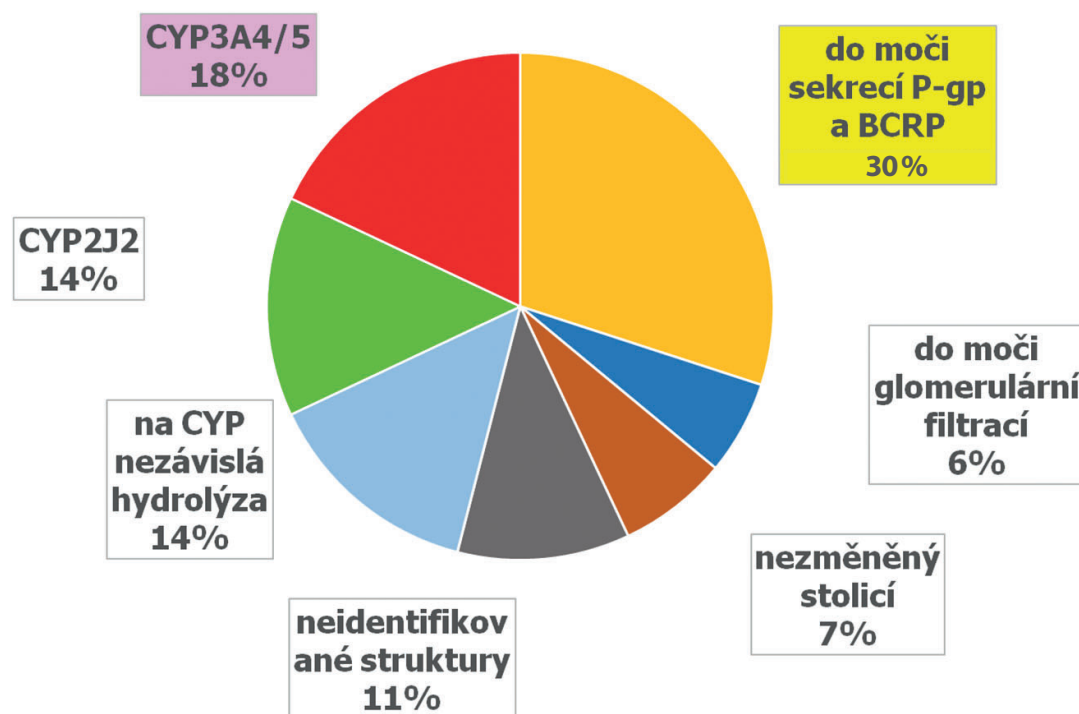


Obr. 2. Metabolizace a vylučování rivaroxabanu (Mueck et al, 2013)

Pro DOAC v zásadě platí, že léky, které jsou současně silnými inhibitory P-gp a CYP3A4, jako je např. itraconazol, jsou z důvodů výrazného zvýšení plazmatických koncentrací DOAC kontraindikované. U středně silných inhibitorů P-gp a CYP3A4 dochází v průměru jen k malému nárůstu plazmatických koncentrací DOAC. Přesto může být riziko krvácivých příhod zvýšeno, jak uvádí prof. Bultas (3). Jak je to možné, ukazuje studie zkoumající interakci dabigatranu s klarithromycinem.

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 SPC uvádí:

u zdravých dobrovolníků 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 X 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. Obrázek 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 obrázku 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