



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 hydroxyticky 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, který 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. Obrázek 1 ukazuje místa zásahu jednotlivých antikoagulancií do koagulační kaskády. Zatímco warfarin působí jako antivitamin K, a tedy brání syntéze koagulačních faktorů v játrech, dabigatran je přímým in-

hibitorem trombinu (faktor II) a rivaroxaban, apixaban a edoxaban jsou přímými inhibitory aktivovaného faktoru X.

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 antidepressiva SSRI a SNRI. Antidepressiva 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 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 dopo-