

Lékové interakce warfarinu a nových, přímých orálních antikoagulancií

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a.s., Praha

Antikoagulační léčba warfarinem i přímými orálními antikoagulancií (DOAC) každoročně zachraňuje životy mnoha pacientům. Tito pacienti nezdídku užívají současně léky, které mění účinek antikoagulancií. Tento článek se pokouší přehlednou formou prezentovat informace o takových interakcích, které předepisující lékaři potřebují. Ačkoliv warfarin má více interakcí než DOAC, některé interakce DOAC jsou stejně nebezpečné a na rozdíl od warfarinu účinek DOAC nelze jednoduše monitorovat. To může představovat problém, neboť existují pacienti, u kterých léková interakce probíhá intenzivněji než u průměrných pacientů, například při kombinaci dabigatranu s klarithromycinem.

Klíčová slova: lékové interakce, warfarin, NOAC, DOAC, klarithromycin.

Drug-drug interactions of warfarin and new direct oral anticoagulants

Anticoagulation therapy with warfarin and direct oral anticoagulants annually saves lives of many patients. These patients often take medicines that change the effect of anticoagulants. This article attempts to present in a synoptical way information about such interactions that physicians prescribe. Although warfarin has more interactions than DOAC, some DOAC interactions are equally dangerous and, unlike warfarin, the effect of DOAC cannot be easily monitored. This may be a problem because there are patients in whom the drug interaction is more intense than in average patients, for example when dabigatran is combined with clarithromycin.

Key words: drug-drug interactions, warfarin, NOAC, DOAC, clarithromycin.

Úvod

Zavedení přímých orálních antikoagulancií (též nazývaná DOAC) bylo označeno za nejvýznamnější inovaci ve farmakologii v prvním desetiletí našeho století. Ačkoliv bezpečnostní profil DOAC je obecně lepší než u warfarinu, jejich rizika nejsou zanedbatelná. Musí s nimi počítat nejen lékař, který DOAC předepisuje, ale též lékaři, kteří dotyčnému pacientovi předepisují další léky, neboť DOAC s řadou z nich interagují, což přinejmenším u některých pacientů může způsobit nežádoucí příhodu.

Ačkoli spotřeby DOAC narůstají, spotřeby warfarinu neklesají, jak ukazuje graf 1, sestavený z dat SÚKL (hlášení distributorů), proto s ním i s výskytem lékových interakcí warfarinu musíme počítat i do budoucna.

Bultas J, 2015 (1) upozorňuje, že každý zásah do tak důležitého reparačního mechanismu, jakým je hemostáza, představuje určité riziko. Účinnost warfarinu je u různých pacientů značně odlišná, což je dáno rozdílnou genetickou výbavou. U některých vyvoláme předávkování warfarinem již denní dávkou 1,5 mg, u jiných k vyvolání účinku nestačí ani 15 mg. U mnoha pacientů účinnost warfarinu kolísá, což je v řadě případů způsobeno potravinovými a lékovými interakcemi. Proto je třeba účinek warfarinu na rozdíl od DOAC monitorovat pomocí protrombinového času, respektive INR. Možnost monitorování je však zároveň výhodou, neboť v daném čase přesně víme, na jaké úrovni antikoagulace se pohybujeme a můžeme na případné výkyvy rea-

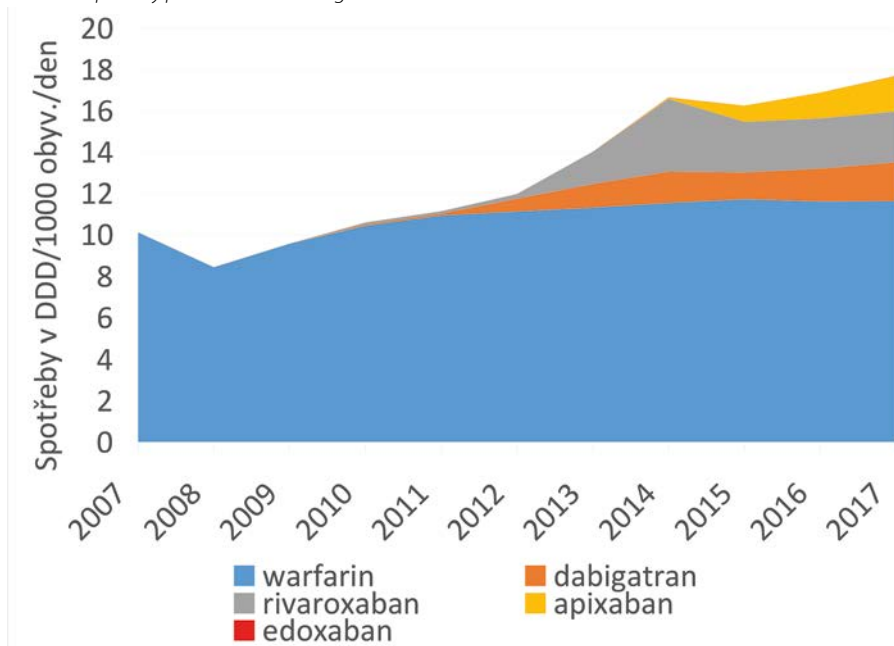
govat. U DOAC je situace v určitém ohledu jednodušší, neboť variabilita jejich účinku je podstatně menší a není vyžadováno rutinní sledování jejich efektu. Za určitých okolností však premisa „jedné dávky pro všechny“ neplatí. Ukázalo se, že výskyt krvácení vzniklých během užívání DOAC je závislý na plazmatických koncentracích DOAC. Proto je třeba při preskripci zohledňovat skutečnosti, které k takovému zvýšení vedou, patří k nim i lékové interakce. V některých případech interagující léčivo zvyšuje plazmatické koncentrace DOAC v průměru jen nevýznamně, ale výrazně zvyšuje rozptyl plazmatických koncentrací u různých lidí (viz níže, interakce dabigatran-klarithromycin), takže u části pacientů dochází k „neočekávanému“ předávkování.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Michal Prokeš, prokes@drugagency.cz
DrugAgency, a.s., Klokotská 833/1a, 148 00 Praha

Převzato z: Med. praxi 2018; 15(5): 267–275
Článek přijat redakcí: 22. 8. 2018
Článek přijat k publikaci: 15. 10. 2018

Graf 1. Spotřeby perorálních antikoagulancií v ČR



Edoxaban sice byl v roce 2017 na trhu v ČR, ale v tak malém množství, které nelze v grafu 1 zaregistrovat.

Základní charakteristiky warfarinu a DOAC

Přehled základních charakteristik podává Tab. 1, sestavená podle údajů Bultas et al. 2015 (1, 2, 3), Karetová, 2018 (4) a Cheng et al. 2014 (5).

Účinek DOAC se na rozdíl od warfarinu dostavuje v řádu několika málo hodin a poločas eliminace DOAC je úměrně tomu kratší. To má velký význam při krvácivé příhodě: Je-li způsobena DOAC, po přerušení jejich podávání jsou tyto eliminovány z organismu mnohem rychleji než warfarin. Porušení funkce ledvin má vliv na eliminaci DOAC, nikoliv však warfarinu. Klesne-li clearance kreatininu pod 30 ml/min, je eliminační poločas dabigatranu prodloužen na dvojnásobek. Expozice dabigatranem je zvýšena u pacientů starších 75 let a u žen je vyšší než u mužů.

Dále je třeba upozornit, že dabigatran je podáván jako proléčivo dabigatran-etexilát, který je substrátem P-glykoproteinu (dále P-gp). P-gp

je exprimován (kromě jiného) ve stěně tenkého střeva a vrací zpět do lumen střeva látky, které pronikly do enterocytu včetně dabigatran-etexilátu. Po absorpci z GIT do stěny tenkého střeva je dabigatran-etexilát brzy hydrolyticky štěpen na dabigatran, který je vlastní účinnou formou léku a který již není substrátem P-gp. Dabigatran tak podléhá farmakokinetickým lékovým interakcím výhradně v průběhu jeho vstřebávání v tenkém střevě. U některých interakcí dabigatranu s inhibitory P-gp, jako je např. klarithromycin, lze proto závažnost interakce zmírnit správným načasováním podání interagujících léků. Abychom snížili vliv snížení aktivity P-gp, které vede ke zvýšení plazmatických hladin dabigatranu, je vhodné podávat nejprve dabigatran-etexilát a teprve za 2 hodiny poté inhibitor P-gp (například verapamil, klarithromycin). Pokud podáme dabigatran-etexilát současně s inhibitory P-gp, je snížení aktivity P-gp zřetelné a má za následek zvýšené

vstřebávání dabigatranu, a tedy i zvýšení jeho koncentrací v organismu. Poznámka: Pro označení glykoproteinu P někteří autoři užívají též zkratky ABCB1 a MDR1, jedná se o tutéž entitu.

Farmakodynamické interakce warfarinu a DOAC

Farmakodynamické interakce jsou takové, při kterých jedním lékem (nebo potravinou, nápojem, bylinou, aj.) dojde ke změně účinku druhého léku bez toho, aby byly změněny jeho plazmatické koncentrace a/nebo jiné farmakokinetické parametry. Typickým příkladem takové interakce je potenciace rizika krvácení při podání více léků, které mohou krvácení vyvolat.

Antikoagulační léčiva

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, jako jsou například nízkomolekulární hepariny (LMWH) i nefrakcionovaný heparin (UFH), fondaparinux, warfarin a ostatní DOAC, potencuje účinek DOAC. Proto je jejich souběžné podávání kontraindikováno pro všechna DOAC s výjimkou stavů, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby nebo když je UFH podáván pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru.

Antiagregační léčiva, warfarin a DOAC

Dostatečně dobře je známa potenciace antikoagulačního účinku warfarinu a antiagregačních účinků jiných léčiv, jako je kyselina acetylsalicylová (KAS), klopidoogrel nebo NSA, antiagregační účinek mají i antidepresiva SSRI a SNRI. Antidepresiva inhibující zpětné vstřebávání serotoninu působí nejen v oblasti nervového zakončení zejména v CNS, ale též na trombocyty, které serotonin potřebují pro zajištění agregace, přičemž nejsou schopny

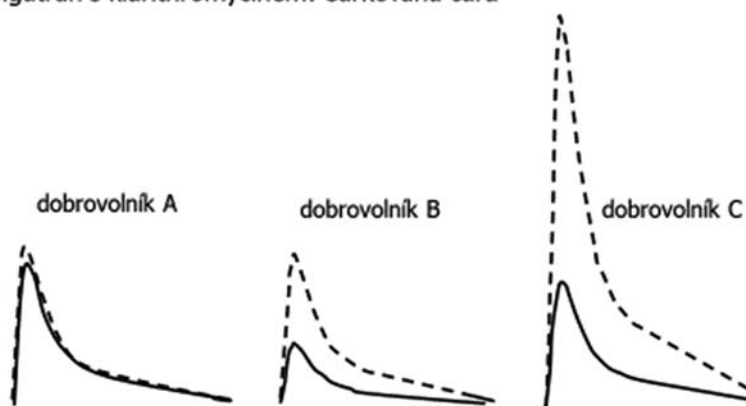
Tab. 1. Základní charakteristiky warfarinu a DOAC

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
		Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Mechanismus účinku	antivitamin K nepřímo ovlivňuje srážecí faktory	přímá kompetitivní inhibice trombinu	přímá kompetitivní inhibice faktoru Xa		
Proléčivo	NE	ANO	NE		
Plazmatický poločas (hod.)	40	14–17	7–11	8–14	5–11
Doba do maximálního účinku	4–5 dnů	1–3 hod.	2–4 hod.	1–2 hod.	1–2 hod.
Renální vylučování nezměněného léku	0	80 %	33 %*	27 %	50 %
Účast P-gp na bioeliminaci	NE	ano, ale pouze u proléčiva – dabigatran-etexilátu	ANO		
Účast isoenzymů CYP na biotransformaci	CYP2C9, méně CYP3A4 a CYP1A2	NE	CYP3A4		

* další třetina rivaroxabanu je eliminována ledvinami již jako inaktivní metabolit

Obr. 3. Tři zdraví dobrovolníci s rozdílným průběhem plazmatických koncentrací dabigatranu

Dabigatran samotný: Plná čára
Dabigatran s klarithromycinem: Čárkovaná čára



Zdroj: Delavanne X, et al: A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. Br J Clin Pharmacol 2013; 76: 107–113

si jej vytvořit jako jiné buňky. Tyto interakce se obecně považují za klinicky významné, což potvrzuje i Bultas et al. 2015 (3), i další odborné práce, ale pro některé kombinace u vybraných pacientů převažuje příznivé působení. Je třeba zdůraznit, že antiagregancia neovlivňují hodnoty INR, takže ani u warfarinu nelze dosti dobře rozeznat hrozící krvácivou příhodu laboratorním vyšetřením. Z údajů získaných ve fázi III studie RE-LY bylo zjištěno, že současné podávání antiagregancií, ASA nebo klopidoogrelu přibližně zdvojnásobuje riziko závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Podobně i u rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu se doporučuje opatrnost, kombinovat klopidoogrel s apixabanem není doporučeno. Tikagrelor (slabý inhibitor P-glykoproteinu) též zvyšuje plazmatické koncentrace dabigatranu, proto se nasycovací dávky tikagreloru doporučují podávat s odstupem alespoň dvou hodin.

NSA v kombinaci s warfarinem a DOAC

Davidson et al. 2014 (8) publikovali výsledky prospektivní observační studie u pacientů s hlubokou žilní trombózou a/nebo plicní embolií zařazených do studie EINSTEIN. Z grafu 2 (naleznete v online verzi) je patrné, že jak při podávání rivaroxabanu, tak při podávání LMWH s následným přechodem na antagonisty vitamínu K (LMWH+VKA) vedlo podávání NSA k dvojnásobnému riziku klinicky významných krvácivých příhod. Riziko velkých krvácivých příhod v této studii NSA zvýšily více než trojnásobně.

Jak se staví výrobci ke kombinacím s léky s antiagregačním účinkem

Všichni výrobci upozorňují na zvýšené riziko krvácení při současném podávání s antiagregancií i s NSA. Výrobci dabigatranu i rivaroxabanu upozorňují též na zvýšené krvácení při současném podávání s antidepresivy SSRI a SNRI (venlafaxin, duloxetin, milnacipran). Výrobce apixabanu nedoporučuje současné podávání léků spojených se závažným krvácením, jako jsou antagonisté P2Y₁₂ (např. klopidoogrel), dipyridamol nebo antagonisté receptorů GPIIb/IIIa. Výrobce edoxabanu nedoporučuje současné dlouhodobé podávání NSA.

Farmakokinetické interakce warfarinu a DOAC

Farmakokinetické interakce jsou takové, kdy jsou jedním lékem (nebo potravinou, nápojem, bylinou, aj.) snižovány nebo zvyšovány plazmatické koncentrace léčivé látky v organismu. Tyto změny jsou zpravidla vyvolány změnou absorpce léčiva, distribuce léčiva v organismu, metabolismem léčiva a jeho eliminací. Z Tab. 1 vyplývá, že rivaroxaban, apixaban a edoxaban jsou substráty CYP3A4. Warfarin se skládá ze dvou stereoizomerů, z nichž účinnější S-warfarin je substrátem CYP2C9 a méně účinný R-warfarin je substrátem zejména CYP3A4.

Léková interakce dabigatranu s klarithromycinem aneb průměr je někdy údaj značně zavádějící

Dabigatran-etexilát (Pradaxa) je substrátem P-gp a klarithromycin je středně silný inhibitor P-gp. Výrobce dabigatran-etexilátu v souhrnu údajů o přípravku (SPC) uvádí: u zdravých dob-

rovolníků klarithromycin způsobil průměrné zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací přibližně o 19 %, což nevyvolalo žádné obavy ohledně klinické bezpečnosti. Výrobce dabigatranu však přesto nabádá k zamyšlení, neboť současně dodává: „Avšak u pacientů léčených dabigatranem nemůže být klinicky relevantní interakce vyloučena, pokud je dabigatran podáván v kombinaci s klarithromycinem. Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s klarithromycinem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.“ Některé klinické studie následně prokázaly klinický význam této interakce. Delevanne et al. 2013 (10) zkoumali interakci dabigatranu s klarithromycinem u deseti zdravých dobrovolníků s normální hmotností. Ve fázi bez klarithromycinu byl podán dabigatran-etexilát v jednorázové dávce 300 mg p.o. Ve fázi s klarithromycinem byl nejprve po 3 dny podáván klarithromycin 500 mg dvakrát denně a poslední den byla podána poslední dávka klarithromycinu současně s dabigatran-etexilátem. Delevanne et al. zjistili, že klarithromycin zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací (v průběhu jednoho dne) průměrně o 49 %. Nejdůležitějším zjištěním však bylo, že jednotliví zdraví dobrovolníci reagovali na podání klarithromycinu značně rozdílně. Obr. 3 znázorňuje průběh plazmatických koncentrací dabigatranu v průběhu prvních 24 hodin po jeho podání u tří různých zdravých dobrovolníků a) pokud nebyl podán klarithromycin (plná čára) a b) pokud byl podáván klarithromycin (čárkovaná čára).

Z Obr. 3 je patrné, že u některých zdravých dobrovolníků k lékové interakci vůbec nedošlo (např. u dobrovolníka A). Dobrovolník B měl plazmatické koncentrace dabigatranu abnormálně nízké a podání klarithromycinu tyto koncentrace zvýšilo zhruba na dvojnásobek, tedy na jejich „obvyklou“ hodnotu. Dobrovolník C měl bez klarithromycinu plazmatické koncentrace dabigatranu „obvykle“ vysoké (např. jako pacient A) a klarithromycin tyto koncentrace zvýšil několikanásobně, což nepochybně mělo významný dopad na účinnost dabigatranu. V jiné studii s podobným designem autorů Gouin-Thibault et al. 2017 (11) klarithromycin zvýšil plazmatické koncentrace dabigatranu 2,00krát (1,15krát až 3,60krát na 95% hladině spolehlivosti) a u jiných zdravých dobrovolníků klarithromycin zvýšil plazmatické

koncentrace rivaroxabanu 1,94krát (1,42krát až 2,63krát na 95% hladině spolehlivosti). Z těchto čísel lze vyvodit, že zhruba u každého dvacátého zdravého člověka s normální hmotností klarithromycin zvyšuje plazmatické koncentrace dabigatranu 3,6krát a plazmatické koncentrace rivaroxabanu 2,6krát, což jistě není zanedbatelné. Lze předpokládat, že příčinou jsou dosud nezjištěné genetické odchylky, neboť u dobrovolníků, na nichž byla interakce zkoumána, nebyl přítomen žádný ze známých rizikových faktorů, které mají být při podávání DOAC zohledněny (vyšší věk, nízká hmotnost nebo nižší funkce ledvin).

Z výše uvedeného plyne, že se nelze uspokojit údajem o PRŮMĚRNÉM zvýšení plazmatických koncentrací. Variabilita změn plazmatických koncentrací u konkrétního pacienta, daná obvykle geneticky, může být důvodem pro vznik závažné lékové interakce.

Tab. 3 obsahuje interakce warfarinu a Tab. 4 interakce DOAC. Ve všech případech se jedná o vliv různých léků na plazmatické koncentrace, respektive účinnost warfarinu, nebo DOAC, protože warfarin ani DOAC na jiné léky významně nepůsobí (nepočítáme-li vzájemnou potenciální rizika krvácení u jiných léků, které také krvácivost zvyšují). K vybraným interakcím připojujeme komentáře.

Komentáře k vybraným interakcím warfarinu a DOAC

Během více než půlstoletí užívání warfarinu bylo identifikováno značné množství jeho lékových interakcí, z nichž pouze některé jsou klinicky významné. Mechanismy interakcí jsou různé, mezi ně patří ovlivnění vstřebávání warfarinu (např. aktivním uhlím, pryskyřicemi), vytěsnění z vazby na albumin a zejména ovlivnění biotransformace warfarinu na isoenzyme P450 (zejména CYP2C9 a CYP3A4). Vzhledem k tomu, že warfarin má velmi úzké terapeutické okno, i relativně malé vzestupy jeho plazmatických koncentrací mohou být klinicky významné. Oproti tomu DOAC jsou na trhu poměrně krátkou dobu a naše informace z běžné klinické praxe jsou zatím omezené. Hlavním zdrojem informací o lékových interakcích jsou fáze II–III klinických studií, jejichž výsledky bývají podkladem pro tvorbu SPC Pradaxa (12), Xarelto (13), Eliquis (14) a Lixiana (15). V řadě případů se jedná o interakce, které nebyly u lidí přímo zjištěny, ale které výrobci předpokládají na základě analogií s jinými podobnými léčivy. V následujícím

textu přinášíme podrobnosti a/nebo komentář k vybraným interakcím uvedeným v Tab. 3 a 4.

Antibiotika

Warfarin: Od počátku 80. let byla publikována řada kazuistik krvácivých stavů vzniklých u warfarinizovaných pacientů po podávání antibiotik a na základě populačních studií bylo téměř každé ATB spojováno se zvýšením INR. V klinických studiích se však podařilo potvrdit klinickou významnost interakcí jen u některých ATB (**kotrimoxazol**, **metronidazol** a méně závažně pak **levofloxacin**, **doxycyklin**). U dalších ATB se domníváme, že na interakci reaguje jen malá část populace pacientů (např. makrolidy a některé cefalosporiny jako je cefuroxim axetil), nebo že k interakci dochází extrémně vzácně. Matoucí faktorem totiž může být skutečnost, že účinnost warfarinu se zvyšuje při samotném infekčním onemocnění, respektive odezva organismu na infekci, pro kterou je ATB předepsáno. Proto někteří autoři radí, aby pokud možno při každém infekčním onemocnění s celkovou alterací stavu a preskripcí ATB bylo INR provedeno.

DOAC a klarithromycin: K informacím uvedeným v obecné části tohoto článku doplníme kazuistiku získanou od PharmDr. Jany Křížkové, 2018 (17), která popsala případ 80letého muže s hmotností 61 kg a glomerulární filtrací 51 ml/min, který pro fibrilaci síní (CHADVAS score 3) užíval dabigatran 110 mg 2krát denně. Pacient byl hospitalizován pro pneumonii, nasazen byl amoxicilin s kyselinou klavulanovou a klarithromycin 500 mg po 12 hodinách. Po 3 dnech bylo pozorováno rozsáhlé krvácení z dásní, z nosu a z GIT, ihned byla podána čerstvě zmrazená plazma, vitamin K, etamsylát, kyselina tranexamová a cca 30–40 minut od začátku krvácení i Praxbind (idarucizumab), což je specifické antidotum k reverzi účinku dabigatranu. Pacient přes veškerou péči zemřel zhruba po 90 minutách. Z práce Gouin-Thibault (11) je zřejmé, že k velmi podobné interakci dochází i u rivaroxabanu a lze důvodně předpokládat, že i u ostatních DOAC, neboť cesty eliminace těchto léčiv jsou u nich podobné. Karetová, 2018 (4) uvádí, že současnému podávání DOAC a klarithromycinu je lépe se vyhnout. O jiných interakcích DOAC s ATB není nic známo kromě rifampicinu, který indukci CYP3A4, P-gp (a dalších přenašečů i isoenzymů) výrazně snižuje plazmatické koncentrace všech DOAC i warfarinu, a tedy i jejich účinek.

Azolová antimykotika: flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol

Warfarin: Výrazně interagují všechna azolová antimykotika, už s jejich první dávkou je třeba snížit dávky warfarinu a dále podávat podle hodnot INR.

DOAC: Interagují všechna a zřejmě se všemi DOAC, snad s výjimkou kombinace dabigatranu s vorikonazolem (neboť vorikonazol není inhibitor P-gp). Z Tab. 4 můžeme vyčíst, že výrobce dabigatranu považuje za kontraindikované podávání s itrakonazolem, ale opatrnosti je třeba i při podávání posakonazolu, který je též inhibitorem P-gp. Výrobci rivaroxabanu a apixabanu jejich kombinaci s azolovými antimykotiky (kromě flukonazolu) nedoporučují. Výrobce edoxabanu se o takových interakcích nezmiňuje s výjimkou kombinace edoxabanu s ketokonazolem, kde uvádí nárůst koncentrací edoxabanu o 87 %. Proto v takovém případě výrobce doporučuje snížit dávku edoxabanu z 60 mg na 30 mg denně. Karetová, 2018 (4) uvádí, že současnému podávání DOAC a azolových antimykotik je lépe se vyhnout, přičemž zmiňuje itrakonazol, ketokonazol a vorikonazol. Flukonazol, který je středně silným inhibitorem CYP3A4, zvýšil plazmatické koncentrace rivaroxabanu průměrně o 40 %, což výrobce rivaroxabanu považuje za klinicky nevýznamné, výrobci dabigatranu ani apixabanu se o takové interakci nezmiňují. Chang et al. 2017 (18) však prokázal výrazný nárůst velkých krvácivých příhod při podání DOAC s flukonazolem. Obecně lze považovat interakce azolových antimykotik a DOAC za významné i tam, kde je výrobci přímo nezmiňují, přinejmenším u citlivých pacientů.

Antiaritmika amiodaron a dronedaron

Warfarin: Během desítek let zkušeností s nasazováním amiodaronu u pacientů s warfarinem bylo zjištěno, že optimální je ihned s první dávkou amiodaronu snížit dávku warfarinu o 35 % až 65 %. Následně je třeba pečlivou titrací nalézt dávku optimální, první týden je třeba kontrolovat INR i dvakrát týdně. Totéž lze doporučit i u dronedaronu a titrovat dávku je nutné i při současném podávání s propafenonem.

DOAC: Obě antiaritmika jsou inhibitory P-gp i CYP3A4 a tedy zvyšují plazmatické koncentrace všech DOAC, otázkou však je, jakou měrou. Jednorázová dávka amiodaronu 600 mg p. o.

zvýšila průměrné plazmatické koncentrace dabigatranu asi o 60 % a maximální plazmatické koncentrace o 50 %. Při preventivním podávání dabigatranu je při jeho kombinaci s amiodaronem vhodné snížit dávku dabigatranu na 75 mg denně, obecně je třeba zachovávat značnou opatrnost. Výrobce apixabanu (14) očekává pouze minimální zvýšení jeho plazmatických koncentrací při podávání s amiodaronem. Výrobce rivaroxabanu se zmiňuje pouze o interakci s dronedaronem, u citlivých pacientů může jít o interakci významnou. Dronedaron opakovaně podávaný zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu o 136 %, pokud byly oba léky podávány současně, a pouze o 60 %, pokud byl dronedaron podán 2 hodiny po podání dabigatranu. V ČR výrobci dabigatranu (12) i rivaroxabanu (13) považují jejich podávání s dronedaronem za kontrindikované. Obdobně interaguje edoxaban, kde se při současném podávání musí obvyklá dávka 60 mg snížit na 30 mg 1krát denně. U apixabanu i rivaroxabanu lze též očekávat podobné působení, i když interakci s dronedaronem jeho výrobci nepopisují. Karetová (4) současné podávání DOAC s amiodaronem nebo dronedaronem nedoporučuje. Ale čím lze tato léčiva nahradit?

Verapamil a diltiazem

Blokátory kalciového kanálu verapamil a diltiazem jsou středně silnými inhibitory CYP3A4, verapamil je středně silným inhibitorem P-gp a diltiazem slabým inhibitorem P-gp. Pro lékové interakce je důležité, zda podáváme verapamil s uvolňováním okamžitým nebo s uvolňováním prodlouženým. Obecně platí, že léková forma s okamžitým uvolňováním může v případě současného podání s DOAC vést k závažnějším důsledkům lékové interakce než retardovaná léková forma.

Warfarin s těmito léky zřejmě neinteraguje.

DOAC: Výrobce dabigatranu (12) uvádí, že verapamil s **okamžitým** uvolňováním zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu po prvním podání verapamilu o 180 % a po opakovaných podáních verapamilu o 70 %, ale opakované dávky verapamilu s **prodlouženým** uvolňováním zvýšily plochu pod křivkou dabigatranu „jen“ o 50 %. Proto výrobce doporučuje dávku dabigatranu snížit. Významná interakce však nebyla pozorována v případě, že byl verapamil podán až 2 hodiny po podání dabigatranu. V takovém případě byla už většina dabigatran-etexilátu vstřebána a přeměněna na dabigatran (který není sub-

strátem P-gp), vzestup plazmatických koncentrací dabigatranu proto činil pouze 20 %. Vysvětlením je, že dabigatran (podaný jako dabigatran-etexilát) je po 2 hodinách již plně absorbován z GIT a přeměněn na dabigatran, který již není substrátem P-gp. Pokud je tedy verapamil podán 2 hodiny po podání dabigatranu, není třeba dávky dabigatranu snižovat a pouze je vhodné pacienty sledovat. Výrobci rivaroxabanu (13) ani apixabanu (14) se o jejich interakci s verapamilem ani s diltiazemem nezmiňují. Výrobce edoxabanu (15) uvádí, že verapamil způsobil pouze 53 % nárůst plazmatických koncentrací edoxabanu a že není třeba upravovat jeho dávky. S ohledem na značně rozdílnou reakci pacientů na interakce s DOAC (viz výše) však lze očekávat, že u některých pacientů může být riziko krvácivé komplikace zvýšeno.

Hypolipidemika

Warfarin a simvastatin: Westergren et al. 2007 (19) popsali kazuistiku ženy ve věku 82 let, která přes dva roky užívala atorvastatin v dávkách 10 mg denně a warfarin v dávkách 2,5 mg denně s hodnotami INR 2,0 až 3,5. Tato žena byla následně převedena na simvastatin v dávkách 10 mg denně. Pět týdnů poté byla při rutinním vyšetření zjištěna hodnota INR vyšší než 8,0. Přestože byla urgentně hospitalizována, došlo vzápětí k masivnímu krvácení do CNS a pacientka zemřela. Ačkoliv v několika studiích byl zjištěn jen malý průměrný pokles clearance warfarinu po podání simvastatinu, byly brzy publikovány další kazuistiky krvácivých příhod a v roce 2012 Andersson et al. (20) zjistili příčinu. Citlivost pacientů s warfarinem vůči simvastatinu (nikoliv však vůči atorvastatinu) je vázána na genotyp CYP2C9, a to konkrétně na CYP2C9*3. Pokud má pacient jednu alelu vadnou, potřebuje o 25 % nižší dávky warfarinu, a pokud má pacient obě alely vadné, potřebuje dávky warfarinu nižší o 43 %. Ve zkoumané populaci byla četnost pacientů s jednou alelou CYP2C9*3 celkem 13,6 % a pacientů s oběma alelami CYP2C9*3 celkem 0,5 %.

Účinnost warfarinu zvyšuje rosuvastatin, což je velmi dobře doložená středně závažná interakce, a fenofibrát, jak vyplývá z několika kazuistik.

DOAC s hypolipidemiky zřejmě klinicky významně neinteragují.

Inhibitory proteáz

Inhibitory proteáz, jako je například ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir a další, jsou důležitou složkou kombinované léčby HIV. Tato léčiva

jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp, ritonavir je též smíšeným inhibitorem/induktorem CYP2C9. Při dlouhodobém podávání převáží indukce, což může způsobit snížení plazmatických koncentrací substrátu, jako je např. warfarin.

Warfarin: Bylo popsáno několik kazuistik snížení, ojediněle i zvýšení účinku warfarinu.

DOAC: Mueck et al. 2013 (9) ve studii u 18 zdravých dobrovolníků podávali ritonavir 600 mg denně po dobu 5 dnů, před zahájením podávání ritonaviru a s jeho poslední dávkou byla podána jednorázová dávka rivaroxabanu ve výši 10 mg. Ritonavir zvýšil plochu pod křivkou rivaroxabanu o 153 % a zvýšil jeho maximální plazmatické koncentrace o 55 %, výrobce rivaroxabanu takovou kombinaci nedoporučuje. U dabigatranu ani apixabanu sice taková interakce nebyla zkoumána, ale jejich výrobci současné podávání inhibitorů proteáz nedoporučují, neboť předpokládají zvýšení jejich plazmatických koncentrací.

Cyklosporin

Cyklosporin je imunosupresivum široce užívané nejen u pacientů po transplantaci orgánů, ale též u nejrůznějších autoimunních onemocnění. Je silným inhibitorem CYP3A4 a P-gp.

Warfarin: Byla popsána jedna kazuistika, kdy cyklosporin paradoxně snížil účinek warfarinu, jiné informace o této interakci neexistují.

DOAC: Výrobce dabigatranu považuje jeho současné podávání s cyklosporinem za kontrindikované, neboť z analogie s ketokonazolem očekává výrazné zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu. Interakce cyklosporinu s rivaroxabanem ani apixabanem nebyla zkoumána a jejich výrobci se o ní nezmiňují, i když taková interakce může být klinicky významná přinejmenším u citlivých pacientů.

Antiepileptika fenytoin, fenobarbital a karbamazepin

Zmíněná antiepileptika jsou silnými induktory P-gp a CYP3A4, tímto mechanismem významně snižují plazmatické koncentrace i účinek DOAC i warfarinu.

NSA

Kromě toho, že jejich antiagregační účinek zvyšuje četnost krvácivých příhod u pacientů s warfarinem i s DOAC (viz výše), naproxen

Tab. 3. Lékové interakce warfarinu

Skupina	Látky	Mechanismus	Důsledek interakce	Návrh opatření	
Ostatní antikoagulancia	všechna	potenciace účinku	↑ krvácivosti	nepodávat současně	
Antiaagregancia	všechna	potenciace účinku	↑ krvácivosti	zvážit přínos/riziko	
Protisekreční léčiva	omeprazol a další PPI	inhibice CYP2C9	velmi malé ↑ koncentrací i krvácivosti	zkontrolovat INR	
Antibiotika	trimetoprim (vč. kotrimoxazolu), metronidazol	inhibice CYP2C9	↑ INR	již s první dávkou ATB snížit dávku warfarinu a poté ji vytitrovat dle INR	
	makrolidy, chinolony, TTC, cefaklor, cefixim a cefuroxim	neznámý, v některých případech inhibice CYP3A4 (klarithromycin)	u některých pacientů může dojít ke ↑ INR	s odstupem 4–5 dní od nasazení ATB provést INR a dávku warfarinu případně upravit	
	V-PNC a jiné PNC, ostatní cefalosporiny	příčina neznámá	výjimečně dochází ke ↑ INR	někteří autoři i u takových pacientů doporučují s odstupem několika dní zkontrolovat INR	
Azolová antimykotika	Itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, flukonazol	inhibice CYP3A4, flukonazol též 2C9	↑ INR	monitorovat INR, u flukonazolu ihned snížit dávky warfarinu	
Antiarytmika	amiodaron	inhibice CYP2C9	↑ INR	již s první dávkou amiodaronu snížit dávku warfarinu a poté ji vytitrovat dle INR	
	dronedaron, propafenon	nejasný	↑ INR	monitorovat INR	
Hypolipidemika	simvastatin	inhibice CYP3A4	↑ INR u 14 % populace	zkontrolovat INR několik dní po nasazení, respektive vysazení kortikoidů	
	rosuvastatin	nejasný	↑ INR		
	fenofibrát	snad inhibice CYP2C9	možnost ↑ INR		
Glukokortikoidy systémově podané	všechny	nejasný	možnost ↑ INR nebo krvácivých příhod zejména do GIT	zkontrolovat INR několik dní po nasazení, respektive vysazení simvastatinu	
Hormony štítné žlázy	levothyroxin, liothyronin	snad ↑ metabolisme srážecích faktorů	možnost ↑ INR nebo krvácivých příhod	zkontrolovat INR několik dní po nasazení, respektive vysazení hormonů štítné žlázy	
Tyreostatika	thiamazol	nejasný	možnost ↓ INR	zkontrolovat INR několik dní po nasazení, respektive vysazení thiamazolu	
Androgeny	anabolika, testosteron	nejasný	↑ INR, nebo ↑ krvácivých příhod, výjimečně i ↓ (testosteron)	zkontrolovat INR několik dní po nasazení, respektive vysazení androgenů	
Inhibitory proteáz	ritonavir, indinavir, boceprevir, lopinavir a další	nejasný, zřejmě inhibice CYP3A4	možnost ↑ i ↓ INR	kontrolovat INR	
Analgetika	paracetamol	nejasný	možnost ↑ INR při podávání vysokých dávek více dnů	při podávání vysokých dávek více dnů zkontrolovat INR	
	tramadol	nejasný	možnost ↑ INR	zkontrolovat INR několik dní po nasazení, respektive vysazení tramadolu	
	NSA	potenciace účinku	↑ krvácivosti	monitorovat INR, pátrat po příznacích krvácení, zvážit gastroprotektci	
Antiepileptika	fenytoin, fenobarbital, karbamazepin	indukce CYP2C9, 3A4 a dalších	↓ účinnosti	znovu vytitrovat dávku warfarinu	
	kys. valproová	inhibice CYP2C9 i C19	ojediněle možnost ↑ INR	zkontrolovat INR, pátrat po krvácivých komplikacích	
Antidepresiva SSRI	fluoxetin, citalopram, escitalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin	zejména inhibice zpětného vstřebávání serotoninu	možnost ↑ krvácivosti		
Antidepresiva SNRI	venlafaxin, duloxetin				
Ostatní antidepresiva	trazodon, mirtazapin	nejasný	možnost ↑ krvácivosti, zpravidla málo významné		
Nápoje, byliny	třezalka tečkovaná	indukce CYP2C9, 3A4 a dalších	↓ účinnosti	nepodávat třezalku	
	grapefruitová šťáva	inhibice CYP3A4	↑ INR	nezapíjet warfarin grapefruitovou šťávou	
	brusinková šťáva	nejasný	údajně ↑ INR, neprokázáno	ve Velké Británii nedoporučují pít brusinkovou šťávu	
	šalvěj červenokořená	nejasný	↑ INR	zkontrolovat INR	
	jinan dvoulaločný	nejasný	↑ účinnosti	raději nepodávat Ginkgo	
	heřmánek pravý	nejasný	↑ účinnosti	klinický význam nebyl dosud určen	
	kustovnice cizí	nejasný	↑ účinnosti	současné podání není vhodné	

Tab. 4. Lékové interakce DOAC

Skupina	Léčivo	Mechanismus	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Edoxaban (Lixiana)
Ostatní antikoagulancia	všechna	potenciace účinku	zvýšení účinku, kontraindikované			
Antiagregancia	všechna	potenciace účinku	může ↑ riziko krvácení; opatrnost, zvážit přínos/riziko		↑ krvácení, Ki!	může ↑ riziko krvácení
Protisekreční léčiva	pantoprazol a další PPI	kompetice P-gp	↓ D. o 30 %, NE-rel.	nebyly zjištěny klin. závažné Li		výrobce PPI nezmiňuje
Antimikrobiální léčiva	klarithromycin	inhibice P-gp, CYP3A4	zvýšení D. o 19 %, sledovat	zvýšení R. o 50 %, NE-rel.	↑ A. o 50 %, NE-rel	výrobce nezmiňuje. U erythromycinu ↑ o 85 %: snížení E na 30 mg/d.
	flukonazol	inhibice CYP3A4	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrně	zvýšení R. o 40 %, NE-rel.	↑ A. o 40 %, NE-rel.	výrobce Li nezmiňuje
	itrakonazol	inhibice P-gp, CYP3A4	zvýšení D., Ki	zvýšení R., ND	zvýšení A., ND	výrobce Li nezmiňuje
	vorikonazol	CYP3A4	výrobce Li nezmiňuje	zvýšení R., ND	zvýšení A., ND	výrobce Li nezmiňuje
	posakonazol	inhibice P-gp, CYP3A4	výrobce doporučuje opatrnost	zvýšení R., ND	zvýšení A., ND	výrobce Li nezmiňuje
	rifampicin	indukce P-gp	snížení D. o 67 %, ND	snížení R. o 49 %, ND	snížení A. o 54 %, ND	snížení E. o 34 %, podávat s opatrností
Antiarytmika	amiodaron	inhibice P-gp, CYP3A4	zvýšení D. o 60 %, opatrnost	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrně	výrobce Li nezmiňuje	zvýšení E. o 40 %, ale nevyžaduje se snížení dávky
	dronedaron	inhibice P-gp, CYP3A4	zvýšení D. více než 2násobně, Ki	zvýšení R., ND	ND	zvýšení o 85 %: dávky pouze 30 mg/d u NVAF a VTE
Blokátory Ca kanálů	verapamil	inhibice P-gp, CYP3A4	zvýšení D. o 20–220 %, odstup dávek, sledovat	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrně	výrobce Li nezmiňuje	zvýšení E. o 53 %, ale nevyžaduje se snížení dávky
	diltiazem	inhibice CYP3A4	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrně	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrně	výrobce Li nezmiňuje	výrobce Li nezmiňuje
Inhibitory proteáz	ritonavir, sachinavir, atazanavir a další	inhibice P-gp, CYP3A4	ND	zvýšení R., ND	zvýšení A., ND	výrobce: nebylo zkoumáno
Imunosupresiva	cyklosporin	inhibice P-gp	výrazné zvýšení D., Ki	výrobce Li nezmiňuje, ale opatrně	výrobce Li nezmiňuje	pouze 30 mg/d u NVAF a VTE
NSA	NSA obecně	potenciace AA účinků	↑ účinku, opatrnost, zvážit přínos/riziko		Ki	dlouhodobé podávání NSA se nedoporučuje
Antiepileptika	fenytoin, fenobarbital	indukce P-gp	snížení D., ND	snížení R. cca o 50 %, Ki!	ND, pokud není pac. pozorně sledován	může ↓ E., podávat s opatrností
	karbamazepin	indukce P-gp	snížení D., ND	snížení R., Ki		může ↓ E., podávat s opatrností
Antidepresiva	SSRI a SNRI	porucha funkce trombocytů	zvýšení krvácivosti, vyhodnotit přínos/riziko	možnost zvýšení krvácivosti	opatrnost, ev. zvážit ochranu GIT	výrobce Li nezmiňuje
Jiné	třezalka	indukce P-gp	snížení D., ND	snížení R., Ki	vyhnout se, pokud není pac. pozorně sledován	může ↓ účinek E., podávat s opatrností

Pokud je uvedeno „zvýšení“, respektive „snížení“, jsou tím míněny plazmatické koncentrace příslušného DOAC. A. – apixaban; D. – dabigatran; E. – edoxaban; R. – rivaroxaban; Ki – kontraindikace; ND – není vhodné podávat, nedoporučeno (výrobce); NE-rel. – výrobce nepovažuje interakci za relevantní; Li – léková interakce; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; VTE – žilní tromboembolické příhody.

v jedné studii (21) zvýšil plazmatické koncentrace apixabanu o 50 %.

Třezalka tečkovaná

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) je léčivá bylina, která se užívá v různých indikacích v přírodním léčitelství, včetně „očistění organismu“. Organismus ovšem přitom očisťuje i od řady léčiv, neboť je induktorem P-gp, CYP3A4, CYP2C9 a řady dalších isoenzymů P450. Výrobce warfarinu (22) uvádí, že současné podávání třezalky tečkované je kontraindikované. Výrobci všech DOAC (12–15) doporučují vyhnout se jejímu podávání.

Závěr

Výše uvedený výčet interakcí DOAC je nepochybně neúplný, protože lze očekávat, že řada z nich dosud nebyla objevena, odráží však stav našeho současného poznání. Naopak u warfarinu, který představuje alternativní léčbu, bylo popsáno velké množství lékových interakcí, u řady z nich však dnes víme, že jejich klinický význam je malý (např. interakce warfarin – paracetamol) a s jinými jsme se naučili dobře zacházet (např. warfarin – amiodaron). Přesto lze odhadnout, že DOAC mají méně klinicky významných interakcí než warfarin, a podávání DOAC se obecně po-

važuje za méně rizikové než podávání warfarinu. Aby tomu tak bylo i v každodenní klinické praxi, je třeba pacienty pečlivě sledovat a dodržovat ustanovení, která v SPC uvádí výrobci DOAC. V opačném případě by lékaři předepisováním DOAC mohli způsobit nikoliv pokles, ale nárůst výskytu krvácivých příhod, což popisuje Harper et al. 2012 (23), Sorensen et al. 2011 (24) a Hernandez et al. 2015 (25). Tronsco et al. 2014 upozorňují (26), že nerespektování snížení dávky DOAC při lékových interakcích patří mezi nejčastější chyby, které vedou ke krvácivé příhodě. Kromě SPC léčivých přípravků je při kombinaci léků pře-

depisovaných k prevenci tromboembolických, respektive kardiovaskulárních příhod vhodné sledovat i doporučené postupy, jako je například doporučený postup pro duální protidestičkovou léčbu dostupný na webových stránkách České kardiologické společnosti (27), stručný přehled podává práce Matýšková (28). Dále lze doporučit,

aby lékaři hlásili nežádoucí účinky DOAC (včetně případných podezření na lékové interakce) Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (<http://www.sukl.cz/hlaseni-nezadouci-prihody-a-podezreni-na-nezadouci-prihodu>), neboť řada skutečností o těchto relativně nových léčivech nemůže být dost dobře známa.

Text tohoto článku vznikl na základě přednášek Interakční akademie DrugAgency, a.s., určených pro lékaře i farmaceuty.

Rozšířenou verzi textu, včetně všech obrázků a tabulek, naleznete v e-verzi tohoto čísla.

LITERATURA

1. Bultas J. Nová perorální antikoagulancia – přednosti a úskalí léčby. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(2): 152–160.
2. Bultas J, Karetová D. Výběr nemocných k léčbě DOAC – co zohlednit? *Interní medicína pro praxi*, 2015; 17(3): 118–122.
3. Bultas J, Karetová D. Nová perorální antikoagulancia – o čem se nemluví. *Remedia*, 2015; 25(2): 127–134.
4. Karetová D. Postavení přímých orálních antikoagulancií v léčbě žilní trombózy (up to date 2018) *Medicína pro praxi*, 2018; 19(2): 140–144.
5. Cheng JW, Barillari. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharmacol Ther* 2014; 39: 118–135.
6. Delaney JA, Opatrný L, Brophy JM, Suissa S. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177(4): 347–351.
7. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: What do they mean for patients with atrial fibrillation? *Am Pharmacother* 2013; 47: 1478–1487.
8. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (6): 947–953.
9. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 455–466.
10. Delavenne X, Ollier E, Basset T, et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(1): 107–113.
11. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. inter-individual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphism and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost* 2017; 15(2): 273–283.
12. SPC přípravku Pradaxa® (dabigatran-etexilat), Boehringer Ingelheim, 2018, EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
13. SPC přípravku Xarelto® (rivaroxaban), Bayer Pharma, 2018, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
14. SPC přípravku Eliquis® (apixaban), Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, 2018, EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
15. SPC přípravku Lixiana® (edoxaban), Daiichi Sankyo Europe, 2017 EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
16. Křížková J. Klinicky významné interakce antibiotik. Předneseno na XXII. pracovním dnu klinické farmacie, 1.6.2018, Lékařský dům ČLS JEP, Praha 2.
17. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017; 318(3): 1250–1259.
18. Westergren T, Jonansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother* 2007; 41(7): 1292–1295.
19. Andersson ML, Eliasson E, Lindh JD. A clinically significant interaction between the warfarin and simvastatin is unique to carriers of the CYP2C9*3 allele. *Pharmacogenomics* 2012; 13(7): 757–762.
20. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 877–885.
21. SPC přípravku Warfarin Orion (warfarin), 2017 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)
22. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012; 366: 864–866.
23. Sorensen R, Gaislason G, Torp-Pederson C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *Br Med J Open* 2013; 3(5). pii: e002758. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
24. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015; 175(1): 18–24, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8398.
25. Tronsco A, Diogene E. Dabigatran and rivaroxaban prescription for atrial fibrillation in Catalonia, Spain: the need to manage the introduction of new medicines. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 249–250.
26. Česká kardiologická společnost: Aktualizace doporučení ESC z roku 2017 zaměřená na duální protidestičkovou léčbu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, vytvořená ve spolupráci s EACTS. http://www.kardio-cz.cz/data/upload/doporučene_postupy/2017Aktualizace_doporučeni_ESC_z_roku_2017_zamena_na_dualni_protidestickovou_lecibu_u_nemocnych_s_ischemickou_chorobou_srdecni_vytvoena_ve_spolupraci_s_EACTS.pdf
27. Matýšková M, Michalcová J, Penka M. Antitrombotika dnes. *Vnitř Lék* 2018; 64(5): 565–574.