

Farmakokinetické lékové interakce přímo působících perorálních antikoagulancií

Josef Suchopár, Michal Prokeš, Štěpán Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) – dabigatran-etexilát, rivaroxaban, apixaban a edoxaban – mají řadu klinicky významných farmakokinetických lékových interakcí, přičemž mezi jednotlivými léky existují mnohdy značné rozdíly závažnosti těchto interakcí. Klíčovou roli hrají metabolické a transportní procesy, zejména metabolisme cestou CYP3A4 a CYP2J2 a transport cestou P-glykoproteinu a možná i BCRP. Inhibitory a induktory těchto enzymů a transportních systémů mohou měnit expozici DOAC, a tím i riziko krvácení, respektive riziko snížení účinnosti až selhání terapie. Znalost těchto lékových interakcí je klíčová pro optimalizaci terapie a prevenci komplikací. Podcenění nebo naopak přeceňování dopadů těchto lékových interakcí může negativně ovlivnit bezpečnost a účinnost terapie.

Klíčová slova: dabigatran-etexilát, dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban, lékové interakce.

Pharmacokinetic drug-drug interactions of direct oral anticoagulants

Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) – dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban and edoxaban – have a number of clinically significant pharmacokinetic drug interactions, with significant differences in the severity of these interactions between individual drugs. Metabolic and transport processes play a key role, especially metabolism via CYP3A4 and CYP2J2 and the transport via P-glycoprotein and possibly BCRP. Inhibitors and inducers of these enzymes and transport systems can change DOAC exposure and thus the risk of bleeding, or the risk of reduced efficacy or failure of therapy. Knowledge of these drug interactions is crucial for optimizing therapy and preventing complications. Underestimation or, conversely, overestimation of the impact of these drug interactions can negatively affect the safety and efficacy of therapy.

Key words: dabigatran etexilate, dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban, drug interactions.

Úvodní informace

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) působí buď jako reverzibilní inhibitory trombinu (koagulační faktor II) nebo jako reverzibilní inhibitory aktivovaného koagulačního faktoru X, tj. Xa. Do první podskupiny DOAC patří dabigatran, melagatran a ximelagatran, do druhé skupiny patří apixaban, betrixaban, darexaban, edoxaban, otamixaban a rivaroxaban. Z uvedených léků jsou v ČR registrovány dabigatran, apixaban, edoxaban a rivaroxaban.

Dabigatran se podává ve formě dabigatran-etexilátu, který nemá antikoagulační

aktivitu, je ale velmi rychle štěpen karboxyesterázou na dabigatran, jehož plazmatické koncentrace korelují s intenzitou antikoagulačního účinku. Apixaban, edoxaban a rivaroxaban působí přímo bez nutnosti bioaktivace, přičemž také jejich plazmatické koncentrace korelují s intenzitou antikoagulačního účinku.

Lékovým interakcím DOAC je věnována značná pozornost v odborné literatuře, klinické praxi i v praktickém průvodci European Heart Rhythm Association z roku 2021 (1). I když jsou doporučení poměrně rozsáhlá (54 stran), přesto je v nich snadná orientace. Samotná část týka-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(1):22-33

<https://doi.org/10.36290/far.2025.014>

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 4. 2025

PharmDr. Josef Suchopár

suchopar@drugagency.cz

jící se lékových interakcí je obsažena na 7 stránkách a pomocí barevného podtisku zdůrazňuje rozdíly v klinické závažnosti jednotlivých lékových interakcí. Aktualizace z roku 2021 představuje oproti roku 2018 (2) výrazné zlepšení rozsahu a kvality informací, i když se některé uváděné informace opírají pouze o tvrzení držitelů rozhodnutí o registraci než o EBM a další bohužel neodpovídají poznatkům získaným v klinických studiích. Chybně jsou uvedeny především lékové interakce DOAC s varikozazolem a navrhovaná doporučení mohou pro pacienty spíše představovat riziko selhání terapie než prevenci krvácivých komplikací.

Z hlediska fyzikálně-chemických a dalších vlastností se dabigatran-etexilát významně odlišuje od svého aktivního metabolitu dabigatranu. Vedle o tři řády nižší lipofility a rozdílu v rozpustnosti ve vodě, spočívá klinicky nejvýznamnější rozdíl v afinitě k transportnímu systému P-glykoproteinu. Zatímco dabigatran-etexilát má vysokou afinitu k P-glykoproteinu, dabigatran není jeho substrátem. Ostatní DOAC mají obdobnou nebo ještě nižší lipofilitu a řádově stejnou rozpustnost ve vodě jako dabigatran, vzájemně se liší hlavní cestou exkrece. Dabigatran se vylučuje prakticky úplně močí, v případě rivaroxabanu je exkrece převážně renální, v případě apixabanu je převážně biliární a v případě edoxabanu je exkrece renální i biliární v rovnováze.

Farmakokinetické lékové interakce přímo působících perorálních antikoagulancií

V literatuře se při popisu interagujících léků užívají dva pojmy, a to „oběť“ a „perpetrátor“. Jako oběť (victim) se označuje lék, jehož farmakokinetika je lékovou interakcí změněna. Jako „perpetrátor“ se označuje lék (potravin, nápoj atd.), který farmakokinetiku jiného léku mění.

A) Farmakokinetické lékové interakce DOAC založené na mechanismu inhibice či indukce jejich metabolismu.

Lékové interakce založené na mechanismu inhibice či indukce metabolismu, v nichž DOAC vystupují jako „oběť“, jsou v případě apixabanu a rivaroxabanu časté a některé z nich jsou klinicky velmi významné. Tyto dva léky jsou částečně metabolizovány cestou CYP3A4 (25 %, respektive 18 %), u rivaroxabanu je další poměrně význam-

Tab. 1. Hlavní cesty metabolizace antikoagulancií na cytochromu P-450 (podle 3, 4, 5, 6, 7 a SPC a FDA Full Prescribing Information jednotlivých léčivých přípravků)

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2J2	CYP3A4	CYP3A5
dabigatran-etexilát	–	–	–	–	–	(*)	–
apixaban	(*)	(*)	(*)	(*)	*	**	*
edoxaban	–	–	–	–	–	(*)	(*)
rivaroxaban	–	–	–	–	**	**	*

– bez vlivu na vznik lékových interakcí; (*) substrát *in vitro*, bez vlivu na vznik lékových interakcí; * klinicky nevýznamný vliv na vznik lékových interakcí; ** možnost vzniku klinicky významných lékových interakcí (za určitých podmínek); *** vysoké riziko vzniku klinicky významných lékových interakcí

Tab. 2. Relativní riziko vzniku farmakokinetické lékové interakce mezi DOAC a inhibitory či induktory CYP3A4

	rivaroxaban		apixaban		edoxaban		dabigatran-etexilát	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
inhibitory CYP3A4	1,84	0,75–4,52	2,19	1,03–4,63	1,56	0,63–3,84	1,56	0,63–3,84
induktory CYP3A4	5,22	2,17–12,54	4,63	2,03–10,57	1,37	0,52–3,65	1,37	0,52–6,65

Tab. 3. Hlavní cesty transportu DOAC (9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 86 a SPC a FDA Full Prescribing Information jednotlivých léčivých přípravků)

	třída BDDCS	OATP1B1	OCT2	MATE1	BCRP	P-gp	MRP2
dabigatran-etexilát	1	–	–	–	–	***	–
dabigatran	4	–	–	**	(*)	(*)	–
apixaban	1	–	–	–	**	**	–
edoxaban	4	–	–	–	–	***	–
M4 (metabolit)	–	**	–	–	–	–	–
rivaroxaban	2	–	–	–	**	**	–

– bez vlivu na vznik lékových interakcí; (*) substrát *in vitro*, bez vlivu na vznik lékových interakcí; * klinicky nevýznamný vliv na vznik lékových interakcí; ** možnost vzniku klinicky významných lékových interakcí (za určitých podmínek); *** vysoké riziko vzniku klinicky významných lékových interakcí

ná část podané dávky metabolizována cestou CYP2J2 (v minulosti se uváděl podíl 14 %, ale nověji se ukazuje, že to je dokonce 41 %), v případě apixabanu je cestou CYP2J2 metabolizováno pouze kolem 5 % podané dávky. Role ostatních isoenzymů cytochromu P-450, které se podílejí na metabolismu, je klinicky nevýznamná.

V případě edoxabanu podléhá metabolizaci cestou CYP3A4 a CYP3A5 méně než 4 % podané dávky, což je z hlediska lékových interakcí klinicky nevýznamné. Dabigatran-etexilát, ani jeho aktivní metabolit dabigatran, nejsou substráty cytochromu P-450, i když bylo zjištěno, že je-li dabigatran-etexilát podán ve formě mikrodávky, řádově ve stovkách mikrogramů, může být malá část metabolizována cestou CYP3A4 (3).

Inhibice nebo indukce CYP3A4 má obecně klinicky relevantní vliv na osud apixabanu jako „oběť“ léku. V případě rivaroxabanu má vliv pouze indukce CYP3A4, zatímco v případě dabigatran-etexilátu a edoxabanu je inhibice i indukce bez vlivu na riziko vzniku lékových interakcí (8). I když byly tyto závěry skutečně-

ny na základě lékových interakcí DOAC s 257 protinádorovými léky a léky používanými jako podpůrná terapie nádorových onemocnění, lze podle výsledků klinických studií s ostatními „perpetrátory“ s poměrně velkou jistotou tvrdit, že tyto závěry mají širší platnost.

Jako „perpetrátor“ lékových interakcí na podkladě ovlivnění metabolismu jiných léků přímá perorální antikoagulancia vůbec nevystupují. Nemají totiž ani inhibiční, ani indukční efekt vůči enzymům účastnícím se 1. a 2. fáze biotransformace léků.

B) Farmakokinetické lékové interakce DOAC založené na mechanismu inhibice či indukce transportu. Z DOAC klinicky významně vystupují jako „oběť“ v lékových interakcích založených na mechanismu inhibice či indukce transportu pouze dabigatran-etexilát a edoxaban. U nich představují hlavní mechanismus jejich farmakokinetických interakcí. Dabigatran-etexilát je citlivý substrát transportního systému P-glykoproteinu (9). Podobně citlivým substrátem P-glykoproteinu *in vitro* je i edoxaban (10).

Mnohem méně citlivé substráty P-glykoproteinu jsou rivaroxaban (11) a apixaban (12). Pro oba léky platí, že lékové interakce na podkladě enterální inhibice P-glykoproteinu jsou klinicky jen velmi omezené významné (13, 14). To by ale nemuselo platit pro apixaban a inhibici jiného efluxního transportního systému BCRP (86).

Podobně jako byl zkoumán vliv inhibice nebo indukce CYP3A4 na relativní riziko vzniku lékové interakce, byl zkoumán také vliv inhibice nebo indukce P-glykoproteinu (8). U všech DOAC bylo zjištěno významné riziko vzniku lékové interakce při jejich souběžném podávání s inhibitory P-glykoproteinu, ze statistického hlediska nejvyšší v případě edoxabanu a dabigatran-etexilátu ($p < 0,001$). Také v případě hodnocení rizika souběžného podávání induktorů P-glykoproteinu byly výsledky ze statistického hlediska obdobné pro všechna DOAC, u žádného z nich nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Vysvětlením jsou rozdíly v transportu cestou P-glykoproteinu a BCRP jednotlivých přímých antikoagulancií, uvedené v tabulce 6. Všechny léky jsou substráty P-glykoproteinu, přičemž nejvyšší afinitu k transportu, a tím i nejvyšší hodnotu eflux ratio, mají edoxaban (10) a dabigatran-etexilát (9). Apixaban je *in vitro* nejcitlivějším substrátem BCRP s nejvyšší hodnotou eflux ratio (86) a je pravděpodobně transportován především cestou BCRP.

Lékové interakce založené na inhibici nebo indukci P-glykoproteinu byly popsány v řadě studií u dabigatran-etexilátu (18) a u edoxabanu (19). Lékové interakce apixabanu založené na výhradní inhibici transportu cestou BCRP dosud nebyly popsány, ačkoliv je jejich výskyt velmi pravděpodobný, i když se zdá, že k lékové interakci může docházet zejména při exkreci apixabanu, nikoliv při jeho vstřebávání v tenkém střevě (14). Závěry, že by role BCRP mohla být v případě apixabanu zcela bez klinického významu (14), nejsou v souladu s výsledky studií *in vitro*, neboť efluxní poměr apixabanu cestou BCRP je téměř 5krát vyšší než cestou P-glykoproteinu (86). Navíc se ukazuje, že takové závěry nemusí být v souladu ani s výsledky klinických studií. Zatím byly provedeny dvě studie s inhibitory BCRP (a současně P-glykoproteinu) cyklosporinem a takrolimem. V první studii Bashir et al. (2018) (20), kterou měli Sodhi a spolupracovníci k dispozici, byl podáván cyklosporin v dávkách

100 mg 1krát denně po dobu 3 dnů, před zahájením podávání cyklosporinu a spolu s jeho poslední dávkou byla podána jednorázová dávka apixabanu ve výši 10 mg. Vlivem cyklosporinu došlo ke zvýšení plochy pod křivkou apixabanu o 19% (od snížení o 1% po zvýšení o 44% na 90% hladině spolehlivosti) a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 43% (12–83% na 90% hladině spolehlivosti). Ve druhé studii, kterou Sodhi a spolupracovníci k dispozici ještě mít nemohli, byli hodnoceni pacienti po transplantaci ledviny nebo plic (21), kteří užívali cyklosporin nebo takrolimus či jejich kombinaci a jako kontrola sloužili zdraví dobrovolníci bez imunosupresivní terapie nebo s jejím podáváním. Vlivem podávání cyklosporinu došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení plochy pod křivkou apixabanu o 22%, avšak u pacientů po transplantaci užívajících cyklosporin ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kterým byl podán jak cyklosporin, tak i apixaban, došlo ke zvýšení plochy pod křivkou o 129% a ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kterým byl podán samotný apixaban, došlo ke zvýšení plochy pod křivkou dokonce o 180%. Podobně došlo u transplantovaných pacientů ke zvýšení maximálních plazmatických koncentrací o 44%, avšak u pacientů po transplantaci užívajících cyklosporin ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kterým byl podán samotný apixaban, došlo ke zvýšení plochy pod křivkou o 79% a ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kterým byl podán samotný apixaban, došlo ke zvýšení plochy pod křivkou o 156%.

Cyklosporin je *in vitro* mírně silnější inhibitor BCRP s IC_{50} 0,07 μM (22) než P-glykoproteinu, u nějž IC_{50} činí 0,147 μM (23). V případě takrolimu je tomu naopak a *in vitro* je

inhibitor P-glykoproteinu takrolimem řádově silnější s IC_{50} 0,66 μM (24) než inhibitor BCRP, kde IC_{50} činí 6,0 μM (25). Na lékové interakci apixaban-cyklosporin se tak s největší pravděpodobností podílí jak inhibitor BCRP, tak i, když patrně v menší míře, inhibitor P-glykoproteinu, přičemž důsledek lékové interakce je klinicky významný.

Souběžné podávání inhibitorů P-glykoproteinu může být spojeno se zvýšením expozice DOAC a se zvýšením rizika krvácení. Vedle řady výsledků klinických studií zaměřených na kvantifikaci změn farmakokinetických parametrů dabigatranu jsou dostupné i epidemiologické studie kvantifikující relativní riziko krvácení (26) v případě souběžného podávání inhibitorů či induktorů P-glykoproteinu (a CYP3A4). V této studii bylo sledováno 193 072 pacientů s fibrilací síní léčených DOAC, z nichž 46 194 (tj. 23,9%) souběžně užívalo inhibitor P-glykoproteinu a 2 903 (tj. 1,5%) souběžně užívalo induktor P-glykoproteinu. Souběžné podávání inhibitorů P-glykoproteinu bylo spojeno s 1,24násobným zvýšením rizika krvácení (1,18–1,30 na 95% hladině spolehlivosti) a s 1,07násobným zvýšením mortality ze všech příčin (1,02–1,11 na 95% hladině spolehlivosti). Významně zvýšené 1,27násobné riziko velkého krvácení bylo pozorováno u amiodaronu (1,21–1,34 na 95% hladině spolehlivosti), 1,28násobné u diltiazemu (1,13–1,46 na 95% hladině spolehlivosti), 1,36násobné u verapamilu (1,03–1,80 na 95% hladině spolehlivosti), 1,50násobné u tikagreloru (1,20–1,87 na 95% hladině spolehlivosti) a 1,55násobné u klarithromycinu (1,14–2,11 na 95% hladině spolehlivosti). Mezi pacienty léčenými apixabanem bylo riziko krvácení

Tab. 4. Relativní riziko vzniku farmakokinetické lékové interakce mezi DOAC a inhibitory či induktory P-glykoproteinu

	rivaroxaban		apixaban		edoxaban		dabigatran-etexilát	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
inhibitory P-glykoproteinu	2,14	1,17–3,91	2,05	1,17–3,59	4,87	2,17–10,93	4,87	2,17–10,93
induktory P-glykoproteinu	0,46	0,09–2,31	4,95	0,06–426,65	18,6	0,85–404,76	18,6	0,85–404,76

Tab. 5. Efluxní poměr DOAC na P-glykoproteinu (P-gp) a BCRP

	P-gp eflux ratio	zdroj	BCRP eflux ratio	zdroj
dabigatran-etexilát	13,8	Ishiguro et al., 2014 (9)	–	–
apixaban	2,5	Jacquerox et al., 2020 (12)	12	Zhang et al., 2013 (86)
edoxaban	19,4	Mikkaichi et al., 2014 (10)	–	–
rivaroxaban	2,5	Gnoth et al., 2011 (11)	2,82	Gong et al., 2013(13)

1,27násobné (1,16–1,39 na 95% hladině spolehlivosti), 1,24násobné riziko bylo v případě edoxabanu (1,06–1,45 na 95% hladině spolehlivosti) a 1,25násobné bylo v případě rivaroxabanu (1,16–1,34 na 95% hladině spolehlivosti). Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly rizika vzniku krvácení v případě pacientů léčených dabigatran-etexilátem, u kterých bylo riziko vzniku krvácení 1,07násobné (0,94–1,23 na 95% hladině spolehlivosti).

Z výsledků analýzy dat obsažených v databázi FAERS vyplynula prakticky stejná zjištění (27). Farmakovigilanční signál velkého krvácení byl v případě apixabanu nalezen při souběžném podávání klarithromycinu s ROR 1,60 (1,16–2,20 na 95% hladině spolehlivosti) nebo posakonazolu s ROR 2,69 (1,37–5,28 na 95% hladině spolehlivosti). V případě dabigatran-etexilátu se jednalo o souběžné podávání s azithromycinem s ROR 4,06 (2,77–5,95 na 95% hladině spolehlivosti), flukonazolem s ROR 2,26 (1,52–3,37 na 95% hladině spolehlivosti), itrakonazolem s ROR 7,52 (1,51–37,46 na 95% hladině spolehlivosti) nebo ketokonazolem s ROR 2,06 (1,25–3,41) a v případě rivaroxabanu se jednalo o souběžné podávání s itrakonazolem s ROR 3,58 (1,30–9,85 na 95% hladině spolehlivosti).

Souběžné užívání induktorů P-glykoproteinu bylo spojeno s 1,31násobným zvýšením rizika vzniku cévní mozkové příhody (1,03–1,68 na 95% hladině spolehlivosti), avšak beze změny rizika mortality ze všech příčin. Induktory P-glykoproteinu mohou přispět ke snížení účinnosti DOAC, případně vést k selhání terapie. To platí zejména pro rifampicin, karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin. U pacientů léčených DOAC bylo souběžné užívání protizáchvatových léků modulujících aktivitu P-glykoproteinu (a CYP3A4) spojeno s 1,28násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody (1,05–1,57 na 95% hladině spolehlivosti). Navíc souběžné podávání fenytoinu bylo spojeno s 1,34násobným zvýšením mortality ze všech příčin (1,07–1,68 na 95% hladině spolehlivosti). Totéž bylo prokázáno i pro pacienty souběžně užívající kyselinu valproovou, u kterých riziko nárůstu mortality dosáhlo 1,38 (1,10–1,74 na 95% hladině spolehlivosti).

Jako „perpetrátor“ lékových interakcí na podkladě ovlivnění transportu jiných léků přímá perorální antikoagulancia patrně nevy-

stupují. Z dosud provedených klinických studií vyplývá, že případně změny farmakokinetických vlastností příslušného „oběť“ léku jsou malé a klinicky nevýznamné. To se týká např. lékové interakce dabigatran-etexilát – digoxin (87), ve které souběžné podávání obou léků vedlo ke zvýšení plochy pod křivkou digoxinu o 14 % (5–23 % na 90% hladině spolehlivosti), což není považováno za klinicky významné. Apixaban, na rozdíl od dabigatran-etexilátu, podle Frost et al. (2017) (28) způsobil snížení plochy pod křivkou digoxinu o 10 % (4–16 % na 90% hladině spolehlivosti). V uvedené práci je též popsáno, že apixaban snížil plochu pod křivkou atenololu, a to o 15 % (8–22 % na 90% hladině spolehlivosti). Mechanismus snížení expozice atenololu zatím není znám, nelze vyloučit, že spočívá v inhibici influxu hydrofilního atenololu, který se vstřebává právě cestou influxních transportních systémů OATP2B1 a OATP1A2.

Jednotlivá přímo působící perorální antikoagulancia

Dabigatran-etexilát

Dabigatran-etexilát	
třída BDDCS	4
lipofilita	5,17
rozpuštěnost ve vodě	0,00466 mg/ml
vliv genetického polymorfismu CES1	ano
vliv genetického polymorfismu CES2	ne
vliv genetického polymorfismu BCRP	ne
vliv genetického polymorfismu P-glykoproteinu	ano
interakční potenciál	střední

V metaanalýze farmakogenetických studií Shi et al. (2023) (29) bylo zjištěno, že v případě přímých perorálních antikoagulancií jsou jejich farmakokinetické vlastnosti ovlivněny polymorfismy P-glykoproteinu (rs1045642 nebo rs1045642), CYP3A5 (rs776746) a polymorfismy CES1 (rs2244613). Přehledně byl vliv genetických polymorfismů všech přímých perorálních antikoagulancií popsán v systematickém přehledu Raymond et al. (2021) (30). K účinnosti a bezpečnosti dabigatran-etexilátu se vztahují polymorfismy CES1 a P-glykoproteinu.

Po perorálním podání se dabigatran-etexilát extenzivně deesterifikuje již ve střevě cestou CES1 a proces deesterifikace

je ukončen v játrech cestou CES2 (31), aktivita CES2 tak má v procesu tvorby dabigatranu kritickou roli (32). Dabigatran-etexilát ani jeho aktivní metabolit dabigatran nejsou substráty žádného z isoenzymů cytochromu P-450 (33). Tato informace ale nemusí platit při podání velmi nízké dávky dabigatran-etexilátu. Nedávno se totiž ukázalo, že podání mikrodávky dabigatran-etexilátu (0,375 mg) je spojeno s minimálním, avšak měřitelným efektem aktivity CYP3A4 na jeho osud (3). Dabigatran se cestou UGT2B15 s menším přispěním UGT1A9 a UGT2B7 z části metabolizuje, za vzniku 1-O, 2-O, 3-O a 4-O-glukuronidu, všechny čtyři glukuronidy dabigatranu mají obdobnou antikoagulační aktivitu jako dabigatran (34).

Polymorfismus CES1, konkrétně rs71647871, ovlivňuje účinnost dabigatran-etexilátu, viz Shi et al., 2016 (35). Naproti tomu zatím nebylo prokázáno, že by polymorfismus CES2 měl vliv na účinnost a bezpečnost dabigatran-etexilátu (36). Pokles tvorby dabigatranu byl ale citlivější na inhibici CES2 verapamilem, jehož inhibiční aktivita vůči CES2 vyjádřená jako IC_{50} činí 3,4 μ M než inhibici CES1 navozenou diltiazemem, jehož inhibiční aktivita vůči CES1 vyjádřená jako IC_{50} činí 9,1 μ M. Z výsledků studie *in vitro* se ukazuje, že aktivita CES2 hraje klíčovou roli při tvorbě dabigatranu a že variabilita aktivity CES2 je významným determinantem terapeutické odpovědi (32).

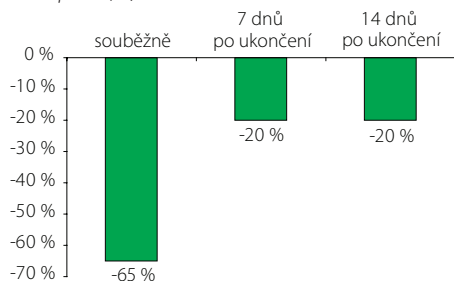
Dabigatran-etexilát je citlivý substrát P-glykoproteinu a polymorfismus tohoto transportního systému má vliv na účinnost a zejména bezpečnost terapie dabigatran-etexilátem (37). Inhibice nebo indukce P-glykoproteinu je nejčastějším mechanismem farmakokinetických lékových interakcí dabigatran-etexilátu.

V případě inhibice reverzibilními inhibitory jsou důsledky těchto lékových interakcí značně závislé na časovém odstupu podání inhibitoru a dabigatran-etexilátu a na síle inhibitoru. Podání substrátu (dabigatran-etexilát) 2 hodiny před podáním inhibitoru P-glykoproteinu (verapamil) relevantní lékovou interakci nevyvolá. Současné podávání substrátu a inhibitoru nebo podání substrátu po předchozím podání inhibitoru vede k relevantní lékové interakci, jak je vidět v grafu 1.

Z grafu 1 vyplývá, že opakované podávání inhibitoru P-glykoproteinu (dronedaronu) má mírně vyšší inhibiční efekt ve srovnání s jednorázovým podáním inhibitoru. Souběžné podávání dronedaronu považuje držitel rozhodnutí o registraci dabigatran-etexilátu za kontraindikované a při souběžném podávání verapamilu považuje za nezbytné snížení dávky dabigatran-etexilátu z obvyklých terapeutických dávek 150 mg 2krát denně na 110 mg 2krát denně a z obvyklých profylaktických dávek 220 mg 1krát denně na 150 mg (2 tobolky po 75 mg) 1krát denně. Těmito doporučeními držitele rozhodnutí o registraci je nezbytné se řídit.

Indukce P-glykoproteinu silným induktorem rifampicinem vede ke snížení expozice dabigatranu o 65 % (51). K úplné deindukci P-glykoproteinu dochází pomalu a původní aktivity P-glykoproteinu není dosaženo ani za 14 dnů po ukončení podávání rifampicinu, jak je vidět z grafu 2. Držitel rozhodnutí o registraci k souběžnému podávání dabigatran-etexilátu se silnými induktory P-glykoproteinu uvádí, že je třeba se mu vyhnout.

Graf 2. Léková interakce dabigatran-etexilát – rifampicin (51)

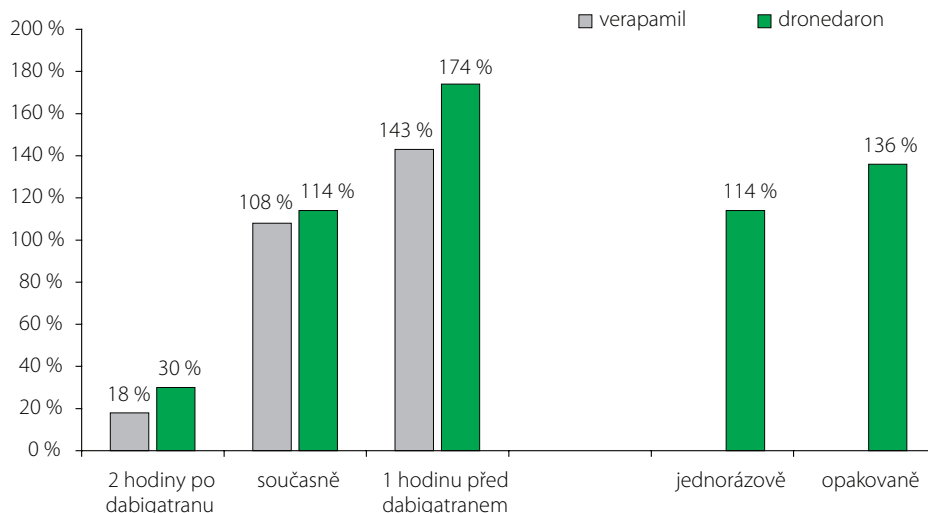


Dabigatran je substrát MATE1 a MATE2K (15) s K_m 4,0 μ M, respektive 8,0 μ M. Zatím není známo, zda inhibitory MATE snižují renální eliminaci dabigatranu a tím zvyšují jeho expozici a účinek.

Rivaroxaban

Rivaroxaban	
třída BDDCS	2
lipofilita	1,74
rozpustnost ve vodě	0,01 mg/ml
vliv genetického polymorfismu CYP2J2	ne/ano
vliv genetického polymorfismu CYP3A5	ne
vliv genetického polymorfismu BCRP	ano
vliv genetického polymorfismu P-glykoproteinu	ano
interakční potenciál	střední

Graf 1. Léková interakce dabigatran-etexilát – verapamil a dabigatran-etexilát – dronedaron (38, 39)



Tab. 6. Lékové interakce dabigatran-etexilátu s inhibitory P-glykoproteinu

	perpetrátor	↑ AUC	↑ Cmax	↑ Cthrough	zdroj
kontraindikace souběžného podávání	cyklosporin	–	–	–	–
	dronedaron	136 %	125 %	–	FDA Pradaxa® (39)
	itakonazol	86 %	106 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	ketokonazol 1. den	135 %	138 %	–	BI Trial No. 1160.101
	ketokonazol 8. den	153 %	149 %	–	Synopsis, 2009 (41)
	glekaprevir/pibrentasvir	138 %	105 %	–	Kosloski et al., 2019 (42)
snížení dávky ze 300 mg/den na 220 mg/den nebo 150 mg/den dle indikace	amiodaron	60 %	50 %	–	SPC ČR Pradaxa® (43)
	chinidin	53 %	56 %	–	FDA Pradaxa® (39)
	verapamil 1 hodinu před	143 %	179 %	–	Härtter et al., 2013 (38)
	verapamil současně	108 %	129 %	–	
	verapamil 2 hodiny po	18 %	12 %	–	
	–	–	–	–	–
bez vyjádření držitele, respektive bez nutnosti změnit dávku	daklatasvir	27 %	65 %	–	FDA Daklinza®
	darunavir/kobicistat	88 %	99 %	–	SPC ČR: Rezolsta®
	darunavir/ritonavir	–	–	447 %	Testa et al., 2020 (44)
	flukonazol	27 %	3 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	isavukonazol	51 %	59 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	klarithromycin	60 %	49 %	–	Delavenne et al., 2012 (45)
	klarithromycin	100 %	80 %	–	Gouin-Thibault et al., 2017 (84)
	klopidogrel	35 %	32 %	–	Härtter et al., 2013 (46)
	kobicistat *)	74 %	140 %	–	Kumar et al., 2017 (47)
	–	110 %	127 %	–	Brooks et al., 2017(48)
	lopinavir/ritonavir	–	–	364 %	Testa et al., 2020 (44)
	nirmatrelvir/ritonavir	95 %	133 %	–	Cox et al., 2023 (49)
	posakonazol	110 %	115 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	ritonavir	15 %	13 %	–	Kumar et al., 2017 (47)
	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	161 %	187 %	–	FDA Vosevi®
	tikagrelor	73 %	95 %	–	Wang et al., 2020 (50)

šedě podbarvené řádky znázorňují kontraindikované podávání obou léků podle příslušného držitele rozhodnutí o registraci; *) kontraindikace dále platí pro následující kombinované přípravky obsahující kobicistat: Genvoya®, Strilbid® a Symtuza® §) Upozornění: rozhodnutí o změně dávky dabigatranu se opírá i o další rizikové faktory dotyčného pacienta, například snížení funkce ledvin, vysoký věk nebo hmotnost nižší než 60 kg

Účinnost a bezpečnost rivaroxabanu je závislá na genetickém polymorfismu P-glykoproteinu (52, 53). Farmakokinetické vlastnosti rivaroxabanu také ovlivňuje polymorfismus NAT2 (54). Riziko krvácení je v případě rivaroxabanu zvýšeno u polymorfismů,

kteřé jsou spojeny se sníženou aktivitou P-glykoproteinu, např. rs4148732, kde riziko krvácení dosahuje 1,39 (1,02–1,90 na 95% hladině spolehlivosti).

Podle výzkumníků společnosti Bayer (4) je 18 % rivaroxabanu metabolizováno ces-

tou CYP3A4, dalších 14 % je metabolizováno cestou CYP2J2, přibližně 14 % se hydrolyticky štěpí a téměř polovina léčiva (43 %) se vylučuje z organismu v nezměněné formě, a to buď močí (36 %) nebo žlučí (7 %). Silný inhibitor CYP3A4 ketokonazol v závislosti na dávce zvyšuje plochu pod křivkou rivaroxabanu o 82–158 %, jak uvádí Mueck et al. (2013) (4). Informace o léčích „stárnou“, podle nedávných informací autorů Zhao et al. (2022) (6) je rivaroxaban především substrát CYP2J2 (K_m 19,37 μ M), zatímco ostatní metabolické cesty, CYP3A4 (K_m 46,98 μ M), CYP4F3 (K_m 75,19 μ M) a CYP2D6 (K_m 98,78 μ M), mají významně menší podíl na odbourávání rivaroxabanu. Podíl jednotlivých isoenzymů cytochromu P-450 na metabolizaci rivaroxabanu klesá v pořadí: CYP2J2 > CYP3A4 >> CYP4F3 > CYP3A5 > CYP2D6 > CYP1A1 > CYP2A6 > CYP2C9 (56). Tyto informace byly následně potvrzeny s tím, že na hydroxylaci rivaroxabanu se podílí více isoformem cytochromu P-450, přičemž katalytické rychlosti se snižovaly následovně: CYP2J2 > CYP3A4 > CYP2D6 > CYP4F3 > CYP1A1 > CYP3A5 > CYP3A7 > CYP2A6 > CYP2E1 > CYP2C9 > CYP2C19 (56). Za pozoruhodné autoři studie považovali, že vnitřní clearance rivaroxabanu katalyzovaná CYP2J2 byla téměř 39krát, 64krát, respektive a 100krát vyšší než clearance katalyzovaná CYP3A4, CYP2D6 nebo CYP4F3. Hydroxylace rivaroxabanu byla *in vitro* navíc inhibována o 41 % v přítomnosti CYP2J2 specifického inhibitoru danazolu (57), což bylo srovnatelné s mírou inhibice 43 % u smíšeného CYP3A a CYP2J2 inhibitoru ketokonazolu.

To „otevívá“ prostor pro novou skupinu farmakokinetických lékových interakcí rivaroxabanu založených na inhibici CYP2J2. Skutečnost, že má rivaroxaban duální metabolismus, je obzvláště významná ve vztahu ke stále častější polyfarmacii. Mnoho zdravotnických profesionálů zná inhibitory CYP3A4, ale jen málokdo slyšel o existenci CYP2J2. Ke cti držitele rozhodnutí o registraci rivaroxabanu je nutné uvést, že nové SPC již zmínku o roli CYP2J2 při metabolismu rivaroxabanu uvádí. Tak např. amiodaron patří k lékům, které působí jako slabé inhibitory CYP3A4 a současně patří mezi středně silné inhibitory CYP2J2. To je patrně důvodem, proč amiodaron významně zvyšuje riziko velkého

krvácení u pacientů léčených rivaroxabanem, viz Wang et al. (2024) (58), s poměrem rizika 2,17 (1,32–3,56 na 95% hladině spolehlivosti). Mezi významné inhibitory CYP2J2 *in vitro*, vedle již zmíněného danazolu a amiodaronu dále patří astemizol, bepridil, cisaprid, domperidon, dronedaron, droperidol, gefitinib, grepafloxacin, imatinib, ketotazonol, klozapin, lansoprazol, levomethadol, ondansetron, pimozid, risperidon, ritonavir, rofekoxib, sertindol a vandetanib (56, 59, 60). Ukazuje se, že by inhibice CYP2J2 mohla mít konsekvence s metabolismem endogenního substrátu kyseliny arachidonové v myokardu a s rizikem navození komorových arytmií typu torsade de pointes (61). Léky, které mají potenciál inhibovat jak CYP3A4, tak i CYP2J2 lze považovat z hlediska lékových interakcí s rivaroxabanem za rizikové. To platí nejen pro ketokonazol nebo ritonavir, ale také pro amiodaron nebo dronedaron (62) či pro danazol (56). Je dobré si uvědomit, že některé inhibitory tyrosinkinázy, výše uvádíme imatinib a gefitinib, mají významný inhibiční efekt vůči CYP2J2. Nově byl např. popsán výrazný inhibiční efekt pro infigratinib (63). Také některé přírodní látky mají výrazný inhibiční efekt vůči CYP2J2, jak bylo nedávno popsáno pro piperin, hlavní obsahovou látku černého pepře (64).

Značný význam CYP2J2 při metabolizaci rivaroxabanu je vysvětlením pro klinicky významné lékové interakce rivaroxabanu s ketokonazolem a ritonavirem, neboť oba léky patří vedle silné inhibice CYP3A4 mezi významné inhibitory CYP2J2 *in vitro* a *in vivo*. Klinické studie zaměřené na lékové interakce zaznamenaly výrazně menší změny farmakokinetických vlastností rivaroxabanu v případě jeho souběžného podávání se silnými inhibitory CYP3A4 itraconazolem, posakonazolem nebo vorikonazolem. Žádné z těchto antimykotik totiž neinhibuje CYP2J2. Bohužel jak SPC rivaroxabanu, tak i praktický průvodce European Heart Rhythm Association z roku 2021 autorů Steffel et al. (2021) (1) uvádí kombinaci rivaroxabanu s vorikonazolem jako nedoporučenou, respektive kontraindikovanou, a to neoprávněně, neboť hned dvě klinické studie prokázaly, že léková interakce mezi rivaroxabanem a vorikonazolem je nanejvýše středně závažná.

V první studii u zdravých dobrovolníků autorů Mikus et al. (2020) (65) byl podáván vorikonazol, nejprve ve dvou dávkách po 400 mg podaných v odstupu 12 hodin a následně v dávkách 200 mg podaných v odstupu 12 hodin, celkem byly takto podány 4 další dávky. Před zahájením podávání vorikonazolu a spolu s jeho poslední dávkou byla podána jednorázová mikrodávka rivaroxabanu ve výši 25 μ g. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou rivaroxabanu o 31 %, ke statisticky nevýznamnému zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 18 % a k prodloužení jeho biologického poločasu z 5 hodin na 6,25 hodiny. Ve druhé studii u zdravých dobrovolníků, viz Rohr et al. (2022) (40), byl podáván vorikonazol v dávkách 400 mg 2krát denně po dobu 1 dne, před zahájením podávání vorikonazolu a spolu s jeho druhou dávkou byla podána mikrodávka rivaroxabanu ve výši 25 μ g. Vlivem vorikonazolu došlo ke zvýšení plochy pod křivkou rivaroxabanu o 17 % a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 10 % (statisticky nevýznamné).

Vedle výše uvedených lékových interakcí, jejichž mechanismus spočívá v inhibici nebo indukcí CYP2J2, CYP3A4 nebo P-glykoproteinu je nezbytné zmínit, že je rivaroxaban citlivý substrát BCRP s efluxním poměrem 2,82 (13). Z experimentálních studií se ukazuje, že se rivaroxaban od ostatních DOAC liší (66). P-glykoprotein dependentní transport má dabigatran, BCRP dependentní transport má apixaban a přibližně ekvivalentní transport P-glykoprotein a BCRP transport mají edoxaban a rivaroxaban. Z toho vyplývá, že rivaroxaban nebude mít shodné důsledky lékových interakcí na pokladě inhibice či indukce transportu jako jiná DOAC.

Apixaban

Apixaban	
třída BDDCS	1
lipofilita	2,22
rozpustnost ve vodě	0,0679 mg/ml
vliv genetického polymorfismu CYP3A5	ano
vliv genetického polymorfismu BCRP	ano
vliv genetického polymorfismu P-glykoproteinu	ne
interakční potenciál	střední

Tab. 7. Lékové interakce rivaroxabanu s inhibitory CYP3A4/P-glykoproteinu

	perpetrátor	↑ AUC	↑ Cmax	↑ Cthrough	zdroj
nedoporučené souběžné podávání	dronedaron #)	31 %	—	—	Wen et al., 2022 (67)
	dronedaron *)	84 %	—	—	Leow et al., 2023 (60)
	dronedaron **)	56 %	—	—	
	dronedaron ***)	7 %	—	—	
	itakonazol	47 %	33 %	—	Rohr et al., 2022 (40)
	ketokonazol	158 %	72 %	—	Mueck et al., 2013 (4)
	posakonazol	37 %	39 %	—	Rohr et al., 2022 (40)
	ritonavir	153 %	55 %	—	Mueck et al., 2013 (4)
beze změny dávky rivaroxabanu §)	vorikonazol	31 %	18 %	—	Mikus et al., 2020 (65)
	erythromycin	34 %	38 %	—	Mueck et al., 2013 (4)
	flukonazol opakovaně	42 %	28 %	—	Mueck et al., 2013 (4)
	flukonazol jednorázově	27 %	18 %	—	Rohr et al., 2022 (40)
	klarithromycin	54 %	40 %	—	Mueck et al., 2013 (4)
bez vyjádření držitele	klarithromycin	94 %	92 %	—	Gouin-Thibault et al., 2017 (84)
	almonertinib ☆)	260 %	230 %	—	Wang et al., 2023 (68)
	cyklosporin	47 %	104 %	—	Brings et al., 2019 (69)
	emtricitabin/tenofovir- alafenamid/elvitegravir/ kobicistat	100 %	39 %	—	Mikus et al., 2020 (65)
	imatinib	90 %	117 %	—	Zhao et al., 2022 (56)
	isavukonazol	13 %	6 %	—	Rohr et al., 2022 (40)
	nirmatrelvir/ritonavir	43 %	—	—	Wang a Chan, 2022 (70)

#) výsledek fyziologicky založeného farmakokinetického modelování; *) dávka rivaroxabanu ve výši 20 mg byla srovnána s dávkou 20 mg; **) dávka rivaroxabanu ve výši 15 mg byla srovnána s dávkou 20 mg; ***) dávka rivaroxabanu ve výši 10 mg byla srovnána s dávkou 20 mg; ☆) neklinická studie provedená s potkany. §) Upozornění: rozhodnutí o změně dávky rivaroxabanu se opírá i o další rizikové faktory dotýčného pacienta, například snížení funkce ledvin, vysoký věk nebo hmotnost nižší než 60 kg

Mírný vliv na farmakokinetické vlastnosti apixabanu má polymorfismus pregnanového X receptoru (71). Analýza konkrétních kandidátních genů prokázala v případě apixabanu významnou korelaci s aktivitou transportního systému BCRP (v případě rs2231142). Nižší aktivita BCRP byla spojena s poměrně výraznými změnami farmakokinetických vlastností, avšak nebyla spojena se zvýšenou incidencí krvácení nebo tromboembolismu (72). Žádné polymorfismy P-glykoproteinu neovlivnily minimální plazmatické koncentrace/dávka apixabanu. Naopak nižší aktivita BCRP vedla ke zvýšení expozice apixabanu a obdobný efekt měly polymorfismy CYP3A5 spojené s nižší aktivitou tohoto isoenzymu cytochromu P-450 v plazmě, především CYP3A5*1/*3 nebo CYP3A5*3/*3 (73).

Souběh polymorfismů může vést k excesivní expozici apixabanu, což dokumentuje kazuistika 75leté pacientky popsaná autory Huppertz et al. (2019) (74). U dotýčné pacientky rutinní monitorování plazmatických hladin apixabanu odhalilo cca 3 hodiny po poslední dávce koncentrace 1 100 ng/ml (obvyklé rozmezí: 91–321 ng/ml), po 12 hodinách

po poslední dávce 900 ng/ml (obvyklé rozmezí: 41–230 ng/ml) a podstatně prodloužený biologický poločas eliminace apixabanu (na přibližně 31 hodin). Renální funkce byly jen středně zhoršeny (clearance kreatininu 40 ml/min). Genotypizace odhalila, že pacientka byla nositelkou genotypu CYP3A5*3/*3 (bez aktivity enzymu), heterozygotní nositelkou BCRP c. 421C/A se sníženou aktivitou transportu a homozygotní nositelkou P-glykoproteinu c. 2677 s významně sníženou aktivitou transportu.

Apixaban se metabolizuje O-demethylací, která probíhá cestou CYP3A4/CYP3A5 s menším přispěním CYP2J2 a CYP1A2 (7). Částečně se apixaban také oxidativně hydroxyluje za účasti řady isoenzymů cytochromu P-450 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19). Vzniklý O-desmethyl apixaban se cestou SULT1A1 s malým příspěvkem SULT1A2, SULT1A3 a SULT1E1 sulfatuje za vzniku apixaban-O-sulfátu (75), který je nejvíce zastoupeným cirkulujícím metabolitem apixabanu.

Inhibice nebo indukce CYP3A4 má největší vliv na osud apixabanu. Silný inhibitor ketokonazol zvyšuje expozici apixabanu

přibližně na dvojnásobek (76), avšak ostatní silné inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici apixabanu podstatně méně. Itrakonazol o 42 %, posakonazol o 62 % (40) a především vorikonazol pouze o 33 % (65). To má několik důvodů, žádné z uvedených antimykotik neinhibuje CYP2J2, vorikonazol navíc není inhibitor P-glykoproteinu, pouze ketokonazol je inhibitor BCRP. Silné induktory CYP3A4, jako je např. rifampicin, snižují expozici apixabanu o více než 50 % (77).

Při interpretaci lékových interakcí apixabanu je vždy nezbytné zahrnout věk pacienta, funkční stav ledvin a přítomnost systémového zánětu. O závažnosti těchto faktorů ve spojení s lékovou interakcí svědčí kazuistika 82letého pacienta popsaná Launay et al. (2021) (78). Tento obézní pacient s glomerulární filtrací 62 ml/min užíval pro fibrilaci síní apixaban v dávkách 5 mg 2krát denně a pro zhoršení infekce COVID-19 bylo při hospitalizaci pacienta zahájeno podávání kombinace lopinavir/ritonavir. Plazmatické koncentrace apixabanu před podáním další dávky (C_{through}) se zvýšily o 77 %, 2. den podávání kombinace lopinavir/ritonavir dokonce o 491 % a současně se prodloužil biologický poločas na 54 hodin. Podávání apixabanu bylo ukončeno a byla zahájena aplikace LMWH, a to za 24 hodin po poslední dávce apixabanu, přesto to bylo příliš brzy vzhledem k biologickému poločasu apixabanu, bylo proto přikročeno k urychlení eliminace apixabanu pomocí aktivního uhlí a podávání kombinace lopinavir/ritonavir bylo ukončeno. Také díky tomu, že systémový zánět down-regulací snížil aktivitu enzymu a transportních systémů, mohla autorka kazuistiky hovořit o „trojnásobném trestu“: věk, funkční stav ledvin, léková interakce posílená systémovým zánětem.

Apixaban je substrát P-glykoproteinu a BCRP (79). Efluxní poměr apixabanu na P-glykoproteinu činí 2,5, jak uvádí Jacqueroix et al. (2020) (12), zatímco v případě BCRP dosahuje efluxní poměr 12 (86). Inhibice P-glykoproteinu nemá zásadnější vliv na osud apixabanu, což patrně neplatí pro inhibici BCRP, u které může docházet ke klinicky

významným změnám farmakokinetických vlastností apixabanu, což je ostatně ve shodě s důsledky polymorfismů P-glykoproteinu a BCRP, jak je uvedeno výše. Podle některých autorů je v případě apixabanu (na rozdíl od dabigatran-etexilátu) pro důsledky lékových interakcí mnohem významnější inhibice nebo indukce jaterních či renálních transportérů P-glykoproteinu nebo BCRP, intestinální aktivity těchto transportérů má mnohem menší význam (14).

Vedle výše uvedeného je třeba doplnit, že apixaban by mohl působit jako perptrátor lékových interakcí, neboť má inhibiční efekt vůči některým transportním systémům. Především působí *in vivo* jako inhibitor OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2K (68). Apixaban inhibuje *in vitro* také OAT3, OATP1B1 a OATP1B3 (80). Zda má toto zjištění klinický význam není dosud známo.

Edoxaban

Edoxaban	
třída BDDCS	4
lipofilita	1,61
rozpustnost ve vodě	0,0114 mg/ml
vliv genetického polymorfismu BCRP	ne
vliv genetického polymorfismu P-glykoproteinu	ne
interakční potenciál	nízký

Nebylo zatím prokázáno, že by účinnost a bezpečnost edoxabanu byla závislá na genetickém polymorfismu P-glykoproteinu (rs1045642) a OATP1B1 (81). V případě OATP1B1 sice snížená aktivita transportu (rs41491C56) vedla ke zvýšení expozice aktivnímu metabolitu M4, avšak jeho podíl na celkové cirkulující anti-Xa aktivitě je menší než 10 %, a proto tyto změny nemají žádný klinický význam.

Edoxaban se přibližně z jedné třetiny metabolizuje, a to třemi hlavními cestami (5). Část edoxabanu (přibližně 10 %) se metabolizuje cestou CES1 za vzniku aktivního metabolitu M4, další část (přibližně 4 %) se metabolizuje cestou CYP3A4 a CYP3A5 na aktivní metabolity M5, M6 a M7 a poslední část se metabolizuje glukuronizací. Celkový podíl metabolitů činí přibližně 32 %, přičemž 68 % podané dávky edoxabanu podléhá exkreci v nezměněné formě.

Edoxaban je „obětí“ lék pro lékové interakce založené na mechanismu inhibice transportního systému P-glykoproteinu, viz Corsini et al., 2020 (19). Souběžné podávání inhibitorů P-glykoproteinu (cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol) je podle držitele rozhodnutí o registraci (SPC Lixiana®, 5/2023) důvodem pro snížení dávky edoxabanu z obvyklých 60 mg 1krát denně na 30 mg 1krát denně. V případě dalších inhibitorů P-glykoproteinu (amiodaron, chinidin, klarithromycin nebo verapamil) není podle držitele rozhodnutí o registraci třeba dávku edoxabanu redukovat, ale pouze zachovávat blíže neupřesněnou opatrnost.

Závěrečné poznámky k lékovým interakcím přímo působících perorálních antikoagulancií

DOAC mají značné množství lékových interakcí, některé z nich jsou zatím stále ještě kontroverzní. Často se lze setkat s tvrzením, že mají výrazně méně lékových interakcí ve srovnání s warfarinem. Toto tvrzení je s největší pravděpodobností spíše přáním než realitou, i když v případě výše uvedených 257 protinádorových léků a léků používaných jako podpůrná terapie (8) platí, takže i v této oblasti zatím přetrvává kontroverze.

Na druhou stranu jsou farmakodynamické lékové interakce shodné pro warfarin i DOAC a počet známých potenciálních farmakoki-

Tab. 8. Lékové interakce apixabanu s inhibitory CYP3A4/P-glykoproteinu

	perptrátor	↑ AUC	↑ Cmax	↑ Cthrough	zdroj
nedoporučené kombinace	itakonazol	42 %	45 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	ketokonazol	99 %	62 %	–	Frost et al., 2015 (76)
	posakonazol	62 %	58 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	ritonavir	–	–	–	–
	vorikonazol	33 %	15 %	–	Mikus et al., 2020 (65)
bez vyjádření držitele, respektive bez nutné změny dávky §)	almonertinib *)	187 %	169 %	–	Wang et al., 2023 (68)
	cyklosporin	19 %	43 %	–	Bashir et al., 2018 (20)
	darunavir/ritonavir	–	–	231 %	Testa et al., 2020 (44)
	diltiazem	40 %	31 %	–	Frost et al., 2015 (76)
	dronedaron	46 %	–	–	Wen et al., 2022 (67)
	emtricitabin/tenofovir-alafenamid/elvitegravir/kobicistat	66 %	60 %	–	Mikus et al., 2020 (65)
	flukonazol	10 %	4 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	klarithromycin	60 %	30 %	–	Garonzik et al., 2019 (85)

*) neklinická studie provedená s potkany. §) Upozornění: rozhodnutí o změně dávky apixabanu se opírá i o další rizikové faktory dotyčného pacienta, například snížení funkce ledvin, vysoký věk nebo hmotnost nižší než 60 kg

Tab. 9. Lékové interakce edoxabanu s inhibitory CYP3A4/P-glykoproteinu

	perptrátor	↑ AUC	↑ Cmax	↑ Cthrough	zdroj
snížení dávky edoxabanu z 60 mg na 30 mg	cyklosporin	73 %	74 %	–	SPC Lixiana
	dronedaron	85 %	46 %	–	Mendell et al., 2013 (82)
	erythromycin	85 %	68 %	–	Parasrampur et al., 2016 (5)
	ketokonazol	87 %	89 %	–	Parasrampur et al., 2016 (5)
	amiodaron	40 %	66 %	–	Mendell et al., 2013 (82)
beze změny dávky edoxabanu §)	chinidin	77 %	77 %	–	Mendell et al., 2013 (82)
	klarithromycin	53 %	27 %	–	Lenard et al., 2024 (83)
	verapamil	53 %	53 %	–	Mendell et al., 2013 (82)
	darunavir/ritonavir	–	–	447 %	Testa et al., 2020 (44)
bez vyjádření držitele	flukonazol	27 %	3 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	isavukonazol	51 %	59 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	itakonazol	86 %	106 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	kobicistat	74 %	140 %	–	Mikus et al., 2020 (65)
	lopinavir/ritonavir	–	–	364 %	Testa et al., 2020 (44)
	posakonazol	110 %	115 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	vorikonazol	26 %	27 %	–	Mikus et al., 2020 (65)

§) Upozornění: rozhodnutí o změně dávky edoxabanu záleží též na přítomnosti dalších rizikových faktorů u konkrétního pacienta, například snížená funkce ledvin, vysoký věk nebo hmotnost nižší než 60 kg

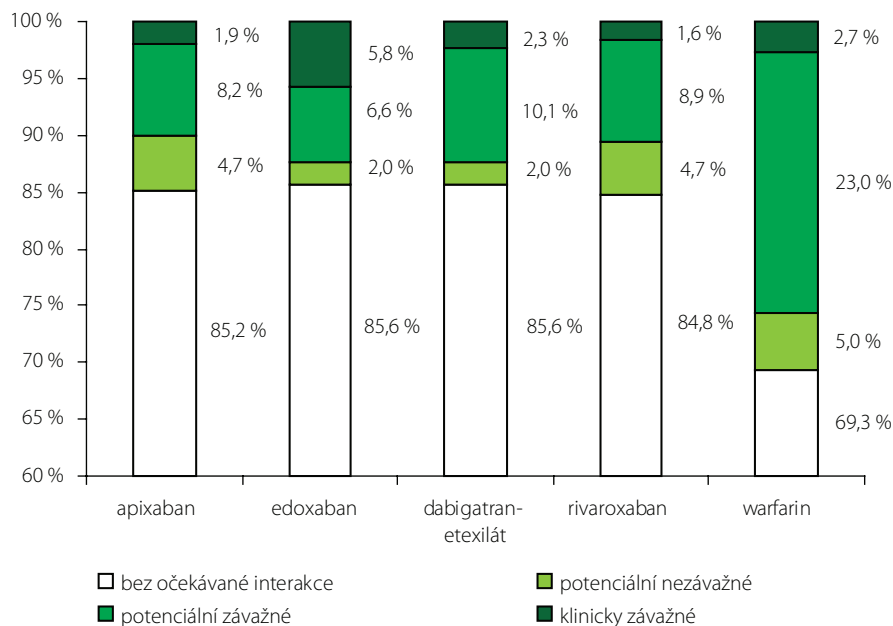
netických lékových interakce je u DOAC nižší mimo jiné i proto, že jsou tyto léky na trhu necelých 20 let.

Vzhledem k dostupným údajům ze specifických klinických studií nebo analýz registrů je použití DOAC spojeno s méně klinicky relevantními lékovými interakcemi než warfarin a jejich použití představuje přijatelnou klinickou volbu. Přesto mohou být lékové interakce u určitých pacientů významné, takže před předepsáním konkrétního DOAC by mělo být provedeno pečlivé zhodnocení rizik lékových interakcí. Mezi jednotlivými DOAC existují zásadní rozdíly v klinické závažnosti lékových interakcí.

Farmakokinetické lékové interakce DOAC jsou způsobeny „perpetratory“, které působí inhibičně či indukčně na CYP3A4, CYP2J2 nebo P-glykoprotein. Léky, které „zasahují“ na více úrovních způsobují obvykle klinicky významnější dopady příslušných lékových interakcí. Některým „perpetrátorům“ ale chybí vlastnosti, které jsou jim často připisovány. Tak např. vorikonazol je silný inhibitor CYP3A4, který však nemá inhibiční účinek vůči P-glykoproteinu, což bylo prokázáno *in vivo* v klinické studii s digoxinem. Souběžné podávání vorikonazolu s apixabanem nebo rivaroxabanem vede ke zvýšení expozice těchto DOAC. Souběžné podávání vorikonazolu s dabigatranem nebo edoxabanem, tj. substráty P-glykoproteinu, však klinicky významnou lékovou interakci nevyvolá, což bylo potvrzeno pro edoxaban, viz Mikus et al., 2020 (65). Navzdory tomu příslušné doporučené postupy, jako například Steffel et al., 2018 (2) a 2021 (1) dále vycházejí z toho, že vorikonazol je inhibitor P-glykoproteinu. Vyplývá z nich např. potřeba snížit dávky edoxabanu, je-li souběžně podáván s vorikonazolem, to ale může vést k poddávkování edoxabanu bez toho, že by taková změna přispěla ke zvýšení bezpečnosti terapie.

Tabulka 10 uvádí známé kombinace inhibičních, případně indukčních účinků různých perpetrátorů na CYP3A4 nebo CYP2J2 s P-glykoproteinem. Tabulka 10 uvádí pouze příklady typických perpetrátorů a plyne z ní, že např. v případě ketokonazolu, jako silného inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu a středně silného inhibitoru CYP2J2, je možné očekávat nejširší inhibiční efekt vůči rivaroxabanu a tím

Graf 3. Porovnání lékových interakcí DOAC s warfarinem u 257 léků (8)



Tab. 10. Souběhy inhibičních nebo indukčních účinků vůči CYP3A4, CYP2J2 nebo P-glykoproteinu (P-gp)

	středně silné až silné inhibitory P-gp	slabé inhibitory P-gp	silné a středně silné induktory P-gp	bez vlivu na aktivitu P-gp
silné inhibitory CYP3A4	ketokonazol	ribociklib		vorikonazol
středně silné inhibitory CYP3A4	verapamil	amiodaron		flukonazol
silné induktory CYP3A4			rifampicin	ivosidenib
středně silné induktory CYP3A4			dexamethason	modafinil
silné inhibitory CYP2J2	bepidil	apatinib		danazol
středně silné inhibitory CYP2J2	ketokonazol	amiodaron		imatinib
silné induktory CYP2J2				
středně silné induktory CYP2J2			karbamazepin	rosiglitazon

Tab. 11. Přehled vybraných farmakokinetických lékových interakcí DOAC s uvedením jejich závažnosti dle Databáze lékových interakcí DrugAgency

perpetrátor	mechanismus interakce	dabigatran	edoxaban	rivaroxaban	apixaban
amiodaron	↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	4	3	4	3
apalutamid	↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	4	4	5	5
atazanavir/kobicistat	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	5	5	5
atazanavir/ritonavir	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	5	5	5	5
azithromycin	↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	3	2	2	2
ceritinib	↑↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	3	3	4	4
cyklosporin	↑↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	KI	5	4	3
darunavir/kobicistat	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	5	5	5
darunavir/ritonavir	↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	4	5	5
dexamethason	↓ P-gp, ↓↓ CYP3A4	3	3	4	4
diltiazem	↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	3	2	3	3
dronedaron	↑↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	KI	5	5	3
efavirenz	↓↓ P-gp, ↓↓ CYP3A4	3	3	4	4
elbasvir/grazoprevir	↑↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	3	3	3	3
enzalutamid	↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	4	4	5	5
eslikarbazepin	↓ P-gp, ↓ CYP3A4	3	3	3	3
fenobarbital	↓↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	5	4	5	5
fenytoin	↓↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	5	4	5	5
flukonazol	↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	4	1	3	2

i největší dopady na změny farmakokinetických parametrů, neboť zasahuje inhibičně na všech třech místech, která se podílejí na vzniku lékové interakce. Na druhou stranu ivosidenib nebude mít vliv na farmakokinetické parametry dabigatran-etexilátu nebo edoxabanu, neboť ačkoliv je silný induktor CYP3A4, není současně silný induktor P-glykoproteinu.

Je nezbytné mít na paměti, že se lékové interakce DOAC začínají odehrávat již v tenkém střevě, kde při současném podání dosahuje inhibitor suprainhibičních koncentrací. Tak např. po podání obvyklé terapeutické dávky cyklosporinu činí jeho koncentrace v lumen tenkého střeva 333 µM, plazmatické koncentrace na plazmatické bílkoviny nevázané frakce činí 0,068 µM. Přitom střední inhibiční koncentrace vůči P-glykoproteinu činí (podle různých autorů) 0,74–6,18 µM, vůči BCRP činí 3,2 µM a vůči CYP3A4 činí 1,5–20 µM. Z uvedených hodnot vyplývá, že inhibice CYP3A4, CYP2J2 nebo P-glykoproteinu ve střevě bude silná, inhibice v játrech nebo v ledvinách bude naopak slabá.

Porovnání lékových interakcí jednotlivých DOAC je obsaženo v tabulce 11. Tabulka uvádí závažnost lékových interakcí podle Databáze lékových interakcí DrugAgency ve škále 0 (neinteraguje) až 5 (klinicky velmi závažná léková interakce a zvlášť jsou označeny situace, kdy je souběžné podávání obou léků považováno alespoň jedním z držitelů rozhodnutí o registraci za kontraindikované (KI). Platí, že lékové interakce závažnosti 4, 5 a KI vyžadují management ze strany lékaře, pacienta nebo obou. Na mechanismech uvedených farmakokinetických lékových interakcí se podílí obvykle kombinace inhibic či indukci CYP3A4/5, CYP2J2, P-glykoproteinu nebo BCRP.

Vedle léků (perpetrátorů) uvedených v tabulce 11 mohou nastat farmakokinetické

Tab. 11. Přehled vybraných farmakokinetických lékových interakcí DOAC s uvedením jejich závažnosti dle Databáze lékových interakcí DrugAgency – pokračování

glekaprevir/ pibrentasvir	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp	KI	4	4	5
chinidin	↑↑↑ P-gp	4	3	2	2
imatinib	↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	3	2	4	4
isavukonazol	↑ BCRP, ↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	3	3	2	2
itakonazol	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	4	5	4
karbamazepin	↓↓ BCRP, ↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	5	4	5	5
ketokonazol	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	5	5	5
klarithromycin	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	4	3	3
kobicistat	↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	5	5	5
kyselina valproová	↓↓ P-gp	2	2	1	1
levetiracetam	↓ P-gp	2	2	1	1
lopinavir/ritonavir	↑ BCRP, ↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	4	5	5
nirmatrelvir/ ritonavir	↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	5	5	5	5
posakonazol	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	4	5	5
ribociclib	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	3	4	4
rifampicin	↓↓ BCRP, ↓↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	5	4	5	5
ritonavir	↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	3	3	5	5
sofosbuvir/ ledipasvir	↑↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp	4	4	3	4
sofosbuvir/ velpatasvir	↑↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp	4	4	3	4
sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp	KI	5	4	4
takrolimus	↑↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	5	5	3	3
tikagrelor *)	↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	5	4	4	4
tukatinib	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	3	4	4
vemurafenib	↑↑ P-gp, ↓↓ CYP3A4	3	3	2	2
verapamil	↑↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	4	3	4	3
vorikonazol	↑↑↑ CYP3A4	1	1	3	2

↑↑↑ silný inhibitor; ↑↑ středně silný inhibitor; ↑ slabý inhibitor; ↓↓↓ silný induktor; ↓↓ středně silný induktor; ↓ slabý induktor.

*) tikagrelor je středně silný inhibitor P-glykoproteinu a slabý inhibitor CYP3A4, farmakokinetická léková interakce byla provedena pouze s dabigatran-etexilátem, u ostatních DOAC je popsána pouze farmakodynamická léková interakce

lékové interakce s celou řadou dalších léků, např. protinádorových. Inhibitory tyrosinkinázy jsou obvykle inhibitory CYP3A4, BCRP nebo P-glykoproteinu, některé z nich patří mezi inhibitory CYP2J2. Některé klasické protinádorové léky, např. doxorubicin, jsou induktory P-glykoproteinu. Dosud však chybí

konkrétní důkazy o rozsahu změn farmakokinetických a případně i farmakodynamických parametrů. Proto lze v případě nejistoty, zda k lékové interakci nedochází, doporučit monitorování plazmatických hladin DOAC nebo jiné odpovídající vyšetření, které s výši hladin koreluje.

LITERATURA

1. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676.
2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393.
3. Udomnilobol U, Jianmongkol S, Prueksaritanont T. The Potentially Significant Role of CYP3A-Mediated Oxidative Metabolism of Dabigatran Etxilate and Its Intermediate Metabolites in Drug-Drug Interaction Assessments Using Microdose

- Dabigatran Etxilate. *Drug Metab Dispos*. 2023;51(9):1216-1226.
4. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3):455-466.
5. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(6):641-655.
6. Zhao T, Chen Y, Wang D, et al. Identifying the Dominant Contribution of Human Cytochrome P450 2J2 to the Metabolism of Rivaroxaban, an Oral Anticoagulant. *Cardiovasc*

- Drugs Ther*. 2022;36(1):121-129.
7. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):478-492.
8. de Miranda EJ, Takahashi T, Iwamoto F, et al. Drug-Drug Interaction of 257 Antineoplastic and Supportive Care Agents With 7 Anticoagulants. A Comprehensive Review of Interaction and Mechanism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1-9.
9. Ishiguro N, Kishimoto W, Volz A, et al. Impact of Endogenous Esterase Activity on In Vitro P-Glycoprotein Profiling of Dabigatran Etxilate in Caco-2 Monolayers. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(2):250-256.

10. Mikkaichi T, Yoshigae Y, Masumoto H, et al. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(4):520-528.
11. Gnoth MJ, Buethorn U, Muenster U, et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):372-380.
12. Jacquereux E, Mercier C, Margelidon-Cozzolino V, et al. In vitro assessment of P-gp and BCRP transporter-mediated drug-drug interactions of rivaroxaban with direct oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34(1):109-119.
13. Gong IY, Mansell SE, Kim RB. Absence of both MDR1 (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) transporters significantly alters rivaroxaban disposition and central nervous system entry. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013;112(3):164-170.
14. Sodhi JK, Liu S, Benet LZ. Intestinal efflux transporters P-gp and BCRP are not clinically relevant in apixaban disposition. *Pharm Res.* 2020;37(10):208.
15. Shen H, Yao M, Sinz M, et al. Renal excretion of dabigatran: the potential role of multidrug and toxin extrusion (MATE) proteins. *Mol Pharm.* 2019;16(9):4065-4076.
16. Kou W, Sodhi JK, Wu X, Benet LZ. Investigating intestinal transporter involvement in rivaroxaban disposition through examination of changes in absorption. *Pharm Res.* 2021;38(5):795-801.
17. Xu R, Liu W, Ge W, et al. Physiologically-based pharmacokinetic pharmacodynamic parent-metabolite model of edoxaban to predict drug-drug-disease interactions: M4 contribution. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2023;12(8):103-106.
18. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1120.
19. Corsini A, Ferri N, Proietti M, Boriani G. Edoxaban and the issue of drug-drug interactions: from pharmacology to clinical practice. *Drugs.* 2020;80(11):1065-1083.
20. Bashir B, Stickle DF, Chervoneva I, Kraft W. Drug-drug interaction study of apixaban with cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Clin Transl Sci.* 2018;11(6):590-596.
21. Mansell H, Shoker A, Alcorn J, et al. Pharmacokinetics of apixaban and tacrolimus or cyclosporine in kidney and lung transplant recipients. *Clin Transl Sci.* 2022;15(7):1687-1697.
22. Xia CQ, Liu N, Miwa GT, Gan LS. Interactions of cyclosporin A with breast cancer resistance protein. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(4):576-582.
23. Sugimoto H, Matsumoto S, Tachibana M, et al. Establishment of in vitro P-glycoprotein inhibition assay and its exclusion criteria to assess the risk of drug-drug interaction at the drug discovery stage. *J Pharm Sci.* 2011;100(9):4013-4023.
24. Patil AG, D'Souza R, Dixit N, Damre A. Validation of quinidine as a probe substrate for the in vitro P-gp inhibition assay in Caco-2 cell monolayer. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;36(3):115-119.
25. Lee CA, Zhang L, Han Y, et al. Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(4):490-509.
26. Grymonprez M, Carnoy L, Capieu A, et al. Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(8):722-730.
27. Li D, Yan C, Guo M, et al. Evidence of potential pro-haemorrhagic drug interactions between CYP3A4 inhibitors and direct oral anticoagulants: analysis of the FAERS database. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(8):2423-2429.
28. Frost CE, Song Y, Yu Z, et al. The effect of apixaban on the pharmacokinetics of digoxin and atenolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol.* 2017;9:19-28.
29. Shi J, Wu T, Wu S, et al. Effect of genotype on the pharmacokinetics and bleeding events of direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2023;63(3):277-287.
30. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: a systematic review. *J Pers Med.* 2021;11(1):37.
31. Laizure SC, Parker RB, Herring VL, Hu ZY. Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(2):201-206.
32. Laizure SC, Chen F, Farrar J, et al. Carboxylesterase-2 plays a critical role in dabigatran etexilate active metabolite formation. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47:100479.
33. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(2):386-399.
34. Ebner T, Wagner K, Wienen W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(9):1567-1575.
35. Shi J, Wang X, Nguyen JH, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol.* 2016;119:76-84.
36. Merali Z, Ross S, Paré G. The pharmacogenetics of carboxylesterases: CES1 and CES2 genetic variants and their clinical effect. *Drug Metabol Drug Interact.* 2014;29(3):143-151.
37. Ji Q, Zhang C, Xu Q, et al. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(5):2247-2255.
38. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):1053-1062.
39. FDA Full Prescribing Information: Pradaxa® (dabigatran-etexilate), Boehringer Ingelheim, 11/2023. [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022512s0471bl.pdf.
40. Rohr BS, Foerster KI, Blank A, et al. Perpetrator Characteristics of Azole Antifungal Drugs on Three Oral Factor Xa Inhibitors Administered as a Microdosed Cocktail. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(1):97-109.
41. BI Trial No. 1160.101 Synopsis. Boehringer Ingelheim, report date 29 October 2009. [Internet]. Available from: http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1160/1160.101_U09-1350-01.pdf.
42. Kosloski M, Bow M, Kikuchi R, et al. Translation of In Vitro Transport Inhibition Studies to Clinical Drug-Drug Interactions for Glecaprevir and Pibrentasvir. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;370(2):278-287.
43. SPC ČR: Pradaxa® (dabigatran etexilate), Boehringer Ingelheim, 11/2024. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf.
44. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1320-1323.
45. Delavenne X, Ollier E, Basset T, et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):107-113.
46. Härtter S, Sennewald R, Schepers C, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):327-339.
47. Kumar P, Gordon L, Brooks KM, et al. Differential Influence of the Antiretroviral Pharmacokinetic Enhancers Ritonavir and Cobicistat on Intestinal P-Glycoprotein Transport and the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Disposition of Dabigatran. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(11):e01201-e01217.
48. Brooks KM, Gordon LA, Penzak S, et al. Cobicistat, but not Ritonavir, Increases Dabigatran Exposure. Poster 409. *Conf Retroviruses Opportun Infect, Seattle, WA, 13 to 16 February 2017.* [Internet]. Available from: https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/posters/2017/409_Brooks.pdf.
49. Cox D, Rehman M, Khan T, et al. Effects of nirmatrelvir/ritonavir on midazolam and dabigatran pharmacokinetics in healthy participants. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(11):3352-3363.
50. Wang N, Chen L, Li N, et al. Predicted effect of ticagrelor on the pharmacokinetics of dabigatran etexilate using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Sci Rep.* 2020;10(1):9717.
51. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(3):490-500.
52. Wang Y, Chen M, Chen H, Wang F. Influence of ABCB1 Gene Polymorphism on Rivaroxaban Blood Concentration and Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol.* 2021;12:639854.
53. Wu T, Wu A, Li L, et al. The impact of ABCB1, CYP3A4/5 and ABCG2 gene polymorphisms on rivaroxaban trough concentrations and bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Hum Genomics.* 2023;17(1):59.
54. Villalpalos-García G, Zubiaur P, Ochoa D, et al. NAT2 phenotype alters pharmacokinetics of rivaroxaban in healthy volunteers. *Biomed Pharmacother.* 2023;165:115058.
55. Campos-Staffico AM, Dorsch MP, Barnes GD, et al. Eight pharmacokinetic genetic variants are not associated with the risk of bleeding from direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients. *Front Pharmacol.* 2022;13:1007113.
56. Zhao T, Li X, Chen Y, et al. Risk assessment and molecular mechanism study of drug-drug interactions between rivaroxaban and tyrosine kinase inhibitors mediated by CYP2J2/3A4 and BCRP/P-gp. *Front Pharmacol.* 2022;13:914842.
57. Lee E, Wu Z, Shon JC, Liu KH. Danazol Inhibits Cytochrome P450 2J2 Activity in a Substrate-independent Manner. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(8):1250-1253.
58. Wang Z, Li X, Zou Y, et al. Combination of Rivaroxaban and Amiodarone Increases Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother.* 2024;58(8):761-770.
59. Evangelista EA, Kaspera R, Mokadam NA, et al. Activity, inhibition, and induction of cytochrome P450 2J2 in adult human primary cardiomyocytes. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(12):2087-2094.
60. Leow JWH, Ang XJ, Chan ECY. Development and verification of a physiologically based pharmacokinetic model of dronedarone and its active metabolite N-desbutyldronedrone: Application to prospective simulation of complex drug-drug interaction with rivaroxaban. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(6):1873-1890.
61. Leow JWH, Gu Y, Chan ECY. Investigating the relevance of CYP2J2 inhibition for drugs known to cause intermediate to high risk torsades de pointes. *Eur J Pharm Sci.* 2023;187:106475.
62. Hügl B, Morlitz M, Fischer K, Kreutz R. Clinical significance of the rivaroxaban-dronedrone interaction: insights from physiologically based pharmacokinetic modelling. *Eur Heart J Open.* 2023;3(1):oead004.
63. Tang LWT, Wu G, Chan ECY. Identification of Infigratinib as a Potent Reversible Inhibitor and Mechanism-Based Inactivator of CYP2J2: Nascent Evidence for a Potential In Vivo Metabolic Drug-Drug Interaction with Rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* 2022;382(2):123-134.
64. Tian X, Zheng H, Zhou X, et al. The development of novel cytochrome P450 2J2 (CYP2J2) inhibitor and the underlying interaction between inhibitor and CYP2J2. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2021;36(1):737-748.
65. Mikus G, Foerster KI, Schaumaeker M, et al. Application of a microdosed cocktail of 3 oral factor Xa inhibitors to study drug-drug interactions with different perpetrator drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1632-1641.
66. Hodin S, Basset T, Jacquereux E, et al. In Vitro Comparison of the Role of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein on Direct Oral Anticoagulants Disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;43(2):183-191.

67. Wen HN, He QF, Xiang XQ, et al. Predicting drug-drug interactions with physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and optimal dosing of apixaban and rivaroxaban with dronedarone co-administration. *Thromb Res.* 2022;218:24-34.
68. Wang L, Shang K, Feng T, et al. LC-MS/MS Method Assay for Simultaneous Determination of the Apixaban and Metformin in Rat Plasma: Assessment of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study. *J Chromatogr Sci.* 2023;61(6):522-529.
69. Brings A, Lehmann ML, Foerster KI, et al. Perpetrator effects of ciclosporin (P-glycoprotein inhibitor) and its combination with fluconazole (CYP3A inhibitor) on the pharmacokinetics of rivaroxaban in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(7):1528-1537.
70. Wang Z, Chan EC. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling-Guided Dose Management of Oral Anticoagulants when Initiating Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) for COVID-19 Treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(4):803-807.
71. Nakagawa J, Kinjo T, Ajuchi N, et al. Effect of pregnane X receptor and cytochrome P450 oxidoreductase gene polymorphisms on trough concentrations of rivaroxaban and edoxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(5):703-705.
72. Attelind S, Hallberg P, Wadelius M, et al. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events. *Front Genet.* 2022;13:982955.
73. Ueshima S, Hira D, Fuji R, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(9):329-336.
74. Huppertz A, Grond-Ginsbach C, Dumschat C, et al. Unexpected excessive apixaban exposure: case report of a patient with polymorphisms of multiple apixaban elimination pathways. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):53.
75. Wang L, Raghavan N, He K, et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(4):802-808.
76. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(5): 838-846.
77. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(2):119-127.
78. Launay M, Demartin AL, Ragey SP, et al. Severe Inflammation, Acute Kidney Injury, and Drug-Drug Interaction: Triple Penalty for Prolonged Elimination of Apixaban in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Grand Round. *Ther Drug Monit.* 2021;43(4):455-458.
79. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(3):448-458.
80. Tsuruya Y, Nakanishi T, Komori H, et al. Different Involvement of OAT in Renal Disposition of Oral Anticoagulants Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2524-2534.
81. Vandell AG, Lee J, Shi M, et al. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(1):153-159.
82. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(5):331-342.
83. Lenard A, Hermann S, Stoll F, et al. Effect of Clarithromycin, a Strong CYP3A and P-glycoprotein Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Edoxaban in Healthy Volunteers and the Evaluation of the Drug Interaction with Other Oral Factor Xa Inhibitors by a Microdose Cocktail Approach. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024;38(4):747-756.
84. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):273-283.
85. Garonzik S, Lim ML, Penzak SR, et al. The Effects of Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Apixaban in Healthy Volunteers: A Single-Sequence Crossover Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;19(6):561-567.
86. Zhang D, Frost CE, He K, et al. Investigating the Enterorecircularization of Apixaban, a Factor Xa Inhibitor: Administration of Activated Charcoal to Bile Duct-Cannulated Rats and Dogs Receiving an Intravenous Dose and Use of Drug Transporter Knockout Rats. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(4):906-915.
87. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, with coadministration of digoxin. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(2):243-250.