



výrobce doporučuje dávku dabigatranu snížit. Významná interakce však nebyla pozorovaná v případě, že byl verapamil podán až 2 hodiny po podání dabigatranu. V takovém případě byla už většina dabigatran-etexilátu vstřebána a přeměněna na dabigatran (který není substrátem P-gp), vzestup plazmatických koncentrací dabigatranu proto činil pouze 20 %. Vysvětlením je, že dabigatran (podaný jako dabigatran-etexilát) je po 2 hodinách již plně absorbován z GIT a přeměněn na dabigatran, který již není substrátem P-gp. Pokud je tedy verapamil podán 2 hodiny po podání dabigatranu, není třeba dávky dabigatranu snižovat a pouze je vhodné pacienty sledovat. Výrobci rivaroxabanu (13) ani apixabanu (14) se o jejich interakci s verapamilem ani s diltiazemem nezmiňují. Výrobce edoxabanu (15) uvádí, že verapamil způsobil pouze 53% nárůst plazmatických koncentrací edoxabanu a že není třeba upravovat jeho dávky. S ohledem na značně rozdílnou reakci pacientů na interakce s DOAC (viz výše) však lze očekávat, že u některých pacientů může být riziko krvácivé komplikace zvýšeno.

Hypolipidemika

Warfarin a simvastatin: Westergren et al. 2007 (19) popsali kazuistiku ženy ve věku 82 let, která přes dva roky užívala atorvastatin v dávkách 10 mg denně a warfarin v dávkách 2,5 mg denně s hodnotami INR 2,0 až 3,5. Tato žena byla následně převedena na simvastatin v dávkách 10 mg denně. Pět týdnů poté byla při rutinním vyšetření zjištěna hodnota INR vyšší než 8,0. Přestože byla urgentně hospitalizována, došlo vzápětí k masivnímu krvácení do CNS a pacientka zemřela. Ačkoliv v několika studiích byl zjištěn jen malý průměrný pokles clearance warfarinu po podání simvastatinu, byly brzy publikovány další kazuistiky krvácivých příhod a v roce 2012 Andersson et al. (20) zjistili příčinu. Citlivost pacientů

s warfarinem vůči simvastatinu (nikoliv však vůči atorvastatinu) je vázána na genotyp CYP2C9, a to konkrétně na CYP2C9*3. Pokud má pacient jednu alelu vadnou, potřebuje o 25 % nižší dávky warfarinu, a pokud má pacient obě alely vadné, potřebuje dávky warfarinu nižší o 43 %. Ve zkoumané populaci byla četnost pacientů s jednou alelou CYP2C9*3 celkem 13,6 % a pacientů s oběma alelami CYP2C9*3 celkem 0,5 %.

Účinnost warfarinu zvyšuje rosuvastatin, což je velmi dobře doložená středně závažná interakce, a fenofibrát, jak vyplývá z několika kazuistik.

DOAC s hypolipidemiky zřejmě klinicky významně neinteragují.

Inhibitory proteáz

Inhibitory proteáz, jako je například ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir a další, jsou důležitou složkou kombinované léčby HIV. Tato léčiva jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp, ritonavir je též smíšeným inhibitorem/induktorem CYP2C9. Při dlouhodobém podávání převládá indukce, což může způsobit snížení plazmatických koncentrací substrátu, jako je např. warfarin.

Warfarin: Bylo popsáno několik kazuistik snížení, ojediněle i zvýšení účinku warfarinu.

DOAC: Mueck et al. 2013 (9) ve studii u 18 zdravých dobrovolníků podávali ritonavir 600 mg denně po dobu 5 dnů, před zahájením podávání ritonaviru a s jeho poslední dávkou byla podána jednorázová dávka rivaroxabanu ve výši 10 mg. Ritonavir zvýšil plochu pod křivkou rivaroxabanu o 153 % a zvýšil jeho maximální plazmatické koncentrace o 55 %, výrobce rivaroxabanu takovou kombinaci nedoporučuje. U dabigatranu ani apixabanu sice taková interakce nebyla zkoumána, ale jejich výrobci současné podávání inhibitorů proteáz nedoporučují, neboť předpokládají zvýšení jejich plazmatických koncentrací.