

## ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С НОВИ ПЕРОРАЛНИ АНТИ- КОАГУЛАНТИ

Вирджиния Цанкова<sup>1</sup>, Веселин Петров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, Медицински университет - София, <sup>2</sup>УНС по съдова хирургия, Медицински университет - Варна

### РЕЗЮМЕ

Лекарствените взаимодействия (ЛВ) и нежеланите лекарствени реакции (НЛР) изискват все по-голямо внимание поради това, че голям брой пациенти се хоспитализират или остават хоспитализирани за по-дълъг период, отколкото е необходимо. Приложението на много лекарствени средства (средно 8-12 при хоспитализираните пациенти) е обичайна практика при лечението на тези болни. Антикоагулантите са между най-често прилаганите лекарства, които причиняват НЛР у хоспитализираните пациенти, и грешките, свързани с тяхното приложение остават чести. Възрастните и сърдечно болни пациенти представляват популации, които са подложени на висок риск от лекарствени взаимодействия и НЛР, свързани с антикоагулантното лечение.

В настоящия обзор се разглеждат клинично значимите фармакокинетични и фармакодинамични лекарствени взаимодействия с новите перорални антикоагуланти, включително dabigatran, rivaroxaban и apixaban. Най-важните фармакокинетични ЛВ се фокусират върху механизмите, засягащи транспортния гликопротеин (P-gp) и/или ензимите от фамилията на цитохром P-450. Познанията върху лекарствата, участващи често в лекарствени взаимодействия (ЛВ), и особено тези, които променят функциите на транспортния гликопротеин (P-gp) и CYP450, и предизвикват НЛР, трябва да помогнат на клиницистите да разпознават и избягват потенциалните НЛР, свързани с антикоагулантното лечение.

**Ключови думи:** антикоагулантна терапия, лекарствени взаимодействия, нежелани лекарствени реакции.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Антагонистите на витамин К (warfarin, acenocoumarol) се използват като средства за ефективна антикоагулантна терапия повече

## DRUG-DRUG INTERACTIONS WITH THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS

Virginia Tzankova<sup>1</sup>, Veselin Petrov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University-Sofia, Bulgaria, <sup>2</sup>University Hospital St. Marina, Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine, Medical University-Varna

### ABSTRACT

Drug-drug interactions (DDI) and adverse drug effects (ADR) have received much attention because many patients are being hospitalized or remain hospitalized longer than necessary. The use of multiple drugs (8–12 on average in hospitalized patients) is common in a number of therapeutic regimens. Anticoagulant drugs are among the most commonly implicated medications that cause ADR in hospitalized patients and medication errors involving anticoagulant drugs remain common. Elderly and cardiac patients represent populations at particularly high risk for suffering anticoagulant-associated ADR and drug interactions.

We review clinically significant pharmacokinetic and pharmacodynamic drug–drug interactions (DDIs) with the new oral anticoagulants, including dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. The main pharmacokinetic drug interactions are focused on drugs affecting the permeability glycoprotein (P-gp) efflux transporter protein and/or cytochrome P-450 enzymes. Awareness of drugs that are involved in drug-drug interactions and especially those that alter the function of the P-gp efflux transporter protein and CYP enzymes and provide adverse effects should enable clinicians to anticipate and avoid potential DDIs involving the anticoagulants.

**Keywords:** anticoagulant therapy, drug interactions, adverse drug reactions.

### INTRODUCTION

Vitamin K antagonists (warfarin, acenocoumarol) have been used as an effective anticoagulation therapy for more than 50 years. Nevertheless, the well-known limitations of coumarins such as narrow therapeutic index, genetic polymorphism and subsequent variable individual responses and many food and drug interactions, led to the discovery of new oral anticoagulant drugs (NOACDs). In the recent years, three new oral anticoagulant drugs have been introduced in therapy, including apixaban, dabigatran

от 50 години. Въпреки това, съществуващите ограничения в приложението на кумарините, като тесен терапевтичен интервал, генетичен полиморфизъм и последващ вариабилен индивидуален отговор на лечението, както и множеството хранителни и лекарствени взаимодействия с тези лекарства, доведе до разработване на нови антикоагулатни лекарства за перорално приложение (НОАК). През последните години бяха въведени три нови перорални антикоагуланта - apixaban, dabigatran и rivaroxaban. Те са широко използвани в клиничната практика благодарение на тяхната ефикасност, сравнима с тази на антагонистите на витамин К, значително по-добрия си профил на безопасност и лесна схема на дозиране. НОАК се различават от кумариновите перорални антикоагуланти по механизма на действие, включващ директна инхибиция на протеини в коагулантната каскада (фиг. 1). Те имат по-предсказуема фармакокинетика и фармакодинамика, и позволяват фиксирана дневна схема на дозиране без необходимост от рутинен мониторинг на антикоагулацията. НОАК, обаче, може да не се окажат подходящи за всеки пациент. Бъбречната функция, която се понижава с възрастта, и реналната недостатъчност са основни рискови фактори за повишено кървене по време на антикоагулацията, независимо от индикациите (16).

НОАК притежават по-малко клинично значими НЛР, в сравнение с класическите антикоагуланти, като warfarin и acenocoumarol. Поради това, че пациентите, лекувани с НОАК, не се мониторират рутинно за промени в антикоагулацията, лекарите трябва да са наясно, че тяхното приложение също може да доведе до нежелани лекарствени реакции (14).

В този обзор са описани най-важните механизми на действие, както и фармакокинетичните свойства на новите перорални антикоагуланти dabigatran, rivaroxaban и apixaban. Представена е и известната до момента информация за НЛР с други важни класове лекарства.

#### ФАРМАКОЛОГИЧНИ И ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА НОАК

НОАК се класифицират в два основни класа, според механизма на действие: директни инхибитори на фактор Xa (FXa) - rivaroxaban и apixaban, и директни антитромбинови инхибитори - dabigatran etexilate, prodrug на dabigatran (Фиг. 1). Други директни FXa инхибитори, които

and rivaroxaban. They are being commonly used due to their efficacy, which is comparable to that of the vitamin K antagonists, a higher safety profile and a simple administration schedule. The NOACDs differ from coumarins in their mechanism of action, because of direct inhibition of proteins of the coagulation cascade. They have more predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics profiles and allow fixed daily dosing without the need for routine coagulation monitoring. However, NOACDs may not be suitable for every patient. Renal function is known to deteriorate with age, and renal impairment is a major risk for bleeding during anticoagulation regardless of the indication (16).

NOACDs appear to have fewer clinically significant drug-drug interactions (DDI) compared with classical oral anticoagulants, like warfarin and acenocoumarol. However, because patients treated with the new oral anticoagulants are not routinely monitored for changes in anticoagulation, practitioners must be aware of their pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles and possible DDI (14).

This review will describe the mechanism of action and pharmacokinetic profiles of dabigatran, rivaroxaban and apixaban, and will provide information about the known DDI that can occur with other important classes of commonly used drugs.

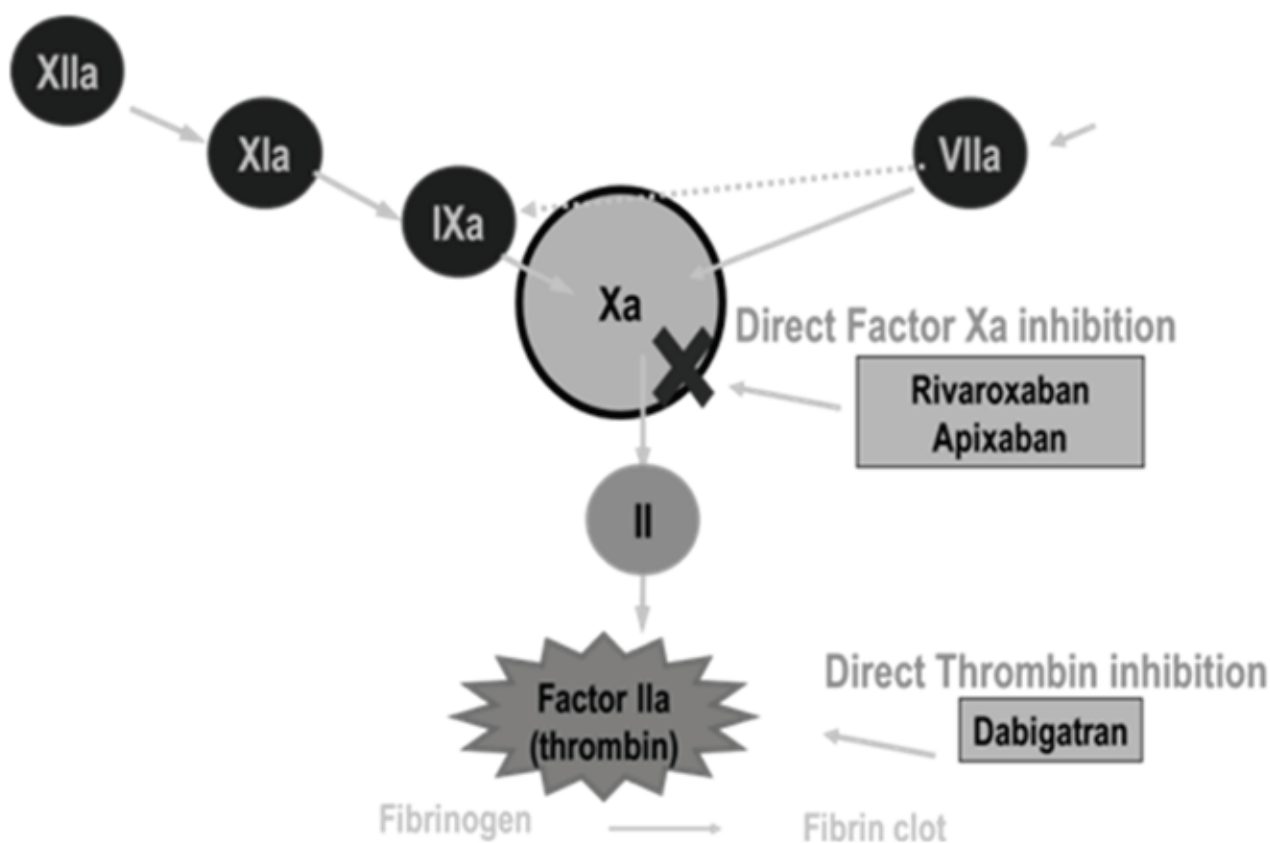
#### PHARMACOLOGICAL AND PHARMACOKINETIC CHARACTERISTICS OF NOACDs

The NOACDs are classified in two broad categories: the oral direct factor Xa (FXa) inhibitors (rivaroxaban and apixaban) and the oral direct thrombin inhibitor (dabigatran etexilate, the prodrug of dabigatran) (Figure 1). Other direct FXa inhibitors being investigated in clinical trials are edoxaban and betrixaban (15).

#### ***Factor Xa Inhibitors***

Factor Xa inhibitors competitively inhibit activated factor X. Factor Xa unifies the intrinsic and extrinsic pathways; therefore, these drugs have an impact on the coagulation cascade as a whole.

Rivaroxaban is a direct factor Xa inhibitor approved for use in nonvalvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis and pulmonary embolism treatment and prophylaxis, following large joint replacement (5). Rivaroxaban attains a peak concentration 2.5–4 h after dosage of one or two tablets daily, with a half-life of 5–9 h (9–13 h in elderly). Current manufacturer recommendations are to use with caution in patients with moderate renal impairment (defined as a CrCl



Фиг. 1. Механизъм на действие на НОАК в коагулационната каскада.

са в етап на клинични изпитвания, са edoxaban и betrixaban (15).

### **Инхибитори на фактор Ха**

Инхибиторите на фактор Ха конкурентно инхибират активния център на фактор X, като блокират взаимодействието с неговите субстрати. Фактор Ха обединява вътрешната и външната система на кръвосъсирването, ето защо тези лекарства имат въздействие върху цялата каскада. Rivaroxaban е директен инхибитор на фактор Ха, одобрен за употреба при профилактика на инсулт и системна емболия при неклапно предсърдно мъждене, за профилактика на венозен тромбоемболизъм при възрастни пациенти, подложени на елективно тотално ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става, както и за лечение и профилактика на белодробна тромбоемболия и венозен тромбоемболизъм (5). Rivaroxaban достига максимална плазмена концентрация за 2.5-4h след приложение на една или две таблетки дневно, с време на полуживот от около 5-9 h (9-13 h при възрастни пациенти). В продукто

(30–50 ml/min) and to avoid in patients with severe renal impairment (defined as CrCl<30 ml/min). Regarding hepatic function, there was a noted increase in exposure to rivaroxaban when observed in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B); however, there are currently no recommendations on dose adjustment based on hepatic function (2). The drug is a substrate of CYP3A4 and P-glycoprotein transporters. Therefore, special consideration should be given when coadministering medications that inhibit or induce the CYP450 enzymes or P-glycoprotein transport, as this may change rivaroxaban exposure(9).

Apixaban is a potent, oral, reversible, direct and highly selective active site inhibitor of factor Xa. By inhibiting factor Xa, apixaban prevents thrombin generation and thrombus development. It is indicated for prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery and in prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (6). Apixaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (Cmax) appearing 3 to 4 hours after tablet intake.

информация се препоръчва засега той да бъде прилаган с внимание при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (дефинирана като креатининов клирънс 30-50 ml/min) и да се избягва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (дефинирана като креатининов клирънс <30 ml/min). По отношение на чернодробната функция е наблюдавано значимо увеличение на действието на rivaroxaban при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh class B); засега, обаче, няма препоръки за промяна на дозировката, базирайки се на изменения в чернодробната функция (2). Лекарството е субстрат на CYP3A4 и на P-гликопротеиновия транспортер (P-gp). Ето защо, специално внимание трябва да се отдели на едновременното приложение на лекарства, които инхибират или индуцират системата на CYP450 или P-gp, тъй като те могат да променят клиничните ефекти на rivaroxaban (9).

Apixaban е мощен, високо селективен, перорален, обратим, директен инхибитор на фактор Ха. Чрез инхибиране на фактор Ха, apixaban предотвратява синтеза на тромбин и образуване на тромби. Той е показан за профилактика на венозни тромбоемболични събития при възрастни пациенти, подложени на елективно тотално ставно протезиране на тазобедрената или колянната става, както и за профилактика на мозъчен инсулт и системна емболия при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (6). Apixaban се абсорбира бързо и достига максимални плазмени концентрации (C<sub>max</sub>) след около 3-4 h. Свързването с плазмените протеини е около 87%. Apixaban има много пътища на елиминиране. Около 25% от приложения apixaban се метаболизира в черния дроб, а около една четвърт се отделя непроменен с урината. Бъбречната екскреция на apixaban допринася за около 27% от тоталния клирънс.

#### ***Директни тромбинови инхибитори***

Dabigatran е моновалентен директен тромбинов инхибитор, който е одобрен за профилактика на инсулт и системна емболия при неклапно предсърдно мъждене и за профилактика на венозен тромбоемболизъм при възрастни пациенти, подложени на елективно тотално ставно протезиране на тазобедрената или на колянната става (7). Schulman и съавт. (19) са установили, че dabigatran е ефективен за продължително лечение на венозен тромбоемболизъм. Наблюдаван е по-нисък риск от клинично

Plasma protein binding in humans is approximately 87%. Apixaban has multiple routes of elimination. Approximately 25% of the administered apixaban dose in humans was recovered as metabolites, with the majority recovered in faeces. Renal excretion of apixaban accounts for approximately 27% of total clearance.

#### ***Direct thrombin inhibitors***

Dabigatran is a monovalent direct thrombin inhibitor that is currently approved for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation (7). Schulman et al. (19) recently found dabigatran to be effective in the extended treatment of venous thromboembolism. There was a lower risk of major or clinically relevant bleeding when compared with warfarin but a higher risk than compared with placebo. Dosed as a twice daily oral tablet, dabigatran reaches a peak plasma concentration after 1–2 h with a half-life of 12–17 h. Renal clearance accounts for 80–85% elimination of dabigatran. Doses should be reduced in patients with moderate renal impairment (defined as CrCl 30–50 ml/min) and should be avoided in patients with severe renal impairment (defined as CrCl 15–30 ml/min) and concomitant use of medications requiring use of P-glycoprotein. Current manufacturer recommendations state that dosing modifications are not necessary in patients with hepatic impairment (8).

Table 1 summarizes the pharmacokinetic profiles of NOACDs. Impaired renal function will affect dabigatran pharmacokinetics the most, given its predominant excretion via the renal route, whereas rivaroxaban and betrixaban would be affected the least, due to its metabolism being mainly altered by changes in liver function. Special attention should also be paid to older people, patients with renal or liver impaired function and people who are underweight or obese. Ageing results in the changes of some physiological functions, such as liver or renal function and a lower catabolism, which may require lower drug doses. Additional factors such as like comorbidities and polypharmacy, which are common among older people, make the patient population more prone to complications from the use of anticoagulants. Therefore, renal function should be closely monitored (17).

#### **DRUG-DRUG INTERACTIONS WITH NOACDs: MECHANISMS AND EXAMPLES**

##### ***Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions***

Despite the predictable pharmacokinetic

значимо кървене, в сравнение с warfarin, но по-висок риск, в сравнение с плацебо. В доза два пъти дневно по една таблетка, dabigatran достига пикова плазмена концентрация след 1–2 h, с време на полуживот от 12–17 h. До около 80–85% от dabigatran се елиминира чрез бъбречна екскреция. Дозировката трябва да бъде намалена при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (дефинирана като креатининов клирънс 30–50 ml/min). Приложението му трябва да се избягва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (дефинирана като креатининов клирънс 15–30 ml/min) и при съпътстваща терапия с лекарства, които взаимодействат с P-gp. В продуктовата информация, производителят не препоръчва корекция на дозировката при пациенти с чернодробни проблеми (8).

На таблица 1 са представени фармакокинетичните характеристики на НОАК. Влошената бъбречна функция засяга най-вече фармакокинетичните свойства на dabigatran, поради бъбречната екскреция на лекарството, докато при rivaroxaban чернодробната функция е основен фактор, поради факта, че елиминирането се извършва основно чрез чернодробен метаболизъм. Специално внимание трябва да се отделя на пациентите в напреднала възраст, пациентите с бъбречни увреждания и тези, които са с под- или наднормено

characteristics of the new anticoagulants, some DDI might happen at the level of absorption, distribution, protein binding, metabolism or excretion. These interactions are mainly mediated by one protein, called P-gp transporter protein and the Cytochrome P-450 oxidative reactions enzymes.

P-gp (Permeability glycoprotein)

P-gp is a well characterized transporter protein which plays an important role in drug disposition. It is constitutively expressed and distributed among several tissues, including the kidneys, liver, and small intestine (11). In the liver and kidneys, P-gp activity increases the rate of drug removal from the circulation by increasing drug excretion into the bile and urine. Therefore, the inhibition of P-gp can result in changes in the level of drug absorption and excretion, potentially leading to increased plasma concentrations and, in the case of anticoagulants, increased bleeding risk. Conversely, induction of P-gp can lead to reduced drug concentrations and efficacy, possibly leading to an increased risk of thromboembolism or stroke.

Cytochrome P-450

Cytochrome's P-450 are a family of isoenzymes which are mainly involved in the oxidative drug metabolism. The majority of CYP enzymes are located in the liver and small intestine, with smaller

Таблица 1. Фармакокинетични характеристики на НОАК\*

ХАРАКТЕРИСТИКИ	Dabigatran	Apixaban	Apixaban
Бионаличност (%)	6–7	66	66
T max (h)	2–3	1–3	1–3
T 1/2 (h)	7–17	8–15	8–15
Свързване с плазмените протеини (%)	35	87	87
Абсорбция с храна	Няма ефект	Няма ефект	Няма ефект
Дозировка	Два пъти дневно	Два пъти дневно	Два пъти дневно
Метаболизъм/елиминиране	80% бъбреци; 20% черен дроб	25% бъбреци; 75% фекалии	25% бъбреци; 75% фекалии
Субстрат на CYP	Не	3A4	3A4
Субстрат на P-gp	Да	Да	Да
Взаимодействия с храни	Не	Не	Не
Нужда от мониторинг	Не	Не	Не
Механизъм на действие (таргет в коагулационната каскада)	Фактор II	Фактор Ха	Фактор Ха
Антидот	Няма	Няма	Няма

\*Адаптирано от референции №: 12, 15, 17.

тегло. Възрастовите промени водят до различия във физиологичните функции, като намаляване на чернодробния и бъбречен катаболизъм, което може да наложи прилагането на по-ниски дози от лекарствата. Допълнителни фактори, като съпътстващи заболявания и полипрагмазия, които са обичайни за хората в напреднала възраст, правят популацията от пациенти по-податлива на усложнения от употребата на антикоагуланти. Ето защо, бъбречната функция трябва строго да се мониторира (17).

### ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА НОАК: МЕХАНИЗМИ И ПРИМЕРИ

#### ***Фармакокинетични взаимодействия***

Независимо от предвидимостта на фармакокинетиката, има някои случаи, при които новите перорални антикоагуланти могат да влязат в лекарствени взаимодействия на ниво резорбция, разпределение или елиминиране на лекарството. Тези взаимодействия са опосредствани главно от Р-гликопротеин (Р-gp) и изоензимите от системата на цитохром р-450 (СYP).

Р-гликопротеин (Р-gp) представлява транспортен протеин, локализиран в тъканите на различни органи, като бъбреци, тънки черва, черен дроб (11). Този гликопротеин играе важна роля в процесите на разпределение на лекарствата, затова лекарствените взаимодействия на това ниво могат да променят клинично значимо плазмените им концентрации. Така например, повишаването на активността на Р-gp в черния дроб и бъбреците активира процеса на елиминиране на лекарствата чрез увеличаване на екскрецията в жлъчката и урината. Следователно, инхибирането на Р-gp може да доведе до промени в нивото на лекарството, както на ниво абсорбция, така и на ниво екскреция, което потенциално води до повишаване на плазмените концентрации, а това, в случаите на приложение на антикоагуланти, води до повишен риск от кръвене. За разлика от това, индукцията на Р-gp може да доведе до понижаване на плазмената концентрация, а оттам и до ефикасността на лекарствата, което може да повиши риска от тромбоемболия или инсулт.

Цитохром Р 450 (СYP) представлява фамилия от изоензими, участващи основно в окислителните метаболитни реакции в организма. Локализирани са основно в черния дроб и тънките черва, но могат да се открият и в други органи. СYP3A4 представлява фамилията изоензими, които имат най-голяма роля в окислителния метаболизъм на

quantities present in the kidneys. Many DDIs could occur from the inhibition or induction of CYP enzymes involved in drug metabolism. Like with P-gp, CYP enzyme induction or inhibition might cause a change in drug plasma levels, and might cause many clinically important DDIs.

### PHARMACODYNAMIC DRUG-DRUG INTERACTIONS OF NOACDS WITH THE NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, ANTIPLATELETS AND ANTICOAGULANTS

Many patients started on dabigatran etexilate, rivaroxaban, and apixaban, have a history of concomitant diseases that require multiple medications for optimal treatment. These patients could be on aspirin and/or clopidogrel, at the time of prescribing. Despite having different metabolic/transporter profiles, the concomitant use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antiplatelet agents, and other anticoagulants poses a greater bleeding risk, because of the additive pharmacologic effect achieved when administered concurrently, so that clinicians need to address pharmacodynamic drug interactions. Major bleeding has been reported in patients who received anticoagulant and antiplatelet therapy concomitantly. The impact of each anticoagulant agent on pharmacodynamic measures such as bleeding time/rate, platelet aggregation, and coagulation assay biomarkers (e.g., prothrombin time, international normalized ratio), should be considered before initiating therapy together with antiplatelet therapy (1, 13).

#### ***Rivaroxaban***

Concomitant administration of acetylsalicylic acid ( $\leq 100$  mg) or naproxen had no effect on clotting parameters, but there was a small increase in bleeding time, which was not considered clinically relevant. This was identified as an independent risk factor for major bleeding due to pharmacodynamic interactions (10). Coadministration of clopidogrel with rivaroxaban did not have any effect on rivaroxaban pharmacokinetics, but there was an additive effect on bleeding time in 30% to 45% of patients in two DDI studies due to a potentially synergistic pharmacologic effect on hemostasis in the setting of antiplatelet use (20). Clinicians are advised to use with caution NSAIDs and antiplatelet drugs, such as aspirin and clopidogrel, because of the possible increased risk of haemorrhage.

Таблица 2. Фармакокинетични лекарствени взаимодействия на НОАК\*

НОАК	Лекарствени взаимодействия на субстрати на P-гр и CYP3A4 **	Ефект върху плазмените концентрации на НОАК	Препоръки
Dabigatran	P-гр индуктори	Понижение	Да се избягва приложението на rifampicin
	P-гр инхибитори	Повишение	Да се намали дозата на dronedarone, ketoconazole
Rivaroxaban	Комбинирани P-гр + CYP3A4 инхибитори	Повишение	Да се избягва приложението или да се прилага с внимание
	Комбинирани P-гр + CYP3A4 индуктори	Понижение	Да се избягва приложението на лекарството
Arixaban	Комбинирани P-гр + CYP3A4 инхибитори	Повишение	Намалява се дозата до 2.5 mg, два пъти дневно или се избягва
	Комбинирани P-гр + CYP3A4 индуктори	Понижение	Да се избягва употребата на лекарството

\* адаптирано от лит. източници №: 3, 18, 20.

\*\* за пример виж таблица 3.

Таблица 3. Лекарства, повлияващи P-гр и CYP3A4\*

Инхибитори на P-гр	Amiodarone, azithromycin, captopril, carvedilol, clarithromycin, conivaptan, cyclosporine, diltiazem, dronedarone, erythromycin, felodipine, itraconazole, ketoconazole, lopinavir and ritonavir, quercetin, quinidine, ranolazine, verapamil
Индуктори на P-гр	Avasimibe, carbamazepine, phenytoin, rifampin, жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ), tipranavir/ritonavir
Комбинирани инхибитори на P-гр и CYP3A4	<b>Силни:</b> Itraconazole, lopinavir/ritonavir, clarithromycin, ritonavir, ketoconazole, indinavir/ritonavir, conivaptan
	<b>Умерени:</b> Verapamil, erythromycin, diltiazem, dronedarone
	<b>Слаби:</b> Quinidine, ranolazine, amiodarone, felodipine, azithromycin
Комбинирани индуктори на P-гр и CYP3A4	<b>Силни:</b> Avasimibe, carbamazepine, phenytoin, rifampin, жълт кантарион
Инхибитори на CYP3A4	<b>Силни:</b> clarithromycin, conivaptan, grapefruit juice, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole. <b>Умерени:</b> Amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice, imatinib, verapamil <b>Слаби:</b> Alprazolam, amiodarone, amlodipine, atorvastatin, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, cyclosporine, fluoxetine, fluvoxamine, ginkgo, goldenseal, isoniazid, nilotinib, oral contraceptives, ranitidine, ranolazine, tipranavir/ritonavir
Индуктори на CYP3A4	<b>Силни:</b> Avasimibe, carbamazepine, phenytoin, rifampin, жълт кантарион <b>Умерени:</b> Bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin <b>Слаби:</b> Amprenavir, aprepitant, armodafinil, echinacea, pioglitazone, prednisone, rufinamide

\* адаптирано от лит. източници №:3, 18, 20.

лекарствата. Подобно на P-gp, индукцията или инхибицията на CYP3A4 може да предизвика много клинично значими реакции, и като резултат да компрометира терапевтичния ефект или да предизвика тежки НЛР.

**ФАРМАКОДИНАМИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА НОАК С  
НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ  
ЛЕКАРСТВА (НСПВЛ), АНТИАГРЕГАНТИ И  
АНТИКОАГУЛАНТИ**

Много пациенти започват лечение с dabigatran etexilate, rivaroxaban, и apixaban при анамнеза за съпътстващи заболявания, които налагат приемането на много допълнителни лекарства за постигане на оптимално лечение. Тези пациенти могат да приемат acetylsalicylic acid и/или clopidogrel при започване на терапията с НОАК. Въпреки, че имат различни метаболитни или фармакодинамични профили, едновременното приложение на НОАК с НСПВЛ, антиагреганти и други антикоагуланти може да доведе до по-висок риск от кървене, поради допълнителния фармакологичен ефект, постигнат, когато те се прилагат едновременно. Ето защо, клиницистите трябва да имат предвид евентуални фармакодинамични лекарствени взаимодействия. Сериозни случаи на кървене са били докладвани при пациенти, които са приемали едновременно антикоагуланти и антиагреганти. Влиянието на всеки антикоагулант върху фармакодинамични показатели, като време на кървене, тромбоцитна агрегация и биомаркери на коагулацията (напр. протромбиново време INR, АРТТ и др.) трябва да се имат предвид, когато се започва новата терапия (1, 13).

*Rivaroxaban*

Съпътстващото приложение на ацетилсалицилова киселина ( $\leq 100$  mg) или naproxen няма ефект върху параметрите на кръвосъсирването, но може да предизвика слабо увеличение на времето на кървене, което не се счита за клинично значимо. Това се идентифицира като независим рисков фактор за голямо изкървяване, дължащо се на фармакодинамични взаимодействия (10). Резултатите от някои клинични проучвания показват, че едновременното приложение с clopidogrel няма ефект върху фармакокинетиката на rivaroxaban. При приложение на антиагреганти е наблюдаван допълнителен ефект върху времето на кървене при 30%-45% от пациентите, дължащо се

*Apixaban*

No pharmacokinetic DDIs have been observed with apixaban and acetylsalicylic acid or clopidogrel (3). Nevertheless, a dose-dependent increase in major or clinically relevant non major bleeding (International Society of Thrombosis and Hemostasis definition) was reported in patients treated with a combination of acetylsalicylic acid ( $\leq 165$  mg per day), clopidogrel, and apixaban 2.5 mg twice daily or 10 mg once daily for prophylaxis after an acute coronary syndrome, as expected from the pharmacodynamic interaction of mixing an antiplatelet agent with an anticoagulant; it would be prudent to avoid concurrent use with antiplatelet agents whenever possible (3).

*Dabigatran*

No clinically meaningful pharmacokinetic DDIs were found during a phase I study of dabigatran and clopidogrel, but in the RE-LY trial, major bleeding rates were approximately doubled in patients receiving dabigatran and acetylsalicylic acid or dabigatran and clopidogrel (18). Exposure to dabigatran was not significantly altered when dabigatran was administered concurrently with diclofenac in a phase I study. To date, no studies have been conducted to investigate potential DDIs with dabigatran etexilate and any heparin or other anticoagulant product, but concurrent administration of such agents is a risk factor for increased bleeding. Despite the absence of pharmacokinetic DDIs, pharmacodynamic interactions that likely increase the risk of bleeding must be carefully considered if dabigatran etexilate is to be administered concurrently with any antiplatelet product, and concurrent therapy should be administered for the minimum required duration (4).

**CONCLUSIONS**

Pharmacokinetic DDIs that may occur in association with the new oral anticoagulants are largely mediated by the P-gp efflux transporter protein alone (dabigatran etexilate) or in combination with CYP3A4 enzymes (rivaroxaban and apixaban). In addition to managing pharmacokinetic-based interactions, clinicians should avoid unnecessary pharmacodynamic interactions between the newer oral anticoagulants and antiplatelet agents (e.g., acetylsalicylic acid, clopidogrel) and NSAIDs (e.g., naproxen). Practitioners should carefully evaluate bleeding risk and ensure that therapies with the potential for DDIs are avoided or used as briefly as possible.



на потенциално синергични фармакодинамични ефекти върху хемостазата (20). Клиницистите се съветват да прилагат с внимание НСПВЛ и антиагреганти, като аспирин и clopidogrel, поради възможност от повишен риск от кръвене.

### ***Apixaban***

Не са наблюдавани НЛР при приложението на apixaban с acetylsalicylic acid, или clopidogrel (3). Въпреки това, са докладвани клинично значими неголеми кръвоизливи, повишаващи се в зависимост от дозировката (International Society of Thrombosis and Hemostasis definition) при пациенти, лекувани с комбинация от acetylsalicylic acid ( $\leq 165$  mg дневно), clopidogrel, и apixaban 2.5 mg два пъти дневно, или 10 mg един път дневно, за профилактика след остър коронарен инцидент. Поради очаквания за евентуални фармакодинамични взаимодействия при едновременна употреба на антиагрегант с антикоагулант се препоръчва да се избягва едновременната употреба с антиагреганти, когато това е възможно (3).

### ***Dabigatran***

Не са докладвани сериозни фармакодинамични НЛР по време на фаза I клинично проучване на dabigatran и clopidogrel, но в проучването RE-LY, степента на сериозно кръвене е била приблизително два пъти по-висока при пациенти, приемащи dabigatran и acetylsalicylic acid, или dabigatran и clopidogrel (18). Diclofenac, прилаган едновременно с dabigatran, не променя фармакокинетичните свойства на dabigatran във фаза I на проучването. Досега няма проведени изследвания за потенциалните НЛР на dabigatran etexilate и някои хепарини, или други антикоагулантни средства, но едновременното приложение на такива лекарства е рисков фактор за увеличено кръвене. Въпреки липсата на фармакокинетични НЛР, фармакодинамичните взаимодействия, които могат да доведат до повишаване на риска от кръвене, трябва внимателно да се проучват, ако се очаква dabigatran etexilate да се прилага едновременно с антиагрегант, а едновременната терапия трябва да се прилага за минималното възможно време (4).

### **ИЗВОДИ**

Фармакокинетичните НЛР, които могат да се получат при приложението на новите перорални антикоагуланти се влияят съществено от

### ***Address for correspondence***

Assoc. prof. V. Tzankova, PhD, MPharmSci, ERT  
Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology,  
Faculty of Pharmacy, Medical University-Sofia  
2 Dunav Str.  
1000 Sofia, Bulgaria  
e-mail:virginia\_tzankova@abv.bg

### **REFERENCES**

1. Alexander, JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2011;365:699-708.
2. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol*, 2012;87(Suppl 1):S119-S126.
3. Eliquis (apixaban) [Prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb, Pfizer Inc; December 2012.
4. Gulseth MP, Wittkowsky AK, Fanikos J, et al. Dabigatran etexilate in clinical practice: confronting challenges to improve safety and effectiveness. *Pharmacotherapy*, 2011;31:1232-1249.
5. [http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/medication\\_guide#zoom=100](http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/medication_guide#zoom=100).
6. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
7. [http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing Information/Pis/Pradaxa/Patient Info/PradaxaMedGuide](http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/Pis/Pradaxa/Patient%20Info/PradaxaMedGuide).
8. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*, 2011;123:1436-1450.
9. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*, 2012;87(1):S141-S145.
10. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor - are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol*, 2006;46:981-990.
11. Leucuta SE, Vlase L. Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol*, 2006;1:5-20.
12. Lip G, Larsen T, Skjoth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:738-746.
13. Mendell J, Lee F, Chen S, et al. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013;62:212-221.
14. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*, 2011;31:326-343.

взаимодействията им с ефлуксия транспортен Р-гликопротеин (dabigatran etexilate) или в комбинация със системата на цитохром Р450, и предимно с СУР3А4 (rivaroxaban и apixaban).

Освен фармакокинетичните взаимодействия, клиницистите трябва да познават и да избягват ненужните фармакодинамични взаимодействия между НОАК и антиагрегантите (напр. acetylsalicylic acid или clopidogrel), както и с някои НСПВЛ (напр. paroxen). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват риска от кървене и да избягват лечение, свързано с повишен риск от евентуални НЛР, а при необходимост от едновременно приложение на няколко лекарства, те да се прилагат за възможно най-кратък период.

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. Вирджиния Цанкова, дф  
Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“  
Фармацевтичен факултет  
Медицински университет - София  
Ул. "Дунав" 2  
1000 София, България  
e-mail: virginia\_tzankova@abv.bg

15. Perez A, Eraso L, Merli G. Implications of new anticoagulants in primary practice. *Int J ClinPract*, 2013;67:139–156.

16. Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010;138:1093–1100.

17. Poulsen B, Grove E, Husted S. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs*, 2012;72:1739–1753.

18. Pradaxa (dabigatran etexilate) [Prescribing information]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc; April 2013.

19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:709–718.

20. Xarelto (rivaroxaban) [Prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc; March 2013.