

## Orālo antikoagulantu un citu ārstniecības līdzekļu savstarpējā mijiedarbība pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju Latvijā

*Ketija Apsīte<sup>1</sup>, Katrīna Puķīte<sup>2</sup>, Andris Tupahins<sup>1</sup>,  
Natālija Nikrus<sup>2</sup>, Baiba Luriņa<sup>3</sup>, Irina Pupkeviča<sup>3</sup>,  
Aivars Lejnieks<sup>3</sup>, Oskars Kalējs<sup>3</sup>*

ke.apsite@gmail.com

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

<sup>1</sup> Medicīnas fakultāte

<sup>2</sup> Doktorantūras nodaļa, studiju programma "Farmācija"

<sup>3</sup> Iekšējīgo slimību katedra

### Kopsavilkums

Pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju, kuri ikdienā lieto orālos antikoagulantus (OAK), lielākoties ir sastopamas komorbiditātes (*Ling, 2016*), kuru gadījumā arī ir nepieciešama terapija. Ņemot vērā, ka daļai medikamentu var būt viens metabolizācijas ceļš caur P-glikoproteīnu un CYP450, pastāv mijiedarbības risks, kas var paaugstināt OAK līmeni asinīs, palielinot asiņošanas risku.

Darba mērķis ir konstatēt visbiežāk sastopamās potenciālās OAK un citu ārstniecības līdzekļu mijiedarbības pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju Latvijā.

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centrā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam. Pacienti tika mutiski intervēti, ievācot informāciju par demogrāfiskajiem datiem, slimību un dzīves anamnēzi, ikdienā un bieži lietotajiem medikamentiem un uztura bagātinātājiem. Iegūtie rezultāti tika ievadīti un apstrādāti programmās *Microsoft Excel* un *SPSS Statistics*.

Pētījumā tika iekļauti 154 pacienti – no tiem 45,4 % (70) bija vīrieši un 54,6 % (84) bija sievietes. Vidējais pacientu vecums – 69,6 (SD 10,3) gadi. 53,2 % (82) lietoja varfarīnu, 15,6 % (24) dabigatrānu, bet 31,2 % (48) rivaroksabānu.

48,7 % pacientu ikdienā lieto ārstnieciskos līdzekļus ar potenciālu mijiedarbību savā starpā. Varfarīna lietotājiem 52,4 % (43) gadījumu tika konstatēta potenciāla zāļu mijiedarbība, no tiem 20,73 % – ar omega-3 preparātiem, 17,07 % – protonu sūkņa inhibitoru (PSI), 15,85 % – amiodaronu, 13,41 % – NSPL, 4,88 % – rosuvastatīnu, 3,66 % – aspirīnu, 2,44 % – klopidogrelu. Dabigatrāna lietotājiem potenciāla zāļu mijiedarbība tika konstatēta 45,83 % (11) gadījumu, no tiem 25 % ar PSI, 16,67 % – amiodaronu, 12,5 % – omega-3 preparātiem, 4,17 % – spiranolaktonu un 4,17 % – nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL). Rivaroksabāna lietotājiem – 43,8 % (21) gadījumu, no kuriem 29,17 % ar amiodaronu, 16,67 % – omega-3 preparātiem, 2,08 % – selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un 4,17 % – NSPL.

Secinājumi: gandrīz pusei (48,7 %) pacientu ar augsta riska ātriju fibrilāciju tika konstatēta potenciāla zāļu mijiedarbība ar OAK.

*Atslēgvārdi:* orālie antikoagulanti, ātriju fibrilācija, varfarīns, rivaroksabāns, dabigatrāns, medikamentu mijiedarbība, CYP450, P-glikoproteīns.

## Ievads

Ātriju fibrilācija mūsdienās pasaulē skar 33,5 miljonus cilvēku, kas veido 0,5 % no visas populācijas (Bjerrum, 2003), bet augstu ienākumu valstīs sasniedz 1,0–1,5 % prevalenci populācijā (Go, 2001) un līdz 9 % personām virs 80 gadu vecuma (Ling, 2016). Ātriju fibrilācijas prevalence no 1990. līdz 2010. gadam ir augusi. 1990. gadā tā skāra 569,5 vīriešus un 359,9 sievietes uz 100 000 iedzīvotāju, bet 2010. gadā – 596,2 vīriešus un 373,1 sievieti. Attiecīgi incidence ir pieaugusi no 60,7 vīriešiem un 43,8 sievietēm uz 100 000 indivīdu 1990. gadā līdz 77,5 vīriešiem un 59,5 sievietēm 2010. gadā, sasniedzot epidēmijas līmeni (O’Riordan, 2013).

Līdz šim veiktajos pētījumos ir noskaidrots, ka ātriju fibrilācija kā izolēta diagnoze ir tikai 1,7 % gadījumu, pārējos 98,3 % gadījumu ir arī blakusslimības (Kim, 2016), visbiežāk – koronāra sirds slimība, arteriāla hipertensija, hroniska sirds mazspēja u. c. slimības (Padeletti, 2007).

Atbilstoši aktuālajām vadlīnijām pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju terapijā tiek rekomendēts lietot orālos antikoagulantus (OAK) (Kirchhof, 2016), kā arī citus medikamentus atbilstoši blakusslimību vadlīnijās rekomendētajai terapijai.

Citohroms P450 ir izomēru grupa, kas ir atbildīga par virkni dažādu ķīmisko savienojumu biotransformāciju cilvēka ķermenī. Citohroma P450 sistēma, kuras nozīmīgākie izozīmi ir CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4 (Ogu, 2003), ir atbildīga arī par K vitamīna antagonista varfarīna un tajā esošo S-varfarīna un R-varfarīna stereoizomēru metabolizāciju cilvēka ķermenī (Kaminsky, 1997). Šie enzīmi atrodas lielākoties hepatocītos, tievajās zarnās, bet ir sastopami arī citviet – plaušās un nierēs (Lyncg, 2007). Varfarīna farmakokinētikā cilvēka organismā mazāka nozīme ir P-glikoproteīnam (Wadelius, 2004), kas ir transmembranāls efluksa sūknis dažādu ķīmisko savienojumu izvadei no šūnas, samazinot medikamenta koncentrāciju (Finch, 2014). Savukārt P-glikoproteīns ir dabīgātrāna metabolizācijas pamatā (University of Washington, 2014). Trešā šajā pētījumā aplūkotā antikoagulanta – tiešā OAK rivaroksabāna – metabolizāciju nodrošina gan P-glikoproteīns, gan CYP450 (University of Washington, 2014).

Līdzīgi kā šiem uzskaitītajiem OAK, virknei citu medikamentu farmakokinētika notiek ar minētajām sistēmām (Finch, 2014; Wadelius, 2007). Tā var tikt ietekmēta, ja medikamentiem ir viens metabolizācijas ceļš un tie tiek lietoti vienlaicīgi (Finch, 2014). Ņemot vērā, ka pacienti lieto vidēji četrus medikamentus ar antikoagulantiem (Urbancika, 2017), nav pārsteidzoši, ka tiem var būt viens metabolizācijas ceļš un mijiedarbojoties tie var paaugstināt antikoagulanta līmeni serumā un asiņošanas risku.

## Darba mērķis

Darba mērķis ir analizēt orālo antikoagulantu, citu medikamentu un uztura bagātinātāju biežāk sastopamās potenciālās mijiedarbības pacientiem ar augsta riska nevalvulāru priekškambaru mirgošanu Latvijā.

## Materiāls un metodes

Šis kvantitatīvais, analītiskais šķērsgriezuma pētījums tika veikts ar pacientu anketēšanu. Pētījumā tika iekļauti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacienti to stacionēšanas laikā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam.

Anketēšanā tika ievākta informācija par pacientu demogrāfiskajiem datiem, slimību un dzīves anamnēzi (alkohola pārmērīga lietošana, antikoagulantu izraisīta asiņošana anamnēzē), kā arī ikdienā lietotajiem medikamentiem. Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja. Tas tika veikts saskaņā ar Pasaules medicīnas asociācijas Helsinku deklarāciju.

Latvijas kardioloģijas centra nodaļās tika identificēti pacienti ar augsta riska ātriju fibrilāciju (CHA2DS-VASc vīriešiem  $\geq 2$ , sievietēm  $\geq 3$ ; HAS-BLED  $\geq 3$ ; ORBIT  $\geq 4$ ; ATRIA  $\geq 6$ ). Ja pacients vismaz vienā no riska vērtēšanas skalām atbilda augsta riska kritērijiem, tas tika uzskatīts par atbilstošu pētījumam. Pacienti tika izvērtēti atbilstoši pētījuma iekļaušanas un neiekļaušanas kritērijiem. Pacienti,

kuri atbilda visiem iekļaušanas kritērijiem, tika aicināti piedalīties pētījumā. Piekrītot dalībai, pacientam mutiski tika uzdoti anketas jautājumi, nepieciešamības gadījumā palīdzot tos izprast. Ikdienā lietoti medikamenti tika definēti kā tie, kurus pacients lieto katru dienu, bet nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL), tika ņemti vērā, ja pacients tos lieto vismaz reizi divās nedēļās. Anamnēzes datu precizēšanai tika izmantota pacienta slimības vēsture.

Kritēriji iekļaušanai pētījumā:

- pacients pētījuma veikšanas laikā ir stacionēts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centrā;
- pacients ir pilngadīgs;
- pacients ir piekrījis un parakstījis piekrišanu iesaistīties pētījumā;
- pacientam ir augsta riska ātriju fibrilācija (CHA2DS-VASc vīriešiem  $\geq 2$ , sievietēm  $\geq 3$ ; HAS-BLED  $\geq 3$ ; ORBIT  $\geq 4$ ; ATRIA  $\geq 6$ ).

Izslēgšanas kritēriji:

- pacients nepiekrīt piedalīties pētījumā vai nevēlas atbildēt uz jautājumiem;
- pacients lieto antikoagulantus jebkādu citu iemeslu (nevis ātriju fibrilācijas) dēļ.

Tika definēti medikamenti, kuri potenciāli spēj mijiedarboties ar orālajiem antikoagulantiem. Varfarīnam ir potenciāla mijiedarbība ar citiem antikoagulantiem, antiagregantiem, rosuvastatīnu, omega-3 preparātiem, protonu sūkņu inhibitoriem (PSI), tādiem kā omeprazols, pantoprazols, NSPL, piemēram, ibuprofēnu, diklofenaku, antiaritmīķi amiodaronu, kā arī selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), serotonīna-noradrenalīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI), dronedaronu, kvinidīnu, barbiturātiem. Dabigatrānam ir potenciāla mijiedarbība ar citiem antikoagulantiem, antiagregantiem, amiodaronu, PSI, spiranolaktonu, NSPL, SSAI, SNAI, dronedaronu, verapamilu, kvinidīnu, barbiturātiem. Rivaroksabānam – ar amiodaronu, omega-3 preparātiem, NSPL, SSAI, SNAI, dronedaronu, verapamilu, kvinidīnu, barbiturātiem, nifedipīnu, felodipīnu (*Drugs.com*).

Visi medikamenti, kuriem tika konstatēta potenciāla zāļu mijiedarbība, tika iedalīti divās grupās – ar vidēju un spēcīgu potenciālo mijiedarbību.

Iegūtie dati tika ievadīti un apstrādāti programmās *Microsoft Excel* un *SPSS Statistics*.

## Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 154 Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra pacienti, kuri stacionēti laikā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam – 45,4 % (70) vīrieši un 54,6 % (84) sievietes. Vidējais pacientu vecums bija 69,6 (SD 10,3) gadi. Lielākā daļa pacientu, 53,2 % (82) išēmisko notikumu profilaksei lietoja K vitamīna antagonistu varfarīnu 15,6 % (24) – tiešo orālo antikoagulantu dabigatrānu un 31,2 % (48) – rivaroksabānu (1. tabula).

1. tabula. Pamatrādītāji pētāmajām grupām

Main characteristics of study groups

| Skalas elements       | Varfarīns     | Dabigatrāns    | Rivaroksabāns  |
|-----------------------|---------------|----------------|----------------|
| OAK* lietotāji, n (%) | 82 (53,2)     | 24 (15,6)      | 48 (31,2)      |
| Vīrieši, n (%)        | 35 (42,7)     | 11 (45,8)      | 24 (50)        |
| Sievietes, n (%)      | 47 (57,3)     | 13 (54,2)      | 24 (50)        |
| Vidējais vecums, gadi | 71,1 (SD 9,4) | 63,9 (SD 12,2) | 69,9 (SD 10,1) |

\* OAK – orālie antikoagulanti.

Tika izvērtēts, cik pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuri ikdienā lieto perorālo antikoagulantu, pastāv potenciāls zāļu mijiedarbības risks saistībā ar vienu metabolizācijas ceļu caur P-glikoproteīnu vai citohromu 450. Tika konstatēts, ka 48,7 % pacientu ikdienā lieto medikamentus vai uztura bagātinātājus, kuriem ir potenciāla savstarpējā mijiedarbība. 52,4 % (43) varfarīna lietotāju tika konstatēta potenciāla zāļu mijiedarbība, no tiem 34,14 % (28) – vidēja potenciāla zāļu mijiedarbība un 30,49 % (25) – spēcīga potenciāla zāļu mijiedarbība. Dabigatrāna lietotājiem 45,83 % (11) gadījumu tika konstatēta mijiedarbība, no kuriem 45,83 % (11) – vidēja potenciāla mijiedarbība un 4,17 % (1) – potenciāli spēcīga mijiedarbība. Rivaroksabāna lietotājiem potenciāla mijiedarbība tika konstatēta 43,8 % (21) gadījumu, no kuriem 39,58 % (19) pacientu tika konstatēta vidēja potenciāla mijiedarbība, bet 4,17 % (2) – spēcīga potenciāla mijiedarbība.

Varfarīna lietotāju grupā (2. tabula) biežāk potenciāla mijiedarbība tika konstatēta ar omega-3 preparātiem (20,73 %), kas tiek lietoti kā uztura bagātinātāji, ar PSI (17,07 %) un amiodaronu (15,58 %). Medikamenti, ar kuriem netika konstatēta potenciāla mijiedarbība, rezultātu tabulā netika minēti.

2. tabula. Medikamentu un uztura bagātinātāju potenciālas mijiedarbības prevalence varfarīna lietotāju grupā  
Potential drug-drug interactions in warfarin user group

| Vidēja potenciāla mijiedarbība |                 |       | Spēcīga potenciāla mijiedarbība |                 |       |
|--------------------------------|-----------------|-------|---------------------------------|-----------------|-------|
| Preparāts                      | Gadījumu skaits |       | Preparāts                       | Gadījumu skaits |       |
|                                | n               | %     |                                 | n               | %     |
| Omega-3 preparāti              | 17              | 20,73 | NSPL                            | 11              | 13,41 |
| PSI                            | 14              | 17,07 | Amiodarons                      | 13              | 15,85 |
| Rosuvastatīns                  | 4               | 4,88  | Aspirīns                        | 3               | 3,66  |
|                                |                 |       | Klopidogrels                    | 1               | 2,44  |

PSI – protonu sūkņa inhibitori, NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi.

Analizējot dabigatrāna lietotāju ikdienā lietotos medikamentus (3. tabula), visbiežāk potenciāla mijiedarbība tika konstatēta ar PSI (25 %) un amiodaronu (16,67 %).

3. tabula. Medikamentu un uztura bagātinātāju potenciālas mijiedarbības prevalence dabigatrāna lietotāju grupā  
Potential drug-drug interactions in dabigatran user group

| Vidēja potenciāla mijiedarbība |                 |       | Spēcīga potenciāla mijiedarbība |                 |      |
|--------------------------------|-----------------|-------|---------------------------------|-----------------|------|
| Preparāts                      | Gadījumu skaits |       | Preparāts                       | Gadījumu skaits |      |
|                                | n               | %     |                                 | n               | %    |
| Omega-3 preparāti              | 3               | 12,50 | NSPL                            | 1               | 4,17 |
| PSI                            | 6               | 25,00 |                                 |                 |      |
| Amiodarons                     | 4               | 16,67 |                                 |                 |      |
| Spiranolaktons                 | 1               | 4,17  |                                 |                 |      |

PSI – protonu sūkņa inhibitori, NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi.

Rivaroksabāna lietotāju grupā (4. tabula) visbiežāk potenciāla zāļu mijiedarbība tika konstatēta ar amiodaronu (29,17 %) un omega-3 preparātiem.

4. tabula. Medikamentu un uztura bagātinātāju potenciālas mijiedarbības prevalence rivaroksabāna lietotāju grupā  
Potential drug-drug interactions in rivaroxaban user group

| Vidēja potenciāla mijiedarbība |                 |       | Spēcīga potenciāla mijiedarbība |                 |      |
|--------------------------------|-----------------|-------|---------------------------------|-----------------|------|
| Preparāts                      | Gadījumu skaits |       | Preparāts                       | Gadījumu skaits |      |
|                                | n               | %     |                                 | n               | %    |
| Omega-3 preparāti              | 8               | 16,67 | NSPL                            | 2               | 4,17 |
| Amiodarons                     | 14              | 29,17 |                                 |                 |      |
| SSAI                           | 1               | 2,08  |                                 |                 |      |

SSAI – selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori, NSPL – nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi.

### Diskusija

Zāļu mijiedarbība, paaugstinot vai pazeminot to koncentrāciju asins serumā, var izraisīt smagas komplikācijas. Lielai daļai kardiovaskulāro un citu medikamentu grupām metabolizācija notiek caur P-glikoproteīnu un CYP450. To medikamentu identificēšana, kuri potenciāli var izraisīt mijiedarbību un tiek regulāri izrakstīti, pievērstu profesionāļu uzmanību medikamentu metabolizācijas ceļam un ļautu izvēlēties pacientiem piemērotāko un drošāko terapiju.

Šajā pētījumā pacienti tika mutiski aptaujāti, lai noskaidrotu, kādus medikamentus tie lieto regulāri vai bieži. Izskatot pieejamos mūsdienu zinātniskos pētījumus par šo tēmu, var secināt, ka Latvijas populācijā potenciālo mijiedarbību skaits pacientiem, kas lieto varfarīnu, ir līdzīgs kā citos pētījumos, kur tas ir ap 35 %, bet atšķiras medikamenti, ar kuriem biežāk ir novērota mijiedarbība. Pētījumos tiek minētas antibiotikas un NSPL (*Penning-van Beest*, 2007), savukārt citviet biežāk konstatēta medikamentu mijiedarbība ar klopidogrelu, aspirīnu, statīniem un PSI (*El Samie Mohamed*, 2013), kas ir līdzīgi kā mūsu veiktajā pētījumā, bet citur tiek minēts amiodarons (*Bjerrum*, 2003).

Pētījums tika veikts pacientu stacionēšanas laikā. Pacienti varēja būt stacionēti dažādu iemeslu – ātriju fibrilācijas paroksisma, hroniskas sirds mazspējas dekompensācijas un citu kardiālu problēmu – dēļ. Pastāv iespēja, ka pētījuma veikšanas vietā bija vairāk pacientu, kuriem ātriju fibrilācija noritēja smagākā formā vai ar citām kardiovaskulārām blakusslimībām, kuru adekvātai kontrolei nepieciešams lielāks medikamentu daudzums, tā paaugstinot to mijiedarbības risku.

Mūsdienu vadlīnijās slimības tiek skatītas izolēti, koncentrējoties uz labāko terapiju kombināciju atsevišķu patoloģisko stāvokļu ārstēšanai, un terapijas izvēle komorbīdiem pacientiem jāskata dažādās vadlīnijās. Diemžēl tajās reti tiek apskatīta vairāku slimību pārklāšanās, rekomendējot iespējami labāko terapiju kombināciju. Šāda vadlīniju sadursme klīniskajā praksē var radīt situācijas, kad, nepievēršot pietiekamu uzmanību medikamentu metabolizācijai, ir iespējams pacientam nozīmēt medikamentus ar vienu metabolizācijas ceļu.

Pilnveidojot zināšanas par dažādu medikamentu mijiedarbību, būtu iespējams izvēlēties terapiju, kurā medikamenti nespētu pastiprināt cits cita darbību un būtu drošāki lietošanai.

### Secinājumi

1. Gandrīz pusei pacientu ar ātriju fibrilāciju, kuri ikdienā lieto orālos antikoagulantus, ir potenciāla zāļu mijiedarbība.
2. Lielākā daļa ārstu išēmisko notikumu profilaksei izvēlas orālo antikoagulantu varfarīnu.
3. Varfarīna lietotāju grupā visbiežākā potenciālā mijiedarbība tika konstatēta ar omega-3 preparātiem (20,73 %), PSI (17,07 %) un amiodaronu – 15,58 %.
4. Dabigatrāna lietotāju grupā visbiežākā potenciālā mijiedarbība tika konstatēta ar PSI (25 %) un amiodaronu (16,67 %).
5. Rivaroksabāna lietotāju grupā visbiežākā potenciālā mijiedarbība tika konstatēta ar amiodaronu (29,17 %) un omega-3 preparātiem.



## Oral Anticoagulant and Other Potential Drug Interactions among High-Risk Atrial Fibrillation Patients in Latvia

### Abstract

Most patients with high-risk atrial fibrillation (Afib) using oral anticoagulants (OAC) daily have comorbidities that require adequate drug therapy. There is a risk that these drugs can interact with OAC through CYP450 and P-glycoprotein, therefore increasing OAC concentration in serum and increasing bleeding risk.

The aim of the study was to detect the most common potential drug interactions with OAC.

The research was conducted in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital, Cardiology Centre of Latvia from October 2016 till May 2017. Questions about patients' demographic data, anamnesis of life, medical history, daily, frequently used medications and food supplements were obtained during their hospitalisation time.

Altogether 154 patients – 70 (45.4 %) male, 84 (54.6 %) women, mean age 69.6 (SD 10.3) years – were enrolled in the study; 53.2 % (82) of the patients were regular warfarin users, 15.6 % (24) – dabigatran and 31.2 % (48) – rivaroxaban users. 48.7 % of the patients had potential drug interactions. 52.4 % (43) of warfarin users had potential drug interactions, which included 20.73 % with omega-3 supplements, 17.07 % – PII, 15.85 % – amiodarone, 13.41 % – NSAIDs, 4.88 % – rosuvastatin, 3.66 % – aspirin, 2.44 % – clopidogrel. For dabigatran in 45.83 % (11) cases potential drug interaction was identified, from which 25 % was with PPI, 16.67 % – amiodarone, 12.5 % – omega-3 supplements, 4.17 % – spironolactone, 4.17 % – NSAIDs. For rivaroxaban – in 43.8 % (21) cases from which 29.17 % was with amiodarone, 16.67 % with omega-3 supplements, 2.08 % with SSAs, 4.17 % – NSAIDs.

Almost half of the patients (48.7 %) with high-risk atrial fibrillation had potential drug interactions.

**Keywords:** oral anticoagulants, atrial fibrillation, warfarin, rivaroxaban, dabigatran, drug-drug interactions, CYP450, P-glycoprotein.

### Literatūra

1. Bjerrum, L., Andersen, M., Petersen, G. and Kragstrup, J. 2003. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 21(3), 153–158.
2. Drugs.com. Dabigatran Drug Interactions. Iegūts no: <https://www.drugs.com/drug-interactions/dabigatran-index.html> [sk. 06.07.2017].
3. Drugs.com. Rivaroxaban Drug Interactions. Iegūts no: <https://www.drugs.com/drug-interactions/rivaroxaban-index.html> [sk. 06.07.2017].
4. Drugs.com. Warfarin Drug Interactions. Iegūts no: <https://www.drugs.com/drug-interactions/warfarin-index.html> [sk. 05.06.2017].
5. El Samia Mohamed, S. M. A., Gad, Z., El-Nimr, N. A., Razek, A. A. H. A. 2013. Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions in the critical care units of a Tertiary Hospital in Alexandria, Egypt. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2, 144.
6. Finch, A. and Phillans, P. 2014. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Australian Prescriber*. 37, 137–139.
7. Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A. et al. 2001. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285(18), 2370–2375.
8. Kaminsky, L. S. and Zhang, Z. Y. 1997. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther*. 73(1), 67–74.
9. Kim, E. J., Yin, X., Fontes, J. D. et al. 2016. Atrial fibrillation without comorbidities: Prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study). *American Heart Journal*. 177, 138–144.
10. Ling, L., Kistler, P. M., Kalman, J. M. et al. 2016. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 13, 131–147.

11. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D. et al. 2016. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 37(38): 2893–2962.
12. Lynco, T. and Price, M. 2007. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*. 76(3), 391–396.
13. Mekaj, Y. H., Mekaj, A. Y., Duci, S. B. and Miftari, E. 2015. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 11, 967–977.
14. Ogu, C. C. and Maxa, J. L. 2000. Drug interactions due to cytochrome P450. *Baylor University Medical Center Proceeding*. 13(4), 421–423.
15. O’Riordan, M. 2013. WHO Data Confirm the Worldwide ‘Epidemic’ of AF. Iegūts no: <https://www.medscape.com/viewarticle/818091> [sk. 05.06.2017.].
16. Padeletti, L., Pieragnoli, P., Jentzen, V. and Schuchert, A. 2007. The comorbidity of atrial fibrillation and heart failure: a challenge for electrical therapies. *European Heart Journal Supplements*. 9, 181–186.
17. Penning-van Beest, F. J. A., Koerselman, J. and Herings, R. M. C. 2007. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharmacy World & Science*. 29, 671–675.
18. University of Washington. 2014. Dabigatran Drug Interaction Potential. Iegūts no: <https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/dabigatran-drug-interaction-potential> [sk. 06.06.2017.].
19. University of Washington. 2014. Rivaroxaban Drug Interaction Potential. Iegūts no: <https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/rivaroxaban-drug-interaction-potential> [sk. 06.06.2017.].
20. Urbancika, E., Kalnina, L. and Kalejs, O. 2017. Statistic review of patients with cardiologic events who are using anticoagulants – total amount of daily used drugs and with those the number of drugs that can interact with anti-coagulants. *Abstracts from 26<sup>th</sup> Nordic-Baltic Congress of Cardiology*. 53(1), 12.
21. Wadelius, M., Sorlin, K., Wallerman, O. et al. 2004. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors. *Pharmacogenomics Journal*. 4, 40–48.