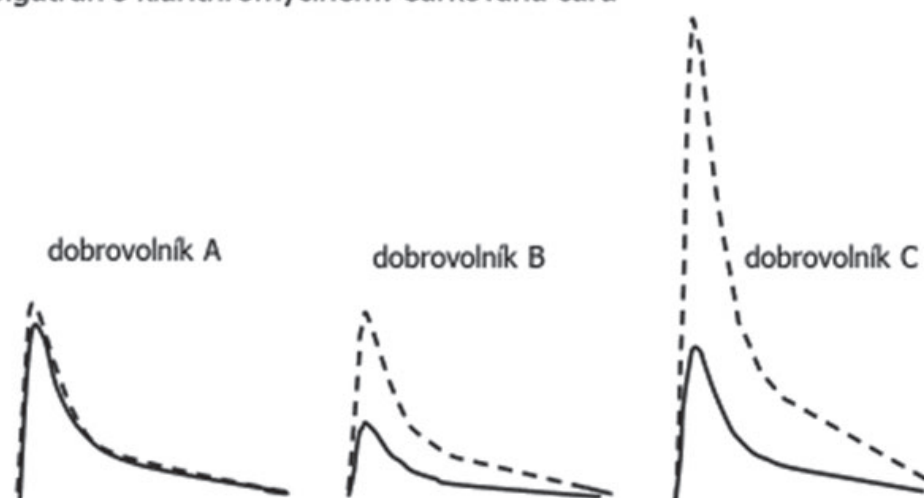


Obr. 3. Tři zdraví dobrovolníci s rozdílným průběhem plazmatických koncentrací dabigatranu

Dabigatran samotný: Plná čára
Dabigatran s klarithromycinem: Čárkovaná čára



Zdroj: Delavenne 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

„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.

Tabulka 3 obsahuje interakce warfarinu a tabulka 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 potenciaci 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 isoenzymech 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