



Karetová, 2018 (4) uvádí, že současnému podávání DOAC a azolových antimykotik je lépe se vyhnout, přičemž zmiňuje itraconazol, ketokonazol a vorikonazol. Flukonazol, který je středně silným inhibitorem CYP3A4, zvýšil plazmatické koncentrace rivaroxabanu průměrně o 40 %, což výrobce rivaroxabanu považuje za klinicky nevýznamné, výrobci dabigatranu ani apixabanu se o takové interakci nezmiňují. Chang et al. 2017 (18) však prokázal výrazný nárůst velkých krvácivých příhod při podání DOAC s flukonazolem. Obecně lze považovat interakce azolových antimykotik a DOAC za významné i tam, kde je výrobci přímo nezmiňují, přinejmenším u citlivých pacientů.

Antiarytmika amiodaron a dronedaron

Warfarin: Během desítek let zkušeností s nasazováním amiodaronu u pacientů s warfarinem bylo zjištěno, že optimální je ihned s první dávkou amiodaronu snížit dávku warfarinu o 35 % až 65 %. Následně je třeba pečlivou titrací nalézt dávku optimální, první týdny je třeba kontrolovat INR i dvakrát týdně. Totéž lze doporučit i u dronedaronu a titrovat dávku je nutné i při současném podávání s propafenonem.

DOAC: Obě antiarytmika jsou inhibitory P-gp i CYP3A4 a tedy zvyšují plazmatické koncentrace všech DOAC, otázkou však je, jakou měrou. Jednorázová dávka amiodaronu 600 mg p.o. zvýšila průměrné plazmatické koncentrace dabigatranu asi o 60 % a maximální plazmatické koncentrace o 50 %. Při preventivním podávání dabigatranu je při jeho kombinaci s amiodaronem vhodné snížit dávku dabigatranu na 75 mg denně, obecně je třeba zachovávat značnou opatrnost. Výrobce apixabanu (14) očekává pouze minimální zvýšení jeho plazmatických koncentrací při podávání s amiodaronem. Výrobce rivaroxabanu se zmiňuje pouze

o interakci s dronedaronem, u citlivých pacientů může jít o interakci významnou. Dronedaron opakovaně podávaný zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu o 136 %, pokud byly oba léky podávány současně, a pouze o 60 %, pokud byl dronedaron podán 2 hodiny po podání dabigatranu. V ČR výrobci dabigatranu (12) i rivaroxabanu (13) považují jejich podávání s dronedaronem za kontraindikované. Obdobně interaguje edoxaban, kde se při současném podávání musí obvyklá dávka 60 mg snížit na 30 mg 1krát denně. U apixabanu i rivaroxabanu lze též očekávat podobné působení, i když interakci s dronedaronem jeho výrobci nepopisují. Karetová, 2018 současné podávání DOAC s amiodaronem nebo dronedaronem nedoporučuje. Ale čím lze tyto léky nahradit?

Verapamil a diltiazem

Blokátory kalciového kanálu verapamil a diltiazem jsou středně silnými inhibitory CYP3A4, verapamil je středně silným inhibitorem P-gp a diltiazem slabým inhibitorem P-gp. Pro lékové interakce je důležité, zda podáváme verapamil s uvolňováním okamžitým nebo s uvolňováním prodlouženým. Obecně platí, že léková forma s okamžitým uvolňováním může v případě současného podání s DOAC vést k závažnějším důsledkům lékové interakce než retardovaná léková forma.

Warfarin s těmito léky zřejmě neinteraguje.

DOAC: Výrobce dabigatranu (12) uvádí, že verapamil s **okamžitým** uvolňováním zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací dabigatranu po prvním podání verapamilu o 180 % a po opakovaných podáních verapamilu o 70 %, ale opakované dávky verapamilu s **prodlouženým** uvolňováním zvýšily plochu pod křivkou dabigatranu „jen“ o 50 %. Proto