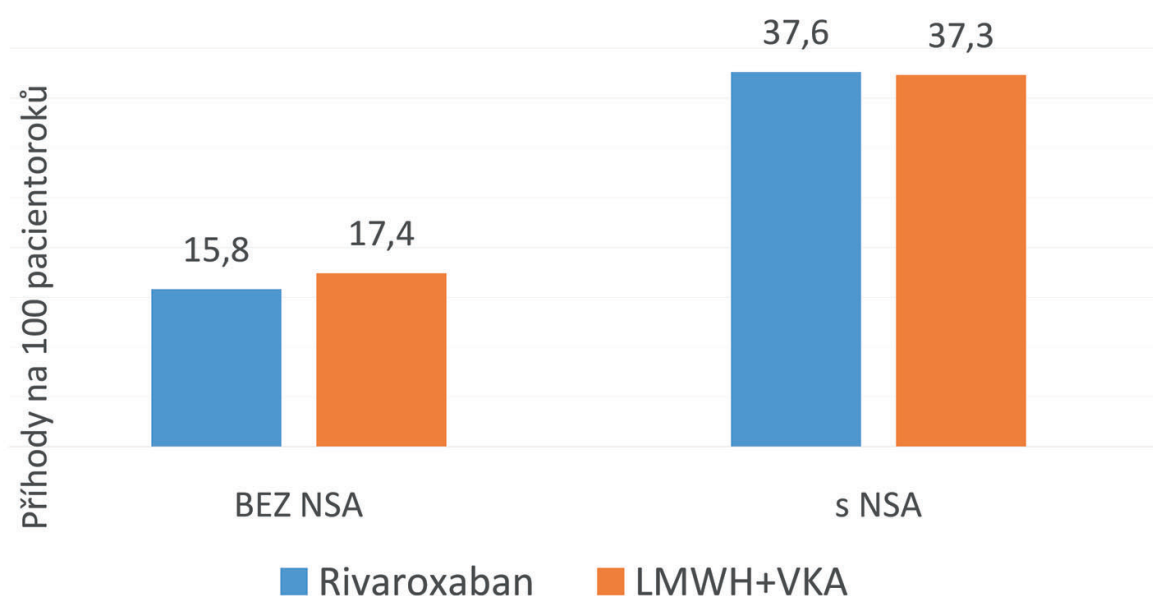




Graf 2. Nárůst rizika klinicky významných krvácivých příhod při podávání NSA u pacientů s rivaroxabanem nebo s klasickou léčbou LMWH s následným přechodem na VKA (podle Davidson, 2014)



rivaroxabanu, tak při podávání LMWH s následným přechodem na VKA (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 antiagregancii 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 tabulky 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.

Inhibitory snižují rychlost metabolisme substrátů, a proto vedou ke zvýšení plazmatických koncentrací, a tedy i expozice substrátem. Léčivé látky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, jako jsou například azolová antimykotika ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol, zvyšují plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4, jako například rivaroxaban, apixaban, edoxaban a R-warfarin, a zvyšují i jejich účinky. Inhibitory CYP2C9 zvyšují účinnost warfarinu, ale nemění plazmatické koncentrace DOAC, protože ty se na tomto izoenzymu nemetabolizují.

Induktory zvyšují rychlost metabolisme substrátů, a tedy snižují jejich plazmatické koncentrace. Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin a některé rostliny (jako je např. třezalka tečkovaná) jsou induktory CYP3A4, CYP2C9 a řady dalších isoenzymů, a tedy snižují účinek jak DOAC, tak i warfarinu. Zatímco inhibice nastává vzápětí po podání inhibitoru a záhy odeznívá, indukce nastává až po několika dnech ne-