarne so kombinacije zdravil, kjer pride do sinergističnega učinka na srce npr. z metildigoksinom, β -blokatorji ter verapamilom, vsi ti povzročijo upočasnjeno atrio-ventrikularno prevodnost ali pa kombinacija α - in β -blokatorjev, ki se izrazi kot posebej močna hipotenzija. Veliko pozornost je treba nameniti bolnikom z ledvičnim, jetrnim in srčnim popuščanjem ter sladkornim bolnikom, kar je pri starostnikih dosti verjetna kombinacija. Nekateri diuretiki ter β -blokatorji lahko namreč značilno povečajo konc. glukoze v krvi.

Pomembne so tudi interakcije s statini, ki so večinoma farmakokinetične narave; močni inhibitorji njihove metabolične eliminacije (azolski antimikotiki, makrolidni antibiotiki razen azitromicina, sok grenivke, fibrati, verapamil) lahko bistveno povečajo veganje za pojav miopatij (Preglednica 2).

Preglednica 2: Najpomembnejše medsebojno delovanje zdravil za kardiovaskularni sistem z drugimi zdravili.

Razlaga oznak, ki se nanašajo na to in vse nadaljnje preglednice: v prvem stolpcu pomeni vejica med naštetimi zdravili »ali«, plus pa »in«; v ostalih stolpcih: X: kontraindikacija, ++: klinično pomembna interakcija, kjer se svetuje sprememba terapije ali pa je potrebno skrbno spremljanje pacienta; +: morda klinično pomembna interakcija, kjer se svetuje spremljanje pacienta; ↑ povečanje; ↓ zmanjšanje; kratice so razložene na začetku poglavja 4.

Table 2: The most important interactions of drugs for cardiovascular system.

Symbol explanation (applies to all further tables as well): In the first column, the comma means »or«, plus means »and«; in other columns: X means contraindication; ++: clinically important interactions where a therapy modification or close patient monitoring is advised; +: possibly clinically important interaction where patient monitoring is advised; ↑ increase; ↓ decrease.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA KARDIOVASKULARNI SISTEM					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
(metil)digoksin* + NSAID	++	NSAID inhibirajo sintezo prostaglandinov → ↓ GFR in pretok skozi ledvice → ↓ očistek digoksina	↑ AUC digoksina za do 60%, lahko nastopijo toksični učinki	spremljati konc. digoksina	21, 22

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA KARDIOVASKULARNI SISTEM					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
(metil)digoksin* + verapamil	++	verapamil ↓ očistek digoksina (inhibira P-gp, CYP450) sinergistično se upočasnjuje A-V prevajanje	40 – 150 % povečanje konc. digoksina, velika variabilnost; aritmije, toksični učinki digoksina	digitoksin naj bi bil varnejši v tej kombinaciji	23, 19
(metil)digoksin* + amiodaron, alprazolam, prazosin	++	inhibicija CYP3A4	↑ konc. in toksičnost digoksina	spremljati toksične učinke več tednov po uvedbi amiodarona; prilagoditi odmerek digoksina	21, 22, 25
(metil)digoksin* + alprazolam, prazosin	++	izpodrivanje digoksina iz plaz. proteinov, lahko tudi inhibicija metabolizma	↑ konc. in toksičnost digoksina	spremljati toksične učinke oz. konc. digoksina	24, 25
(metil)digoksin* + antibiotiki, itrakonazol, ciklosporin	++	morda sprememba črevesne flore; inhibicija P-gp	do 4x ↑ konc. digoksina → toksični učinki digoksina	spremljati učinke oz. koncentracije digoksina	22, 25
(metil)digoksin* + ACE inhibitorji	++ ledvični, srčni bolniki	ACE inhibitorji ↓ renalno izločanje digoksina	↑ konc. digoksina, toksični učinki	spremljati konc. digoksina	21, 24, 25
(metil)digoksin* + diuretiki ali glukokortikoidi	++ srčni bolniki	pri srčnih bolnikih diuretiki in glukokortikoidi lahko povzročijo hipokaliemijo	digoksin lahko izzove aritmije zaradi elektrolitskega neravnotežja	spremljati konc. K ⁺ in Mg ⁺ , izogniti se predvsem kombinaciji digoksin-hidroklorotiazid in kombinacijam različnih diuretikov	24
(metil)digoksin* + β-blokatorji	+ / ++	oboji ↓ atrio-ventr. prevodnost in srčno frekvenco; β-blokatorji lahko inhibirajo črevesni in ledvični P-gp → ↓ izločanje in ↑ absorpcija digoksina	sinergistično ↑ bradikardijo, karvedilol, esmolol hkrati ↑ AUC digoksina	spremljati srčno funkcijo, konc. digoksina	6, 22
(metil)digoksin* + antacidi in sukralfat, holestipol, holestiramin	++	sukralfat in antacidi vežejo digoksin → ↓ absorpcija digoksina	↓ učinek digoksina	vsaj 2 uri premora med jemanjem obeh zdravil	21, 22, 25
ACE inhibitorji + K ⁺ in s K ⁺ varčni diuretiki	++	↓ aldosterona → ↓ izločanje K ⁺ blokada Na/K prenašalca → retencija K ⁺	hiperkaliemija, nevarnost aritmij, posebej za ledvične bolnike in starostnike	spremljati konc. K ⁺ , spremljati znake hiperkaliemije	22, 24, 26
zdravila proti visokemu pritisku (ACE-I, diuretiki, β-blokatorji) + NSAID**	++ posebej srčni in ledvični bolniki!	NSAID ↓ sintezo prostaglandinov, kar ↓ GFR, vsa ta zdravila lahko ↑ konc K ⁺	↓ znižanje tlaka, zastajanje vode, možnost razvoja ledv. in srčnega popuščanja, (redko) nevarnost hiperkaliemije	paziti na hidracijo, krvni tlak, funkcijo ledvic, K ⁺ posebej paziti: indometacin, ibuprofen, naproksen, piroksikam, manj nevarnosti s ketoprofenom in celokoksibom	19, 22, 24

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA KARDIOVASKULARNI SISTEM					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
ACE inhibitor + trimetoprim-sulfametoksazol	++ pri starejših	sinergistično ↑ konc. K ⁺	huda hiperkaliemija pri starejših, ventr. aritmija, odpoved ledvic, metabolična acidoza	uporabiti drug antibiotik	24, 27
diuretiki + inhibitorji sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)	+ ++ pri ledvičnih bolnikih	sinergistično znižanje tlaka; diuretiki ↓ volumen plazme → ↓GFR; inhibitorji RAAS povzročijo dilatacijo eferentnih ledv.arteriol → ↓GFR ↓ GFR = ↓funkcija ledvic	nevarna kombinacija za oslabele ledvice, lahko privede v popuščanje ledvic in kasneje srčno popuščanje, močna hipotenzija	skrbno spremljati ledvično funkcijo in tlak, posebna previdnost ob sočasni uporabi NSAID – glej Pregl 4.	6, 24
statini + močni CYP3A4 inhibitorji (poglavje 4.1), omeprazol, fibrati (razen fenofibrata), niacin	++ / X	↓ eliminacijo statinov (prek inhibicije CYP3A4, lahko tudi prenašalni proteini)	↑ koncentracije statina → miopatije in rabdomioliza	velika previdnost in kontraindikacije (z nekaterimi izjemami npr. fluvastatin), fluva-, prava- in rosuva-statin imajo manj izraženo rabdomiolizo z inhibitorji CYP3A	22, 24, 25
simvastatin + sildenafil	+ / ++	sildenafil lahko ↓ metabolični očistek simvastatina	miopatija, rabdomioliza	fluva-, prava- in rosuva-statin naj ne imeli te interakcije s sildenafilom	22
β-blokatorji npr. metoprolol + verapamil ali diltiazem	++/X	sinergistično močno upočasnjeno A-V prevajanje, posebej nevarno pri i.v. ↑ D	hipotenzija, bradikardija, celo asistolija, poslabšanje angine pectoris	kontraindikacija oz. skrbno spremljanje	22, 24, 25
β-blokatorji + α-blokatorji (prazosin, doksazosin, tamsulozin)	++	β-blokatorji ojačijo ortostatsko hipotenzijo povzročeno z α-blokatorji	ortostatska hipotenzija	počasno uvajanje, ↓ D α-blokatorja, uporabiti tamsulozin, ki je selektivni α ₁ , z manj izraženo ortostatsko hipotenzijo	22, 24
amlodipin (in drugi dihidropiridini) + močni inhibitorji CYP3A4, P-gp	++	inhibicija CYP3A4, P-Gp → ↓ eliminacija dihidropiridinov	azolski antimikotiki ↑ AUC dihidropiridinom 6-24 x! makrolidi podobno, a manj izrazito (2 x) ↑ AUC	spremljati učinke in neželene učinke in prilagoditi D antagonistov Ca kanalov	22, 24
gliceriltrinitrat + fosfodiesterazni inhibitorji (sildenafil..)	X	sinergistično vazodilatatorno delovanje	močno ↓ sistoličnega in diastoličnega tlaka	ločiti jemanje obeh vrst zdravil za 24 (sildenafil, vardenafil) do 48 ur (tadalafil)	22

* Uporabljene podatkovne baze za interakcije (22, 24) ne vsebujejo nobenih zapisov o metildigoksinu, ki je pri nas edini registriran kardi tonični glikozid, temveč navajajo le interakcije za digoksin. Oba imata zelo podobne učinke na srce (30), se pa metildigoksin hitreje in bolje absorbira in v jetrih delno demetilira v digoksin, zato lahko interakcije z digoksinom pripišemo tudi metildigoksinu, kar je razvidno tudi iz SmCP zdravila Lanitop.

** Pri nizkih odmerkih ASA (pod 100mg) ni značilnega povišanja tlaka (31).

4.3 Zdravila proti strjevanju krvi

V tej skupini so najpomembnejše interakcije varfarina, ki ima ozko terapevtsko okno. Antitrombotična terapija ima pri starejših največ hudih neželenih učinkov zdravil (10). Najpogosteje se omenja pri starostnikih interakcije varfarina z NSAID in z drugimi zdravili oz. rastlinskimi pripravki, ki tudi zmanjšajo strjevanje krvi. Pri teh kombinacijah pride do povečane nevarnosti krvavitev, predvsem iz GIT in to celo, če se pri tem PTČ ne spremeni (22). Pomembne so tudi farmakokinetične interakcije z varfarinom, kjer se z inhibitorji CYP2C9,

kakršni so sulfonamidi, tamoksifen (X), flukonazol in fibrati, zelo zmanjša očistek S-varfarina, ki je močnejše delujoči enantiomer. Nasprotno pa močni induktorji CYP450 zmanjšajo koncentracijo in učinek varfarina. Pri povečani absorpciji vitamina K (z vnosom prehranskih dodatkov in zelenjavo) učinek varfarina močno pade, ob manjši absorpciji vitamina K (ob zdravljenju z antibiotiki) pa naraste. Omeniti moramo tudi interakcije klopidogrela, kjer inhibitorji CYP2C19 preprečijo njegovo aktivacijo in s tem njegov učinek. Taki so npr. flukonazol, gemfibrozil, sertralin ter inhibitorji protonske črpalke (Preglednica 3).

Preglednica 3: Najpomembnejše medsebojno delovanje zdravil za preprečevanje strjevanja krvi z drugimi zdravili. Razlaga oznak je pri Preglednici 2.

Table 3: The most important interactions of anticoagulant drugs. The symbol definitions are given in Table 2.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL PROTI STRJEVANJU KRVİ					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
varfarin + ASA in ostali NSAID ali Gingko biloba ali klopidogrel	++ pogosto	- pri ↓ D salicilati ↓ aktivacijo trombocitov in povzročajo erozijo želodčne sluznice, - v ↑ D pa delujejo sinergistično hipotrombotično z varfarinom; ginko in klopidogrel sinergistično upočasnita strjevanje krvi	krvavitve, predvsem v GIT (tudi pri ↓D, ki ne spremenijo PTČ) in krvavitve v možganih ginko ne spremeni farmakokinetike niti ne ↑ PTČ, vendar vseeno ↑ možnost krvavitev	paracetamol je boljša izbira ob varfarinu, skrbno spremljati PTČ in opozoriti na znake krvavitev	22, 24
varfarin + inhibitorji CYP2C9, 2C19, 3A4, 1A2 (poglavje 4.1)	+ / ++	↓ metabolična eliminacija varfarina	↑ konc. varfarina → ↑ PTČ	spremljati PTČ skozi daljši čas po uvedbi teh zdravil in prilagoditi D varfarina	21, 22, 24
varfarin + močni induktorji CYP (poglavje 4.1)	++	indukcija CYP ↑ metabolično eliminacijo varfarina	↓ učinek varfarina → ↓ PTČ	spremljati PTČ in prilagoditi D varfarina	24
varfarin + tamoksifen	X	tamoksifen je inhibitor CYP2C9, ki je pomemben za eliminacijo varfarina	↑ c varfarina → ↓ PTČ, smrtna nevarnost	kontraindicirano, ali pa, da skrbno spremljamo PTČ in prilagodimo D varfarina	22, 24
varfarin + zdravila za ščitnico	+ / ++ pogosto	levotiroksin ↑ razgradnjo faktorjev strjevanja krvi tirostatiki ↓ razgradnjo faktorjev strjevanja krvi	pri uvedbi levotiroksina: ↓ faktorjev → ↓ PTČ, pri uvedbi tirostatika, tiamazola: ↓PTČ	Spremljati učinkovitost antikoagulantne terapije predvsem pri uvajanju ali spremembi zdravil za ščitnico	22, 29
varfarin + sulfonamidi ali kinoloni, včasih tudi penicilini	++ pogosto	Oboji antibiotiki lahko: - ↓ produkcijo Vit. K v GIT - ↓ vezavo varfarina na proteine, - inhibirajo CYP2C9, 1A2, penicilini ↓ funkcijo trombocitov	↑ se PTČ, posledica so krvavitve (npr. v GIT), celo smrtni primeri	Za 10-20% ↓ D varfarina pri sulfonamidih in skrbno spremljati PTČ ter znake krvavitev	22, 24
varfarin + fenitoin	++	- fenitoin verjetno izpodriva varfarin iz plazemskih prot., - kasneje pa inducira metabolizem varfarina, - varfarin inhibira metabolizem fenitoina	- v začetnem obdobju 6 dni po uvedbi fenitoina se ↑ učinek varfarina, - po 1-2 mesecih pa ↓ , zato se učinka izniči. → ↑ c fenitoina → toksični učinki: ataksija, sedacija, oftalmopareza, krči	spremljati prehodno povečanje učinka varfarina, spremljati koncentracije in toksične učinke fenitoina	22

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL PROTI STRJEVANJU KRVI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
klopidogrel + inhibitorji CYP2C19: flukonazol, gemfibrozil, izoniazid, PPI, tiklopidin, sertralin, fluoksetin	X	te učinkovine ↓ metabolično aktivacijo klopidogrela v aktivni metabolit	↓ učinki klopidogrela, tromboze stentov, kardiovaskularna smrtnost	kontraindikacija klopidogrela le z omeprazolom in esomeprazolom, ostali PPI so varnejši	22, 24, 32
peroralni antikoagulanti, tudi NSAID + rastline, ki vplivajo na strjevanje krvi*	++	mnogi rastlinski pripravki lahko znatno ↓ koagulacijo in agregacijo trombocitov prek različnih mehanizmov	↑ PTČ, nevarnost krvavitev ali pa neučinkovitost zaradi ↑ vsebnosti vit. K	izogibati se takim kombinacijam, spremljati PTČ	22, 24
varfarin in drugi peroralni antikoagulanti + SSRI (predvsem fluoksetin)	+ / ++	SSRI ↓ privzem serotonina v trombocite → ↓ sproščanje serotonina ob aktivaciji trombocitov; inhibicija CYP2C9 in 2C19	↑ PTČ, nevarnost krvavitev	opazovati pacienta znaki krvavitev; izogibati se kombinaciji varfarin+fluoksetin varnejša sta: citalopram in sertralin	24

* Najpomembnejše so: pripravki iz ginka, česna, palmete, večje količine brusničnega soka, šentjanževka lahko zmanjša konc. in učinek varfarina (36).

4.4 Zdravila proti bolečinam in revmi

NSAID lahko povzročijo z varfarinom ali z drugimi antikoagulantnimi zdravili nevarne krvavitve v GIT in v možganih. Kombinacije acetilsalicilne kisline (ASA) z drugimi NSAID tudi povečajo nevarnost krvavitev in povečajo tveganje za razjede v zgornjih delih GIT ter zmanjšajo kardioprotektivni učinek ASA. Pri pacientih s poslabšano ledvično funkcijo (pogosto pri starostnikih) je pomembna tudi interakcija NSAID z diuretiki in ACE-inhibitorji (ali sartani), kjer lahko pride do izničenja hipotenzivnega učinka zaradi blokade ledvične sinteze vazodilatatornih prostaglandinov z NSAID, kar še dodatno prizadane ledvice, ker zmanjša GFR, povzroči zadrževanje vode in poslabša oz. vodi v srčno popuščanje.

Pri močnih analgetikih so nevarne interakcije z drugimi učinkovinami, ki prav tako delujejo zaviralno na CŽS (benzodiazepini, alkohol, Preglednica 5). Z močnimi inhibitorji CYP3A4 lahko močni analgetiki povzročijo hudo depresijo dihanja. Pomembne so tudi kombinacije s SSRI-ji in z MAO inhibitorji, ki lahko vodijo v serotoninski sindrom. Pri tramadolu so nevarne tudi kombinacije z učinkovinami, ki znižujejo prag za proženje epileptičnih napadov: SSRI, stimulansi CŽS: donepezil, takrin, rivastigmin; MAO inh., nevroleptiki, drugi opiat, triciklični antidepressivi, fluorokinoloni, interferoni in teofilin (Preglednica 4) (24).

Preglednica 4: Najpomembnejše medsebojno delovanje zdravil proti bolečinam in revmi z drugimi zdravili. Razlaga oznak je pri preglednici 2.
Table 4: The most important interactions of anti-pain medicines. The symbol definitions are given in Table 2.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL PROTI BOLEČINAM IN REVMI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
ASA in ostali NSAID + antikoagulantna / antiagregacijska zdravila, varfarin, kortikosteroidi (glej tudi Pregl. 3)	++	sinergistično se upočasnijo strjevanje krvi prek več mehanizmov, ↓ sinteza gastroprotektivnih prostaglandinov	nevarnost krvavitev in razjed v GIT	izogibati se tej kombinaciji ali prilagoditi D obeh zdravil	22, 24
ASA, nizki odmerki + NSAID (razen paracetamola, celekoksiba)	++	ostali NSAID se za razliko od ASA samo prehodno (reverzibilno) vežejo na trombocitno COX, sinergistično toksično delovanje na GIT sluznice	predvsem ibuprofen, (morda tudi naproksen) izničita antiagregacijsko delovanje aspirina GIT krvavitve, ulkus	ibuprofen vzeti 8 ur pred ali 30 min po aspirinu; jemati s hrano in opazovati za znaki krvavitve	22, 24
NSAID (razen nizkodoznega ASA) + ACE inhibitorji ali diuretiki (glej tudi Pregl. 2: »diuretiki+NSAID«)	+ / ++	ASA in ostali NSAID ↓ ledvično sintezo vazodilat. prostaglandinov → ↓GFR; ACE-I tudi ↓GFR → retencija vode in ↑ tlak; NSAID ↑ eliminacijo ACE inhibitorjev	↓ antihipertenzivni učinek ACE inhibitorjev, lahko tudi ↓AUC ACE inhibitorjev, nastopi hipertenzija	pri daljši uporabi NSAID (več kot 1 teden) je treba spremljati krvni tlak in funkcijo ledvic, posebej paziti na tiste s slabšo ledvično funkcijo	22, 24
tramadol in drugi močni analgetiki + serotoninski modulatorji*	++/X	farmakodinamična interakcija na nivoju serotonergičnega sistema (agonizem), nižanje praga za sprožitev epileptičnih napadov	lahko se pojavi serotoninski sindrom (potenje, trzanje mišic, tresenje, vznemirjenost, driska ↑ temperatura), epil. napadi; kontraindikacija: fentanil+serotoninski modulatorji	opozoriti na možnost epileptičnih napadov in ser. sindroma, posebej ob uvedbi ali ↑ odmerka	22, 24
tramadol + močni inhibitorji / induktorji CYP3A4	++	↓ metabolična eliminacija tramadola z inhibitorji CYP3A4 / ↑ razgradnja z induktorji	neželjeni učinki (omotica, slabost, potenje depr. dihanja) / pomanjkanje učinka	prilagoditi D tramadola	22

* serotoninski modulatorji: triptani, tri-, tetra-ciklični antidepresivi, SSRI-ji, dekstrometorfan, litij, rasagilin, selegilin, šentjanževka, triptofan, venlafaksin.

4.5 Zdravila za centralni živčni sistem

Za starostnike so v tej skupini posebej pomembne interakcije, kjer pride do kombiniranega depresornega delovanja na centralni živčni sistem. Zelo razširjena je raba antipsihotikov v domovih starejših občanov kot stabilizatorjev razpoloženja (8). Z antipsihotiki lahko pride v kombinaciji z nekaterimi SSRI (fluoksetin, paroksetin) do upočasnjenega izločanja antipsihotikov, posledično do ekstrapiramidnih motenj in podaljšanja QTc intervala. Najpogostejše

interakcije zdravil za CŽS so pri starostnikih posledice različnih kombinacij sedativov, antidepressivov, antipsihotikov ter opioidov, ki imajo za posledico predvsem prekomerno sedacijo, apatijo in padce s telesnimi poškodbami (6).

SSRI-ji imajo zaradi inhibitornega učinka na CYP450 mnoge farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili: sertralin inhibira CYP2C19, fluoksetin, bupropion in paroksetin pa CYP2D6 (Preglednica 5).

Preglednica 5: Najpomembnejše medsebojno delovanje za centralni živčni sistem z drugimi zdravili. Razlaga oznak je pri preglednici 2.

Table 5: The most important interactions of central nervous system drugs. The symbol definitions are given in Table 2.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM PRI STAROSTNIKI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
benzodiazepini (substrati za CYP3A4) + močni inhibitorji CYP3A4 ali sok grenivke, omeprazol	++ / X	močni inhibitorji CYP3A4 (npr. itrakonazol) močno ↓ metabolično eliminacijo benzodiazepinov, omeprazol inhibira CYP2C19, ki je tudi pomemben za elim. benzodiazepinov	za 5-16x ↑ AUC benzodiazepinov sok grenivke lahko ↑ AUC za 50%	↓ D benzodiazepina za vsaj 50%, spremljati pacienta, ali zamenjati benzodiazepin za lorazepam, oksazepam ali temazepam	22, 24 21
benzodiazepini + opiat (npr. fentanil, tramadol), alkohol	++	sinergistično zaviralno delovanje na centralni živčni sistem	depresija dihanja, centralnega živčnega sistema, motorične motnje koordinacije	opozoriti na nevarnosti padcev, nerodnost, motnje dihanja	24
SSRI + MAO inhibitorji, sibutramin	X	MAO inhibitorji, sibutramin lahko ↑ serotonergično delovanje SSRI-jev	možnost serotoninskega sindroma	kontraindikacija; med jemanjem enega in drugega 1-5 tednov predaha	22
SSRI + metoklopramid	X	metoklopramid inhibira D2 receptorje, SSRI-ji pa dodatno indirektno zavirajo centralne dopaminergične nevrone	ekstrapiramidni pojavi: tardivna diskinezija; serotoninski sindrom (redko)	kontraindikacija; izgobati se kombinacijam metoklopramida z ostalimi zdravili, ki lahko povzročajo ekstrapiramidne pojave	22, 24
bupropion, paroksetin, fluoksetin, duloksetin, terbinafin + tamoksifen	X	inhibicija CYP2D6, → ↓ metabolična aktivacija tamoksifena	manjši ali celo izničen učinek tamoksifena; možnen razvoj kancerogeneze	uporabiti drug antidepressiv, ki ne inhibira CYP2D6: (es)citalopram, sertralin, venlafaksin	22
šibek klasični ali novejši antipsihotik + fluoksetin, paroksetin	+ / ++	fluoksetin in paroksetin sta močna inhibitorja CYP2D6: ↑ konc. antipsihotika (večinoma so vsi substrati za 2D6); hkrati lahko sinergistično zaviralno delujejo na CŽS	toksični učinki antipsihotika – ekstrapiramidne motnje ↑, QTc	izogniti se tej kombinaciji oz. spremljati učinke	24, 28
levodopa + MAO inhibitorji	++	MAO inhibitorji ↑ konc. dopamina in noradrenalina	hipertenzija, glavobol, nespečnost, slabost	uporabiti selektivne MAO inh.; uporabiti DOPA dekarboksilazne inh.	22

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM PRI STAROSTNIKI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
levodopa + piridoksin	++	piridoksin (je kofaktor) zato ↑ pretvorbo levodope v dopamin	↓ konc levodope v CŽS, če ni aplicirana skupaj z inhibitorjem dopa dekarboksilaze npr. karbidopa	izogniti se tej kombinaciji, razen če ne uporabimo še inhibitorja dopa dekarboksilaze	22
antipsihotiki, opiodi + pripravki z Fe, blokatorji Ca kanalov	+ / ++	vse kombinacije teh spojin povzročajo centralno/periferno izzvano zaprtje	lahko kronična in huda konstipacija pri starejših	uporaba polietilenglikolskih ali laktuloznih odvajal	6

4.6 Zdravila zdravljenje bolezni prebavil in presnove

V tem sklopu so najpomembnejše interakcije inhibitorjev protonske črpalke, ki so močni inhibitorji CYP2C19. Zaradi tega lahko pride do kopičenja substratov za CYP2C19, zaradi česar se zmanjša aktivacija klopidogrela (poglavje 4.3, Preglednica 3). Pomemben je tudi vpliv

inhibitorjev protonske črpalke na kislost želodčne vsebine, ki je včasih pomembna za raztapljanje oz. sproščanje slabo topnih bazičnih učinkovin iz farmacevtskih oblik. Na nivoju absorpcije pride tudi do interakcije med bisfosfonati in antacidi ter Ca, Mg ali Fe solmi, ki močno zmanjšajo absorpcijo bisfosfonatov ali levotiroksina (Preglednica 6). Ostale pomembne interakcije zdravil za bolezni ščitnice so opisane v članku (29).

Preglednica 6: Najpomembnejše medsebojno delovanje zdravil za bolezni prebavil in presnove. Razlaga oznak je pri preglednici 2.

Table 6: The most important interactions of drugs for gastro-intestinal system and metabolic disorders. The symbol definitions are given in Table 2.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
omeprazol + fenitoin, varfarin, diazepam, ciklosporin	++	omeprazol inhibira CYP2C19 → ↑ $t_{1/2}$ in ↑ AUC	toksični učinki fenitoina, varfarina, diazepama, ciklosporina	prilagoditi odmerke	22
PPI + itrakonazol	++	↑ pH → ↓ topnost → ↓ itrakonazola;	↓ AUC in ↓ učinek, itrakonazola, lahko nastopi ↑ učinek PPI	izogniti se tej kombinaciji ali vzeti itrakonazol s kisljo pijačo (npr. Coca-Cola™ ima pH 2,5)	22, 24
levotiroksin + antacidi, Ca-soli, Fe-soli, orlistat, holestiramin, raloksifen, sevelamer	++	↓ absorpcija levotiroksina	↓ učinki levotiroksina, hipotiroidizem	levotiroksin vzeti vsaj 4 ure prej; pri raloksifenu 12 ur prej	22
orlistat + ciklosporin ali varfarin	++	↓ absorpcija v maščobah topnih učinkovin (ciklosporin, vit K)	↓ učinkovitost imunosupresiva ↑ učinek varfarina	izogibati se kombinacijam z orlistatom, spremljati konc. ciklosporina in PTČ	25
bisfosfonati + antacidi, Ca, Fe, Mg soli	++	↓ absorpcija bisfosfonatov	↓ učinek terapije z bisfosfonati.	vzeti vsaj 2 uri narazen	22

5 Sklep

Predstavljene so nekatere najpomembnejše interakcije zdravil za starostnike, vendar je treba posebej poudariti, da te interakcije niso edine, na katere moramo biti pozorni. Starostniki so zelo heterogena skupina ljudi, z velikimi interindividualnimi razlikami, pogosto z različnimi kroničnimi boleznimi, ki te razlike in občutljivost na zdravila še povečujejo. Zato je celostna obravnava teh bolnikov, ne samo z vidika ene ali druge medicinske specializacije, ter skrbno spremljanje vseh terapevtskih in neželenih učinkov toliko pomembnejša.

6 Zahvala

Avtor se zahvaljuje asist. Andreji Devetak, mag farm. ter doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm. za pomoč pri dostopu in analizi podatkov iz ZZS.

7 Literatura

- Giannakouris K. Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies. Eurostat 2008; 72.
- Fick D, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean R, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716-2724.
- Poredoš P. Zdravstveni problemi starostnikov. Zdrav Vest 2004; 73: 753-756.
- Schuler J, Dueckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. Wiener klinische Wochenschrift 2008; 120: 733-741.
- Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW et al. Polypharmacy: misleading but manageable. Clin Intervent Ageing 2008; 3: 383-389.
- Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJPT, van Capmpen JPCM, Koks CHW, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort. Drugs Aging 2008; 25 (4): 343-355.
- Beubler E. Arzneimittelinteraktionen im Alter. Wechselwirkungen werden meist ignoriert. Focus neuro geriatric 2009; 3 (3).
- Šter MP, Cedilnik Gorjup E, Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. Zdrav Vest 2009; 78: 231-240.
- Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. Mayo Clin proc 2003; 78: 1564-1577.
- van der Hoof CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, Sturkenboom MC. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17 (4): 365-71.
- Stevenson J, Abernethy AP, Miller C et al. Managing comorbidities in patients at the end of life. BMJ 2004; 329: 909-912.
- Juurink DN, Mamdani M, Kopp A et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003; 289 (13): 1652-1658.
- McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. Ann Pharmacother 2002; 36 (9): 1331-1336.
- Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R et al. Identifying Clinically Significant Preventable Adverse Drug Events Through a Hospital's Database of Adverse Drug Reaction Reports. Am J Health-System Pharm 2002; 59 (18).
- Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. Am J Med 2000; 109: 87-94.
- Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 725-731.
- Gallagher P., Ryan, C., Byrne et al. D. STOPP (Screening tool of older persons' prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther 2008; 46: 72-83.
- Nerat T. Analiza neprimernega predpisovanja zdravil starostnikom v Sloveniji na podlagi Beersovih in Larochevih kriterijev, diplomska naloga; 2008; Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani.
- Tršinar M, Vovk T. Interakcije med zdravili za starostnike - teoretičen in praktičen vidik. Farm Vest 2005; 56: 89-96.
- Potočnik-Benčič D, Urbanc-Mokotar M. Vloga farmacevta v skrbi za starostnike. Farm Vest 2008; 59: 99-103.
- Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48: 133-143.
- © 2010 Lexi-Comp, Inc. www.lexi.com; Dostop: junij-julij 2010.
- Anderson JR, Nawarskas JJ. Cardiovascular drug-drug interactions. Cardiol Clin 2001; 19: 215-234.
- Drugsite Trust. www.drugs.com, dostopano junij-julij 2010.
- Javna agencija RS za zdravila in med.pripom. www.zdravila.net, dostop: junij-julij 2010.
- Chiu TF, Bullard MJ, Chen JC, et al. Rapid Life-Threatening Hyperkalemia After Addition of Amiloride HCl/Hydrochlorothiazide to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy. Ann Emerg Med 1997; 30 (5): 612-5.
- Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. Arch Intern Med 2010; 170(12): 1045-1049.
- Alexopoulos GS, Streim JE, Carpenter DC. Expert consensus guidelines for using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry 2004; 65 (suppl 2).
- Trontelj J. Interakcije zdravil za boleznj ščitnice, Farm Vest 2007; 3.
- Cambridge D, Morgan CR, Allen G. Digoxin and digoxin derivative induced arrhythmias: in vitro binding and in vivo abolition of arrhythmias by digoxin immune Fab (DIGIBAND). Cardiovasc Res 1992; 26 (9): 906-11.
- Stockley I. (Ed). Drug Interactions. London: Pharmaceutical Press 2005. Electronic version.
- European medicines agency. www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf, dostop: julij 2010.