

# Взаимодействия на антитромбоцитни и антикоагулантни лекарства

Д-р Румяна Симеонова

Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология,  
Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

## Резюме

Антитромбозните лекарства (антитромбоцитни, антикоагуланти и фибринолитици) се използват за профилактика и лечение на много сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания. Едновременно им приложение, обаче, или употребата им в комбинация с други лекарства като нестероидни противовъзпалителни (НСПВА), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), някои противогъбични или антибактериални средства, крият риск от сериозни лекарствени взаимодействия. Тези взаимодействия могат да повишат риска от кървене или да компрометират антитромбозното лечение на пациента. Това изисква по-детайлни и задълбочени познания за съдбата на лекарствата в организма на болния и за механизмите на лекарствените взаимодействия.

**Ключови думи:** лекарствени взаимодействия, фармакокинетични, фармакодинамични взаимодействия, стомашно-чревна кървене, цитохром P450

## Drug-Drug Interactions With Antithrombotic Agents

Rumyana Simeonova

Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology,  
Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

### Abstract

Antithrombotic drugs (antiplatelet, anticoagulants and fibrinolytics) are used for the prevention and treatment of cardiovascular disorders. However, co-prescribing these drugs or prescribing them with others such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), some antifungal or antibacterial drugs can create important drug-drug interactions. These interactions may increase the risk of bleeding or compromise the antithrombotic treatment of the patient. This requires a detailed and thorough knowledge of the fate of the drugs in the body of the patient as well as the mechanisms of drug interactions.

**Key words:** drug interactions, pharmacokinetic, pharmacodynamics interactions, gastrointestinal hemorrhages, CYP3A4, Pgp

Антитромбозните лекарства са три основни типа: антитромбоцитни лекарства, фибринолитици и антикоагуланти. Само фибринолитичите се използват за разтварянето (лизирането) на вече образуван тромб.

## Взаимодействия на антитромбоцитни лекарства

Антитромбоцитните лекарства инхибират тромбозната адхезия, активация, агрегация и тромбозит-медираното възпаление чрез различни рецепторни механизми и се използват за профилактика на тромбоемболичните събития. Те действат чрез:

1. Инхибиране на синтеза на тромбоксан  $A_2$  ( $TxA_2$ ) или блокиране на  $Tx$  рецептори. Основен представител на тази група лекарства е ацетилсалициловата киселина (АСК) (*ac. Acetylsalicylicum*). Механизмът на антитромбоцитно действие е необратимо инхибиране на конститутивната тромбозитна циклоок-

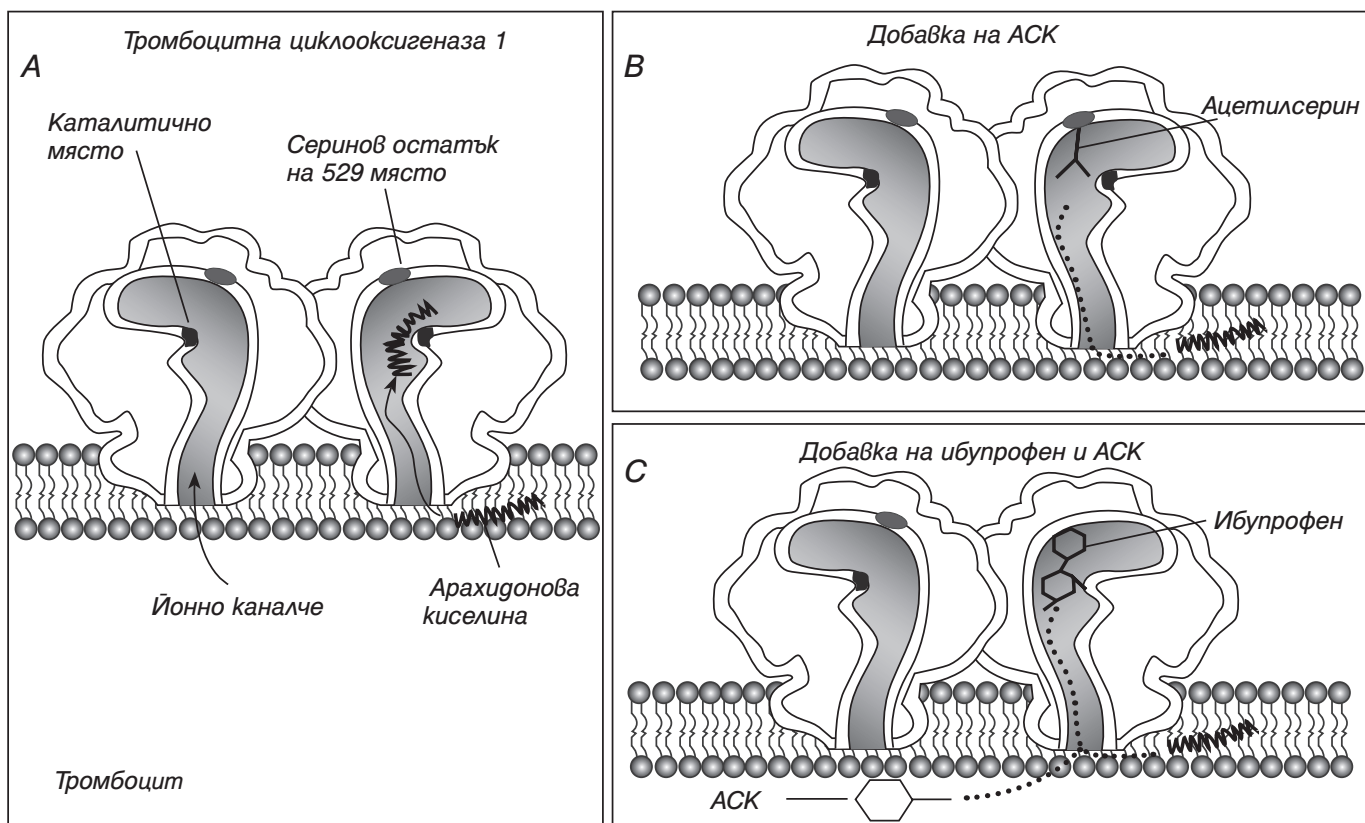
сигеназа (ЦОГ1), чрез което се намалява продукцията на  $TxA_2$ .

2. Намеса в аденозин-дифосфат-медираното тромбозитно активиране (тиенопиридини); инхибиране на обратното поемане на аденозин – дупиридамол (*dipyridamole*); промяна в метаболизма на аденозин чрез инхибиране на сАМР фосфодиестераза – цилостазол (*cilostazol*).

3. Намеса в последния етап на тромбозитна агрегация чрез блокиране на свързването на фибриноген с гликопротеин IIb/IIIa (gp IIb/IIIa) рецептора, разположен върху тромбозитната повърхност – абсиксимаб (*abciximab*)<sup>1</sup>.

Това дава възможност да бъдат комбинирани лекарства с различни механизми на антитромбозитно действие, които да проявят желан адитивен фармакологичен ефект.

От друга страна, лекарства като *гекстрини*, *хепарини*, някои *простагландини* и др. притежа-



Фиг. 1. Компетитивно инхибиране на ацетирането на тромбоцитната ЦОГ1

Ибупрофенът (обратим инхибитор) и АСК (необратим инхибитор) окупират близки свързващи места в структурата на ензима. Пространственото „пречене“ от ибупрофена не дава достъп на АСК до каталитичния център и възможност да ацетира и инхибира тромбоцитната ЦОГ1.

ват и антитромбоцитно действие. Винаги трябва да се съобразяват и възможните адитивни *нежелани* ефекти (*кървене*) при приема на две антитромбоцитни или антикоагулантни лекарства и терапията да се мониторира. Необходимо е да се наблюдават и пациентите, които приемат антитромбоцитни или антикоагулантни лекарства едновременно с други, със самостоятелен хеморагичен потенциал (НСПВС).

Множество взаимодействия на фармакокинетично (ФК) и фармакодинамично (ФД) ниво са установени и описани в клиничната практика, при които антитромбозният ефект на лекарствата се променя при едновременното приложение с други лекарства и ксенобиотици.

### ФД взаимодействия с АСК и ибупрофен (*ibuprofen*)

АСК е представител от групата на НСПВС. Основната разлика между отделните медикаменти в тази група е, че АСК в ниски дози (75–325 mg) необратимо инхибира тромбоцитната ЦОГ1, докато другите лекарства инхибират ензима обратимо и в различна степен. В ниски дози АСК притежава много слаба противовъзпалителна и аналгетична активност, поради

което пациентите с хронична болка, дължаща се на остеоартрит или възпалителен артрит, се нуждаят от НСПВС, за да контролират симптомите. Много от тези пациенти са възрастни, а възрастта е важен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания, което налага едновременния прием на НСПВС с АСК. От своя страна сърдечно-съдовите заболявания са рисков фактор за гастро-интестинални проблеми, вкл. хеморагии при пациенти, приемащи ниски дози АСК<sup>2</sup>.

Поради тези причини едновременната употреба на ниски дози АСК и други НСПВС с противовъзпалително и аналгетично действие повишава риска от ГИТ токсичност.

Почти всички представители от групата на НСПВС се свързват обратимо с аргинин 120 в тромбоцитната ЦОГ и блокират достъпа на АСК до този домен<sup>3</sup>.

*In vivo* фармакологични взаимодействия между АСК и НСПВС са установени с индометацин<sup>4</sup> и ибупрофен<sup>5</sup> през 80-те. След това са публикувани и други проучвания върху фармакодинамичните взаимодействия на АСК с напроксен<sup>6</sup>.

С най-голямо клинично значение е взаимодействието, установено от Catella-Lawson и съавт.<sup>7</sup> между АСК и ибупрофен (фиг. 1). Това проучване установява

## АСК и хранителни добавки

### Рибени масла

Едновременната употреба на АСК (до 325 мг/дн.) и рибено масло (особено в големи дози над 3 г/дн.) води до адитивни ефекти върху *Времето на кръвене* (ВК)<sup>11</sup>. Рибеното масло съдържа *ейкозапентаенова* (ЕПК) и *докозахексаенова* (ДХК) киселина. Тези органични полиненаситени мастни киселини (ПНМК) притежават антитромбоцитна активност и удължават *Времето на кръвене*. Ефектът може да бъде адитивен при приема и на други антитромбоцитни лекарства.

### Гинко билоба (*Ginkgo biloba*)

Употребата на тази хранителна добавка се асоциира с множество проблеми, свързани с тромбоцитната функция и процесите на кръвосъсирване. Екстрактът от *гинко билоба* съдържа гинколиди, които са мощни инхибитори на тромбоцит-активиращия фактор (PAF), необходим за арахидонат-независимата тромбоцитна агрегация. Съществуват множество данни за удължаване на *Времето на кръвене*<sup>12-14</sup>, ляв и билатерален субдурален хематом<sup>12</sup>, десен париетален хематом<sup>15</sup>, ретробулбарна хеморагия<sup>16</sup>, кръвене след лапароскопска холецистектомия<sup>17</sup>, субарахноидална хеморагия<sup>13</sup>.

Препоръчва се да се избягва едновременният прием на антитромбоцитни и антикоагулантни лекарства с екстракти от гинко билоба поради риска от адитивни фармакологични ефекти и хеморагии.

### Взаимодействия с дупиридамола

Разпадаемостта, разтворимостта и резорбцията на таблетки и суспензия с дупиридамола зависят от ниското рН на стомашния сок. Повишаването на рН от инхибиторите на протонната помпа (ИПП) като ланзопразол (*lanzaprazol*) рН>4, хистаминовите (H<sub>2</sub>) рецепторни блокери като фамотидин (*famotidine*), рН>5 и др. антиацидни средства намаляват бионаличността на дупиридамола и неговия антитромбоцитен ефект<sup>18-20</sup>.

### Взаимодействия с тиенопиридини

Тиенопиридините тиклопидин (*ticlopidine*), клопидогрел (*clopidogrel*), празугрел (*prasugrel*) инхибират тромбоцитната активация чрез аденозиндифосфатния (АДФ) рецептор P2Y<sub>12</sub>. Тези медикаменти са предлекарства и се метаболизират до фармакологично активни метаболити под каталитичното действие на изоензим от фамилията на цитохром P450 (CYP) 2C19.

Клопидогрелът се предпочита, тъй като тиклопидинът по-често предизвиква стомашни оплаквания и в някои случаи води до тромбоцитопенична пурпура и неутропения<sup>21</sup>. Празугрелът блокира АДФ

Повишен ефект на АСК, хеморагии	Нефротоксичност	Други
Аценокумарол ( <i>acenocumarol</i> ) Далтепарин ( <i>dalteparin</i> ), Еноксапарин ( <i>enoxaparin</i> ), Надропарин ( <i>nadroparin</i> ), Ривароксобан ( <i>rivaroxaban</i> ), Фондапаринукс ( <i>fondaparinux</i> )	Бизакогил ( <i>bisacodyl</i> ), Имуноглобулини, Кеторолак ( <i>ketorolac</i> ), Метотрексат ( <i>methotrexate</i> ), Натриев бифосфонат, Такролимус ( <i>tacrolimus</i> )	<b>Метаболитна ацидоза</b> Ацетазоламид ( <i>acetazolamide</i> ) <b>Синдром на Рей</b> Противогрипни ваксини

Табл. 1. Фармакодинамични взаимодействия на АСК

статистически значимо инхибиране на тромбоцитната функция при коадминистрацията на ибупрофен, но не и на диклофенак, парацетамол или рофекококсиб.

Препоръчва се на пациенти, които приемат **АСК с бързо освобождаване** и **ибупрофен** (400 мг), да приемат **ибупрофен** най-малко **30 min след (или повече от 8 часа преди)** приема на **АСК**, за да се запази нейният антитромбоцитен ефект<sup>8</sup>.

### АСК и антидепресанти от групата на селективните инхибитори на реуптейка на серотонин (SSRI): циталопрам (*citalopram*), флуоксетин (*fluoxetine*), флувоксамин (*fluvoxamine*), пароксетин (*paroxetine*), сертралин (*sertraline*)

Рискът от кръвене при употребата на антитромбоцитни лекарства се повишава при едновременната употреба на лекарства от групата на селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), които, приложени дори самостоятелно, могат да предизвикат хеморагии<sup>9</sup>.

Серотонинът не се синтезира в тромбоцитите, а се поема от тях от кръвообращението. Механизмът на взаимодействието с SSRI инхибитори е блокиране на навлизането на серотонин в тромбоцитите, което води до неговото изчерпване. Така се нарушава хемостатичната функция на тромбоцитите и се повишава риска от кръвене.

Препоръката е да се внимава при пациенти на комбинирано **антитромбоцитно** и **антидепресантно** лечение, особено в напреднала възраст<sup>10</sup>.

### АСК и други лекарства

АСК може да взаимодейства на фармакодинамично ниво с всички лекарства, които повлияват тромбоцитната функция, процесите на коагулация и фибринолизата, както и с някои други медикаменти (табл. 1).

рецептора по-ефективно от тиклопидина и клопидогрела, тъй като образува по-бързо активния си метаболит<sup>22</sup>.

Тикагрелорът е нов, орален, обратим директно действащ антагонист на P2Y12 рецептора<sup>23</sup>. Има по-бързо начало на действие и инхибирането на тромбоцитната функция е по-изявено, отколкото при клопидогрела<sup>24</sup>.

### Фармакокинетични лекарствени взаимодействия на клопидогрел

За да се активира клопидогрелът, е необходима неговата биотрансформация от цитохром P450 (фиг. 2) и по-специално – изоензима CYP 2C19 и в по-малка степен – CYP 3A4.

За CYP 2C19 е установен генетичен полиморфизъм (табл. 2). Това означава, че съществуват различни алелни варианти на ензима, за някои от които е възможна ниска или дори липсваща активност.

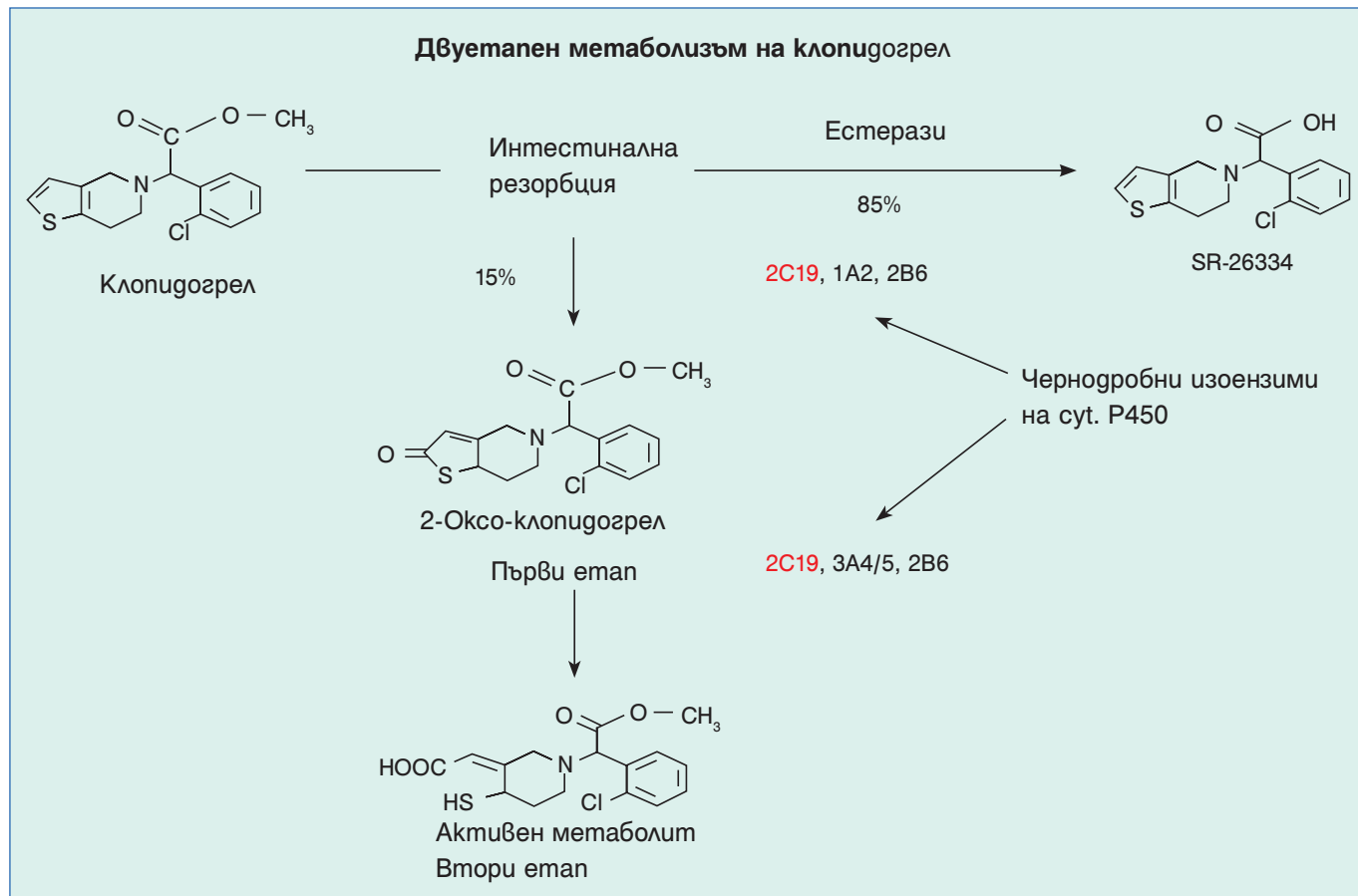
Пациентите с фенотипна изява на генетични варианти \*2, \*3, \*4 или \*5, т.е. „лошите метаболитизатори“, са с повишен коронарен риск поради невъзможността на клопидогрела да се трансформира до активния си метаболит и да реализира антитромбоцитното си действие<sup>25</sup>.

### Клопидогрел и омепразол (omeprazol)

При едновременния прием с лекарства – инхибитори на CYP 2C19, напр. ИПП, се намаляват плазмените концентрации на активния метаболит на клопидогрела и по този начин се редуцира тромбоцитното инхибиране<sup>26, 27</sup>.

Поради това Европейската агенция по лекарствата (EMA) и Американската агенция по лекарствата и храните (FDA) предупреждават за риска от намаляване на ефекта на клопидогрел при едновременен прием с ИПП. Тези регулаторни органи препоръчват употребата на други лекарства, намаляващи стомашно-киселата секреция и проявяващи по-слаба CYP 2C19 инхибираща активност, напр. H<sub>2</sub> хистаминовите антагонисти<sup>26</sup>.

Резултатите от рандомизираното проучване Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial (COGENT)<sup>28</sup> показват, че при 3873 пациенти, получавали аспирин и клопидогрел (75 mg/дн.), профилактичната употреба на омепразол (20 mg/дн.) намалява честотата на ГИТ кръвоизливи, сравнено с плацебо (HR 0.13; 95% CI 0.03–0.56; P=0.001). Изследователите не установяват взаимодействие между клопидогрел и омепразол<sup>28</sup>. В TRITON-TIMI 38 проучването<sup>29</sup> също не се установява клинично



Фиг. 2. Биотрансформация на клопидогрел до активен метаболит

Генетичен вариант	Расово разпределение	CYP2C19 ензимна активност	Ефект на клопидогрел
*1		Нормална	Нормален
*2	25% кавказка раса 30% черна раса 40 до 50% азиатци	Липсва	Редуциран
*3	<1% кавказка <1% черна 7% азиатска	Липсва	Редуциран
*4 и *5	<1% от кавказци, черни и азиатци	Липсва	N/A
*17	Почти 40% от кавказци, черни, азиатци	Повишена	Повишен

Табл. 2. Генетични варианти, ензимна активност и антитромбоцитен ефект на клопидогрел

значимо взаимодействие след приема на омепразол и клопидогрел (HR 0.94, 95% CI 0.80–1.11) или празугрел (HR 1.00, 0.84–1.20)<sup>30</sup>.

Предвид тези проучвания, предупреждението за всички ИПП е заменено с предупреждение, в което се посочва, че само едновременната употреба на клопидогрел и омепразол или неговия S-изомер езомепразол (*esomeprazole*) трябва да се избягва, тъй като не всички ИПП имат еднакъв инхибиращ ефект върху CYP2C19. Пантопризолът (*pantoprazole*) може да бъде алтернатива, тъй като е слаб инхибитор на ензима. Други алтернативни лекарства от групата на ИПП са рабепразол (*rabeprazole*) и ланзопразол.

EMA<sup>31</sup> и FDA<sup>32</sup> препоръчват: „**Приемът на клопидогрел да бъде отдалечен на 14–18 часа, приемайки ИПП преди закуска и клопидогрел преди лягане или обратно**“<sup>66</sup>. Да не се прилагат големи дози клопидогрел рутинно. По възможност да се прави скрининг за генетична вариативност, особено при високорискови пациенти. Хетерозиготните и хомозиготните за редуцирана CYP2C19 активност да се поставят на празугрел.

На базата на взаимодействията на клопидогрел с омепразол FDA препоръчва да се избягва едновременната употреба с други лекарства – инхибитори на CYP 2C19. В КХП на клопидогрел<sup>32–34</sup> е представен списък на лекарства CYP 2C19 инхибитори, които да се избягват при пациенти на лечение с този медикамент. Това са флуоксетин, флувоксамин, ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*), карбамазепин (*carbamazepine*), хлорамфеникол (*chloramphenicol*) и др.

### Клопидогрел и антимикотични азолу

Образуването на активния метаболит на клопидогрела (фиг. 2) зависи от биотрансформацията му от CYP 2C19 и в по-малка степен от CYP 3A4. Активността на тези изоформи на цитохром P450 може да бъде инхибирана от антимикотичните азолу. Кетоназолът (*ketonazole*) е инхибитор на CYP 3A4 и CYP

3A5<sup>35</sup>, а итраконазолът (*itraconazole*) инхибира основно CYP 3A4. Взаимодействието с итраконазол е установено и е клинично значимо само при пациенти без CYP 3A5 активност, което предполага, че този изоензим участва в образуването на активен метаболит на клопидогрел в присъствие на CYP 3A4 инхибиция<sup>36</sup>.

Взаимодействията на клопидогрел с CYP 2C19 инхибитори са по-добре проучени и клинично доказани, отколкото с CYP 3A4 инхибитори. Производителите препоръчват едновременната употреба на клопидогрел с CYP 2C19 инхибитори да се избягва, т.е. от групата на антимикотичните азолу – флуконазол (*fluconazole*) и вориконазол (*voriconazole*)<sup>33, 34</sup>.

### Клопидогрел и статини

Някои представители от групата на статините, като аторвастатин (*atorvastatin*), ловастатин (*lovastatin*), симвастатин (*simvastatin*), са субстрати и инхибитори на CYP3A4. Този изоензим не е основен за биотрансформацията на клопидогрел и съответно за неговия фармакологичен ефект, поради което данните за клинично значими взаимодействия са оскъдни и противоречиви. Установено е, че аторвастатинът не инхибира метаболизма и антитромбоцитния ефект на клопидогрела<sup>37, 38</sup>. Съществуват обаче данни (от *case-report studies*) за слаб инхибиращ ефект на клопидогрела върху метаболизма на тези статини и случаи на рабдомиолиза<sup>39, 40</sup>.

### Клопидогрел и НСПВС (ФД Взаимодействия)

В двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване върху 30 здрави доброволци, които са приемали напроксен (*naproxen*) 2 x 250 mg, е установено, че включването в терапията на клопидогрел 75 mg повишава загубата на кръв с фекалиите в сравнение с групата, приемала само напроксен<sup>41</sup>.

Описан е и случай на интрацеребрална хеморагия при пациент, приемал целекоксиб (*celecoxib*) 200 mg/дн. и клопидогрел 75 mg/дн.<sup>42</sup>. Предполага се, че активният метаболит на клопидогрела инхибира CYP 2C9, който метаболизира целекоксиб и други НСПВС.

Трябва да се има предвид, че някои НСПВС, като коксибите, диклофенак (*diclofenac*) и ибупрофен, повишават тромбозния риск и трябва да се използват изключително внимателно. **Коксибите са ПРОТИВОПОКАЗАНИ** при пациенти с ИБС, МСБ и други съдови заболявания<sup>33, 34</sup>, тъй като съществува риск от компрометиране на терапията с клопидогрел.

### Взаимодействия с празугрел и тикагрелор (ticagrelor)

Празугрелът и тикагрелорът са сравнително нови антитромбоцитни лекарства. Във фаза III клиничните проучвания за празугрел не са били ус-

Път на приложение	Фармакологичен клас	Представители
Парентерални антикоагулантни	Инхибитори на активиран фактор X	Фондапаринукс содиум ( <i>fondaparinux sodium</i> )
	Хепарини	
	Хепарин	Хепарин калциум ( <i>Heparin calcium</i> ), Хепарин содиум ( <i>Heparin sodium</i> )
	Нискомолекулни хепарини	Бемипарин ( <i>bemiparin</i> ), цертопарин ( <i>certoparin</i> ), галтепарин, еноксапарин, надропарин, парнопарин ( <i>parnoparin</i> ), ревиварин ( <i>reviparin</i> ), тинзапарин ( <i>tinzaparin</i> )
	Хепариноиди	Данапароид ( <i>dinaparoïd</i> ), герматан сулфат ( <i>dermatan sulfate</i> ), пентозан полисулфат ( <i>pentozan</i> ), сулепароид ( <i>suleparoïd</i> ), сулогексид ( <i>sulodexide</i> )
	Директни тромбинови инхибитори	
	Аналози на хирудина и рекомбинантни хирудини	Бивалирудин ( <i>bivalirudin</i> ), гезирудин ( <i>desirudin</i> ), лепирудин ( <i>lepirudin</i> )
Орални антикоагулантни	Синтетични тромбинови инхибитори	Аргатробан ( <i>argatroban</i> )
	Инхибитори на активиран фактор X	Ривароксобан ( <i>rivaroxoban</i> )
	Директни тромбинови инхибитори	Дабигатран етиксилат ( <i>dabigatran etixilate</i> )
	Вит. К антагонисти	
	Кумарини	Аценокумарол, дикоумарол ( <i>dicoumarol</i> ), етил бискумацетат ( <i>ethylbiscumacetate</i> ), фенпрокумон ( <i>fenprocoumon</i> ), варфарин
	Индандиоли	Флуиндион ( <i>fludione</i> ), фениндион ( <i>fenindione</i> )

Табл. 3. Класификация на антикоагулантите

тановени клинично значими взаимодействия. Не са проследявани взаимодействия с НСПВС, в т.ч. и с коксиби, поради което в КХП се препоръчва внимание при едновременен прием на празугрел с тези лекарства, поради повишен риск от хеморагии<sup>43</sup>.

За тикагрелора са описани някои фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия<sup>44-46</sup>. Тикагрелорът повишава плазмената концентрация на дигоксин с 40%. Механизмът е забавен клирънс на дигоксин, поради инхибиране на Р-гр медираната ренална тубулна секреция от тикагрелор. При едновременно приложение се повишава плазмената концентрация на симвастатин и ловастатин с около 60%, тъй като се повишава резорбцията и/или намалява клирънсът поради инхибиране на чревния/чернодробния CYP3A4 от тикагрелор. Появява се миопатия с мускулна слабост и болка и повишено (10x) ниво на КК. Възможна е проява на рабдомиолиза, придружена с ОБН и миоглобинурия. Не се препоръчва едновременното приложение на тикагрелор със симвастатин или ловастатин в дози над 40 мг/дн. Алтернативни медикаменти са флувастатин, правастатин и розувастатин.

АСК в дози 75–100 мг повишава ефекта на тикагрелор, докато над 100 мг – го намалява.

### Лекарствени взаимодействия на антикоагулантни

Антикоагулантите (табл. 3) са две основни групи – директни и индиректни. Директните са с бърз ефект и включват хепарини, хепариноиди и директни тромбинови инхибитори. Индиректните анти-

коагулантни инхибират вит. К-зависимия синтез на факторите VII, IX, X и II (протромбин) в черния дроб и се отнасят към т.нар. вит. К антагонисти. Тези антикоагулантни не засягат вече синтезираните и налични в организма фактори на кръвосъсирването и имат забавен или отдалечен ефект. Най-често използваните в практиката орални антикоагулантни са кумарините варфарин (*warfarin*) и аценокумарол (*acenocoumarol*).

### Взаимодействия на кумаринови антикоагулантни

Много лекарства могат да взаимодействат с кумарините, променяйки антикоагулантния им по-

Лекарство/Хранителна добавка	Механизъм
Апрепитант ( <i>aprepitant</i> ), фозапрепитант ( <i>fosaprepitant</i> )	CYP2C9 индуктор
Нафцилин ( <i>naftillin</i> ), диклоксацилин ( <i>dicloxacillin</i> )	CYP3A4 и 2C9 индуктор
Лопинавир ( <i>lopinavir</i> ), ритонавир ( <i>ritonavir</i> )	CYP2C9 индуктор
Рифампин ( <i>rifampin</i> ), рифабутин ( <i>rifabutin</i> )	CYP2C9 индуктор
Фенобарбитал ( <i>phenobarbital</i> ), карбамазепин ( <i>carbamazepine</i> )	CYP3A4 и 2C9 индуктор
Бозентан ( <i>bosentan</i> )	CYP2C9 индуктор
Глутетимид ( <i>gluthetimide</i> )	CYP3A4 и 2C9 индуктор
Гризеофулвин ( <i>griseofulvin</i> )	CYP3A4 и 2C9 индуктор
Жълт кантарион	CYP2C9 индуктор
Пегилиран интерферон alfa-2b ( <i>peginterferon alfa-2b</i> )	

Табл. 4. Лекарства, които ускоряват метаболизма на кумарините

Лекарство/Хранителна добавка	Механизъм
Амиодарон ( <i>amiodarone</i> )	CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19 инхибитор
Атазанабир ( <i>atazanavir</i> )	CYP3A4 инхибитор
Циметидин ( <i>cimetidine</i> )	CYP3A4 инхибитор
Капецитабин ( <i>capecitabine</i> )	CYP2C9 инхибитор
Кортикостероиди	CYP3A4 инхибитори
Дронедарон ( <i>dronedarone</i> )	CYP2C9 инхибитор
Ефавиренц ( <i>efavirenz</i> )	CYP2C9 и CYP2C19 инхибитор
Инхибитори на протонната помпа	CYP2C19 инхибитори
Етопозид ( <i>etoposide</i> )	CYP3A4 инхибитор
Червена боровинка	CYP2C9 и CYP3A4 инхибитор
Фибрати	CYP2C9 инхибитори; изместват кумарините от плазмените белтъци; намаляват синтеза на коагулационни фактори
Итраконазол ( <i>itraconazole</i> ), кетоконазол ( <i>ketconazole</i> )	CYP3A4 инхибитори
Флуконазол, миконазол, Вориконазол ( <i>voriconazole</i> )	CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19 инхибитори
Статини (изкл. аторвастатин)	CYP2C9 инхибитори
Еритромицин ( <i>erythromycin</i> ), телитромицин ( <i>telithromycin</i> ), азитромицин ( <i>azithromycin</i> )	CYP3A4 инхибитори
Метронидазол ( <i>metronidazole</i> )	CYP2C9 инхибитор
Целекоксиб ( <i>celecoxib</i> )	CYP2C9 инхибитор
Пропафенон ( <i>propafenone</i> )	CYP1A2 инхибитор
Пропоксифен ( <i>propoxifene</i> )	CYP2C9 инхибитор
SSRI – антидепресанти	CYP2C9 и CYP3A4 инхибитори
Сулфаметоксазол (в комбинация с тримексазол)	CYP2C9 инхибитор
Тамоксифен ( <i>tamoxifen</i> )	CYP2C9 инхибитор
Торсемид ( <i>torseimide</i> )	CYP2C9 инхибитор

Табл. 5. Лекарства, които инхибират метаболизма на кумарините

потенциал. Основните механизми на лекарствените взаимодействия с кумарини са:

- ✦ Намалена резорбция;
- ✦ Изместване от плазмените протеини;
- ✦ Нарушен метаболизъм;
- ✦ Инхибиране на Р-гликопротеина (Pgp), важна ефлуксна помпа в клирънса на кумарините;
- ✦ Нарушен синтез на вит. К;
- ✦ Адитивни антитромбоцитни или антикоагулантни ефекти.

### Намалена резорбция

Смолите, секвестранти на жлъчните киселини: холестирамин (*cholestyramine*), колестипол (*colestipol*), колесевелам (*colesvelam*), намаляват резорбцията на кумарини, което нарушава ентерохепаталната рециркулация и бионаличността им. В резултат на това са необходими по-големи дози антикоагулант и внимателно мониториране на про-

тромбиновото време. Прилагането на двата типа лекарства през интервал от поне два часа може да намали риска от взаимодействие.

### Изместване от плазмените протеини

Циркулиращите в кръвната плазма варфарин и аценокумарол са здраво свързани с албумина. Изместването от залавните им места от лекарства с по-голям афинитет за свързване с протеините е друг механизъм на взаимодействие с кумарините<sup>47</sup>. Например фенитоинът измества кумарините антикоагулантни от залавните им места в албумина. По този начин повишава свободната им фармакологично активна фракция и съответно антикоагулантния им ефект. Този повишен ефект е преходен, отзвучава в рамките на един месец. След това настъпва обратният ефект – ускорена биотрансформация на аценокумарол и варфарин, поради CYP индукция от фенитоина и намаляване на антикоагулантния им потенциал.

Предполага се, че приложените едновременно НСПВС, които също се свързват здраво с плазмените протеини, могат да изместят варфарина от залавните му места, повишавайки значително концентрацията на свободната фармакологично активна фракция и да повишат риска от хеморагии.

### Метаболизъм на кумарините

Кумарините варфарин, фенпрокумон и аценокумарол са рацемични смеси от S- и R-енантиомери. S-енантиомерите са с по-голяма антикоагулантна активност, отколкото R-енантиомерите. Например S-варфаринът е 3 до 5 пъти по-могътен вит. К антагонист от R-варфарина. S-енантиомерът на варфарина се метаболизира основно от цитохром P450 изоензима CYP2C9. Метаболизмът на R-варфарина е по-сложен. Този енантиомер се метаболизира от CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 и CYP2C8. Установено е, че S-фенпрокумонът и S-аценокумаролът също са субстрати на CYP2C9 и се различават от варфарина по стереоспецифичния метаболитен потенциал<sup>48</sup>. Лекарства, които индуцират чернодробните цитохромни изоензими, могат да взаимодействат с кумарините и в резултат да намалят антикоагулантния им ефект. Примерите за такъв тип взаимодействие са представени в табл. 4. Коадминистрацията на тези лекарства повишава клирънса на кумарините и съответно нуждата от повишаване на дозата за постигане на адекватен антикоагулантен ефект.

Метаболизмът на кумарините антикоагулантни може да бъде инхибиран от много лекарства, което налага редукция на дозата. В табл. 5 са представени някои от най-често срещаните и с клинич-

на значимост взаимодействие с лекарства – инхибитори на кумариновия метаболизъм. Едновременно прилагане с всяко от тези лекарства изисква внимателно мониториране на протромбиновото време, за да се предотврати прекомерна антикоагулация. Силата на тези взаимодействия е широко вариативна и зависи от това кои изоензими са инхибирани и от потенциала на инхибитора. Както стана ясно по-горе, кумариновите антикоагуланти са рацемични смеси от S- и R- енантиомери, които се метаболизират съответно от CYP2C9 и CYP3A4 изоензимите. Следователно лекарства, които инхибират CYP2C9 метаболитния път, чрез който се биотрансформира по-активният енантиомер, се очаква да предизвикат по-сериозни взаимодействия, отколкото лекарствата – инхибитори на CYP3A4 изоензимите. Например амиодарон (*amiodarone*), флуконазол (*fluconazol*), метронидазол (*metronidazole*) и сулфаметоксазол (*sulfamethoxazol*) преференциално инхибират метаболизма на S-енантиомерите чрез CYP2C9, като по този начин значимо повишават антикоагулантния ефект и налагат корекция на дозите на Варфарин и аценокумарол. Тамоксифенът (*tamoxifen*) е много мощен инхибитор на CYP2C9 и не трябва да се прилага едновременно с Варфарин.

S-енантиомерът на аценокумарол е с по-висока активност, но много бързо се метаболизира от CYP2C9 и екскретира от организма. Основно R-аценокумарол е носител на фармакологичния ефект и се метаболизира от CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19.

За CYP2C9 е установен генетичен полиморфизъм. Пациенти с ниска метаболитна активност на изоензима (CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3) изискват по-ниски дози антикоагуланти. Бавните „лоши“ метаболитатори имат слаб метаболитен капацитет и повишени плазмени концентрации на S-аценокумарол и в по-малка степен на R-аценокумарол<sup>49</sup>.

Антикоагулантният ефект на Варфарин, фенпрокумон и аценокумарол се повишава при едновременно прилагане с амиодарон и може да настъпи хеморагия. Амиодаронът инхибира метаболизма на кумарините, защото той и неговият метаболит дезетиламиодарон<sup>50</sup> са инхибитори на CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C19. При включване на амиодарон в терапията на пациент дозата на аценокумарол трябва да се редуцира с 25–50% и по-често да се мониторира INR до постигане на постоянна плазмена концентрация.

Потенцирането на ефекта на кумарините започва няколко дни след включването на амиодарон, максимумът е между 2-ра и 7-а седмица и продължава дълго време, дори след като терапията с амиодарон е преустановена. Голям брой ретроспективни проучвания<sup>51–54</sup> установяват, че пациенти, стабилизирани на аценокумарол, се нуждаят от редукция на

Намален метаболизъм/повишен антикоагулантен ефект – инхибитори	Ускорен метаболизъм/намален антикоагулантен ефект – индуктори
Сулфаметоксазол (CYP2C9) – да се използва алтернатива Макралиди (3A4) ( <i>кларитромицин, азитромицин, рокситромицин</i> ) Клиндамицин Метронидазол (инхибира и измества от плазмените протеини)	Нафцилин, рифампицин

Табл. 6. Ефекти на някои антибиотици върху метаболизма на кумарините

дозата, когато в терапията се включи и амиодарон. Окончателната редукция на дозата на аценокумарол зависи от поддържащата доза на амиодарон.

Например при поддържаща доза на амиодарон 100 мг дневно дозата на аценокумарол трябва да се редуцира с 25%. При поддържаща доза на амиодарон 200 мг дневно дозата на аценокумарол да се редуцира с 30–35%, при 300 мг дневно – редукция с 35% и т.н. Възможна е и редукция на дозата на аценокумарол само в отговор на повишено INR<sup>55, 56</sup>. При прекратяване на терапията с амиодарон дозата на аценокумарол се повишава постепенно в рамките на няколко месеца след спирането на амиодарон (поради дългото  $t_{1/2}$  на амиодарона).

При необходимост от включване на аценокумарол при пациент с вече установена терапия и C<sub>ss</sub> на амиодарон, се започва с най-ниската доза аценокумарол.

При рязко повишаване на INR при пациенти, стабилизирани на амиодарон и аценокумарол, трябва да се обърне възможността за амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза.

Тиреотоксикозата, която може да бъде провокирана от амиодарон, потенцира ефекта на Варфарин, в резултат на което ще е необходима по-ниска доза за удължаване на протромбиновото време<sup>57, 58</sup>.

#### Нарушена резорбция и синтез на вит. К<sup>49</sup>

Някои антибиотици унищожават сапрофитните интестинални микроорганизми, участващи в синтеза на витамин К. Това води до намалено количество на вит. К и съответно до повишен антикоагулантен ефект. Съществуват няколко механизма, по които резорбцията и съответно нивото на вит. К могат да бъдат понижени.

#### Механизми, свързани с бактериална инфекция:

- ✦ Намален внос на вит. К<sub>1</sub> с храната (зеленолистни зеленчуци);
- ✦ Ефект на повишената температура върху коагулацията – повишен катаболизъм на вит. К-зависимите коагулационни фактори;



Лекарство	Механизъм	Ефект
Андрогени	Повишено ниво на антитромбин III или протеин С; намален синтез/повишена деструкция на съсирващи фактори	Повишен антикоагулантен ефект
АСК, клопидогрел	Антитромбоцитна активност; причиняват ГИТ ерозии	Повишен риск от ГИТ кървене
Парацетамол	Неизвестен	Повишен антикоагулантен ефект
Дротекозин алфа ( <i>drotecogin alfa</i> )	Неизвестен	Повишен риск от кървене. Да не се използва до 7 дни от кумариновата терапия или при INR>3
Ивермектин ( <i>ivermectine</i> )	Инхибира активността на фактори II и VII	Повишен антикоагулантен ефект
НСПВА	Инхибират тромбоцитната агрегация; улцерогенен ефект; изместват кумарините от плазмените протеини	Повишен риск от кървене
Орални контрацептиви	Повишават клирънса на варфарина; повишават синтеза на факторите на съсирване	Намален антикоагулантен ефект; да се избягва едновременната употреба
Орлистат ( <i>orlistat</i> )	Намалена резорбция на вит. К	Повишен антикоагулантен ефект
Пентоксифилин ( <i>pentoxiphylline</i> )	Намалява фибриногена и тромбоцитната активност	Повишен риск от кървене
Сукралфат ( <i>sucralfate</i> )	Намалена резорбция на кумарини	Намален антикоагулантен ефект; кумарините да се прилагат 2 часа преди или 6 часа след сукралфата
Тетрациклини	Бактерициден ефект върху ГИТ флора, синтезираща вит. К	Повишен антикоагулантен ефект
Тиреоидни хормони	Повишен катаболизъм на вит. К-зависимите фактори на кръвосъсирване	Повишен антикоагулантен ефект; да се регулира дозата на кумарините
Трициклични антидепресанти	Антихолинергичен ефект, които забавя ГИТ изпразване и повишава резорбцията на кумарините	Повишен антикоагулантен ефект
Хинолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, мефлоксацин)	Бактерициден ефект върху ГИТ флора, синтезираща вит. К; изместват кумарините от плазмените протеини и повишават концентрацията им	Повишен антикоагулантен ефект
Витамин А и Е	Неизвестен	Повишен антикоагулантен ефект
Анасон	Антитромбоцитна активност	Повишен антикоагулантен ефект
Боровинки	Антитромбоцитна активност	Повишен антикоагулантен ефект
Гинко билоба	Инхибира тромбоцитната агрегация	Повишен риск от кървене; не се препоръчва едновременната употреба
Жен-шен (американски)	Индуцира варфариновия метаболизъм	Намален антикоагулантен ефект
Зелен чай	Съдържа вит. К и има антитромбоцитна активност	Повишен риск от кървене и намален антикоагулантен ефект
Сминдух	Антитромбоцитна активност	Повишен антикоагулантен ефект

Табл. 7. Лекарства и хранителни добавки, които взаимодействат с кумарините по други механизми<sup>49</sup>

✦ Ефект на повишената температура върху лекарственния метаболизъм – забавяне.

#### Механизми, свързани с антибактериалния агент:

✦ Супресия на вит. К<sub>2</sub>-продуциращата интестинална микрофлора – намален синтез на вит. К-зависими фактори на кръвосъсирване. Самостоятелно приложени гентамицин (*gentamycin*) и доксицилин (*doxycycline*) понижават протромбиновата активност;

✦ Инхибиране на тромбоцитната агрегация и адитивен ефект с кумарините – пеницилини (амоксцилин + клавуланова киселина, бензилпеницилин

(*benzylpenicillin*), диклоксацилин (*dicloxacillin*), флулоксацилин (*flucloxacillin*), нафцилин (*nafcillin*), пеницилин V (*penicillin V*);

✦ С неизяснен механизъм: Ванкомицин (*vancomycin*) (INR >6);

✦ Директен антикоагулантен ефект – цефалоспорици и други бета-лактами антибиотици с метилтиотетразолова група в страничната верига – цефамандол (*cefamandol*), цефиксим (*cefixime*), цефоперазон (*cefoperazone*), цефотетан (*cefotetan*), цефотиам (*cefotiam*), цефтриаксон (*ceftriaxone*), цефалотин (*cefalotine*), цефазолин (*cefazoline*), ламомоксеф (*latamoxef*), предизвикват хипопротромбинемия и

кървене при самостоятелно приложение и адитивен ефект при пациенти на антикоагулантна терапия. Тези антибиотици действат като оралните антикоагуланти и намаляват продукцията на вит. К-зависимите коагулационни фактори. Някои цефалоспорици без метилтиотетразолова група в страничната верига, като цефаклор (*cefactor*), цефрагин (*cefradine*), цефуроксим (*cefuroxime*), имат подобен ефект;

★ Намален или повишен метаболизъм на антикоагуланта (табл. 6).

### Други механизми<sup>49</sup>

Механизмите, по които някои лекарства и групи вещества взаимодействат с кумарините, са все още неизвестни (табл. 7). Например в някои епидемиологични проучвания парацетамолът (*paracetamol*) се асоциира с повишен риск от удължено INR. Този риск се повишава при повишаване на дозата на парацетамол. Пациентите, които приемат над 1.3 г дневно парацетамол за повече от една седмица, се нуждаят от по-сериозно мониториране на INR. Механизмът на това взаимодействие е все още неизяснен.

### Литература

- Baxter K (Ed) Antiplatelet drugs and Thrombolytics. In: Stockley's Drug Interactions, Pharmaceutical Press, London, UK, 2010, 813–830.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Ann Intern Med*, 1995, 123:241–249.
- Ouellet M, Riendeau D, Percival MD. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. – *Proc Nat Acad Sci*, 2001, 98:14583–14588.
- Livio M, Del Maschio A, Cerletti C & de Gaetano G. Indomethacin prevents the long-lasting inhibitory effect of aspirin on human platelet cyclo-oxygenase activity. – *Prostaglandins*, 1982, 23:787–796.
- Rao GHR, GG Johnson, KR Reddy, et al. Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. – *Arteriosclerosis*, 1983, 3:383–388.
- Capone ML, MG Sciulli, S Tacconelli et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. – *J Amer Coll Cardiol*, 2005, 45:1295–1301.
- Catella-Lawson F, MP Reilly, SC Kapoor et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. – *New Engl J Med*, 2001, 345:1809–1817.
- US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: concomitant use of ibuprofen and aspirin [online]. 2006, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>
- De Abajo FJ, Montero D, Garcia Rodriguez LA, et al. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. – *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98:304–10.
- Asasantin Retard (Dipyridamole with Aspirin). Boehringer Ingelheim Ltd. UK Summary of product characteristics, 2007.
- Omacor (Omega-3-acid ethyl esters 90). Solvay Healthcare Ltd. UK Summary of product characteristics, 2008.
- Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgobiloba ingestion. – *Neurology*, 1996, 46:1775–6.
- Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. – *Lancet*, 1998, 352:56.

- Bebbington A, Kulkarni R, Roberts P. Ginkgo biloba: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. – *J Arthroplasty*, 2005, 20:125–6.
- Benjamin J, Muir T, Briggs K, et al. A case of cerebral haemorrhage – can Ginkgobiloba be implicated? – *Postgrad Med J*, 2001, 77:112–13.
- Fong KCS, Kinneer PE. Retrobulbar haemorrhage associated with chronic Ginkgo [sic] biloba ingestion. – *Postgrad Med J*, 2003, 79:531–2.
- Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L. Ginkgo biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. – *Am Surg*, 2001, 67:33–5.
- Russell TL, Berardi RR, Barnett JL, et al. pH-related changes in the absorption of dipyridamole in the elderly. – *Pharm Res*, 1994, 11:136–43.
- Derendorf H, VanderMaelen CP, Brickl R-S, et al. Dipyridamole bioavailability in subjects with reduced gastric acidity. – *J Clin Pharmacol*, 2005, 45:845–50.
- Persantin Tablets (Dipyridamole). Boehringer Ingelheim Ltd. UK Summary of product characteristics, May 2007.
- Bennett CL et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. – *N Engl J Med*, 2000, 342:1773–1777.
- Jakubowski JA et al. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. – *Cardiovasc Drug Rev*, 2007, 25:357–374.
- Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. – *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8:151–158.
- Wallentin L., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. – *N Engl J Med*, 2009, 361:1045–1057.
- Sibbing D, Koch W, Gebhardt D, et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. – *Circulation*, 2010, 121:512–518
- US Food and Drug Administration. Clopidogrel bisulfate (Plavix<sup>®</sup>) safety labeling changes [online] <<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm225843.htm> (2011)>.
- Wiviott SD et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. – *Circulation*, 2007, 116:2923–2932.
- Bhatt DL et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. – *New Engl J Med*, 2010, 363:1909–1917.
- Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. – *N Engl J Med*, 2007, 357:2001–2015.
- O'Donoghue ML et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. – *Lancet*, 2009, 374:989–997
- EMA. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. London, 29 May 2009. Available at: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf> (accessed 29/01/10).
- FDA Information for healthcare professionals: Update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC) [11/17/2009]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm> (accessed 29/01/10).
- Plavix (Clopidogrel bisulfate). Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership. US Prescribing information, October 2009.
- Plavix Film-coated Tablets (Clopidogrel hydrogen sulphate). Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. UK Summary of product characteristics, August 2009.
- Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 81: 735–41.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.