

Interakcje antykoagulantów z lekami i żywnością — wskazówki dla lekarza praktyka

Interactions between anticoagulants, other drugs and food — advice for medical practitioners

Lucyna Woźnicka-Leśkiewicz, Anna Wolska-Bułach, Andrzej Tykarski

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Leki z grupy antagonistów witaminy K od ponad pół wieku zajmują naczelne miejsce w doustnej terapii przeciwkrzepliwej. Mimo że ich stosowanie wymaga ścisłej kontroli dawkowania i wzmożonej czujności terapeutycznej, to profilaktyka powikłań zatorowo-zakrzepowych dotychczas nie oferowała innej alternatywy. Pojawienie się na rynku nowych doustnych antykoagulantów (dabigatran, rivaroksaban i apiksaban) daje możliwość doboru wygodniejszej i bardziej bezpiecznej dla pacjenta terapii.

Dokonując wyboru dotyczącego przepisania jednego z nowych leków przeciwkrzepliwych zamiast warfaryny czy acenokumarolu, lekarz prowadzący musi zestawić potencjalne korzyści ze stosowania nowych środków, tj. mniejsze ograniczenia żywieniowe, brak konieczności monitorowania terapii, znaczącą, choć niewielką i poprawę skuteczności działania, z potencjalnymi ograniczeniami, takimi jak brak zatwierdzonych, randomizowanych badań oraz mniejsza ilość danych na temat potencjalnych interakcji przy jednoczesnym stosowaniu innych leków oraz chorób współistniejących.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (2), 78–90

Słowa kluczowe: antagoniści witaminy K, nowe doustne antykoagulanty, interakcje z żywnością i lekami

ABSTRACT

The vitamin K antagonists from over half a century hold the foremost place in the oral anticoagulant therapy. The prevention of thromboembolic complications has not presented any other alternative so far, although their usage requires close monitoring of dosage and therapeutic vigilance. The emergence of a new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) is the culmination of clinical studies involving many thousands of patients, making ability to choose more convenient and secure patient's therapy.

When choosing to prescribe one of the new anticoagulant instead of warfarin or acenocoumarol, the medical practitioner will need to assess the potential benefits of using these drugs: less dietary restric-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Lucyna Woźnicka-Leśkiewicz
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Szpital Kliniczny im. Przemienienia Pańskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: 61 854 90 90
e-mail: lucyna.woznicka@gmail.com

tions, no need for therapy monitoring, a significant but slight improvement of the treatment efficiency and possible limitations: the lack of approved, randomized trials and less data on potential interactions with other medications and comorbidities.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (2), 78–90

Key words: vitamin K antagonists, the new oral anticoagulants, interaction with food and drugs

WPROWADZENIE

Antagoniści witaminy K przez prawie 60 lat były jedyną dostępną metodą doustnego leczenia przeciwkrzepliwego, mimo wykazanych licznych interakcji z lekami i składnikami diety, opóźnionego czasu ich działania oraz dużej zmienności w zakresie zapotrzebowania na dawkę leku. Nową opcją leczenia przeciwkrzepliowego są leki charakteryzujące się szybkim początkiem działania, przewidywalną farmakokinetyką i farmakodynamiką, które nie wykazują interakcji ze składnikami diety oraz nie wymagają monitorowania terapii [1]. Celem niniejszej pracy jest usystematyzowanie wiedzy na ten temat wśród lekarzy praktyków, którzy na co dzień mają kontakt z tego typu substancjami, oraz przedstawienie praktycznych rad do przekazania pacjentom dotyczących spożywania pokarmów lub leków mogących wchodzić w interakcję z lekami przeciwkrzepliwymi.

INFORMACJE OGÓLNE DOTYCZĄCE ANTAGONISTÓW WITAMINY K

Proces syntezy osoczowych czynników krzepnięcia II, VII, IX i X w wątrobie jest uwarunkowany obecnością witaminy K. Jej brak, a także stosowanie środków o działaniu przeciwnym — antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) — hamuje syntezę wymienionych czynników, ograniczając w ten sposób hemostazę. Mechanizm działania antywitamin K wiąże się z hamowaniem karboksylacji reszt kwasu glutaminowego znajdujących się w cząsteczkach czynników krzepnięcia II, VII, IX i X. Z tego względu efekt leczniczy ściśle zależy od czasu połowicznej eliminacji ($T_{1/2}$) poszczególnych czynników krzepnięcia. Uzyskanie efektu terapeutycznego wymaga indywidualnego doboru dawki leczniczej na podstawie oznaczeń czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*), wyrażonego w postaci międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). Acenokumarol i warfaryna hamują potranslacyjną modyfikację czynników krzepnięcia II, VII, IX i X oraz białek C i S. Efekt przeciwkrzepliwy

pojawia się po upływie 3–5 dni; zależy on od dawki, stosowanej diety, jednocześnie przyjmowanych leków oraz chorób współistniejących. Doustne leki przeciwkrzepliwe nie rozpuszczają uformowanego zakrzepu — celem leczenia jest zapobieganie jego narastaniu oraz powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. W zależności od dawki początkowej acenokumarol powoduje przedłużenie PT w ciągu 36–72 h. Acenokumarol, racemiczna mieszanina enancjomerów R(+) i S(-), szybko się wchłania po podaniu doustnym, a co najmniej 60% podanej dawki przenika do krążenia ogólnego. W 98,7% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Aktywna jest jedynie postać niezwiązana. Przenika przez barierę łożyskową, w niewielkim stopniu do pokarmu kobiecego. Acenokumarol jest metabolizowany w wątrobie, głównie z udziałem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P-450. Jego $T_{1/2}$ wynosi 8–11 h. Jest wydalany w 60% z moczem, w 29% z kałem. Efekt działania pojawia się 24–48 h po podaniu, działanie maksymalne występuje po 36–48 h, a działanie leku utrzymuje się przez 48–96 h po podaniu. Odpowiedź na terapię acenokumarolem może być różna ze względu na zmienność genetyczną izoenzymu CYP2C9 obserwowaną u 14% populacji.

INTERAKCJE MIĘDZY ANTAGONISTAMI WITAMINY K A INNYMI LEKAMI

Produkty z grupy pochodnych kumaryny mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami. Ze względu na mechanizm działania leku, ściśle związany z aktywnością metabolizmu wątroby, konieczne jest szczególnie uważne stosowanie wszelkich leków, które w jakikolwiek sposób mogą zmieniać ten metabolizm. Każda zmiana może prowadzić z jednej strony do braku efektu terapeutycznego i groźnych dla życia następstw zatorowo-zakrzepowych, a z drugiej do przedawkowania leku i wystąpienia powikłań krwotocznych. Lista substancji, które mogą ingerować w metabolizm acenokumarolu, jest dość długa. Mechanizm powstawania tych interakcji obejmuje zaburzenia wchłaniania, działanie hamujące

lub indukujące układ enzymów (głównie CYP2C9) i zmniejszenie dostępności witaminy K1, niezbędnej w procesie gamma-karboxylacji składników kompleksu protrombiny. Niektóre leki mogą działać synergistycznie w kilku różnych mechanizmach. Każdy rodzaj leczenia może być związany z ryzykiem wystąpienia interakcji, chociaż nie wszystkie są istotne. W razie wprowadzania nowego leku podczas stosowania acenokumarolu lub odstawiania leku stosowanego równoległe z acenokumarolem zaleca się zachowanie ostrożności oraz częste badania laboratoryjne dotyczące krzepnięcia krwi (np. 2 ×/tydz.).

Przeciwnakrzepowe działanie acenokumarolu nasilają:

- allopurinol;
- steroidy anaboliczne;
- androgeny;
- leki przeciwaritmiczne (np. amiodaron);
- antybiotyki o szerokim spektrum działania (np. amoksycylina), antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna);
- chinolony (np. ciprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna);
- tetracykliny;
- neomycyna;
- chloramfenikol;
- fibraty (np. fenofibrat);
- disulfiram;
- glukagon;
- leki działające antagonistycznie wobec receptora H₂ (np. cymetydyna);
- sulfonamidy, włącznie z kotrimoksazolem (sulfametoksazol, trimetoprym);
- pochodne imidazolu (np. metronidazol, działający miejscowo mikonazol);
- paracetamol;
- doustne leki przeciwcukrzycowe (np. glibenklamid);
- hormony tarczycy;
- statyny (np. simwastatyna, atorwastatyna);
- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. citalopram, fluoksetyna, sertralina);
- tramadol;
- tamoksyfen;
- 5-fluorouracyl i jego pochodne;
- pochodne sulfonilomocznika (tolbutamid i chlorpropamid);
- kwas etakrynowy;

Do leków wpływających na hemostazę, które mogą zwiększać ryzyko krwotoku, należą:

- heparyna (w tym heparyny drobnocząsteczkowe);

- leki hamujące agregację płytek krwi (np. klopidogrel), kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*);
- fenylbutazon, inne pochodne pirazonu oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (w tym selektywne inhibitory cyklooksigenazy 2).

Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania tych leków podczas stosowania acenokumarolu, należy częściej przeprowadzać badania laboratoryjne dotyczące krzepnięcia krwi.

Przeciwnakrzepowe działanie acenokumarolu osłabiają:

- aminoglutetymid;
- leki przeciwnowotworowe (azatiopryna, 6-merkaptopuryna);
- barbiturany (fenobarbital);
- karbamazepina;
- cholestyramina;
- gryzeofulwina;
- doustne środki antykoncepcyjne;
- rifampicyna;
- leki moczopędne o budowie tiazydowej.

Leki neurotropowe

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Z piśmiennictwa wynika, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressants*) mogą zwiększać T_{1/2} doustnych antykoagulantów oraz zmniejszać ich biodostępność [2]. Prawdopodobny mechanizm tego działania wiąże się z upośledzeniem metabolizmu acenokumarolu oraz zwiększeniem jego absorpcji. W badaniach prowadzonych wśród zdrowych ochotników otrzymujących nortryptylinę lub amitryptylinę oraz dikumarol wykazano podwyższenie stężenia dikumarolu w surowicy oraz wydłużenie jego T_{1/2}, natomiast u pacjentów otrzymujących nortryptylinę lub amitryptylinę oraz warfarynę nie zaobserwowano powyższych zmian [3]. W kolejnych badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentów długotrwale otrzymujących doustne antykoagulanty i jednocześnie leki z grupy TCA dowiedziono, że, aby działanie antykoagulantów było efektywne, należy często modyfikować ich dawki [4]. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawień u pacjentów otrzymujących jednocześnie TCA i doustne antykoagulanty, należy ściśle kontrolować PT lub INR. Osiągnięcie stabilizacji przy podawaniu stałych dawek podtrzymujących może być trudne. Należy często korygować dawki acenokumarolu lub rozważyć zmianę TCA na lek o innym mechanizmie działania.

Barbiturany i benzodiazepiny

Barbiturany, na przykład fenobarbital, to klasyczne leki, których interakcje są następstwem zwiększenia aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby. Barbiturany, nasilając metabolizm, redukują kliniczną aktywność acenokumarolu [2]. Podając jednocześnie fenobarbital i acenokumarol, zaobserwowano obniżenie osoczonego stężenia acenokumarolu, co świadczy o przyspieszonym metabolizmie wątroby [2]. Benzodiazepiny podawane łącznie z doustnymi antykoagulantami mogą nasilać ryzyko krwawień. Specyficzny mechanizm powstawania interakcji nie jest znany — przypuszczalnie duże znaczenie ma stopień wiązania z białkami obu leków i zwiększenie wolnej frakcji acenokumarolu [2]. W czasie terapii należy modyfikować dawkę acenokumarolu pod kontrolą INR.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Przedstawicielem NLPZ jest naproksen. W badaniach potwierdzono, że nasila on działanie doustnych antykoagulantów, zwiększając ryzyko krwawień [5]. Mechanizm powstawania interakcji wiąże się z hamowaniem agregacji płytek krwi i występowaniem zjawiska addycji. Naproksen nie wpływa na klirens ani $T_{1/2}$ warfaryny, nie obserwowano też zmian wskaźnika protrombinowego [5]. W 10 przypadkach podawano naproksen 2 razy 0,375 g przez 10 dni pacjentom otrzymującym warfarynę do momentu, w którym wartość INR wzrosła do 1,5–2,9. Nie zaobserwowano zmian w kinetyce warfaryny. Stopień wiązania warfaryny przez białka osocza w trakcie podawania naproksenu zmienił się nieistotnie [5]. Zważywszy na zjawisko superaddycji, podawanie kumaryn łącznie z salicylanami należy wnikliwie rozważyć i stosować takie połączenie jedynie wtedy, gdy nie ma innych możliwości terapeutycznych [2]. Warto pamiętać, że u pacjenta przyjmującego acenokumarol lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym z wyboru powinien być paracetamol.

Leki stosowane w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego

Inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa

Ze względu na sumowanie się efektu przeciwpłytkowego zarówno leków o działaniu niekompetycyjnym (np. abciximab), jak i wpływających kompetycyjnie cyklicznych peptydów (np. eptifibatid) z działaniem kumaryn, znacząco wzrasta ryzyko krwawień u pacjentów leczonych w ten sposób [2].

Leki przeciwartmiczne

Amiodaron jest lekiem stosowanym rutynowo w terapii zaburzeń rytmu zarówno pochodzenia komorowego, jak i nadkomorowego. Wchodzi on w interakcję z warfaryną, upośledzając metabolizm obu jej izomerów i przez to nasilając jej działanie antykoagulacyjne [6].

Antagoniści receptora beta-adrenergicznego

W badaniach klinicznych w grupie pacjentów długotrwale otrzymujących acenokumarol i atenolol (1×100 mg/d.) lub metoprolol (1×100 mg/d.) nie wykazano interakcji między tymi lekami [7].

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Benazepril podawany jednocześnie z doustnymi antykoagulantami nie powoduje zmiany stężenia antykoagulantów w surowicy, nie wpływa także na kliniczną aktywność antykoagulantów podawanych doustnie [2]. W badaniach klinicznych udowodniono, że jednoczesne stosowanie acenokumarolu lub warfaryny z benazeprilem nie zmienia osoczonego stężenia acenokumarolu ani warfaryny [2].

Diuretyki

W badaniach służących wyjaśnieniu interakcji zachodzących między warfaryną a spironolaktonem podawano warfarynę raz dziennie oraz spironolakton w dawce 200 mg/dobę. Codziennie sprawdzano PT, hematokryt i zawartość warfaryny. Stwierdzono obniżoną efektywność działania warfaryny, ale nie odnotowano zmniejszenia stężenia tego leku we krwi, wzrosła natomiast wartość hematokrytu. Prawdopodobnie spironolakton jako lek moczopędny nasilił diurezę, w wyniku której doszło do koncentracji czynników krzepnięcia, a tym samym antykoagulacyjny efekt działania warfaryny został osłabiony [8]. Podobny efekt obserwowano w przypadku furosemidu [9].

Statyny

Statyny zwiększają aktywność fibrynolityczną osocza, zarówno przez pobudzenie aktywności endogennego aktywatora plazminogenu, jak i w wyniku hamowania aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu [10]. Z doniesień z piśmiennictwa wynika, że nie wszystkie statyny jednakowo wpływają na aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1. Wiadomo, że simwastatyna i atorwastatyna mogą podwyższać stężenie tego czynnika [11, 12]. Dodatkowo statyny stymulują produkcję

przez śródbłonek naczyniowy tlenu azotu, który działa antyagregacyjnie [10]. Atorwastatyna podwyższa stężenie fibrynogenu [13]. Simwastatyna i fluwastatyna hamują ekspresję czynnika tkankowego, który zapoczątkowuje zewnątrzpochođną drogę krzepnięcia krwi [14]. Istnieją doniesienia wskazujące, że simwastatyna stosowana przez co najmniej 4 tygodnie hamuje agregację płytek krwi i produkcję tromboksanu. Należy podkreślić, że statyny różnią się między sobą siłą działania przeciwplatekowego. W przeprowadzonych wśród pacjentów z hipercholesterolemią, leczonych ASA w dawce 325 mg/dobę oraz statynami w dawkach silnie hipolipemizujących, badaniach zaobserwowano hamowanie agregacji płytek i tworzenia skrzepliny w uszkodzonym naczyniu krwionośnym [15].

Leki stosowane w schorzeniach przewodu pokarmowego

Antagoniści receptora histaminowego H₂

Według niektórych doniesień cymetydyna obniża klirens acenokumarolu i zwiększa jego działanie antykoagulacyjne. Mechanizm powstawania tej interakcji polega prawdopodobnie na hamowaniu enzymów wątrobowych związanych z cytochromem P-450 [16]. Wpływ cymetydyny prawdopodobnie wiąże się ze stereoselektywnym hamowaniem eliminacji enancjomerów R(+), jednak istnieją dane sprzeczne z tą hipotezą. Wyniki jednej z prac wskazują, że cymetydyna nie ma żadnego wpływu na wydalanie enancjomerów acenokumarolu [17]. Ze względu na brak jednoznacznego określenia jej interakcji z acenokumarolem zaleca się ściśle określanie dawek według PT. Ranitydyna i nowe leki z tej grupy nie wpływają na enzymy mikrosomalne wątroby.

Leki stosowane w schorzeniach układu oddechowego

Leki antyleukotrienowe

Zafirlukast wywołuje interakcje ze wszystkimi lekami, które wpływają na układ cytochromu P-450. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów leczonych zarówno acenokumarolem, jak i zafirlukastem wykazano znaczne upośledzenie metabolizmu acenokumarolu [18], a w następstwie — silniejsze działanie przeciwkrzepliwe tego leku.

Antybiotyki i leki chemioterapeutyczne

Sulfonamidy

Niektóre sulfonamidy mogą upośledzać metabolizm wątrobowy dikumaryn, czego efektem jest zwiększone ryzyko krwawienia [2]. Istnieje także pogląd, że sulfo-

namidy powodują wzrost efektu przeciwkrzepliwego warfaryny przez eliminację jelitowej flory bakteryjnej, pogłębiając niedobór witaminy K [6]. U pacjentów otrzymujących doustne antykoagulanty oraz kotrimoksazol należy kontrolować PT lub wartość INR. Zwykle konieczne jest zmniejszenie dawki doustnych leków przeciwkrzepliwych. Interakcja jest prawdopodobnie następstwem upośledzenia metabolizmu acenokumarolu oraz wypierania acenokumarolu z połączeń z białkami.

Makrolidy

Jednoczesne podawanie acenokumarolu oraz antybiotyku makrolidowego wzmacnia efekt antykoagulacyjny [2]. Skutki te są silniej wyrażone u osób rasy czarnej. Nasilenie antykoagulacyjnego działania acenokumarolu obserwowano podczas leczenia podawaną doustnie erytromycyną. Mechanizm interakcji prawdopodobnie wiąże się z hamowaniem aktywności enzymów wątrobowego układu cytochromu P-450 [19]. Często konieczna jest modyfikacja dawki lub odstawienie jednego z leków.

Tetracykliny

Jednoczesne podawanie doksycykliny i acenokumarolu może nasilać jego działanie antykoagulacyjne [2]. Mechanizm powstawania tej interakcji nie jest jasny. Przypuszcza się, że doksycyklina wypiera acenokumarol z połączeń z białkami osocza lub też wpływa hamująco na wątrobowy metabolizm acenokumarolu.

Penicyliny i cefalosporyny

Ampicylina oraz cefalosporyny II i III generacji zwiększają działanie acenokumarolu przez hamowanie cyklu przemian witaminy K [2]. Ponadto penicyliny w dużych dawkach powstrzymują czynność płytek krwi, zwiększając ryzyko krwawień u chorych leczonych warfaryną [6].

Izoniazyd

Izoniazyd nasila działanie acenokumarolu, ograniczając aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby. Wynikiem tego jest zmniejszenie metabolizmu leku, a w następstwie wydłużenie jego biologicznego okresu półtrwania. Może to powodować konieczność zmniejszenia dawki acenokumarolu [2].

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna

Jednoczesne podawanie cyklosporyny i acenokumarolu może obniżać aktywność protrombiny. Opisa-

no przypadki pacjentów otrzymujących acenokumarol, u których zaistniała konieczność modyfikacji dawkowania tego leku (zmniejszenia dawki) po rozpoczęciu leczenia cyklosporyną po przeszczepieniu nerki [2].

Szczepionki

Szczepienia przeciw grypie

W próbie klinicznej nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie aktywności acenokumarolu u osób zaszczepionych przeciw grypie [2].

Leki stosowane w schorzeniach układu dokrewnego

Doustne leki przeciwcukrzycowe

Doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak chloropamid czy tolbutamid, mogą spowodować polekową aplazję szpiku oraz małopłytkowość toksyczną [20]. Ponadto doustne leki przeciwcukrzycowe mogą być przyczyną immunotrombocytopenii. Prawdopodobnie lek jako haptenu, w połączeniu z cząsteczkami białkowymi, którymi są płytki krwi, wywołuje tworzenie się przeciwciał IgG. Powstałe kompleksy immunologiczne są adsorbowane na płytkach krwi, powodując ich lizę. Metformina również działa przeciwzakrzepowo [21]. Mechanizm powstawania interakcji wiąże się ze zmniejszeniem agregacji płytek krwi [2].

Leki tyreostatyczne

Leki tyreostatyczne, takie jak metylotouracyl, propylotouracyl i tiamazol, wzmagają działanie doustnych antykoagulantów. Tiamazol zmniejsza stężenia albumin i protrombiny, co może być przyczyną krwawień. W ulotce informacyjnej producent metylotouracylu ostrzega przed jednoczesnym stosowaniem go z lekami przeciwzakrzepowymi [2]. Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej uszkodzenie wątroby, to podczas leczenia tiamazolem należy szczególnie kontrolować INR [2].

L-tyroksyna

L-tyroksyna nasila działanie doustnych antykoagulantów, hamując syntezę lub przyspieszając usuwanie z ustroju czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K [2].

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne przyjmowanie acenokumarolu i doustnych środków antykoncepcyjnych może osłabiać jego działanie [2]. U pacjentek stosujących te środki może być konieczna zmiana dawkowania acenokumarolu.

INTERAKCJE MIĘDZY ANTAGONISTAMI WITAMINY K A ŻYWNOŚCIĄ

Większość pacjentów nie zdaje sobie sprawy z wpływu pokarmu, ziół oraz innych preparatów uzupełniających dietę na działanie VKA [22]. Chorzy przyjmujący leki z tej grupy są wrażliwi na zmienną ilość witaminy K dostarczanej z pożywieniem, głównie pod postacią fitochinonów zawartych w produktach roślinnych. Leki ziołowe mogą również wpływać na efekt działania VKA [23].

U osób przyjmujących zbyt małe ilości witaminy K w diecie leczonych preparatami witaminy E oraz u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów w przewodzie pokarmowym efekt przeciwzakrzepowy VKA może być zwiększony [24]. Sok grejpfrutowy, sok żurawinowy i wilcza jagoda zwiększają wartość INR na drodze hamowania metabolizmu warfaryny [25, 26]. Kozieradka i arcydzięgiel chiński zawierają pochodne kumaryny i dzięki temu zwiększają wartość INR u chorych [27]. Inne zioła, takie jak: szaflwia czerwonej korzeniowa, pieprzowiec roczny, nasiona rumianku, lucerna, anyż, seler, natka pietruszki, chrzan, lukrecja, kasztanowiec zwyczajny i czerwona koniczyna, zawierają pochodne kumaryny i w przypadku regularnego stosowania łącznie z VKA mogą być potencjalnym czynnikiem zwiększającym ten współczynnik [26]. Ekstrakt z papai i glukozamina zwiększają jego wartość, ale na nieznaną drogę. Czosnek i cebula zwiększają ryzyko wystąpienia krwawienia wskutek powstrzymania agregacji płytek krwi. Podobne działanie mogą wykazywać także szafran indyjski i imbir [28]. Ryzyko powikłań krwotocznych mogą również zwiększać pieprz, czosnek i cebula ze względu na aktywację procesów fibrynolizy [28]. Warzywa zielone (boćwina, brokuły, brukselka, cykoria, gorczyca, groszek zielony, jarmuż, kabaczek, kalafior, kapusta, pietruszka, rzepa, rzeżucha, sałata, szpinak), zielona herbata oraz preparaty wielowitaminowe zawierające w swoim składzie witaminę K lub jej pochodne powodują zmniejszenie efektu przeciwzakrzepowego warfaryny, co przejawia się zmniejszeniem INR, stwarzając ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych za pomocą VKA [29]. Do takiej sytuacji dochodzi również u osób spożywających duże ilości awokado, majonezu, wątróbki oraz ziaren soi [29]. Żeńszeń, dziurawiec zwyczajny i melatonina obniżają INR w wyniku nieznanego mechanizmu [30]. Krwawnik pospolity zmniejsza drobne krwawienia u ludzi prawdopodobnie dzięki zwiększeniu aktywności prozakrzepowej [23].

Wittkowsky [29] podał długą listę udokumentowanych interakcji VKA ze składnikami diety.

Co interesujące, raporty z Wielkiej Brytanii wskazują na potencjalne interakcje między sokiem żurawinowym i warfaryną. Żurawina jest flawonoidem, który działa jako substrat do biosyntezy kilku izoenzymów cytochromu P-450. Sok żurawinowy może hamować aktywność CYP2C9 — podstawowego izoenzymu zaangażowanego w metabolizm warfaryny. W piśmiennictwie medycznym opisano trzy przypadki i dwa prospektywne, randomizowane badania kliniczne, które wskazują na możliwe interakcje między sokiem żurawinowym a warfaryną [31]. Kilka badań klinicznych natomiast wskazuje na brak interakcji między sokiem żurawinowym a izoenzymami CYP2C9 i 3A, z których oba są niezbędne w metabolizmie warfaryny. Dostępne dane nie wskazują na klinicznie istotne interakcje między sokiem żurawinowym a warfaryną, jednak chorych przyjmujących warfarynę z tym sokiem należy ostrzec przed potencjalnymi interakcjami i ściśle monitorować wartość INR oraz ewentualne oznaki krwawienia [31].

W zaburzeniach czynności wątroby przewlekłe picie alkoholu może przyspieszać metabolizm VKA w ustroju wskutek indukcji enzymów oksydacyjnych wątroby, a tym samym zwiększać ich działanie przeciwzakrzepowe [24]. Dodatkowo w chorobach wątroby ograniczone jest wytwarzanie czynników krzepnięcia, białek C i S oraz zmniejsza się liczba płytek krwi. Natomiast w innym badaniu stwierdzono, że wypijanie dużych ilości wina nie wpływało znacząco na wartość INR [32]. Badanie to przeprowadzono wśród zdrowych ochotników. Biorąc pod uwagę fakt, że duży procent chorych przyjmujących VKA jest w starszym wieku, w którym wydolność komórek wątrobowych jest mniejsza, należałoby jednak zalecać rezygnację z picia alkoholu lub przynajmniej ograniczenie jego spożywania. Zalecenie zaprzestania picia alkoholu powinno bezwzględnie dotyczyć osób nadużywających go oraz osób z rozpoznaną chorobą wątroby [33].

Pacjentom przewlekłe stosującym leki z grupy VKA należy zalecać codzienne spożywanie porównywalnej ilości witaminy K oraz uważanie szczególnie na te produkty i potrawy zawierające znaczne ilości tej witaminy.

Chorym można udostępnić informacje zawarte w tabeli 1.

Zalecenia dla pacjentów [34]

Pokarmy bogate w witaminę K — można jeść nie więcej niż 1 porcję dziennie:

Tabela 1. Wpływ pożywienia na leki z grupy antagonistów witaminy K (źródło [34])

Wpływ na przeciwkrzepliwie działanie VKA	
Nasilenie	Oslabienie (produkty bogate w wit. K)
Mango	Awokado
Olej rybi	Truskawki
Alkohol	Brzoskwinie
Sok grejpfrutowy	Brokuły
Czosnek	Kapusta
	Salata
	Szpinak
	Brukselka
	Białko jaja
	Wątroba
	Olej i mleko sojowe
	Wątroba wołowa
	Orzeszki pistacjowe

VKA (*vitamin K antagonists*) — antagoniści witaminy K

- jarmuż świeży lub ugotowany (1/2 szklanki);
- szpinak świeży lub ugotowany (1/2 szklanki);
- rzepa mrożona lub ugotowana (1/2 szklanki);
- boćwina świeża lub ugotowana (1/2 szklanki);
- pietruszka surowa (1/4 szklanki);
- gorczyca świeża lub ugotowana (1/2 szklanki);

Pokarmy ze średnio dużą zawartością witaminy K — można jeść nie więcej niż 3 porcje dziennie:

- brukselka mrożona lub ugotowana (1/2 szklanki);
- rzepa surowa, posiekana (1 szklanka);
- zielone liście sałaty, rozdrobnione (1 szklanka);
- brokuły surowe, posiekane (1 szklanka);
- cykoria surowa (1 szklanka);
- sałata rzymska surowa (1 szklanka).

INTERAKCJE MIĘDZY NOWYMI LEKAMI PRZECIWKRZEPLIWYMI A INNYMI LEKAMI I ŻYWNOŚCIĄ

Długo czekano na rozwój nowych, syntetycznych, doustnych leków przeciwzakrzepowych, podczas terapii którymi nie ma konieczności kontroli parametrów krzepnięcia i liczby płytek krwi. Pokróćce przedstawiono je poniżej.

Apiksaban — badania AVERROES i ARISTOTLE

Apiksaban jest bezpośrednim odwracalnym inhibitorem aktywnego czynnika X. Hamuje wolny czynnik Xa, związany ze skrzepem, kofaktorem Va oraz fosfolipidami powierzchniowymi w kompleksie protrombinazy [35]. Apiksaban w 45–80% wchłania się z przewodu

pokarmowego; okres półtrwania leku wynosi 8–13 h [36]. Jest eliminowany z organizmu poprzez metabolizm oksydacyjny (CYP3A4) i wydalanie z moczem (30%) oraz żółcią (70%). W niewielkim stopniu jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp, *P-glycoprotein*) — białka wchodzącego w skład błony komórkowej i odpowiedzialnego za usuwanie substancji obcych, w tym leków z wnętrza komórek. Nie opisano interakcji apiksabanu ze składnikami diety.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. ritonavir), gdyż może dojść do wzrostu ekspozycji na apiksaban, szczególnie w przypadku obecności dodatkowych czynników (np. ciężkich zaburzeń czynności nerek) [35]. W mniejszym stopniu na wzrost stężenia apiksabanu w osoczu mogą wpływać umiarkowane i słabe inhibitory CYP3A4 i P-gp. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leku z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. rifampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem, zielem dziurawca), ponieważ takie połączenie może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o około 50% [35]. W przypadku jednoczesnego podania enoksaparyny obserwowano addytywny wpływ na zahamowanie aktywności czynnika Xa. Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) i apiksabanu (pojedyncza dawka 5 mg) obserwowano addytywny wpływ na zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa. Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z ASA w dawce 325 mg raz/dobę. Apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem lub ze skojarzeniem kłopidogrelu i ASA nie prowadzi do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia czy dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu [36]. Naproksen (inhibitor P-gp) prowadzi do odpowiednio 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą stężeń (AUC, *area under curve*) i maksymalnego stężenia w osoczu ($C_{maks.}$) apiksabanu. Nie obserwowano jednak klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu [36]. Nie zaleca się jednak równoczesnego stosowania apiksabanu i leków potencjalnie związanych z poważnymi krwawieniami, takich jak: leki trombolityczne, antago-

niści receptora GPIIb/IIIa, pochodne tienopirydyny (np. kłopidogrel), dipirydamol. Węgiel aktywowany zmniejsza ekspozycję na apiksaban. Nie stwierdzono interakcji apiksabanu z atenololem i famotydyną. Apiksaban nie wpływa też istotnie na metabolizm digoksyny [35].

Jednoczesne podawanie apiksabanu z silnym inhibitorem P-gp i CYP3A4 ketokonazolem powodowało zwiększenie AUC o 100% i $C_{maks.}$ o 60%. W połączeniu z dodatkowymi czynnikami, które zwiększają ekspozycję apiksabanu, takimi jak ciężka niewydolność nerek, jednoczesne podawanie tego leku może doprowadzić do ponad 2-krotnego zwiększenia ekspozycji na apiksaban [37]. W badaniu z zastosowaniem diltiazemu wykazano 40-procentowe zwiększenie AUC i 30-procentowej wzrost $C_{maks.}$ apiksabanu. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami P-gp i CYP3A4 (np. rifampicyny) zmniejsza AUC apiksabanu o 54% oraz $C_{maks.}$ o 42%. Apiksaban cechuje rozpuszczalność, która nie zależy od wartości pH, dlatego oddziaływanie z pH żołądka prawdopodobnie nie zmienia własności leku.

Dabigatran — badanie RELY

Dabigatran to nowa substancja do doustnego leczenia przeciwplatekowego działająca bezpośrednio i wyłącznie na trombinę. Antykoagulant ten wykazuje przewidywalne i szybkie działanie [38]. Dabigatran to kompetycyjny, odwracalny inhibitor aktywnego czynnika II, czyli trombiny. Hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną oraz blokuje indukowaną trombiną aktywację płytek krwi. Lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu 0,5–2 h po podaniu doustnym [39]. Okres półtrwania tego leku wynosi 12–14 godzin. Główną rolę w eliminacji dabigatranu odgrywają nerki — do 85% leku jest usuwane z moczem w postaci niezmienionej, a pozostała część — z żółcią w postaci glukuronianów. Dabigatran można stosować u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa A wg skali Childa-Pougha). W Europie stadium niewydolności nerek ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 30 ml/ min/ 1,73 m² jest przeciwwskazaniem do terapii dabigatranem. W dostępnym piśmiennictwie brakuje informacji na temat istnienia interakcji między tym lekiem a spożywanym pokarmem.

Lek nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P-450. W trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołoperacyjnym z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Natomiast podczas przewlekłego

stosowania z NLPZ o $T_{1/2}$ przekraczającym 12 h pacjentów należy obserwować ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia [38]. W przypadku jednoczesnego stosowania z niefrakcjonowanymi heparynami (z wyjątkiem dawek stosowanych w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę centralnej lub tętnicy), heparynami drobnocząsteczkowymi, fondaparinuxem, desirudyną, lekami trombolitycznymi, antagonistami receptora GP IIb/IIIa, kłopidogrelem, ASA, tiklopidyną, prasugrelem, riwaroksabanem czy VKA może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Eteksylan dabigatranu jest substratem P-gp. Inhibitory tego transportera błonowego mogą zwiększać narażenie na równocześnie podawany eteksylan dabigatranu [38]. Układowe stosowanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu, dronedaronu i takrolimusu równoległe z eteksylanem dabigatranu jest przeciwwskazane. Należy zachować ostrożność w przypadku innych silnych inhibitorów P-gp (np. amiodaronu, chinidyny czy werapamilu). Trzeba zmniejszyć dawkę dabigatranu podczas stosowania równoległe z amiodaronem, chinidyną lub werapamilem. Co więcej, powinno się unikać skojarzonego stosowania z substancjami aktywnymi P-gp (rifampicyną, karbamazepiną, fenytoiną i zielem dziurawca), gdyż mogą one zmniejszyć narażenie na dabigatran [39]. Inhibitory proteazy, w tym ritonavir, mogą indukować lub hamować P-gp, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków. Równoległe stosowanie z inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny lub noradrenaliny może powodować zwiększone ryzyko krwawień [39]. W badaniach klinicznych, w których stosowano eteksylan dabigatranu z pantoprazolem, innymi inhibitorami pompy protonowej lub z ranitydyną, nie obserwowano wpływu na skuteczność leczenia. Podczas równoległego stosowania z digoksyną nie stwierdzano istotnych klinicznie interakcji [40].

Eteksylan dabigatranu cechuje stosunkowo niska biodostępność po podaniu doustnym i jest związany za pomocą kwasu winowego w celu ułatwienia wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Absorpcja eteksylanu dabigatranu nie zależy od całkowitej kwasowości przewodu pokarmowego, w związku z czym nie jest wymagana modyfikacja dawki w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej. W badaniu RE-LY wykazano, że inhibitory pompy protonowej zmniejszają biodostępność dabigatranu o 12,5%, natomiast ranitydyna nie ma na to wpływu [40]. Kapsułki muszą być spożywane w stanie nienaruszonym (tzn. nie mogą być zgniecione, złamane przed podaniem ani żute). Dabigatranu nie

można stosować u pacjentów żywionych przez rurkę nosowo-żołądkową, gastrostomię i/lub jejunostomię. Wyniki randomizowanego badania u zdrowych ochotników (mężczyzn i kobiet) wykazały, że atorwastatyna nie miała żadnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne/farmakodynamiczne dabigatranu i odwrotnie — że dabigatran nie wpływał na właściwości farmakokinetyczne/farmakodynamiczne atorwastatyny [41].

Riwaroksaban — badanie ROCKET-AF

Riwaroksaban jest bezpośrednim wybiórczym inhibitorem czynnika Xa. Charakteryzuje się dużą biodostępnością oraz szybkim czasem działania po podaniu doustnym. Wykazuje przewidywaną farmakokinetykę i farmakodynamikę, hamując aktywność czynnika Xa i przedłużając czas krzepnięcia. W badaniach wykazano, że lek ten szybko się wchłania, a maksymalne stężenie osiąga po 2–4 h od zażycia tabletki. Średni czas półtrwania riwaroksabanu wynosi 7–13 h. Hamowanie aktywności czynnika Xa i przedłużenie PT jest silnie skorelowane ze stężeniem leku, co potwierdza przewidywalność farmakodynamiczną i farmakokinetyczną riwaroksabanu [42]. Dwie trzecie leku jest metabolizowane przez enzymy wątrobowe (CYP3A4, CYP2J2), z tego połowa jest wydalana z żółcią i połowa z moczem, natomiast pozostała 1/3 leku w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem. Riwaroksaban jest metabolizowany przez liczne niezależne szlaki metaboliczne z udziałem różnych klas enzymów. W prowadzonych badaniach nie wykazano dotychczas interakcji riwaroksabanu z żywnością [42].

Riwaroksaban wchodzi w interakcje zarówno z lekami wpływającymi na cytochrom P-450, jak i z lekami wpływającymi na P-gp oraz lekami przeciwplytkowymi. Leki, które hamują cytochrom P-450 (np. ketokonazol, ritonavir, klarytromycyna, erytromycyna, kłopidogrel), zwiększają stężenie riwaroksabanu. Natomiast substancje indukujące cytochrom P-450, takie jak rifampicyna, zmniejszają jego stężenie. Glikoproteina P usuwa substancje obce dla organizmu (w tym leki) z wnętrza komórek, zapobiegając ich kumulacji i utrudniając osiągnięcie przez nie miejsc docelowych. Inhibitory P-gp zwiększają, a indukujące (rifampicyna, ziele dziurawca, fenytoina) zmniejszają stężenie riwaroksabanu [43].

Nie zaleca się stosowania riwaroksabanu u pacjentów, których jednocześnie poddaje się systemowemu leczeniu przeciwgrzybiczemu za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol) lub u których stosowane są

inhibitory HIV-proteazy (np. ritonavir). Wymienione substancje czynne to silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp, a w związku z tym mogą podwyższać stężenie riwaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym, co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia [42].

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak NLPZ, ASA oraz inhibitory agregacji płytek krwi. U osób zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć odpowiednie leczenie profilaktyczne [42].

Inhibitory CYP3A4 oraz glikoproteiny P

Podanie riwaroksabanu jednocześnie z ketokonazolem (400 mg raz/d.) lub ritonavirem (600 mg 2 ×/d.) prowadziło do 2,6/2,5-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz do 1,7/1,6-krotnego wzrostu średniego stężenia maksymalnego riwaroksabanu, ze znacznym nasileniem działania farmakodynamicznego, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Z tego powodu nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów, którzy w tym samym czasie przyjmują leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory HIV-proteazy [42].

Oczekuje się, że substancje czynne, które silnie hamują tylko jeden ze szlaków eliminacji riwaroksabanu — albo CYP3A4, albo P-gp — będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenie riwaroksabanu w osoczu krwi. Na przykład klarytromycyna (500 mg 2 ×/d.), którą uważa się za silny inhibitor CYP3A4 oraz umiarkowany inhibitor P-gp, prowadzi do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC oraz 1,4-krotnego wzrostu C_{maks} riwaroksabanu [42]. Zwiększenie to nie jest jednak uważane za mające znaczenie kliniczne.

Leki przeciwzakrzepowe i warfaryna

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) oraz riwaroksabanu (pojedyncza dawka 10 mg) obserwowano addytywne działanie hamujące aktywność czynnika Xa, czemu nie towarzyszył żaden dodatkowy wpływ na czasy krzepnięcia (PT, APTT). Enoksaparyna nie wpływała na farmakokinetykę riwaroksabanu. Natomiast z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie inne preparaty o działaniu przeciwzakrzepowym [42].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory agregacji płytek krwi

Po jednoczesnym podaniu riwaroksabanu (15 mg) oraz 500 mg naproksenu nie obserwowano istotnego klinicznie wydłużenia czasu krwawienia. Tym niemniej u niektórych pacjentów może dojść do bardziej nasilonych działań farmakodynamicznych [42].

Po jednoczesnym podaniu riwaroksabanu oraz 500 mg ASA nie stwierdzano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych. Zastosowanie kłopidogrelu (300 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg w dawce podtrzymującej) nie prowadziło do wystąpienia interakcji farmakokinetycznej z riwaroksabanem (15 mg), ale w podgrupie pacjentów stwierdzono znaczne wydłużenie czasu krwawienia, które nie było skorelowane z agregacją płytek krwi, stężeniem P-selektyny ani aktywnością receptora GPIIb/IIIa [42].

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie NLPZ (w tym ASA) oraz inhibitory agregacji płytek krwi, ponieważ zwykle zwiększają one ryzyko krwawienia [42].

Induktory CYP3A4

Zastosowanie riwaroksabanu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 — rifampicyną, prowadziło do około 50-procentowego zmniejszenia średniego AUC riwaroksabanu, czemu towarzyszyło ograniczenie jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie riwaroksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub zielem dziurawca pospolitego) może także prowadzić do obniżenia stężeń riwaroksabanu w osoczu krwi [42].

Inne leczenie skojarzone

Nie stwierdzono żadnych farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych interakcji o znaczeniu klinicznym po jednoczesnym podaniu riwaroksabanu oraz midazolamu (substrat CYP3A4), digoksyny (substrat P-gp), atorwastatyny (substrat CYP3A4 i P-gp) lub omeprazolu (inhibitor pompy protonowej) [42].

PODSUMOWANIE

Nowe doustne antykoagulanty stanowią efekt kilkunastu lat dużych badań przedklinicznych i klinicznych, z udziałem wielu tysięcy pacjentów. W Polsce dostępne są trzy spośród wymienionych nowych doustnych antykoagulantów — **dabigatran**, **riwaroksaban** oraz **apiksaban**. Ich pojawienie się rozpoczyna nową erę leczenia

Tabela 2. Charakterystyka nowych leków przeciwkrzepliwych (źródło [43])

	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
Nazwa handlowa	<i>Pradaxa</i> ®	<i>Xarelto</i> ®	<i>Eliquis</i> ®
Cel działania	Trombina	Czynnik Xa	Czynnik Xa
Biodostępność po podaniu doustnym	6,5%	80%	66%
Sposób podawania	2 × dziennie	Raz dziennie	2 × dziennie
Czas do C_{maks.}	0,5–2 h	2–4 h	3–4 h
Czas półtrwania	12–14 h	7–13 h	8–13 h
Konieczność monitorowania	Nie	Nie	Nie
Klirens nerkowy	80%	66% (w połowie jako lek nieaktywny)	25%
Interakcje z lekami	Inhibitory glikoproteiny P	Inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P	Inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P
Wpływ na receptor CYP (cytochrom P-450)	Nie	CYP3A4	CYP3A4

Tabela 3. Porównanie właściwości nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych i warfaryny

Cecha	Warfaryna	Nowe doustne leki przeciwkrzepliwie
Początek działania	Powolny	Szybki
Dawkowanie	Zmienne	Stale
Wpływ diety	Tak	Nie
Interakcje	Liczne	Nieliczne
Konieczność monitorowania	Tak	Nie (bez kontroli INR)
Czas działania po odstawieniu	Długi	Krótszy niż warfaryny

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

przeciwkrzepliwego. Leki te nie wchodzi w interakcje ze składnikami diety, ale należy pamiętać, że nie są pozbawione interakcji z lekami. Podaje się je w stałych dawkach, przy czym dwa spośród nich, tj. apiksaban i dabigatran, muszą być przyjmowane 2-krotnie w ciągu doby. Charakteryzują się szybkim początkiem działania przeciwkrzepliwego. Ku wygodzie pacjentów leki te nie wymagają monitorowania terapii.

Zbiorną charakterystykę trzech wyżej wymienionych nowych leków przeciwkrzepliwych przedstawiono w tabeli 2 [43]. Warto się również przyjrzeć danym zawartym w tabeli 3 zawierającej porównanie właściwości nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych z warfaryną. Z kolei w tabeli 4 zaprezentowano informacje o interakcjach dabigatranu, riwaroksabanu i apiksabanu oraz NLPZ, leków przeciwplatek i antykoagulantów [43], natomiast w tabelach 5 i 6 przedstawiono farmakokinetyczne interakcje między nowymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi oraz lekami wpływającymi na P-gp i enzymy CYP3A4 [44].

Należy pamiętać, że nowe doustne leki przeciwkrzepliwie nie są pozbawione wad, wśród których trzeba wymienić:

- możliwość stosowania wyłącznie drogą doustną;

- przeciwwskazane stosowanie w niewydolności nerek (dabigatran — GFR < 30 ml/min, riwaroksaban i apiksaban — GFR < 15 ml/min);
- brak prostych metod oceny działania antykoagulacyjnego;
- konieczność systematycznego przyjmowania leku przez pacjenta (krótki czas działania);
- brak środka neutralizującego;
- wyższa cena od ceny warfaryny.

Warto również wspomnieć o najnowszych doustnych lekach przeciwkrzepliwych, które pozostają się w trakcie badań; należą do nich:

- inhibitory czynnika Xa — edoksaban (Daiichi Sankyo) oraz betriksaban (Portola Pharmaceuticals);
- inhibitor trombiny — AZD0837 (AstraZeneca);
- inhibitor czynnika IX — TTP889 (Transtech Pharma) [45].

Wszystkie przytoczone badania ukazują, że z ostrożnością, ale również optymizmem można spojrzeć na dostępne nowe doustne antykoagulanty. Wydaje się, że dzięki nim leczenie przeciwkrzepliwie będzie mniej uciążliwe dla pacjentów, ale również skuteczniejsze w długotrwałej terapii.

Tabela 4. Interakcje dabigatranu, riwaroksabanu lub apiksabanu oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), leków przeciwplatek i antykoagulantów (źródło [44])

Klasa leku	Lek wchodzący w interakcje	Efekt farmakokinetyczny/farmakodynamiczny		
		Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
NLPZ	ASA	Zwiększone ryzyko krwawień	Zwiększone ryzyko krwawień	Zwiększone ryzyko krwawień
	Diklofenak	Brak znaczącego wpływu na ekspozycję	Nie badano	Nie badano
	Naproksen	Nie badano	Brak klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję, parametry krzepnięcia i czas krwawienia	Zwiększona ekspozycja, podwyższone parametry krzepnięcia, brak klinicznie istotnego wpływu na czas krwawienia
Przeciwplatekowe	Klopidogrel	Zwiększone ryzyko krwawień	Wydłużony czas krwawienia	Zwiększone ryzyko krwawienia
Antykoagulanty	Enoksaparyna	Nie badano	Zwiększa aktywność anti-Xa	Zwiększa inhibicję anti-Xa
	Warfaryna	Nie badano	Zwiększa wartość INR	Nie badano

ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 5. Farmakokinetyczne interakcje między nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a lekami wpływającymi na glikoproteinę p (P-gp, *P-glycoprotein*) i enzymy CYP3A4 (źródło [44])

Lek	Potencjalne interakcje z lekami	Potencjalny efekt farmakokinetyczny	Rekomendacje
Dabigatran	Inhibitory P-gp	Zwiększa	Dronedaron i ketokonazol — zalecane zmniejszenie dawki
	Induktory P-gp	Zmniejsza	Rifampina — zakaz przyjmowania
Riwaroksaban	Inhibitory P-gp i silne inhibitory CYP3A4	Zwiększa	Zakaz przyjmowania
	Inhibitory P-gp i słabe/umiarkowane inhibitory CYP3A4	Zwiększa	Przyjmować z rozważą
Apiksaban	Induktory P-gp i silne induktory CYP3A4	Zmniejsza	Zakaz przyjmowania
	Inhibitory P-gp i silne inhibitory CYP3A4	Zwiększa	Brak danych
	Silne inhibitory P-gp i inhibitory CYP3A4	Zmniejsza	Zmniejszenie dawki
	Silne induktory P-gp i induktory CYP3A4	Zmniejsza	Zakaz przyjmowania

Tabela 6. Klasyfikacja leków wpływających na glikoproteinę p (P-gp, *P-glycoprotein*) i enzymy CYP3A4 (źródło [44])

Inhibitory CYP3A4	
Silne	Klarytromycyna, sok grejpfrutowy, indinawir, itraconazol, ketokonazol, ritonavir, mibefradil, telitromycyna, nelfinawir, worykonazol
Umiarkowane	Ciprofloksacyna, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, imatynib, sok grejpfrutowy, werapamil, amprenawir
Słabe	Alprazolam, amiodaron, amlodipina, atorwastatyna, cymetydyna, cilostazol, cyklosporyna, fluoksetyna, doustne środki antykoncepcyjne, ranitydyna
Inhibitory P-gp	
	Amiodaron, azytromycyna, karwedilol, klarytromycyna, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, felodipina, itraconazol, werapamil
Inhibitory CYP3A4 i P-gp	
Silne	Itraconazol, lopinawir/ritonavir, klarytromycyna, ketokonazol, indinawir
Umiarkowane	Werapamil, erytromycyna, diltiazem, dronedaron
Słabe	Quinidina, ranolazyna, amiodaron, felodipina, azytromycyna
Induktory CYP3A4	
Silne	Karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca
Umiarkowane	Bosentan, efawirenz, nafcylicyna, modafinil
Słabe	Amprenawir, jeżówka, prednizon, armodafinil, rufinamid, pioglitazone
Induktory P-gp	
	Karbamazepina, fenytoina, rifampina, ziele dziurawca, awasimib
Silne induktory CYP3A4 i induktory P-gp	
	Karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

ŹRÓDŁA FINANSOWANIA

Autorzy nie korzystali z żadnych źródeł finansowania.

PIŚMIENNICTWO

- Borris L.C. Rivaroxaban and dabigatran etexilate: two new oral anticoagulants for extended postoperative prevention of venous thromboembolism after elective total hip arthroplasty. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2010; 130: 583–589.
- Klasko R.K. (red.). *Drugdex® system*. Thomson Micromedex. Tom 111. Greenwood Village 2002.
- Pond S.M., Graham G.G., Birkett D.J. i wsp. Effects of tricyclic antidepressants on drug metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18: 191–199.
- Williams G.O. Management of depression in the elderly. *Prim. Care* 1989; 16: 451–474.
- Jain A., McMahon F.G., Slatery J.T. i wsp. Effect of naproxen on the steady-state serum concentration and anticoagulant activity of a single dose of warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25: 61–66.
- Hirsh J., Dalen J., Anderson D. i wsp. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8S–21S.
- Mantero F., Procidano M., Vicariotto M.A. i wsp. Effects of atenolol and metoprolol on the anticoagulant activity of acenocoumarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17 (supl. 1): 94S–96S.
- O'Reilly R.A. Spironolactone and warfarin interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 27: 198–201.
- Laizure S.C., Madlock L., Cyr M. i wsp. Decreased hypoprothrombinemic effect of warfarin associated with furosemide. *Ther. Drug Monit.* 1997; 19: 361–363.
- Rosenson R.S., Tangney C.C. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643–1650.
- Davidson M., McKenney J., Stein E. i wsp. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1475–1481.
- Mitropoulos K.A., Armitage J.M., Collins R. i wsp. Randomised placebo-controlled study of the effects of simvastatin on haemostatic variables, lipoproteins and free fatty acids. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 235–241.
- Wierzbicki A.S., Lumb P.J., Semra Y.K. i wsp. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet* 1998; 351: 569–570.
- Colli S., Eligini S., Lalli M. i wsp. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 265–272.
- Lacoste L., Lam J.Y.T. Comparative effect of pravastatin and simvastatin on platelet thrombus formation in hypercholesterolemic coronary patients. *JACC* 1996; 27: 413A.
- Kroon C., de Boer A., Hoogkamer J.F. i wsp. Detection of drug interactions with single dose acenocoumarol: new screening method. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1990; 28: 355–360.
- Thijssen H.H., Janssen G.M., Baars L.G. Lack of effect of cimetidine on pharmacodynamics and kinetics of single oral doses of R-anol S-acenocoumarol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 30: 619–623.
- Kuna P. Lekii antyleukotrienurowe — nowe podejście do leczenia astmy i alergii. *Terapia* 2000; 8: 39–43.
- Grau E., Fontcuberta J., Felez J. Erythromycin — oral anticoagulants interaction. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 1639.
- Maj S. Polekowe powikłania hematologiczne. *Post. Nauk Med.* 2000; 4: 17–28.
- Kruse J.A. Metformin-associated lactic acidosis. *J. Emerg. Med.* 2001; 20: 267–272.
- Sawicka-Powierza J., Oltarzewska A.M., Chlabicz S. Wiedza o zasadach bezpiecznego stosowania doustnych antykoagulantów u chorych leczonych przewlekłe acenokumarolem. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 22: 36–40.
- Heck A.M., De Witt B.A., Lukes A.L. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2000; 57: 1221–1230.
- Ansell J., Hirsh J., Poller L. i wsp. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 204S–233S. Errata: *Chest* 2005; 127: 415–416.
- Lam A.Y., Elmer G.W., Mohutsky M.A. Possible interaction between warfarin and Lycium barbarum L. *Ann. Pharmacother.* 2001; 35: 1199–1201.
- Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. i wsp. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30: 239–245.
- Izzat M.B., Yim A.P., El-Zufari M.H. A taste of Chinese medicine. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 941–942.
- Miller L.G., Hume A., Harris I.M. i wsp. White paper on herbal products. American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 877–891.
- Wittkowsky A.K. A systematic review and inventory of supplement effects on warfarin and other anticoagulants. *Thromb. Res.* 2005; 117: 81–86.
- Jiang X., Williams K.M., Liauw W.S. i wsp. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57: 592–599.
- Pham D.Q., Pham A.Q. Interaction potential between cranberry juice and warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007; 64: 490–494.
- O'Reilly R.A. Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 458–459.
- Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. i wsp. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 3385–4005.
- US Department of Agriculture, Agricultural Research Service 2003. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, release 16.
- Kłopotowski M., Małek Ł.A., Rużyłło W. Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa w ostrych zespołach wieńcowych. *Post. Kardiol. Interw.* 2009; 5: 35–40.
- Raghavan N., Frost C.E., Yu Z. i wsp. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37: 74–81.
- Tahir F., Riaz H., Riaz T. i wsp. The new oral anticoagulants and the phase 3 clinical trials — a systematic review of the literature. *Thromb. J.* 2013; 11: 18.
- Rosencher N., Bellamy L. Dabigatran (Pradaxa®): efficacité et tolérance. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2009; 28: S15–S22.
- Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwelling E. i wsp. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 2008; 36: 386–399.
- Dabigatran: drug information. Dostępne na www.uptodate.com. Dostęp 29.04.2011 r.
- Stangier J., Rathgen K., Stähle H. i wsp. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2009; 9: 59–68.
- Gross P.L., Weitz J.I. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 380–386.
- Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48: 1–22.
- Bauer K.A. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013; 2013: 464–470.
- Pawlikowska Z., Szponar J. New anticoagulants — are we prepared? *Przegl. Lek.* 2012; 69: 483–485.