

Klinická farmakologie a farmacie

2025

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 39 | 2025

PŮVODNÍ PRÁCE

Klinicky významné liekové interakcie pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru u pacientov s chronickou farmakoterapiou

Lipid lowering with inclisiran: a single-center experience from Slovakia

HLAVNÍ TÉMA – LÉKOVÉ INTERAKCE

Farmakokinetické lékové interakce přímo působících perorálních antikoagulancií

Lékové interakce DOAC a protizáchvatových léků

Interakce léků užívaných k terapii hyperaktivního močového měchýře

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Rozdíly mezi pohlavími – od farmakologie až po metodologii klinického výzkumu

Použití terapeutického monitorování hladin antipsychotik druhé generace při individualizaci farmakoterapie schizofrenie

Psychedelika v terapii cluster headache

European Drug Utilization Conference 2025

Bridging
Data, Policy
& Patients
in Drug
Utilization
Research

July 01-04
2025

Uppsala, Sweden

 EuroDURG  ispe



Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 4 Michal Prokeš, Josef Suchopár
Slovo úvodem

PŮVODNÍ PRÁCE

- 5 Zuzana Mačeková, Veronika Tomášová, Katarína Pajerová, Mária Kolesárová, Ondřej Šimandl, Eva Kmoníčková, Ján Klimas, Ivan Vaňo, Mária Göböová
Klinicky významné liekové interakcie pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru u pacientov s chronickou farmakoterapiou
- 14 Stefan Toth, Marianna Barbierik Vachalcova, Adriana Jarolimkova, Martin Sevcik, Tibor Poruban
Lipid lowering with inclisiran: a single-center experience from Slovakia

HLAVNÍ TÉMA – LÉKOVÉ INTERAKCE

- 22 Josef Suchopár, Michal Prokeš, Štěpán Suchopár
Farmakokinetické lékové interakce přímo působících perorálních antikoagulancií
- 34 Michal Prokeš, Josef Suchopár
Lékové interakce DOAC a protizáchvatových léků
- 44 Michal Prokeš, Josef Suchopár
Interakce léků užívaných k terapii hyperaktivního močového měchýře

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 52 Adriána Papiež, Zora Čechová, Jitka Rychlíčková
Rozdíly mezi pohlavími – od farmakologie až po metodologii klinického výzkumu
- 57 Anna Králová, Petr Potměšil, Miloslav Kopeček
Použití terapeutického monitorování hladin antipsychotik druhé generace při individualizaci farmakoterapie schizofrenie
- 62 Michal Židó, Tomáš Páleníček, Ivana Štětkařová
Psychedelika v terapii cluster headache

Vážené a milé čtenářky, vážení a milí čtenáři, hlavním tématem tohoto čísla jsou lékové interakce. Z velkého množství takových příhod jsme vybrali skupiny léků, pro které byla zjištěna nová fakta, jejichž spotřeba dynamicky narůstá a kde se mění její struktura. Dva z našich článků pojednávají o lékových interakcích přímých orálních antikoagulantů (DOAC). Dávkování DOAC na rozdíl od warfarinu není titrováno, ale je pevně stanoveno. Úprava dávek by měla být prováděna jen v případech, které jsou definovány SmPC a které jsou popsány i v příslušném Praktickém průvodci (Practical Guide) (1, 2), přičemž zohledňován je nejen věk, funkce ledvin a hmotnost pacienta, ale i současné podávání

interagujících léků. V určitých případech, kdy interakce může vyvolat předávkování DOAC a kombinace léků není kontraindikována, může být doporučena úprava dávky DOAC, avšak u interakcí vedoucích k poddávkování DOAC žádná úprava dávek není doporučena a je rovnou uplatněn zákaz takové kombinace. To se týká některých protizáchvatových léků, z nichž některé jsou pozoruhodné i tím, že mohou vyvolat jak snížení účinnosti DOAC ve smyslu zvýšení rizika tromboembolických příhod, tak i zvýšení příhod krvácivých (fenytoin). V případě kyseliny valproové se na zvýšení krvácení zřejmě podílí i její antiagregační působení. Ačkoliv SmPC ani jednoho z DOAC kyselinu valproovou nezmiňují,

autoři Praktického průvodce považují její podávání s DOAC za kontraindikované.

Třetí článek upozorňuje na různorodost lékových interakcí močových spasmolytik, kde v ČR může i praktický lékař vybírat ze dvou možných lékových skupin (anticholinergika a agonisté adrenergických β_3 receptorů), přičemž u pacientů rezistentních na tu i onu léčbu lze úspěchu dosáhnout kombinací léků obou skupin. Doufáme, že laskavý čtenář bude z článků čerpat nejen poučení, ale i kousek z té radosti z poznání, se kterou jsme práce sepisovali.

V Praze dne 25. 3. 2025

MUDr. Michal Prokeš,

PharmDr. Josef Suchopár

LITERATURA

1. Táborský M, Kautzner J, Fedorco M, et al. Praktický průvodce Evropské asociace srdečního rytmu pro používání přímých perorálních antikoagulantů u pacientů s fibrilací síní, verze

2021. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa. 2023;65(Suppl. 1):23-75.

2. Steffel J, 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.

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, PhD., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacifová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava, PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., Brno

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Praha, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Hedvika Šlanhořová, slanhofova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201

Čitační zkratka:

Klin. farmakol. farm.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca.
Články prochází dvojí recenzí.

Vydavatel nese odpovědnost za údaje

a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze

s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky

upravit. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Klinicky významné liekové interakcie pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru u pacientov s chronickou farmakoterapiou

Zuzana Mačeková¹, Veronika Tomášová², Katarína Pajerová³, Mária Kolesárová⁴, Ondřej Šimandl^{5,6}, Eva Kmoníčková⁵, Ján Klimas⁷, Ivan Vaňo⁸, Mária Göböová⁸

¹Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice, Slovenská republika

²Lekáreň Benu, Košice, Slovenská republika

³Nemocničná lekáreň, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra, Slovenská republika

⁴Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice, Slovenská republika

⁵Ústav farmakológie, 2. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česká republika

⁶EUC Lékárna Praha, Poliklinika Malešice, Praha, Česká republika

⁷Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika

⁸Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra, Slovenská republika

Úvod: Kombinovaný liek nirmatrelvir/ritonavir je indikovaný na liečbu ochorenia COVID-19 u vysokorizikových pacientov. Jeho podávanie je však limitované výrazným ovplyvnením enzýmového systému CYP a jeho izoforiem ritonavírom. Ritonavir potencuje účinok súčasne podávaného nirmatrelviru, na druhej strane môže zapríčiniť farmakoterapeutické komplikácie u pacientov s chronickou farmakoterapiou.

Ciel: Identifikovať liekové interakcie nirmatrelviru/ritonaviru s liekmi z rôznych ATC skupín používaných v chronickej farmakoterapii, zhodnotiť riziká potenciálnych liekových interakcií a sumarizovať klinicky významné interakcie a tým prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie.

Metodika: Štúdia prebiehala v období od 1. 9. 2023 do 31. 12. 2023 v ôsmich verejných lekárnach a na Infekčnej klinike vo Fakultnej nemocnici Nitra. Liekové interakcie sme analyzovali na základe údajov v SmPC a liekových databázach Lexicomp a Liverpool COVID-19 drug interactions checker.

Výsledky: Pri 22 % liečiv sme identifikovali mierne až stredne závažné liekové interakcie s nirmatrelvirom/ritonavírom, ktoré vyžadujú monitorovanie pacienta alebo úpravu dávkovania. 5 % liečiv vykazovalo závažné liekové interakcie (domperidón, tamsulosín, diazepam, kvetiapín, salmeterol), preto sa ich užívanie v tejto kombinácii neodporúča. 73 % liečiv nevykazovalo žiadne interakcie vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru.

Záver: Podávanie nirmatrelviru/ritonaviru je limitované vysokou prevalenciou liekových interakcií. Táto práca sumarizuje všetky klinicky významné interakcie a má prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie v dôsledku interakcií.

Kľúčové slová: nirmatrelvir/ritonavir, interakcie liekov, optimalizácia farmakoterapie, farmaceut.

Clinically relevant drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients on chronic pharmacotherapy

Introduction: Nirmatrelvir/ritonavir is indicated for the treatment of COVID-19 disease in high-risk patients. Its administration is limited by the significant effect of ritonavir

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):5-13

<https://doi.org/10.36290/far.2025.018>

Článok prijat redakcií: 18. 9. 2024

Článok prijat k tisku: 13. 1. 2025

PharmDr. Zuzana Mačeková, PhD.

zuzana.macekova@uvlf.sk

on the CYP enzyme system and its isoforms. Ritonavir potentiates the effect of concomitantly administered nirmatrelvir and it also causes pharmacotherapeutic complications in patients on chronic drug therapy.

Aim: To identify drug-drug interactions of nirmatrelvir/ritonavir with drugs from different ATC groups used in chronic pharmacotherapy, to assess the risk of potential drug-drug interactions and to summarize clinically relevant interactions and thereby contribute to the reduction of the risk of adverse effects of pharmacotherapy.

Methods: The study was conducted in the period from 1. 9. 2023 to 31. 12. 2023 in eight public pharmacies and at the Infectious Diseases Clinic at the University Hospital Nitra. Drug interactions were analyzed on the basis of data in SmPC and two drug databases called Lexicomp and Liverpool COVID-19 drug interactions checker.

Results: We identified mild to moderate drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in 22% of the drugs, requiring patient monitoring or dosage adjustment. 5% of the drugs showed severe drug interactions (domperidone, tamsulosin, diazepam, quetiapine, salmeterol), which are not recommended for use in this combination. 73% of the drugs showed no interactions in relation to nirmatrelvir/ritonavir.

Conclusion: Administration of nirmatrelvir/ritonavir is limited by the high prevalence of drug-drug interactions. This study summarizes clinically relevant interactions and may help to reduce the risk of adverse drug effects due to interactions.

Key words: nirmatrelvir/ritonavir, drug-drug interactions, pharmacotherapy optimising, pharmacist.

Úvod

Zavedením novej kombinácie liečiv nirmatrelvir a ritonavir sa rozšírili možnosti ambulantnej terapie ochorenia COVID-19 vysokorizikových pacientov, ktorá je však limitovaná výrazným ovplyvnením enzýmového systému CYP a jeho izoformami ritonavírom. Ritonavir potencuje účinok súčasne podávaného nirmatrelviru, na druhej strane môže zapríčiniť farmakoterapeutické komplikácie u pacientov s chronickou farmakoterapiou a polypragmáziou (1, 2, 3).

Nirmatrelvir/ritonavir je silný inhibítor CYP3A4, preto jeho súčasne podávanie s liekmi, ktorých metabolizmus je výrazne závislý od tohto izoenzýmu, vedie k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií liečiv, ktoré môže smerovať k závažným až život ohrozujúcim interakciám. Nirmatrelvir/ritonavir má vysokú afinitu k transportnému systému P-glykoproteínu, na ktorý pôsobí inhibične. Liečivá, ktoré sú jeho substrátmi, môžu vykazovať zvýšenú expozíciu. Pri nich je potrebné zvážiť zníženie dávky a monitorovať účinnosť a bezpečnosť farmakoterapie. Nirmatrelvir/ritonavir inhibuje CYP2D6 a indukuje glukuronidáciu a oxidáciu cestou CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 a 2C19, čím môže dôjsť k zníženiu systémovej expozície týmto liekom. Účinok na inhibíciu alebo indukciu enzýmových systémov odznieva 72 hodín od poslednej dávky nirmatrelviru/ritonaviru (4).

Najčastejšími komorbiditami u pacientov s ochorením COVID-19 sú kardiovaskulárne, metabolické ochorenia a psychické poruchy (5, 6, 7). Liečba chronických ochorení si vyžaduje súbežné užívanie viacerých liečiv a tým

narastá riziko liekových interakcií. Včasná identifikácia kombinácie liekov s rizikom interakcie alebo potenciálnych liekových interakcií a ich manažment sú kľúčové aspekty na zachovanie účinnosti a bezpečnosti antivirovej liečby, ako aj súčasne užívanie farmakoterapie na liečbu chronických ochorení (8).

Výskyt liekových interakcií s nirmatrelvirom/ritonavírom možno očakávať pri liečivách, ktoré sa intenzívne metabolizujú prostredníctvom CYP3A4, majú úzku terapeutickú šírku a ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu. Na správnu interpretáciu liekových interakcií je dôležité zohľadniť kľúčové faktory, ktoré zvyšujú klinickú relevanciu potenciálnej interakcie (9).

Pred začatím farmakoterapie kombináciou nirmatrelviru s ritonavírom je potrebná analýza kompletnej liekovej anamnézy pacienta a vyhodnotenie potenciálnych liekových interakcií. Ich správna interpretácia je kľúčová, nakoľko nie všetky sú klinicky významné a nie všetky musia nevyhnutne viesť k poškodeniu zdravia pacienta. Na druhej strane je potrebné zvážiť prínos antivirovej liečby, ako aj jej riziká spojené s možným výskytom liekových interakcií. V prípade, že sa očakáva výskyt klinicky významných interakcií, je potrebná optimalizácia farmakoterapie pacienta v zmysle prevencie zlyhania farmakoterapie chronických ochorení alebo antivirovej liečby. Prehľadný postup manažmentu liekových interakcií je zobrazený na obrázku 1 (8, 9).

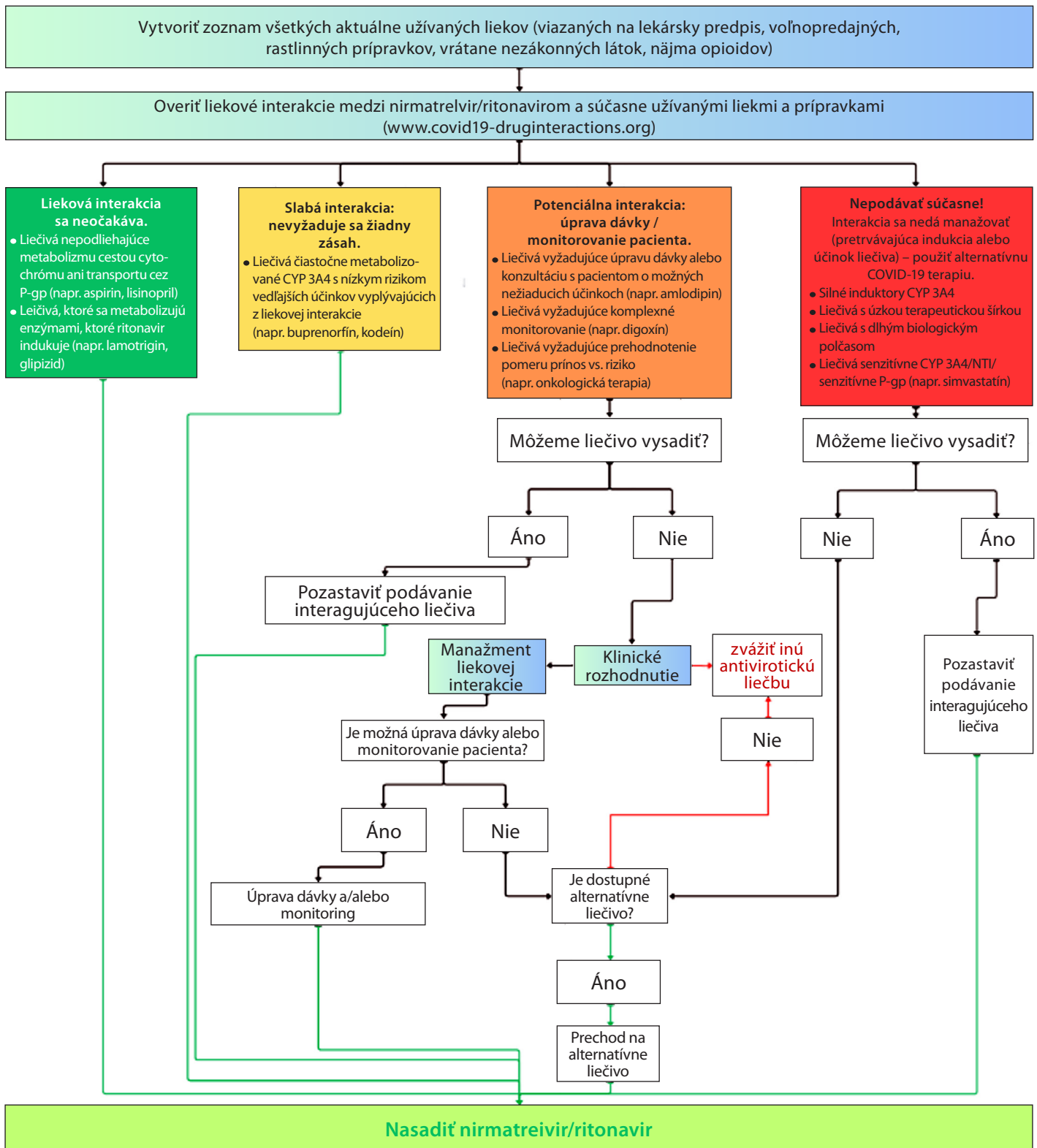
Manažment liekových interakcií pri farmakoterapii nirmatrelvirom/ritonavírom je limitovaný niekoľkými faktormi:

- obmedzené možnosti na monitorovanie klinického stavu pacienta mimo zdravotníckeho zariadenia,
- extrapolácia výsledkov klinických štúdií s ritonavírom ako liečivom na dlhodobú terapiu ochorenia HIV, čím údaje nemusia bezprostredne zodpovedať krátkodobému podávaniu ritonaviru pri liečbe ochorenia COVID-19,
- neúplná lieková anamnéza pacienta pred indikáciou kombinovaného lieku nirmatrelvir/ritonavir a nerozpoznanie potenciálnych liekových interakcií (8, 9).

Na zorientovanie sa v problematike liekových interakcií a ich riešení boli v zahraničí vypracované odborné usmernenia určené pre zdravotníckych pracovníkov s cieľom zvýšiť bezpečnosť a účinnosť kombinovanej antivirovej farmakoterapie podávaním nirmatrelviru/ritonaviru (10–15). U nás doteraz nebolo publikované obdobné odborné odporúčanie.

Cieľ práce

- Analýza farmakoterapie pacientov s akútnym ochorením COVID-19 z hľadiska výskytu liekových interakcií medzi kombinovaným liekom nirmatrelvir/ritonavir a chronicky užívanými liekmi.
- Vyhodnotenie rizika a úrovne klinickej významnosti potenciálnych interakcií.
- Vypracovať prehľad potenciálnych interakcií z rôznych zdrojov kombinovaného antivirovika nirmatrelvir/ritonavir s liekmi z rôznych ATC skupín.

Obr. 1. Algoritmus manažmentu liekových interakcií pri podávaní kombinovaného lieku nirmatrelviru/ritonaviru (spracované podľa 8)

■ Sumarizáciou všetkých klinicky významných interakcií prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie v dôsledku interakcií.

Metodika práce

Štúdia prebiehala v období od 1. 9. 2023 do 31. 12. 2023 v ôsmich verejných lekárňach a na

Infekčnej klinike vo Fakultnej nemocnici Nitra. Liekové interakcie sme analyzovali na základe údajov v SmPC, licencovanej liekovej databázy Lexicomp (10) a voľne dostupnej liekovej databázy, tzv. Liverpool COVID-19 drug interactions checker (16).

Do štúdie sa zaradilo celkovo 108 pacientov s chronickými ochoreniami vo veku od 39

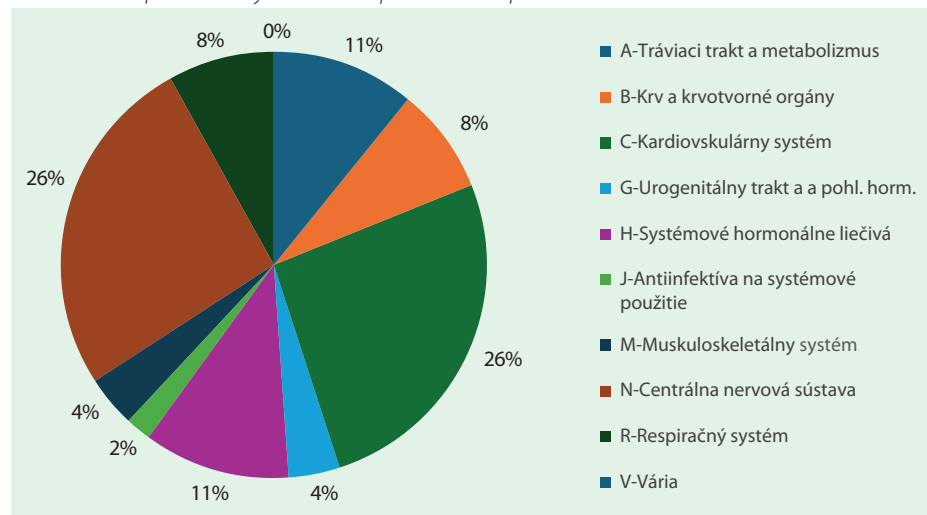
do 85 rokov (priemerný vek 71,45 rokov \pm SD 10,2 rokov). U týchto pacientov sa súbežne indikoval liek nirmatrelvir/ritonavir na liečbu ochorenia COVID-19. Respondenti s neúplnou liekovou anamnézou boli vylúčení (N = 34). Demografické údaje a liekovú anamnézu sme získali z dispenzačných záznamov lekárenských softvérov (WinLSS a NRSYS)

verejných lekární a z nemocničného informačného systému Xanta, ktoré poskytovali lekárenskú a ústavnú starostlivosť zaradeným pacientom.

Výsledky

Výskyt liekových interakcií podľa ATC skupín liekov, ktoré užívali naši pacienti, znázorňuje graf 1. Výsledky analýzy liekových interakcií sú spracované v tabuľkách 1 – 3. Zo všetkých posudzovaných liečiv sme pri 22% identifikovali mierne až stredne závažné liekové interakcie, ktoré vyžadujú monitorovanie pacienta alebo úpravu dávkového režimu. 5% liečiv vykazovalo závažné liekové interakcie

Graf 1. Zastúpenie liekových interakcií podľa ATC skupín



Tab. 1. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta

MONITOROVACIA TABUĽKA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa databáz:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1,2,3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19-druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Spazmoanalgetické kombinácie				
Metamizol + pitofenón	Neuvádza	Súčasné podávanie metamizolu s N/R môže ↑ koncentráciu metamizolu (inhibíciou CYP3A4 ritonavírom) a zároveň ↓ koncentráciu ritonaviru (indukcia CYP3A4 metamizolom)	Metamizol ako induktor CYP3A4 môže ↓ sérovú koncentráciu N/R a ↓ antivirotický účinok	Vyhnúť sa súčasnému podávaniu metamizolu N/R. Zvoliť alternatívne vhodné analgetikum
Vhodná alternatíva: kyselina acetylsalicylová, butalbital, celekoxib, diklofenak, etorikoxib, ibuprofén, indometacín, ketoprofén, meloxicam, nabumetón, naproxén, nimesulid, paracetamol, remifentanyl, tapentadol				
Urologiká				
Solifenacín	Neuvádza	Predpokladá sa ↑ expozície solifenacínom	Potenciálne ↑ sérových koncentrácií solifenacínu v dôsledku inhibície CYP3A4	Redukovať dávku solifenacínu na 5 mg/deň. Návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný 3 dni po ukončení liečby ritonavírom
Vhodná alternatíva: tiroprium				
Kortikoidy na systémové použitie				
Prednizolón	Pri súbežnom podávaní prednizolónu s ritonavírom sa odporúča monitorovať terapeutický účinok a NÚ	Potenciálne ↑ sérových koncentrácií prednizolónu. Interakcia nie je klinicky významná pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dni). Úprava dávkovania nie je potrebná	Inhibícia CYP3A4 môže dôjsť k ↑ sérových koncentrácií prednizolónu. Pri krátkodobom podávaní N/R (≤ 5 dni) sa neočakáva rozvoj NÚ kortikoidov	Pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dni) nie je potrebná úprava dávky
Betametazón	Neuvádza	Pri súbežnom užívaní N/R a betametazónu (≥ 10 dni) môže dôjsť k ↑ koncentrácií betametazónu. Pri chronickom užívaní inhalačných kortikoidov (≥ 3 mesiace) v tejto kombinácii hrozí riziko rozvoja Cushingovho syndrómu, resp. adrenálna supresia	Môže dôjsť k ↑ sérových koncentrácií betametazónu v dôsledku inhibície CYP3A4. Pri krátkodobom súčasnom podávaní (≤ 5 dni) sa rozvoj NÚ betametazónu neočakáva	Monitorovať pacienta pre možný výskyt NÚ kortikoidov. Zvážiť použitie kortikoidov s nižším interakčným potenciálom – prednizón, prednizolón
Hydrokortizón			↑ sérové koncentrácie hydrokortizónu (inhibíciou CYP3A4), riziko Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek je pomerne nízke pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní)	Monitorovať pacienta pre ↑ výskyt NÚ hydrokortizónu. Úprava dávky nie je potrebná
Dexametazón	Ritonavir inhibuje CYP3A a je možné ↑ plazmatických koncentrácií dexametazónu. Pri súbežnom používaní dexametazónu s ritonavírom sa odporúča monitorovať terapeutický efekt a NÚ	Potenciálne ↑ sérových koncentrácií dexametazónu v dôsledku inhibície CYP 3A4, pri dávke > 16 mg/deň a liečbe N/R ≥ 10 dní. Pri krátkodobom podávaní N/R (≤ 5 dní) je riziko minimálne	Potenciálne ↑ sérových koncentrácií dexametazónu v dôsledku inhibície CYP3A4. Pri liečbe N/R v trvaní ≤ 5 dní je riziko rozvoja Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek nízke, je potrebné zvážiť potenciálne prínosy súčasného podávania dexametazónu a silných inhibítorov CYP3A4 oproti riziku systémových NÚ kortikosteroidov	Monitorovať NÚ dexametazónu, ak je potrebné, redukovať dávku na polovicu. Návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný najskôr 3 dni po ukončení antivirotickej terapie

Tab. 1. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta – pokračování

MONITOROVACIA TABUĽKA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa databáz:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1,2,3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19-druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Liečba štítnej žľazy				
Levotyroxín		Pri krátkodobom podávaní ritonaviru (≤ 5 dní) – bez obmedzenia		
	Je potrebné monitorovať TSH aspoň prvý mesiac po začatí a/alebo ukončení liečby ritonavírom	Levotyroxín je metabolizovaný dejodínáciou a glukuronidáciou. V prípade dlhšieho podávania ritonaviru (> 10 dní) sa predpokladá indukcia glukuronidácie ritonavírom a urýchlenie eliminácie levotyroxínu. Pri súčasnom podávaní ritonaviru a levotyroxínu boli zaznamenané prípady hypotyroidizmu	Potenciálne ↓ terapeutického účinku levotyroxínu, je nutné monitorovať príznaky hypotyreózy. Na dosiahnutie eutyroidného stavu môže byť potrebné ↑ dávky, hoci indukcia metabolizmu levotyroxínu ritonavírom je zanedbateľná pri krátkodobej liečbe (≤ 5 dní)	Úprava dávky levotyroxínu nie je nevyhnutná, odporúča sa monitorovať koncentrácie TSH aspoň 1 mesiac po začatí/ukončení liečby ritonavírom
Antiinfektíva na systémové použitie				
Klaritromycín	Súbežné podávanie klaritromycínu a ritonaviru u pacientov s normálnou funkciou obličiek nevyžaduje ↓ dávky klaritromycínu. Pri podávaní dávok klaritromycínu > 1 g/deň sa neodporúča jeho súbežná liečba ritonavírom	Potenciálne ↑ expozície klaritromycínom. Odporúča sa úprava dávky v závislosti od renálnych funkcií	Proteázové inhibítory môžu ↓ sérové koncentrácie aktívneho metabolitu klaritromycínu a zároveň ↑ sérové koncentrácie samotného klaritromycínu. Je potrebná úprava dávkovania	Ponechať pôvodnú dávku klaritromycínu u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami. Nepodávať dávku > 1 g/deň. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná redukcia dávky (u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 60 ml/min o 50%, u pacientov pod 30 ml/min až o 75%). Monitorovať nežiaduce účinky klaritromycínu (predĺženie QT intervalu, ventrikulárna arytmia)
Vhodná alternatíva: amikacín, ampicilín, kapreomycín, cefalexín, cefazolín, cefepim, cefotaxím, ceftazidím, ceftriaxón, cefuroxím, chloramfenikol, klofazimín, kloxacilín, cykloserín, dapson, doxycyklin, ertapeném, etambutol, etionamid, flukloxacilín, etambutol, etionamid, flukloxacilín, kyselina fusidová (topické použitie), gentamicín, imipeném/cilastatín, izoniazid, kanamycín, levofloxacin, linezolid, meropeném, metronidazol, moxifloxacin, nitrofurantoin, ofloxacin, para-aminosalicylová kyselina, penicilíny, piperacilín, pyrazinamid, rifaximín, spektinomycín, streptomycín, sulfadiazín, tazobaktám, vankomycín				
Antiflogistiká a antireumatiká				
Piroxikam	↓ expozícia piroxikamu z dôvodu indukcie CYP2C9 pri kombinácii s N/R	Hoci sa významná interakcia neočakáva, súčasné podávanie je kontraindikované pre možné NÚ piroxikamu (vážny respiračný útlm a hematologické abnormality). Piroxikam je metabolizovaný CYP2C9 a ritonavir je slabý induktor tohto izoenzýmu	Bez INT	Zvoliť iné antiflogistikum
Vhodná alternatíva: kyselina acetylsalicylová, celecoxib, diklofenak, etorikoxib, ibuprofén, indometacín, ketoprofén, ketorolak, kyselina mefenámová, meloxicam, naproxén, nimesulid, paracetamol, remifentanyl				
Myorelaxanciá				
Tizanidín	Neuvádza	Pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní) tizanidínu s N/R sa interakcia neočakáva	Bez INT	
		Pri podávaní ritonaviru ≥ 10 dní sa očakáva potenciálna interakcia. Tizanidín je metabolizovaný CYP1A2, ritonavir je slabý induktor tohto izoenzýmu a môže dôjsť k ↓ koncentrácii tizanidínu	Bez INT	Je možné ↑ dávku tizanidínu, ak je to indikované
Vhodná alternatíva: alkurónium, cisatracurium, suxametonium, vekurónium, resp. z ďalších farmakologických skupín desflurán, enflurán, efedrín, halotan, isoflurán, metokarbamol, oxid dusný, sevoflurán, tetrakain, tiopental; pri krátkodobej liečbe N/R (≤ 5 dní) je vhodnou alternatívou aj propofol				
Analgetiká				
Metamizol	Neuvádza	Súčasné podávanie metamizolu s N/R môže ↑ koncentráciu metamizolu (inhibíciou CYP s N/R a zároveň ↓ koncentráciu ritonaviru (indukcia CYP3A4 metamizolom)	Metamizol je induktor CYP3A4 a môže ↓ sérovú koncentráciu N/R, môže byť zoslabený terapeutický efekt antivirotickej liečby	Vyhnuť sa súčasnému podávaniu. Zvoliť alternatívne vhodné analgetikum
Tramadol	Neuvádza	Ritonavir môže ↑ expozíciu tramadolom, avšak zároveň môže blokovat aktiváciu na účinnejší metabolit	Potenciálne ↑ sérovej koncentrácie aktívnych metabolitov tramadolu a ↑ riziko NÚ	Monitorovať výskyt NÚ a sledovať možné zoslabenie analgetického účinku
Vhodná alternatíva: kyselina acetylsalicylová, butalbital, celecoxib, diklofenak, etorikoxib, ibuprofén, indometacín, ketoprofén, ketorolak, kyselina mefenámová, meloxicam, naproxén, nimesulid, paracetamol, remifentanyl				
Antiparkinsoniká				
Ropinol	Neuvádza	Pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní): bez interakcie	Bez INT	
		Pri súbežnom podávaní týchto liečiv v trvaní > 10 dní → N/R môže indukovať CYP1A2 a ↓ expozíciu ropinrolom		Monitorovať klinický účinok a v prípade potreby ↑ dávku
Vhodné alternatíva: amantadín, apomorfín, benserazid + levodopa, benztropín, biperidén, karbidopa, levodopa, pramipexol, rotigotín; pri krátkodobej liečbe ritonavírom (≤ 5 dní) je vhodnou alternatívou aj rasagilín				

Tab. 1. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta – pokračování

MONITOROVACIA TABUĽKA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa databáz:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1,2,3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19- druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Anxiolytiká				
Alprazolam	Metabolizmus alprazolamu je inhibovaný na začiatku liečby ritonavírom. Je potrebná opatrnosť počas prvých niekoľkých dní súčasného užívania	Potenciálna inhibícia metabolizmu alprazolamu, ktorý však nemá signifikantný efekt na steady state	Môže dôjsť k ↑ sérovej koncentrácii alprazolamu ako výsledok inhibície CYP3A4 ritonavírom	Je potrebné opatrne ↓ dávku alprazolamu a monitorovať výskyt NÚ, najmä počas prvých dní súčasného užívania oboch liečiv
Hypnotiká, sedatíva				
Zolpidem	Zolpidem a ritonavir sa môžu užívať súbežne, môže však dôjsť k nadmernej sedácii	Zolpidem je metabolizovaný CYP3A4, v menšej miere aj CYP1A2 a 2C9 → môže dôjsť k ↑ expozícii zolpidemom	V dôsledku inhibície CYP3A4 môže dôjsť k ↑ sérových koncentrácií zolpidemu	Monitorovať NÚ (nadmerná sedácia), odporúča sa podávať najnižšiu možnú dávku zolpidemu
Zopiklón	Neuvádza	Zopiklón je metabolizovaný predovšetkým CYP3A4, menej cestou CYP2C8. Môže dôjsť k ↑ expozícii zopiklónom	Ritonavir je inhibítor CYP3A4 môže ↑ sérovú koncentráciu zopiklónu	Monitorovať NÚ (nadmerná sedácia). Počiatočná dávka pre dospelých nesmie presiahnuť 3,5 – 5 mg zopiklónu v tejto kombinácii
Vhodná alternatíva: bromazepam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam, zaleplón				
Antidepresíva				
Sertralín	Ritonavir pravdepodobne inhibuje CYP 2D6, čím potenciálne ↑ koncentrácie sertralínu	Pri krátkodobom užívaní tejto kombinácie (≤ 5 dní) sa neočakáva interakcia výskyt liekových interakcií	Bez INT	
		Pri dlhšom podávaní ≥ 10 dní N/R v kombinácii so sertralínom môže dôjsť k výraznému ↓ expozície sertralínom. Pravdepodobný mechanizmus: sertralín sa metabolizuje cestou CYP2B6 a menej významne CYP2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. N/R indukuje CYP2B6, CYP2C9 a 2C19, zároveň však inhibuje CYP3A4		Monitorovať terapeutické účinky a NÚ sertralínu pri súčasnom podávaní oboch liečiv
Trazodón	Neuvádza	Potenciálne môže dôjsť k výraznému ↑ účinku trazodónu, nakoľko trazodón sa metabolizuje cestou CYP3A4	Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4 môžu ↑ sérovú koncentráciu trazodónu	Môže sa použiť s opatrnosťou, vhodné je ↓ dávku trazodónu a monitorovať NÚ (nauzea, hypotenzia, synkopa). Výrazné ↑↑ riziko predĺženia QT intervalu a riziko Torsades de pointes!
Vhodná alternatíva: citalopram, desvenlafaxín, duloxetín, escitalopram, lítium, milnacipran, fenelzín; pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní) N/R možno použiť aj agomelatín				
Antipsychotiká				
Risperidón	Ritonavir potenciálne inhibuje CYP 2D6 a tým ↑ koncentrácie risperidónu	Bez INT	Bez INT	Odporúča sa monitorovať terapeutický účinok a NÚ risperidónu pri súbežnom podávaní týchto liečiv
Olanzapín	Neuvádza	N/R môže ↓ sérovú koncentráciu olanzapínu pre indukciu CYP1A2, ktorý zasahuje do metabolizmu olanzapínu	Bez INT	Monitorovať pacienta pre možnému ↓ účinku olanzapínu. Úprava dávky nie je potrebná
Liečivá proti demencii				
Donepezil	Neuvádza	Potenciálna slabá interakcia, donepezil sa metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4, menej CYP 2D6. Môže dôjsť k ↑ expozície donepezilom		Úprava dávky nie je potrebná
Respiračný systém				
Budezonid/flutikazón	Súbežné podávanie týchto liekov sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži riziko systémových NÚ podávaných kortikosteroidov		Ritonavir inhibuje CYP3A4, potenciálne ↑ sérovej koncentrácie kortikoidov, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A (budezonidu/flutikazónu)	Monitorovať NÚ kortikoidov, pri ich ↑ expozícii sa odporúča zväčšiť ↓ dávky glukokortikoidu s dôkladným sledovaním lokálnych a systémových účinkov, resp. zmeniť liečbu na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón) <i>Pozn.: V prípade vysadenia glukokortikoidov je potrebné postupne ↓ dávky počas dlhšieho obdobia</i>

INT – interakcia, N/R – nirmatrelvir/ritonavir, NÚ – nežiaduci účinok

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹, Liverpool COVID-19 drug interactions checker², Lexicomp³

Tab. 2. Závažné liekové interakcie alebo kontraindikácie, pri ktorých sa vyžadujú zásadné intervencie alebo zmena farmakoterapie

INTERVENČNÁ TABUĽKA				
Nirmatrelvir a ritonavir+	Liekové interakcie podľa:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1,2,3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19-druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy				
Domperidón	Neuvádza	Súčasné podávanie sa neodporúča! Domperidón sa metabolizuje CYP3A4. Súčasné podávanie môže ↑ expozíciu domperidónom a ↑ riziko kardiovaskulárnych NÚ domperidónu	Súčasné podávanie je kontraindikované!	Prerušit' užívanie domperidónu počas liečby N/R, návrat k farmakoterapii 3 dni po ukončení podávania N/R
Urogenitálny systém				
Tamsulosín	Neuvádza	Tamsulosín je metabolizovaný CYP3A4, menej významne CYP2D6. Pri súčasnom užívaní možno očakávať ↑ expozície tamsulosínom	Táto kombinácia je kontraindikovaná! Silné inhibítory CYP3A4 môžu ↑ sérovú koncentráciu tamsulosínu	Prerušit' podávanie tamsulosínu, návrat k farmakoterapii 3 dni po ukončení terapie N/R. Alternatívou je podávať tamsulosín v dávke 0,4 mg každý druhý deň. Je odporúčané monitorovať klinické príznaky hypotenzie. Vhodná alternatíva: finasterid
Anxiolytiká				
Diazepam	Súbežné používanie ritonaviru pravdepodobne ↑ plazmatické koncentrácie diazepam – ide o kontraindikáciu	Súčasné podávanie je kontraindikované! Inhibíciu CYP3A4 a CYP2C19 dochádza k ↑ sérových koncentrácií diazepam a hrozí výrazná sedácia a respiračný útlm. Tento účinok je znásobený dlhým biologickým polčasom aktívnych metabolitov diazepam	N/R môžu ↑ aj ↓ sérovú koncentráciu diazepam, keďže ritonavir je inhibítor CYP3A4 a CYP2C19, ktoré zasahujú do metabolizmu diazepam a môže zosilniť sedatívne účinky diazepam	Prerušit' podávanie diazepam počas liečby N/R, návrat k farmakoterapii je možný opäť 3 dni po ukončení antivirovej liečby
Antipsychotiká				
Kvetiapín	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa očakáva ↑ koncentrácií kvetiapínu. Súbežné podávanie N/R a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže ↑ toxicitu kvetiapínu	Súčasné podávanie sa neodporúča! Silné inhibítory CYP3A4 vedú k ↑ plazmatických koncentrácií kvetiapínu	Inhibítory CYP3A4 môžu ↑ sérovú koncentráciu kvetiapínu. Odporúča sa redukovať dávku kvetiapínu až na jednu šestinú pôvodnej dávky a po vysadení N/R zvýšiť dávku 6-násobne	Ak je to možné, vyhnúť sa súčasnému podávaniu kvetiapínu a N/R. U pacientov s rizikom destabilizácie stavu je nutné ↓ dávku na jednu šestinú pôvodnej dávky po začatí liečby a podľa potreby sa opatrne titruje. Návrat k pôvodnému dávkovaniu sa odporúča 3 dni po ukončení terapie N/R
Respiračný systém				
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva výrazné ↑ plazmatických koncentrácií salmeterolu. Preto sa súbežné používanie neodporúča!	Súčasné podávanie sa neodporúča! Hrozí ↑↑ riziko kardiovaskulárnych NÚ (palpitácie, sínusová tachykardia a predĺženie QT intervalu)	Kombinácia je kontraindikovaná! Môže dôjsť k ↑ koncentrácie salmeterolu v sére, nakoľko N/R inhibuje CYP3A4. Je nutné vyhnúť sa používaniu salmeterolu	Táto kombinácia je kontraindikovaná! Je nutné zvoliť iné antivirotikum alebo bronchodilatancium
Vhodné alternatíva: aklidiniumbromid, formoterol, glykopyroniumbromid, idakaterol, ipratropiumbromid, montelukast, olodaterol, roflumilast, salbutamol, terbutalín, tiotropiumbromid, umeklidiniumbromid, vilanterol				
N/R – nirmatrelvir/ritonavir Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid ¹ , Liverpool COVID-19 drug interactions checker ² , Lexicomp ³				

(domperidón, tamsulosín, diazepam, kvetiapín, salmeterol), preto sa ich užívanie v tejto kombinácii neodporúča. 73 % liečiv nevykazovalo žiadne interakcie vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru.

Diskusia

Z celého súboru posudzovaných liečiv sme zaznamenali najvyšší výskyt liekových interakcií pri liečivách ovplyvňujúcich kardiovaskulárny systém (26 %, N = 12), nervový systém (26 %, N = 12), gastrointestinálny trakt (11 %, N = 5) a muskuloskeletálny systém (11 %, N = 5). V našom prvom príspevku sme sa zamerali na vyhodnotenie liekových interakcií

medzi liekmi indikovanými na liečbu kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu a nirmatrelvirom/ritonavírom. V tomto článku sa zameriavame na všetky ostatné liečivá, ktoré pacienti užívali v chronickej liečbe. Naše zistenia korešponujú s výsledkami štúdie Cantudo-Cuenca (7), ktoré zaznamenali najvyššiu prevalenciu liekových interakcií pri liekoch ovplyvňujúcich kardiovaskulárny systém (38,4%), nervový systém (27,6%) a gastrointestinálny trakt (15,3%).

Súbežné užívanie nirmatrelviro/ritonaviru s antidepresívami vykazovalo mierne alebo stredne závažné interakcie. *Sertralín* je metabolizovaný cestou CYP3A4, 2C19, 2B6 a je

substrátom P-glykoproteínu. V dôsledku inhibície CYP2D6 sa očakáva zvýšenie koncentrácií sertralínu (aj jeho hlavného metabolitu N-desmetylsertalínu) a viacerých antidepresív (17). Štúdia Marzolini a Gibbons (2016) (18) uvádza, že klinicky relevantná interakcia sa neočakáva pri liečivách metabolizovaných CYP2D6 (napr. antidepresíva), pretože nízke dávky ritonaviru len mierne inhibujú tento enzým. Interakcia sertralínu s nirmatrelvirom/ritonavírom nie je klinicky významná a kombinácia týchto liekov sa považuje za bezpečnú (9, 19).

Antiepileptiká v našom súbore pacienti neuzívali. Antiepileptiká patria medzi lieky s vysokým interakčným potenciálom, pre ich bezpečné

Tab. 3. Liečivá, ktoré nevykazujú potenciálne liekové interakcie podľa liekových databáz na hodnotenie liekových interakcií^{2,3}

SUMÁRNA TABUĽKA LIEČIV*, KTORÉ NEVYKAZUJÚ LIEKOVÉ INTERAKCIE S NIRMATRELVIROM/RITONAVIROM ^{2,3}	
Antagonisty H ₂ receptorov	famotidín
Prostaglandíny	misoprostol
Inhibítory protónovej pumpy	omeprazol, pantoprazol, ezomeprazol
Liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy	butylskopolamín, itoprid, simetikón, dolasetrón, cyklizín, metoklopramid, ondasetrón, prochlórperazín, (dronabinol – pri podávaní N/R 5 dní) ²
Antidiarická, črevné antiinfektíva a antiflogistiká	diosmektit, difenoxylát, mesalazín
Digestíva vrátane enzýmov	pankreatín
Minerálne doplnky	kálium aspartát, magnézium aspartát
Hepatoprotektíva	silymarín
Urogenitálny systém	finasterid, mirabegron
Kortikoidy na systémové použitie	prednizón, metylprednizolón
Antiinfektíva na systémové použitie	amoxicilín a kyselina klavulánová, azitromycín, cefixím, cefuroxím, ciprofloxacín, fidaxomicín, flukonazol, trimetoprim/sulfametoxazol ^{2,3}
Antiflogistiká a antireumatiká	diklofenak, aceklofenak, ketoprofén, meloxicam, naproxén ^{2,3}
Myorelaxanciá	tolperizón ³
Antiuriká	alopurinol
Analgetiká	paracetamol
Antipsychotiká	tiaprid ²
Antidepresíva	citalopram, escitalopram, venlafaxín ^{2,3}
Antiparkinsoniká	karbidopa, levodopa, rasagilín, pramipexol ^{2,3} (pri súčasnom podávaní karbidopy a levodopy je možné zosilnenie účinku levodopy)
Anxiolytiká	bromazepam, oxazepam, tofizopam ^{2,3}
Antiepileptiká	gabapentín ^{2,3}
Liečivá proti demencii	Ginkgo biloba L. EGb761, memantín, rivastigmín ^{2,3}
Nootropiká	piracetam ^{2,3}
Antihistaminiká	cetirizín, bisulepín ^{2,3}
Antiusiká, expektoranciá	ambroxol, acetylcysteín, erdosteín, kodeín ^{2,3}
Dekongestíva	oxymetazolín
Antiašmatiká	formoterol, ipratropiumbromid, olodaterol, salbutamol, tiotropium ^{2,3}
Iné	cholekalciérol, chlorid draselný, chlorid vápenatý, kyselina askorbová, nezmydliteľný avokádový a sójový olej ³

N/R – nirmatrelvir/ritonavir

Poznámka: *Ide o liečivá, pri ktorých chýba informácia o potenciálnom výskyte liekových interakcií v SmPC Paxlovidu v časti Liekové interakcie¹

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹, Liverpool COVID-19 drug interactions checker², Lexicomp³

podávanie sa odporúča terapeutické monitorovanie koncentrácií liečiv. *Fenytoín*, *fenobarbital* a *pentobarbital* sú silnými induktormi CYP3A4, čo môže spôsobiť pokles plazmatických koncentrácií nirmatrelviru/ritonaviru a viesť k zlyhaniu antivirotickej liečby. V prípade *klobazamu* sa odporúča redukcia dávky. Pri súčasnom podávaní *valproátu* alebo jeho derivátov postačuje dôkladné monitorovanie pacienta (20).

Liečivá ovplyvňujúce gastrointestinálny trakt vo všeobecnosti nevykazujú klinicky významné liekové interakcie vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru. V našom súbore užívali pacienti *domperidón*, ktorý je podľa SmPC a liekovej databázy Lexicomp kontraindikovaný pri súbežnom podávaní s kombinovaným antivirotikom. Pri tejto kombinácii môže dôjsť k vystupňovaniu kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (10, 16). Pacienti v našom súbore síce *loperamid* v kombinácii s nirmatrelvirom/ritonavirou neužívali, ale je dôležité spomenúť ho z dôvodu očakávanej interakcie. *Loperamid* je

často užívaným liekom na samoliečbu hnačky, a keďže je dostupný bez lekárskeho predpisu, predpisujúci lekár nemusí byť od pacienta informovaný o jeho užívaní. V dôsledku inhibície CYP3A4 sa očakáva zvýšenie expozície *loperamidom*, ktoré môže viesť spolu s narušenou rovnováhou elektrolytov v dôsledku hnačky až k rozvoju závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (9, 16). Je kľúčové, aby do hodnotenia potenciálnych interakcií boli vždy zahrnuté aj lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Dlhodobé podávanie systémových kortikoidov súčasne s ritonavirou so sebou prináša riziko adrenálnej supresie a rozvoja Cushingovho syndrómu u pacientov s ochorením HIV (21). U hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19 má pritom prospešné účinky súbežné podávanie *dexametazónu*, ktorý potláča nepriemeranú zápalovú reakciu vyvolanú prítomnosťou vírusu COVID-19 (22, 23, 24). U ambulantne liečených pacientov sa podávanie systémových

kortikoidov nepreferuje pre nedostatok údajov o ich bezpečnosti (25, 26, 27). Súbežná kombinácia systémových kortikoidov s nirmatrelvirom/ritonavirou v režime 5 dní sa podľa dostupných údajov považuje za bezpečnú terapiu. Odporúča sa pritom monitorovať pacienta pre potenciálny výskyt nežiaducich účinkov. Ak je potrebné, je možné zredukovať dávku *dexametazónu* o 50%, pričom návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný najskôr 3 dni po poslednej dávke nirmatrelviru/ritonaviru (10, 16).

Pri inhalačnom podaní kortikoidov dochádza k ich absorpcii cez sliznicu orofaryngu, dýchacích ciest a gastrointestinálneho traktu do systémového obehu a hrozí manifestácia nežiaducich účinkov (28). Keďže väčšina inhalačných a intranazálnych steroidov sa metabolizuje pomocou CYP3A4, pri súčasnom podávaní ritonaviru môže dochádzať k zvýšeniu sérových koncentrácií kortikoidov, čo môže viesť ku klinicky významným interakciám. Krátkodobá kombi-

novaná terapia nirmatrelvirom/ritonaviirom a inhalačnými kortikoidmi v trvaní 5 dní je preferovaná v manažmente astmy (obzvlášť závažnej formy). Výhody tejto kombinovanej farmakoterapie sú preukázané a prevažujú nad rizikami spojenými s prerušením podávania inhalačných kortikoidov (29).

Riziko závažných liekových interakcií sme identifikovali pri kombinácii nirmatrelviru/ritonaviru s diazepamom, kvetiapiénom, domperidónom, tamsulosínom a salmeterolom. V prípade diazepamu a kvetiapiínu je ich súbežné podávanie kontraindikované podľa SmPC a liekovej databázy Lexicomp. Ide o silnú inhibíciu CYP3A4 ritonaviirom, ktorá výrazne prehľbuje sedatívne účinky diazepamu a zvyšuje toxicitu kvetiapiínu. Diazepam je možné podať rektálne, vtedy je nižšia závislosť od metabolizmu liečiva cestou CYP3A4, v indi-

kácii pre urgentné ukončenie dlhotrvajúceho epileptického záchvatu (30). Pri kombinácii domperidónu s ritonaviirom významne narastá riziko vzniku závažných arytmií, ktoré sú klinicky veľmi významné (31, 32, 33). Súbežné podávanie salmeterolu s nirmatrelvir/ritonaviirom je vysoko rizikové, nakoľko už samotný salmeterol preukázateľne predlžuje QT interval (34) a zvyšuje riziko rozvoja ďalších kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (palpitácie, sínusová tachykardia). Inhibícia CYP3A4 ritonaviirom a následné zvýšenie plazmatickej koncentrácie salmeterolu uvedené riziká znásobuje. Riziko rozvoja závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov sa pri tejto kombinácii uvádza na úrovni 15 % (34). Pri začatí liečby nirmatrelvirom/ritonaviirom sa odporúča prerušiť podávanie salmeterolu a nahradiť ho bezpečnou alternatívou, napr. formoterolom.

Návrat k pôvodnej medikácii je možný 5 dní od ukončenia terapie ritonaviirom (34).

Záver

Podávanie kombinovaného antivirovika nirmatrelvir/ritonavir pacientom s chronickými ochoreniami je spojené so zvýšeným rizikom farmakoterapeutických komplikácií spôsobených liekovými interakciami. Vedomosti o mechanizme vzniku týchto interakcií, vyhodnotenie ich klinickej relevancie a návrh odporúčaných postupov na ich riešenie sú kľúčové k zabezpečeniu účinnej a bezpečnej farmakoterapie ochorenia COVID-19. Táto práca má slúžiť zdravotníckym pracovníkom na jednoduchú identifikáciu rizikových kombinácií liekov s najvyšším predpokladom interakcie a prispieť k optimalizácii farmakoterapie ambulantne liečených pacientov s ochorením COVID-19.

LITERATÚRA

- Săndulescu O, Apostolescu CG, Preotescu LL, et al. Therapeutic developments for SARS-CoV-2 infection – Molecular mechanisms of action of antivirals and strategies for mitigating resistance in emerging variants in clinical practice. *Front Microbiol.* 2023;14:1132501.
- Saravolatz L, Depcinski S, Sharma M. Oral coronavirus disease 2019 antiviral drugs. *Clin Infect Dis.* 2023;76(1):165-171.
- Kolář J, et al. Možnosti predchádzania a riešenia polyfarmazie. *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):76-82.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Paxlovid. [Internet] [cited 2024 January 22]. Available from: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpenos-liekov/vakciny/vakciny-proti-covid-19/paxlovid-dokumenty?page_id=5792
- Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513.
- Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5 700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;2052-2059.
- Cantudo-Cuenca MD, Gutiérrez-Pizarra A, Pinilla-Fernández, et al. Drug-drug interactions between treatment specific pharmacotherapy and concomitant medication in patients with COVID-19 in the first wave in Spain. *Scien Rep.* 2021;11(1):12414.
- Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Prescribing Nirmatrelvir-Ritonavir: how to recognize and manage drug-drug interactions. *Ann Intern Med.* 2022;175:744-746.
- Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Recommendation for the management of drug-drug interactions between the COVID-10 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) and comedication. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(6):1191-1200.
- Lieková databáza Lexicomp, systém spoločnosti Wolters Kluwer Clinical Drug Information.
- Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, University of Waterloo School of Pharmacy. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid): What prescribers and pharmacists need to know. *Ontario COVID-19 Science Advisory Table.* 2022;3(58). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2022.03.58.3.0>
- Shini Rubina SK, Anuba PA, Swetha B, et al. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102451.
- Azanza R J, Mensa J, González del Castillo J, et al. Interac-

- tions listed in the Paxlovid fact sheet, classified according to risks, pharmacological groups, and consequences. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(4):357-361.
- Lemaître F, Grégoire M, Monchaud C, et al. SFPT Therapeutic Drug Monitoring and Treatment Personalization group (STP-PT) of the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT), French Pharmacovigilance Network (CRPV), ANRS-MIE AC-43 Clinical Pharmacology Committee, joint working group, SFPT Therapeutic Drug Monitoring and Treatment Personalization group (STP-PT) of the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT), French Pharmacovigilance Network (CRPV), & ANRS-MIE AC-43 Clinical Pharmacology Committee, joint working group (2022). Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). *Therapie.* 2022;77(5):509-521.
- IDSa COVID-19 Treatment and management guideline panel on behalf of the Infectious Diseases Society of America. Management of Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): Resource for Clinicians IDSA. 2022, Last Updated: May 6, 2022- Version 1.1. [Internet] Available from: <http://www.idsa.org/idsa-paxlovid-drug-interactions-resource-5-6-22-v1.1.pdf> (idsociety.org).
- Liverpool COVID-19 Interactions. COVID-19 Drug Interactions. 2024. [Internet] [cited 2024 January 12]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Sertralin Actavis 100mg. [Internet] [cited 2024 Jun 6]. Available from: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/sertralin-actavis-100-mg-636492.html#kap_5_1.
- Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, et al. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug-drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1755-1758.
- Boppana U, Leonard T S, Jolayemi A, et al. Drug-Drug Interactions Between COVID-19 Treatments and Psychotropic Medications: An Updated Study. *Cureus.* 2023;15(12):e50469.
- Yalcin N, Allegaert K. COVID-19 and antiepileptic drugs: an approach to guide practices when nirmatrelvir/ritonavir is co-prescribed. *Eur J Clin Pharmacology.* 2022;78:1697-1701.
- Penzak S, Formentini E, Alfaro R, et al. Prednisolone Pharmacokinetics in the Presence and Absence of Ritonavir After Oral Prednisone Administration to Healthy. *J Acquir Immune*

Defic Syndr. 2005;40(5):573-580.

- Marrone A, Nevola R, Sellitto A, et al. Remdesivir plus dexamethasone versus dexamethasone alone for the treatment of COVID-19 patients requiring supplemental O2 therapy: a prospective controlled non-randomized study. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e403-e409.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
- Keller MJ, Kitis EA, Arora S, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15:489-493.
- Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and hope during the pandemic. *JAMA.* 2020; 324:1292-1295.
- Štefan M, Chrdle A, Husa P, Beneš J, Dlouhý P. Covid-19: diagnostika a liečba. Doporučený postup Spoločnosti infekčného lékařství ČLS JEP (verze 06/10/2022). [Internet] Available from: https://infektologie.cz/Covid2019/DPcovid-19_SIL_0421.pdf.
- Wagner C. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;17(11):CD014963.
- Selroos O, Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax.* 1991;46:891-894.
- Carr TF, Fajt ML, Kraft M. Treating asthma in the time of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):809-817.
- Noyman I, Ekstein D, Fahoum F. Using nirmatrelvir/ritonavir in patients with epilepsy: An update from the Israeli chapter of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2022;63:1276-1278.
- Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org). QTdrugs List. [18. 5. 2017]. AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA.
- Rossi M, Giorgi G. Domperidon and long QT syndrome. *Curr Drug Saf.* 2010;5:257-262.
- Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:131-138.
- Guhan AR, et al. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax.* 2000;55:650-656.

Lipid lowering with inclisiran: a single-center experience from Slovakia

Stefan Toth¹, Marianna Barbierik Vachalcova², Adriana Jarolimkova¹, Martin Sevcik³, Tibor Poruban²

¹Gerontology and Geriatrics Clinic and School of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Kosice, Slovakia

²East Slovak Institute of Cardiovascular Diseases and School of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Kosice, Slovakia

³Department of Infectious diseases, Faculty hospital of Jan Adam Rayman, Presov, Slovakia

Background: Inhibiting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 activity is an effective strategy to lower LDL cholesterol (LDL-C), a major cardiovascular risk factor. Inclisiran, the first small interfering RNA targeting PCSK9, has shown a 50% LDL-C reduction in clinical trials.

Aims: The aim of this study was to describe the effects of inclisiran in real-world clinical settings, along with the first clinical experiences of its use in Slovakia.

Methods: In this observational study, 36 patients were selected for inclisiran therapy as part of standard clinical assessments, procedures, and reimbursement from public health insurance. Each patient underwent a standard lipid profile assessment and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) testing before submitting applications for therapy approval, and again one month after receiving two doses of inclisiran. The average change in lipid profile levels was calculated for each patient who completed the third dose of inclisiran.

Results: Inclisiran therapy was approved for 36 patients, including 27 with atherosclerotic coronary artery disease and 9 with prior strokes. The cohort included 1 statin-intolerant patient, 28 on maximum statin doses, and 7 on reduced doses. After 3 months, LDL-C dropped by 57.5%, hsCRP to 1.2 mg/dL, and lipoprotein(a) by 14.3 ± 6.4%. Safety outcomes mirrored clinical trials, with mild injection-site pain in 26 cases and flu-like symptoms in 3.

Conclusions: Inclisiran demonstrated an effective reduction in LDL-C and hsCRP levels, slightly exceeding clinical trial outcomes, but lipoprotein(a) reductions varied among patients. Safety was consistent with expectations, confirming inclisiran's potential for broader clinical use.

Key words: inclisiran, LDL-C, hsCRP, lipoprotein(a), target values.

Hypolipidemická liečba inklisiranom: skúsenosti jedného slovenského pracoviška

Úvod: Inhibícia aktivity proprotein konvertázy subtilizín/kexín typu 9 predstavuje účinnú stratégiu na zníženie LDL cholesterolu (LDL-C), ktorý je jedným z hlavných kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Inklisiran, prvá malá interferujúca RNA cieľená na PCSK9, preukázal v klinických štúdiách zníženie LDL-C o 50%.

Ciele: Cieľom tejto štúdie bolo opísať účinky inklisiranu v reálnych klinických podmienkach spolu s prvými klinickými skúsenosťami s jeho používaním na Slovensku.

Metódy: V tejto observačnej štúdii bolo na liečbu inklisiranom vybraných 36 pacientov v rámci štandardných klinických vyšetrení, postupov a úhrady zo zdravotného poistenia. U každého pacienta sa pred podaním žiadosti o schválenie terapie vykonalo štandardné hodnotenie lipidového profilu a stanovenie vysokosenzitivného C-reaktívneho proteínu (hsCRP), ktoré sa zopakovalo mesiac po podaní dvoch dávok

DECLARATIONS:

Ethics approval and consent to participate:

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

Consent for publication:

Not applicable.

Availability of data and materials:

Not applicable

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

Funding:

Not applicable.

Contributions:

All authors contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and to the writing of the manuscript.

Clinical trial registration:

Not applicable.

Acknowledgements:

The authors would like to acknowledge the support staff for its timely effort, sincerity, and dedication towards work.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(1):14-21

<https://doi.org/10.36290/far.2025.017>

Článek přijat redakcí: 31. 12. 2024

Článek přijat k tisku: 4. 2. 2025

MUDr. Tibor Poruban, Ph.D., MPH, MBA

tporuban@vussh.sk

inklisiranu. Priemerná zmena hladín lipidového profilu bola vypočítaná u každého pacienta, ktorý absolvoval tretiu dávku inklisiranu.

Výsledky: Liečba inklisiranom bola schválená pre 36 pacientov, z toho 27 s aterosklerotickým ochorením koronárnych artérií a 9 po prekonaní cievnej mozgovej príhody. Súbor zahŕňal 1 pacienta intolerantného na statíny, 28 pacientov na maximálnej dávke statínov a 7 na zníženej dávke. Po 3 mesiacoch sa hladina LDL-C znížila o 57,5 %, hsCRP na 1,2 mg/dl a lipoproteín(a) o $14,3 \pm 6,4$ %. Bezpečnostné výsledky boli v súlade s klinickými štúdiami – mierna bolesť v mieste vpichu sa vyskytla u 26 pacientov a chrípkové príznaky u 3 pacientov.

Záver: Inklisiran preukázal účinné zníženie hladín LDL-C a hsCRP, pričom výsledky mierne prevýšili klinické štúdie. Redukcia lipoproteínu(a) sa medzi pacientmi líšila. Bezpečnostný profil bol v súlade s očakávaniami, čo potvrdzuje potenciál inklisiranu pre širšie klinické využitie.

Kľúčové slová: inklisiran, LDL-C, hsCRP, lipoproteín(a), cieľové hodnoty.

Introduction

A significant advancement in both primary and secondary prevention of cardiovascular (CV) diseases, which remain the leading cause of mortality and morbidity. According to recent data, CV mortality in Europe accounts for 45 % of all deaths in women and 39 % in men, respectively (1). In Slovakia, CV diseases account for 45.3 % of all causes of death, while in the Czech Republic, they represent 38 %, reflecting the European trend (2, 3).

Hyperlipidemia is the most significant risk factor for the development and progression of atherosclerotic CV diseases (ASCVD). Lowering LDL cholesterol (LDL-C) levels is a fundamental pillar in the management of ASCVD. It has long been established that each 1 mmol/L reduction in LDL-C leads to a 22% decrease in the relative risk of CV events over a period of 5 years (4). In patients at very high CV risk, rapidly achieving target LDL-C levels, particularly in those following an acute coronary syndrome or revascularization, is crucial for stabilizing atherosclerotic plaques (5).

Inclisiran is a new long-acting parenteral lipid-lowering agent. This small interfering RNA (siRNA) inhibits hepatic production of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). PCSK9 is a protease that, upon binding to the LDL receptor, induces its degradation in lysosomes. By inhibiting PCSK9 production, the degradation of LDL receptors is reduced, their recycling increases, and this results in a reduction in LDL-C (6).

The efficacy and safety of inclisiran are evaluated in the ORION clinical trial program. Phase II and III studies have shown that inclisiran reduces LDL-C by approximately 50 % with dosing once every six months and is effective in patients with ASCVD as well as

those at high CV risk, including patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) (7,8). Currently, additional Phase III clinical trials are underway to provide evidence on the long-term safety and efficacy of inclisiran, as well as the ORION-4 study, which focuses on evaluating its impact on CV morbidity and mortality. Results are expected in 2026 (9).

Despite the absence of these data, inclisiran was approved by the European Medicines Agency at the end of 2020. It is indicated as an adjunct to dietary measures for individuals with heterozygous FH or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia at very high CV risk with manifest atherosclerotic disease, where existing high-intensity lipid-lowering therapy has proven insufficiently effective.

The aim of this study was to describe the effectiveness of inclisiran in a group of patients with very high CV risk according to current indication criteria in Slovakia, as well as to highlight specific aspects of managing these patients.

Methods

Between March 2023 and August 2024, 36 patients (25 men and 11 women, average age 60.2 ± 7.1 years) were included in this open cohort prospective registry. These patients had very high CV risk. Among them, 75 % had clinical atherosclerotic coronary artery disease (ASCAD).

Inclisiran was prescribed to patients with FH or mixed dyslipidemia who had a very high CV risk and clinical evidence of ASCAD, and whose LDL-C levels remained above 2.5 mmol/L despite receiving intensive lipid-lowering therapy. It was also recommended for individuals with heterozygous FH whose LDL-C levels exceeded 3.1 mmol/L despite hi-

gh intensity therapy. Intensive lipid-lowering therapy was defined as the maximum tolerated dose of statins (atorvastatin or rosuvastatin) combined with ezetimibe, or in cases of statin intolerance, treatment with ezetimibe alone. Statin intolerance was identified if a patient could not tolerate at least two different statins, resulting in their discontinuation.

Prior to initiating treatment, each patient had a lipid profile done (including total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, and lipoprotein (Lp(a)), and liver parameters (alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), as well as inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)) assessed, along with screening for other modifiable CV risk factors such as smoking, hypertension, diabetes, and obesity.

All patients met the Slovak criteria for insurance-covered PCSK9 inhibitor treatment with inclisiran (Figure 1). Inclisiran was initially administered as a 284-mg subcutaneous injection, followed by a second dose after three months, and then a third dose after six months. A lipid profile was measured before each injection. In addition, at each visit, clinical information was recorded, including any ASCVD events or side effects. The therapy was discontinued if patients were non-compliant or if the treatment was ineffective, defined as less than a 40% reduction in LDL-C by the sixth to ninth month, or failure to reach the LDL-C target.

All patients underwent standard cardiology examinations. From an ethical standpoint, this study adhered to standard treatment protocols and was conducted as an observational study based on anonymous processing of results from routine examinations after patients

were selected for inclisiran therapy by the cardiologist. All participating patients provided informed consent for the anonymous use of their clinical data for statistical analysis.

The data analyzed in this study were processed and evaluated using SPSS version 20.0 for Windows (IBM Corp, 2011. IBM SPSS, 20.0, Armonk, NY: IBM Corp.). Continuous data are presented as median [25th percentile; 75th percentile] and categorical data as counts (%). Lipid levels are reported in mmol/L, while Lp(a) values are given in mg/dL. The primary outcomes were efficacy, defined as the relative reduction in LDL-C, and safety, defined as any adverse effects identified during regular check-ups. Secondary outcomes included absolute reduction in LDL-C, achievement of target LDL-C levels according to ESC/EAS guidelines, specific side effects, and discontinuation of PCSK9 siRNA (inclisiran) therapy.

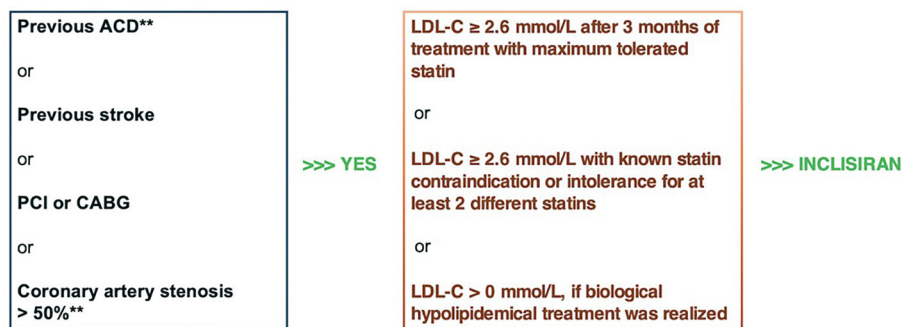
Results

Clinical characteristics of patients

During the observation period, a total of 36 patients in our clinic were approved for inclisiran therapy covered by health insurance. Of the 36 patients, 27 were diagnosed with ASCAD (75%), including 15 patients with acute coronary syndrome (ACS) (41.67%), 10 patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) (27.77%), and 2 patients who had coronary artery bypass graft surgery (CABG) (5.55%) due to significant stenosis. Additionally, 9 patients had ischemic stroke (25%). In terms of risk factors, 29 patients had arterial hypertension (80.6%), 9 were obese (25%), 4 had type 2 diabetes mellitus (11.1%), and 16 patients were smokers (44.4%), as shown in Table 1.

Regarding lipid-lowering therapy, 1 patient was included due to statin intolerance (2.8%), 28 patients were on the maximum statin dose (77.8%, atorvastatin 80 mg), and 7 patients were on a reduced dose (19.4%): 3 patients on atorvastatin 40 mg (8.3%), 2 patients on atorvastatin 20 mg (5.6%), and 1 patient on lovastatin 20 mg (2.8%). Six patients were also taking ezetimibe as a co-medication (16.7%). The low percentage is due to the fact that ezetimibe use is not a criterion for inclisiran approval in Slovakia, and for most patients,

Fig. 1. Indication criteria of inclisiran in Slovakia



ACD – acute coronary disease, CABG – coronary artery bypass graft surgery, LDL-C – low density lipoprotein, PCI – percutaneous coronary intervention

LDL-C reduction with ezetimibe alone would not be sufficient to reach target LDL-C levels, but its use could disqualify patients from inclisiran therapy for failing to reach LDL-C levels >2.6 mmol/L. There was no significant variation in the sample characteristics between genders.

The baseline characteristics of the patients and their initial lipid profile levels, along with hsCRP values, are shown in Table 1.

Therapy effectiveness

During inclisiran administration, we observed a variable response in terms of changes

in selected lipid parameters and hsCRP, as shown in Table 2. The reduction in LDL-C levels ranged from 41.88% to 86.25%, with a median of $57.5 \pm 7.5\%$ (Figure 2). Patients who were on the maximum dose of high-intensity statins as concurrent therapy and had undergone a third blood draw ($n = 28$) experienced a greater median reduction in LDL-C compared to those on a reduced statin dose ($n = 7$): $61.5 \pm 12.3\%$ vs. $53.2 \pm 5.9\%$. The absolute reduction in LDL-C levels was 2.1 ± 0.5 mmol/L. The reduction in Lp(a) levels was highly individual, ranging from 0% to 58.33%, with

Tab. 1. Summarized characteristics of participants

Determinant	
Patients (n)	36
Age (years)	60.2 ± 7.1
Male (n)	25 (69.4%)
Female (n)	11 (30.6%)
BMI (kg/m ²)	27.3 ± 3.6
ASCAD (n)	27 (75%)
ACS (n)	15 (41.7%)
PCI (n)	10 (27.8%)
CABG (n)	2 (5.5%)
Stroke (n)	9 (25%)
Arterial hypertension (n)	29 (80.6%)
Type 2 diabetes (n)	4 (11.1%)
Obesity (n)	9 (25%)
Smoking (n)	16 (44.4%)
Statin – the highest tolerated dose (n)	28 (77.8%)
Statin – reduced dose (n)	7 (19.4%)
Statin intolerance (n)	1 (2.8%)
Ezetimibe (n)	6 (16.7%)
LDL cholesterol (mmol/L)	3.56 ± 0.53
HDL cholesterol (mmol/L)	1.32 ± 0.39
Total cholesterol (mmol/L)	5.36 ± 0.58
Triacylglycerols (mmol/L)	1.6 ± 0.32
Lp(a) (mg/dL)	142.8 ± 45.62
hsCRP (mg/L)	0.35 ± 0.09

ACS – acute coronary syndrome, ASCAD – atherosclerotic coronary artery disease, BMI – body mass index, CABG – coronary artery bypass graft, HDL – high density lipoprotein, hsCRP – high sensitive C-reactive protein, LDL – low density lipoprotein, Lp(a) – lipoprotein a, PCI – percutaneous coronary intervention

a median of $14.3 \pm 6.4\%$ (Figure 3). Regarding inflammatory markers, we observed a percentage decrease in hsCRP levels of $14.8 \pm 8.7\%$. There was no significant difference in the characteristics of the sample between genders. Additionally, significant LDL-C and Lp(a) levels reduction was observed also in patient with statin intolerance and ezetimibe monotherapy only.

Adherence to Therapy and Prevalence of Adverse Effects

A total of 97 doses of inclisiran were administered, including the first dose ($n = 36$), second dose ($n = 32$), third dose ($n = 28$), and fourth dose ($n = 5$). For 26 administrations (26.8%), patients reported a burning sensation during the injection, which did not last more than 30 minutes after administration. In 4 cases (11.1%), flu-like symptoms were reported the following day, but these did not persist for more than 24 hours. Adherence to therapy was nearly complete, with two patients refusing the second dose (5.55%).

Discussion

This prospective study aimed to track the specifics of administering inclisiran in Slovakia, patient management, the efficacy of inclisiran administration compared to the documented results of clinical studies on reducing LDL-C and Lp(a) levels, as well as adherence and possible adverse effects, based on experiences from a single center.

As part of the management, patients were enrolled based on the indication restrictions for treatment covered by public health insurance (scheme). This included patients with a history of ACS, PCI, or CABG on arteries, or patients with confirmed stenosis in arteries $> 50\%$. These patients, who did not reach LDL-C levels ≥ 2.6 mmol/L after 3 months of treatment with the maximum tolerated statin (with or without ezetimibe), had documented statin intolerance as defined, or were already receiving approved biological hypolipidemic therapy, were indicated for therapy with inclisiran.

After meeting the criteria for covered therapy, a pre-prepared Excel file was used for the simple entry of patients, generating a request for approval of therapy by the insurance company, and calculating the intervals for the first,

Tab. 2. The effect of administering 3 doses of inclisiran on selected biochemical parameters compared to baseline values

Determinant	Value	P-value
LDL cholesterol (% change, mmol/L)	57.5 ± 7.5	< 0.001
LDL-C – highest tolerated statin (% change, mmol/L)	61.5 ± 12.3	< 0.01
LDL-C – reduced statin (% change, mmol/L)	53.2 ± 5.9	< 0.01
Lp(a) (% change, g/L)	14.3 ± 6.4	< 0.05
hsCRP (mg/L)	14.8 ± 8.7	< 0.05

hsCRP – high sensitive C-reactive protein, LDL – low density lipoprotein, Lp(a) – lipoprotein a

Fig. 2. Percentage change in LDL-C levels in individual patients after two doses of inclisiran compared to baseline values

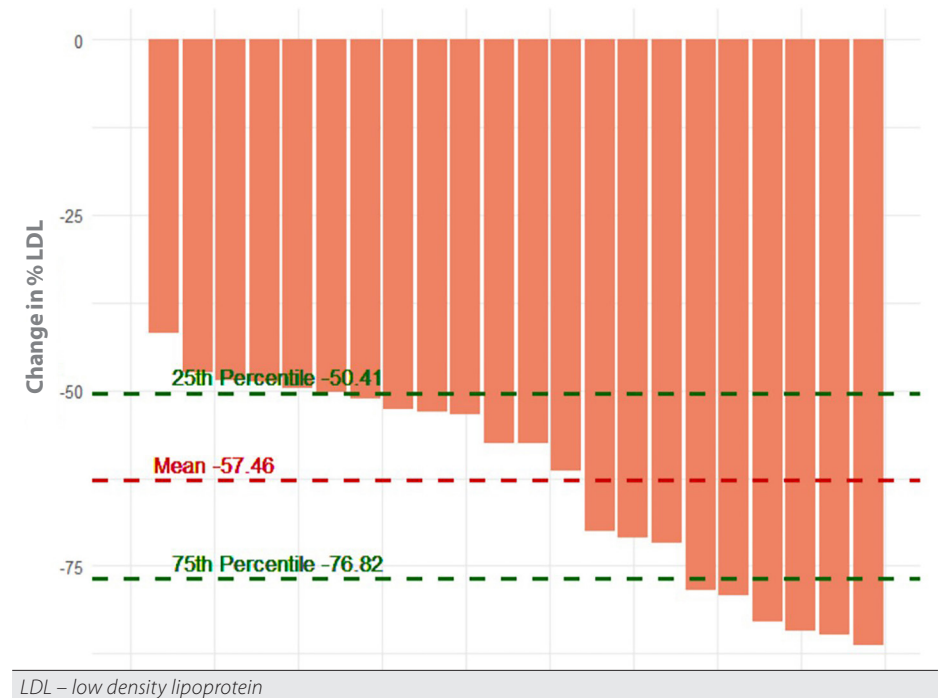
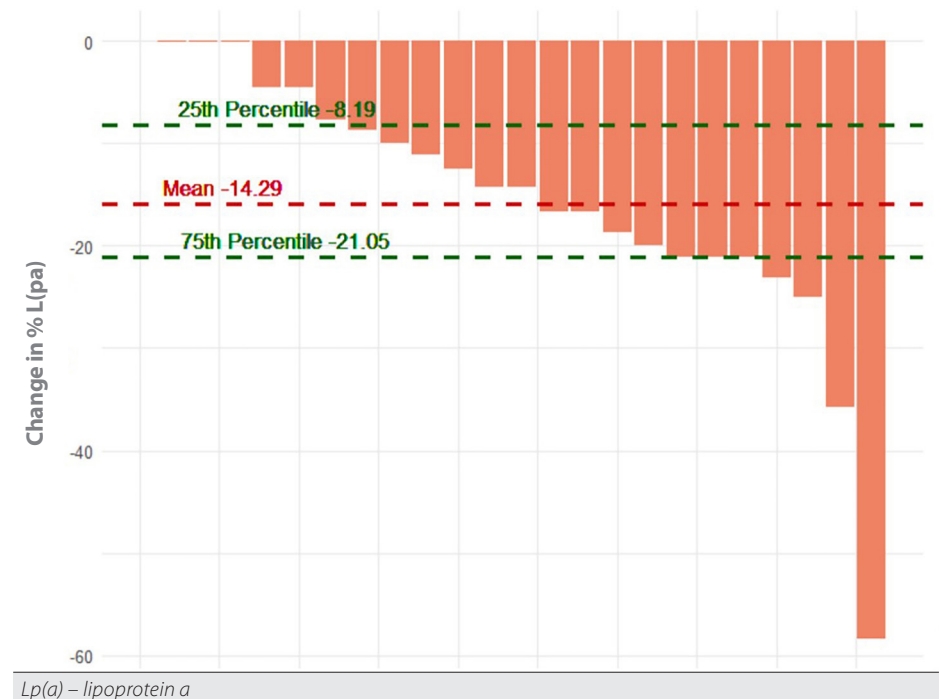


Fig. 3. Percentage change in Lp(a) levels in individual patients after two doses of inclisiran compared to baseline values



second, and subsequent doses, as well as for sampling before further approvals. The prepared application was then sent by mail or electronically, and the response was mostly recorded within a week. After approval of therapy for 2 doses and scheduling the patient for the administration date, the current dose of inclisiran was ordered based on the approval code from any pharmacy directly by our office, as it is a category A drug. The invoice due date for the pharmacy is usually 60–75 days, so the office incurs no costs before the payment of health therapy by the insurance company, which is guaranteed by the issued approval. During the administration of inclisiran, we encountered no problems. While submitting the application for therapy approval, 5 requests were rejected, due to the non-utilization of prescribed statin therapy by the pharmacy (for 2 patients), due to concurrent titration of the maximum tolerated dose of statin by the general practitioner (1 patient), and due to a one-week pause in the prescription of the maximum tolerated dose of statin (2 patients).

In terms of therapy efficacy, we observed similar results in our cohort of patients indicated for the therapy with inclisiran as in large clinical studies (10–13). We recorded a similar therapeutic effect on LDL-C levels, overall efficacy, and safety of therapy. However, we observed interindividual differences in the reduction of LDL-C, as well as in other monitored parameters. In this study, we found a median LDL-C reduction of $57.5 \pm 7.5\%$, which is higher than the reduction reported in other studies, where it ranged from 41% to 46% (or 49% to 52% when adjusted to placebo). Overall, the reduction of LDL-C in our study ranged from 41.88% to 86.25%.

Recently, several observational studies have been published with real clinical data regarding the efficacy and safety of inclisiran administration. Some of them pointed to similar LDL-C reductions as in the ORION-9–10–11 studies, while others indicated a lower decrease (14, 15). The authors reported a lower reduction in LDL-C levels than in clinical studies, with a median of 38% in patients without statin co-medication and 45% in patients with statin co-medication. Another study from the UK described an average decrease of 49%, with the group receiving statin co-medica-

tion achieving up to 56% decrease, which represents similar results as in our cohort and in clinical studies (16). A lower efficacy was also demonstrated in a German cohort of 153 patients, which showed a reduction of 32% in non-statin users and 42% in patients with statin co-medication after a 3-month follow-up. After 9-month follow-up, reduction in LDL-C levels was observed compared to the 3-month follow-up (17). Since we did not have data from patients without statin medication after 2 doses of statins, we compared LDL-C reduction based on titrated statin therapy. We found that patients who had a maximum statin dose experienced a higher reduction in LDL-C ($61.5 \pm 12.3\%$) compared to patients with a reduced statin dose ($53.2 \pm 5.9\%$).

Differential efficacy in clinical studies and real-world data can be explained by several factors. First, some studies had follow-ups lasting 2 months instead of 3, while in our study, we compared LDL-C values one month after the third dose, which represents the standard procedure for approving the continuation of inclisiran therapy in Slovakia. The ORION-1 study indicated that the average LDL-C reduction was approximately 50% after 2 months and 45% after 3 months of inclisiran administration. Given the pharmacokinetics and effect of inclisiran, it is assumed that the most relevant data point is the LDL-C value after the third administration of therapy, as observed in the ORION studies. Additionally, the aforementioned British study had a higher percentage of patients with statin co-medication compared to the study by Mulder et al. (18) (53% vs. 37%), which may also have played a role, as demonstrated in other studies with PCSK9-mAbs (mAb – monoclonal antibodies), and which we also demonstrated in our study in the group with maximum doses of high intensity statins (18).

The cohort of most real-world studies is highly heterogeneous regarding accompanying lipid-lowering therapy. In our study, we found that patients treated with statins, especially at maximum doses, had significantly greater LDL-C reduction than patients not using statins. This finding is consistent with previous publications evaluating inclisiran in a real-world clinical practice cohort.

It is well known that statins induce the expression of the sterol regulatory element –

binding protein 2 (SREBP-2), a process leading to increased transcription of LDL-R mRNA, as well as PCSK9, and thus to increased concentrations of PCSK9 in plasma (19). Previous studies have also shown that a greater reduction in LDL-C in response to statins is positively associated with plasma levels of PCSK9 (20). Moreover, the relationship between statin treatment and plasma concentrations of PCSK9 may explain variations in LDL-C response to statin therapy and subsequently to inclisiran response (21, 22).

Interindividual differences were also observed in the HEYMANS registry focusing on the real analysis of evolocumab PCSK9-mAb, which demonstrated substantial interindividual variability in LDL-C reduction (23). In addition to biochemical and molecular characteristics, there are also other possible factors explaining these differences. In controlled clinical studies, patients exhibit greater adherence to prescribed medications compared to observational studies due to more thorough supervision, regular monitoring, and a higher level of engagement. Furthermore, patients admitted to special lipid clinics are characterized by multiple drug intolerances. Thus, the cohort of observational studies with real clinical data may differ from clinical studies (24).

Some studies also described a slight increase in LDL-C levels after switching from PCSK9-mAb administration to inclisiran (25). In our cohort, we did not monitor the effect of this transition; however, it is known that the inhibition of PCSK9-mAb increases plasma concentrations of PCSK9 during the first 3 months after the injection of PCSK9-mAb due to delayed plasma clearance of PCSK9 induced by the PCSK9-mAb complex. This could be a potential reason why pre-treatment with PCSK9-mAb was associated with a less pronounced reduction in LDL-C. To what extent this may influence the magnitude of LDL-C reduction in response to inclisiran and what other pathways may contribute to the relationship between PCSK9 protein and LDL-C reduction is not fully known; however, it is assumed that after switching to inclisiran and stabilizing levels, any increase in LDL-C should not be significant.

Large clinical studies have demonstrated a reduction in Lp(a) levels of up to 30% of



(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

✓ Jediné hypolipidemikum ve vaší ambulanci
s dávkováním **2× ročně**^{1,2,*}

✓ Efektivní a dlouhodobé snížení LDL-C
o **50-55 %**¹

✓ **Příznivý** bezpečnostní profil¹



*Po počáteční dávce je další dávka za 3 měsíce a další vždy po 6 měsících.

Pro více informací o LEQVIO® naskenujte QR kód:



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Zkrácená informace o přípravku LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inclisiranum natriicum odpovídající inclisiranum 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemii (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inclisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inkisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inkisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inkisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení LDL-C se doporučuje, aby byl inkisiran podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inkisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inkisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inkisiranu. **Interakce:** Inkisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie *in vitro*, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inkisiran není inhibitorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inkisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inkisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inkisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inkisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdrzem jehly: 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou, pevným krytem jehly a s ochranným pouzdrzem jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdrzem jehly. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/20/1494/002 **Datum registrace:** 9.12.2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 24.03.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

Reference: 1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 24.3.2022. 2. SÚKL, www.sukl.cz. 3. Wright R.S., Raal F.J., Koenig W., Landmesser U., Leiter L.A., Vikarunnessa S., et al.: Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. Cardiovasc Res. 2024;cvae1109.

LEQVIO a logo LEQVIO jsou registrované ochranné známky společnosti Novartis AG. Licencováno od Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

baseline values. The ORION-1 study showed a 15–19% reduction after 1 dose of inclisiran and a 19–25% reduction after 2 administrations over 150 days, but none of the reductions reached statistical significance. In the ORION-3 study, in the open-label continuation of ORION-1, the decrease was only by 6.3% and 14.3% in the group transitioning from PCSK9-mAbs (11). In the ORION-9 study monitoring patients with HeFH, the reduction was 17.2% compared to placebo, but again, it was not significant (12). In contrast, the reduction in the ORION-10 studies was 25.6% compared to placebo, while in the ORION-11 study, it was 18.6%. All results were consistent with findings from studies involving PCSK9 antibodies, which also observed a similar decrease (13).

Monoclonal antibodies (mAbs) against PCSK9 reduce Lp(a) levels by approximately 20–30% (16). In large clinical studies such as FOURIER with evolocumab and ODYSSEY OUTCOMES with alirocumab, a reduction of about 25% in major adverse CV events (MACE) was noted (26, 27). In the ODYSSEY OUTCOMES study, patients with recent acute coronary syndrome had LDL-C levels close to 1.8 mmol/L and Lp(a) levels ≥ 13.7 mg/dL, which were associated with a significant clinical benefit from alirocumab therapy. In contrast, patients with LDL-C around 1.8 mmol/L but Lp(a) < 13.7 mg/dL showed no reduction in MACE with alirocumab, whereas patients with higher LDL-C levels consistently benefited from alirocumab treatment, regardless of Lp(a) levels (28).

In our study, we found a significant interindividual variation in Lp(a) reduction, ranging from 0% to 58.33%. In patients with elevated Lp(a) levels > 50 mg/dL ($n = 5$), the reduction in levels after adding inclisiran was more pronounced compared to patients with normal Lp(a) levels: $16.66 \pm 5.7\%$ vs. $15.47 \pm 5.4\%$, which may explain and align with the findings from the aforementioned ODYSSEY OUTCOMES study. The exact mechanism by which PCSK9 inhibitors reduce Lp(a) levels remains unclear. Current hypotheses include increased clearance of Lp(a) particles through LDL receptors (LDL-R), increased clearance of Lp(a) via other receptors (LDL-R-related protein 1, cluster differentiation receptor 36,

Toll-like receptor 2, scavenger receptor B1, and plasminogen receptors), as well as reduced production, secretion, or assembly of apo(a) (29).

hsCRP has been shown to be a reliable marker of underlying systemic inflammation, a strong and independent predictor of future CV events in individuals with and without established CV disease. Measurement of hsCRP can aid physicians in assessing CV risk and monitoring therapeutic interventions (30). Although PCSK9 inhibition does not reduce CRP levels in clinical studies, including ORION-1, -2, and -7, preclinical studies have provided substantial evidence for a relationship between PCSK9 and inflammation, as well as the impact of PCSK9 inhibition on the overall inflammatory process (31). In our study, we observed an average hsCRP reduction of $14.8 \pm 8.7\%$, but significant interindividual differences were present. Based on the sample size, it is difficult to predict the effect of inclisiran on hsCRP levels; we rather assume that it was influenced by the titrated statin levels or the interaction of the PCSK9 inhibition pathways themselves, but further studies are needed to demonstrate this effect.

In terms of side effects, our study showed slightly higher rates of local reactions compared to the clinical studies ORION-3, -9, -10, and -11 (14). When assessing adverse effects, we found that mild burning occurred in 38.23% of total administrations during therapy. In studies ORION-3, -9, -10, and -11, the prevalence of injection site reactions was 3–17% (15). The aforementioned UK real-world registry reported only 1 patient (1.3%) with a moderate injection site reaction, while the German study reported 5 patients (3%) (16,17). In our study, we did not observe any moderate or severe reactions. In studies ORION-9, -10, and -11, other types of reported side effects occurred with similar frequency in both groups (14). In real-world studies, fewer side effects (4–6%) were reported, which were of a similar nature: myalgia, dizziness, headache, and fatigue, in addition to the previously mentioned mild injection site reaction (15). In our study, we monitored the above symptoms in 5.9% of administrations, with a maximum duration of up to 24 hours. In the German study with

PCSK9 mAbs, most side effects (74%) were also reported in patients without concurrent lipid-lowering therapy. Although the etiology is not always known, for example, in the case of myalgia symptoms, it is important to listen to patients to arrive at an optimal tailored treatment plan to minimize individual ASCVD risk (17). Adherence to therapy was similar to that in clinical studies, and we observed therapy interruption in only 1 patient after the first dose of inclisiran, but not due to adverse effects. Furthermore, liver tests after starting treatment with inclisiran were comparable to baseline levels.

In conclusion, consistent with clinical trials and other studies in real clinical practice, our findings support that inclisiran has a favorable safety profile and can be an effective means of achieving LDL-C target values in patients at very high CV risk, which we achieved in 63.4% of patients, compared to 0% with LDL-C > 2.6 mmol/L based on inclusion criteria.

Limitations

This study has several limitations, most of which are characteristic of observational studies. The study is based on information reported by patients, and we did not measure drug (or metabolite) concentrations. Therefore, we cannot exclude the possibility that in some patients, the varying changes in LDL-C, particularly after the second and subsequent injections of inclisiran, may have been due to non-adherence to accompanying lipid-lowering therapy. The cohort was also highly heterogeneous and included patients with various diagnoses, albeit at very high CV risk, on different baseline lipid-lowering therapies. Finally, in this study, we did not distinguish between patients taking a statin and those receiving combination therapy with a statin and ezetimibe. This factor may have influenced the interpretation of the results, although the primary aim of this study was to highlight the fact that the addition of inclisiran to the initially initiated lipid-lowering therapy led to a more pronounced reduction in LDL-C and Lp(a). Despite the study's limitations, our data provide valuable insights into the effectiveness of inclisiran and the management of patients in real clinical practice in Slovakia.

Conclusions

Based on the results of this observational study describing experiences with inclisiran from a single center, we assume a comparable effect of administration as in clinical studies with nearly 100% adherence and without significant adverse effects. The overall management of patients receiving inclisiran therapy is straightforward, requiring no complex administration; the costs for ordering the therapy arise in the outpati-

ent setting only after reimbursement by the health insurance company (with an invoice maturity of 60–75 days). Due to favorable indication criteria, the therapy is generally accessible, and administration is not limited to specialized centers. The therapy guarantees the achievement of target LDL-C values in over 63.4% of patients, for whom we would not have reached target LDL-C values without this therapy. We anticipate that the availability and potential widespread imple-

mentation of this therapy in patients with very high CV risk could lead to better management of hyperlipidemia and significant reductions in CV morbidity and mortality. Since this is a pilot observational study with limitations regarding sample size, we expect the contribution of additional larger studies that would examine the more comprehensive effects of hypolipidemic therapy with inclisiran, involving multiple centers and a broader patient group.

REFERENCES

- Vardas P, Townsend N, Torbica A, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716-799.
- Štatistický úrad SR. Najčastejšie príčiny úmrtia obyvateľov SR [Internet]. 2023 [cited 25-01-02]. Available from: <https://statdat.statistics.sk/>.
- Český statistický úřad. Smrt v datech [Internet]. 2023 [cited 25-01-02]. Available from: <https://statistikaamy.csu.gov.cz/>.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
- Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(7):1308-1321.
- Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics - A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017;376(1):4-7.
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530.
- Alonso R, Arroyo-Olivares R, Muñiz-Grijalvo O, et al. Persistence with long-term PCSK9 inhibitor treatment and its effectiveness in familial hypercholesterolaemia: data from the SAFEHEART study. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(4):320-328.
- A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>. Accessed: November 16, 2024.
- Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(11):1067-1075.
- Ray KK, Troquay RP, Visseren FL, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11:109-119.
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530.
- Katsiki N, Vrablik M, Banach M, et al. Inclisiran, low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):577.
- Padam P, Barton L, Wilson S, et al. Lipid lowering with inclisiran: a real-world single-centre experience. *Open Heart*. 2022;9(2):e002184.
- Basile C, Gargiulo P, Merlini PA, et al. Efficacy and safety of inclisiran in real-world practice: insights from the Cholinet registry. *Eur Heart J*. 2023;44(Suppl 2):ehad655-2812.
- Wright RS, Raal FJ, Koenig W, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res*. 2024; 120(12):1400-1410.
- Makhmudova U, Schatz U, Perakakis N, et al. High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(11):1639-1649.
- Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, Roeters van Lennep JE. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting. *J Clin Lipidol*. 2023;17(6):818-827.
- Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(5):387-393.
- Dong B, Wu M, Li H, et al. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1alpha and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1486-1495.
- Bao X, Liang Y, Chang H, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):13.
- Patnaik S, Pollewick ME, Lara-Breitinger KM, et al. Inter-individual variability in lipid response: a narrative review. *Am J Med*. 2022;135(12):1427-1433.e7.
- Ray KK, Bruckert E, Peronne-Filardi P, et al. Long-term persistence with evolocumab treatment and sustained reductions in LDL-cholesterol levels over 30 months: final results from the European observational HEYMANS study. *Atherosclerosis*. 2023;366:14-21.
- Vonbank A, Drexel H, Agewall S, et al. Reasons for disparity in statin adherence rates between clinical trials and real-world observations: a review. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(4):230-236.
- Arnold N, Koenig W. PCSK9 Inhibitor Wars: How Does Inclisiran Fit in with Current Monoclonal Antibody Inhibitor Therapy? Considerations for Patient Selection. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(11):1657-1667.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107.
- Bittner VA, Schwartz GG, Bhatt DL, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes according to sex and lipoprotein(a) after acute coronary syndrome: a report from the ODYSSEY OUTCOMES study. *J Clin Lipidol*. 2024;18(4):e548-e561.
- Ying Q, Chan DC, Watts GF. New Insights Into the Regulation of Lipoprotein Metabolism by PCSK9: Lessons From Stable Isotope Tracer Studies in Human Subjects. *Front Physiol*. 2021;12:603910.
- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004; 116(Suppl 6A):S9-S16.
- Landmesser U, Conde LG, Wright RS, et al. Effect of inclisiran on haematological and immunological biomarkers: a pooled analysis of ORION-9, -10, and -11 trial data. *Atherosclerosis*. 2021;331:E37.

Farmakokinetické lékové interakce přímo působících perorálních antikoagulancií

Josef Suchopár, Michal Prokeš, Štěpán Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Přímo působící perorální antikoagulantia (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 antikoagulantia (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 varikonazolem 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 uskutečně-

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 antikoagulační látka 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 omezeně 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 indukcii 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

inhibice P-glykoproteinu takrolimem řádově silnější s IC_{50} 0,66 μM (24) než inhibice BCRP, kde IC_{50} činí 6,0 μM (25). Na lékové interakci apixaban-cyklosporin se tak s největší pravděpodobností podílí jak inhibice BCRP, tak i, i když patrně v menší míře, inhibice 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 „obětí“ 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 příspěvkem 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 μM než inhibici CES1 navozenou diltiazemem, jehož inhibiční aktivita vůči CES1 vyjádřená jako IC_{50} činí 9,1 μM . 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).

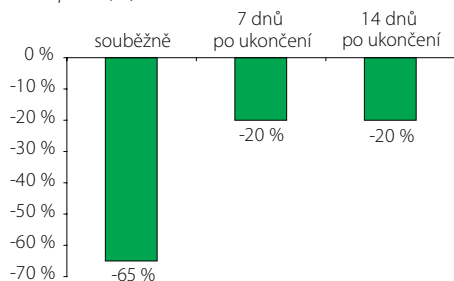
Dabigatran-etexilát je citlivý substrát P-glykoproteinu a polymorfismus tohoto transportního systému má vliv na účinnost a zejména bezpečnost terapie dabigatran-etexilátem (37). Inhibice nebo indukce P-glykoproteinu je nejčastějším mechanismem farmakokinetických lékových interakcí dabigatran-etexilátu.

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 dávek 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)

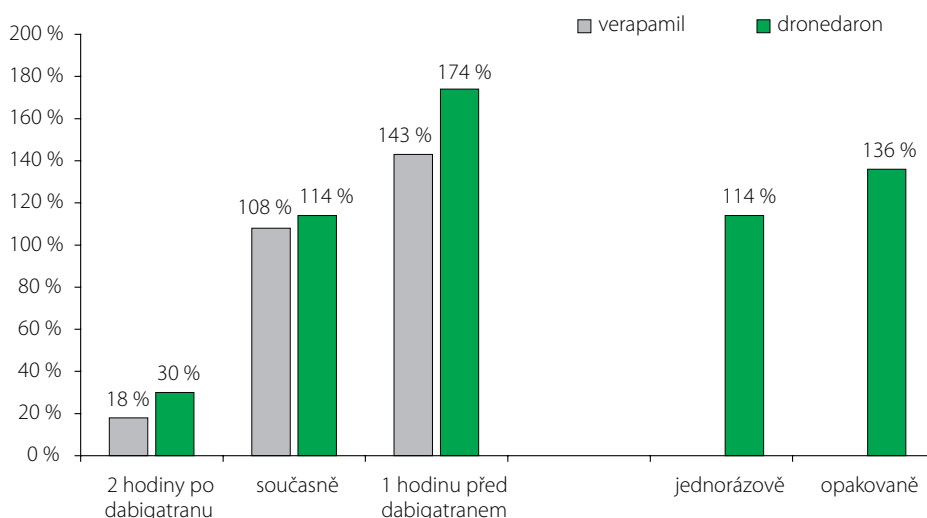


Dabigatran je substrát MATE1 a MATE2K (15) s K_m 4,0 μ M, respektive 8,0 μ M. Zatím není známo, zda inhibitory MATE snižují renální eliminaci dabigatranu a tím zvyšují jeho expozici a účinek.

Rivaroxaban

Rivaroxaban	
třída BDDCS	2
lipofilita	1,74
rozpuštnost 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(s)	daklatasvir	27 %	65 %	–
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)
klopidoogrel		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). Farmakinetické 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 lécích „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 isoforem 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 „otevřít“ 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, ketonazol, 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 itrakonazolem, 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 indukcii 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%	–	–	
	itrakonazol	47%	33 %	–	
	ketokonazol	158%	72%	–	Mueck et al., 2013 (4)
	posakonazol	37%	39%	–	Rohr et al., 2022 (40)
	ritonavir	153%	55%	–	Mueck et al., 2013 (4)
vorikonazol	31 %	18%	–	Mikus et al., 2020 (65)	
beze změny dávky rivaroxabanu §)	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)
	klarithromycin	94%	92%	–	Gouin-Thibault et al., 2017 (84)
bez vyjádření držitele	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 dotyčného 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 popsána autory Huppertz et al. (2019) (74). U dotyčné 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 přispěvkem 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 popsána 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 Jacquerox 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 perpetrátor 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
rozpuštnost 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.

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

	perpetrátor	↑ 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

	perpetrátor	↑ 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

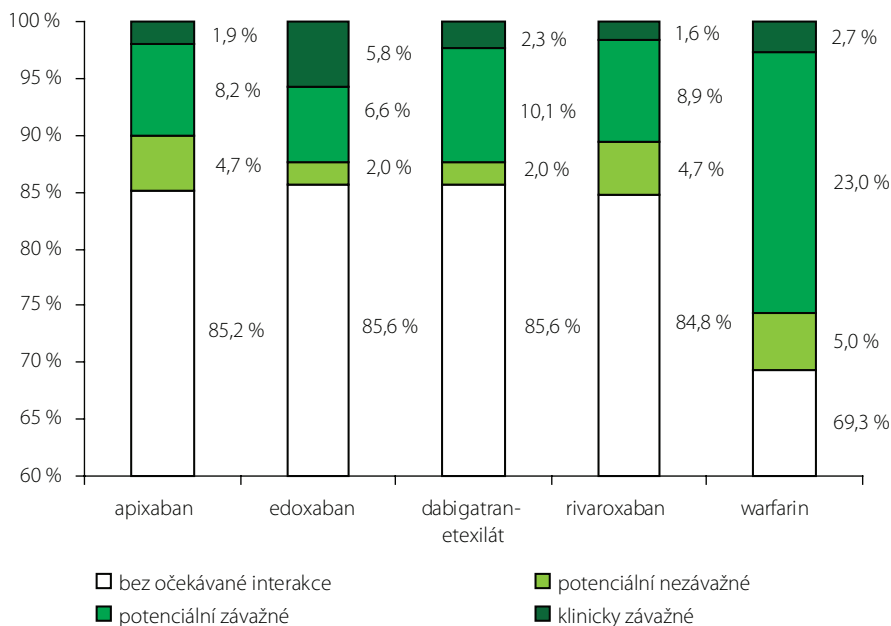
netických lékových interakce je u DOAC nižší mimo jiné i proto, že jsou tyto léky na trhu necelých 20 let.

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 „perpetratorům“ 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 perpetratorů na CYP3A4 nebo CYP2J2 s P-glykoproteinem. Tabulka 10 uvádí pouze příklady typických perpetratorů 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

perpetrator	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
fénobarbital	↓↓↓ 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 zvláště 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 inhibiční či indukční 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
itronazol	↑↑ 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
ribociklib	↑↑ 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 vyšší hladin koreluje.

LITERATURA

- 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.
- 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.
- Udomnilobol U, Jianmongkol S, Prueksaritanont T. The Potentially Significant Role of CYP3A-Mediated Oxidative Metabolism of Dabigatran Etexilate and Its Intermediate Metabolites in Drug-Drug Interaction Assessments Using Microdose

- Dabigatran Etexilate. *Drug Metab Dispos*. 2023;51(9):1216-1226.
- Mueck W, Kubitzka 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ishiguro N, Kishimoto W, Volz A, et al. Impact of Endogenous Esterase Activity on In Vitro P-Glycoprotein Profiling of Dabigatran Etexilate 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, Buetehorn 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. Jacqueroix E, Mercier C, Margelidon-Cozzolino V, et al. In vitro assessment of P-gp and BCRP transporter-mediated drug-drug interactions of riociguat 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. *Pharmacometrics.* 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, Wiene 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-etexilat), 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 etexilat), 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. Villapalos-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-desbutyldronedarone: 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-dronedarone 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, Jacqueroix 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 Enterocentric Recirculation 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.

Připravujeme do Klinické farmakologie a farmacie

2025
2

HLAVNÍ TÉMA – Nežádoucí účinky imunosupresivní léčby

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Antidepresiva v léčbě mateřské deprese: léčit nebo neléčit?
- Doplnky stravy a onkologická léčba – před čím musíme pacienti varovat?
- Farmakologická léčba nejčastějších symptomů v paliativní péči

KAZUISTIKA

- Farmakokinetické interakce klozapinu a olanzapinu: kazuistiky lékových změn při inhibici CYP1A2

...a spoustu dalších zajímavých témat...

▼
VYCHÁZÍ
V
ČERVNU

 SOLEN
let s vámi

Lékové interakce DOAC a protizáchvatových léků

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Ve vyspělých zemích je stále více pacientů léčeno DOAC, jejichž užívání na rozdíl od dosud podávaného warfarinu nelze v běžné lékařské praxi jednoduše titrovat. Důležité je tedy při dávkování DOAC postupovat podle doporučení vydaných držiteli registračních rozhodnutí v SmPC a doporučených postupů vydávaných odbornými společnostmi lékařů se zohledněním stavu jednotlivých pacientů. Lékové interakce DOAC konkrétními protizáchvatovými léky mohou u některých pacientů způsobit snížení antikoagulačního působení a z nových studií vyplývá, že může dojít i ke zvýšení rizika krvácivých příhod, například při kombinaci kyseliny valproové s DOAC. Tento článek přináší přehled současných znalostí o této problematice.

Klíčová slova: lékové interakce, DOAC, protizáchvatové léky, tromboembolické komplikace, krvácení.

Drug-drug interactions of DOAC and anticonvulsants

In developed countries, more and more patients are being treated with DOACs, the use of which, unlike until recently preferred warfarin, cannot be easily titrated in common medical practice. It is therefore important, when dosing DOACs, to follow the recommendations issued by the marketing authorisation holders in SmPC and guidelines issued by professional societies of physicians, taking into account the condition of individual patients. Drug interactions of DOACs with specific anticonvulsants may cause a reduction in anticoagulant effect in some patients, and new studies suggest that there may also be an increased risk of bleeding events, for example valproic acid and DOACs. This article provides an overview of the current knowledge on this issue.

Key words: drug-drug interactions, DOAC, anticonvulsants, thromboembolic complications, bleeding.

Úvod

Přímá orální antikoagulační (DOAC) se stala nedílnou součástí našich možností prevence a léčby tromboembolických onemocnění. Nejčastější indikací je prevence mozkových i systémových embolických příhod při nonvalvulární fibrilaci síní. Dalšími důležitými indikacemi je léčba hluboké trombózy žil s embolií i bez ní a prevence takových příhod po velkých ortopedických operacích. Postupně tak DOAC nahrazují užívání warfarinu, a to jednak z důvodů vyšší bezpečnosti (zejména ve vzniku intrakraniálních krvácení), a jednak pohodlí pacientů i lékařů: monitorování INR již není třeba a stanovování plazmatických koncentrací

DOAC nebo jejich aktivity se rutinně neprovádí. Ve většině zemí spotřeby DOAC převýšily spotřeby warfarinu již několik let po uvedení DOAC na trh, i když ceny DOAC byly (a stále ještě jsou) výrazně vyšší. V Kanadě spotřeby DOAC převýšily spotřeby warfarinu v letech 2015 a 2016 (1), v Estonsku a Dánsku v roce 2016, ve Švédsku v roce 2017 a ve Finsku v roce 2018 (viz veřejně přístupné národní databáze spotřeb). V ČR došlo k převýšení spotřeb DOAC nad spotřebou warfarinu až v roce 2021, rychlejšímu nástupu DOAC bránila jejich indikační i preskripční omezení (průlom byl zřejmě způsoben až vážnou situací v průběhu epidemie covidu-19). Graf 1 zobrazuje průběh spotřeb DOAC i warfarinu

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):34-43

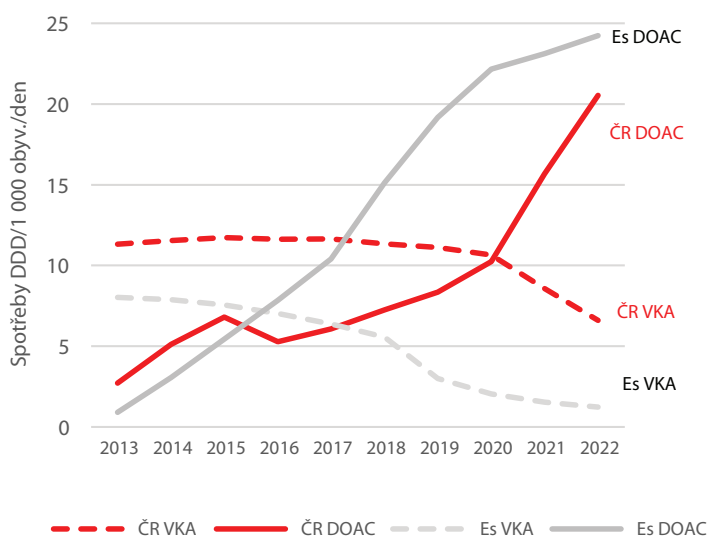
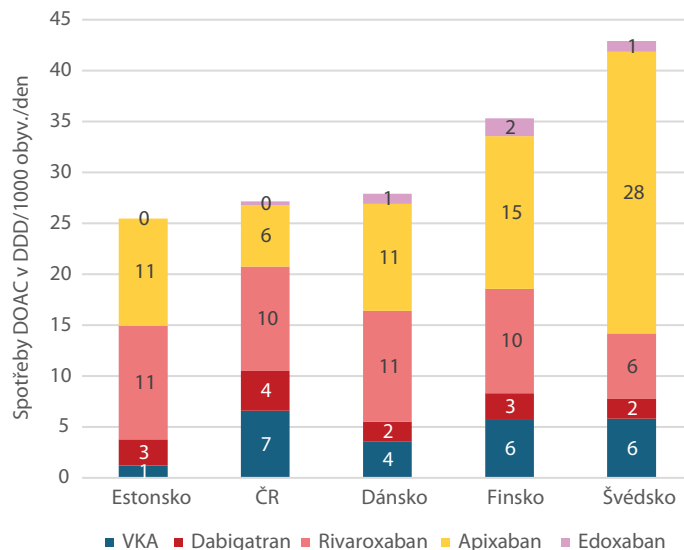
<https://doi.org/10.36290/far.2025.015>

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 4. 2025

MUDr. Michal Prokeš

iva.proksova@centrum.cz

Graf 1. Nárůst spotřeb DOAC a pokles spotřeb warfarinu v ČR a v Estonsku (Es). VKA: antagonisté vitamínu K (zejména warfarin)**Graf 2.** Struktura spotřeb DOAC v ČR a ve vybraných zemích Evropy v roce 2022

v ČR a pro zajímavost jsou znázorněna i data pro Estonsko, které též patří do zemí CEE (střední a východní Evropy). Strukturu spotřeb DOAC ve vybraných zemích Evropy zobrazuje graf 2. Z údajů vyplývá, že léky skupiny DOAC je již léčen značný počet pacientů, což mimo jiné umožnilo uskutečnit několik nových studií na téma lékové interakce s DOAC. Tento článek se snaží přinést předepisujícím lékařům současné znalosti o interakcích DOAC s protizáchvatovými léky, neboť současné předepisování obou skupin léků je relativně časté.

Protizáchvatové léky jsou různorodou skupinou léků, kterou dělíme na tři podskupiny, podle Zárubová, Komárek (2018) (2):

- 1. generace: barbituráty a jejich deriváty (fenobarbital, primidon), hydantoiny (fenytoin) a sukcinimidy (ethosuximid),
- 2. generace: deriváty karboxamidu (karbamazepin, eslikarbazepin), kyselina valproová, benzodiazepinové deriváty, sulthiam,
- 3. generace (neuromodulační léčiva): brivaracetam, eslikarbazepin, gabapentin, lakosamid, lamotrigin, levetiracetam, perampanel, pregabalin, rufinamid, stiripentol, vigabatrin a další.

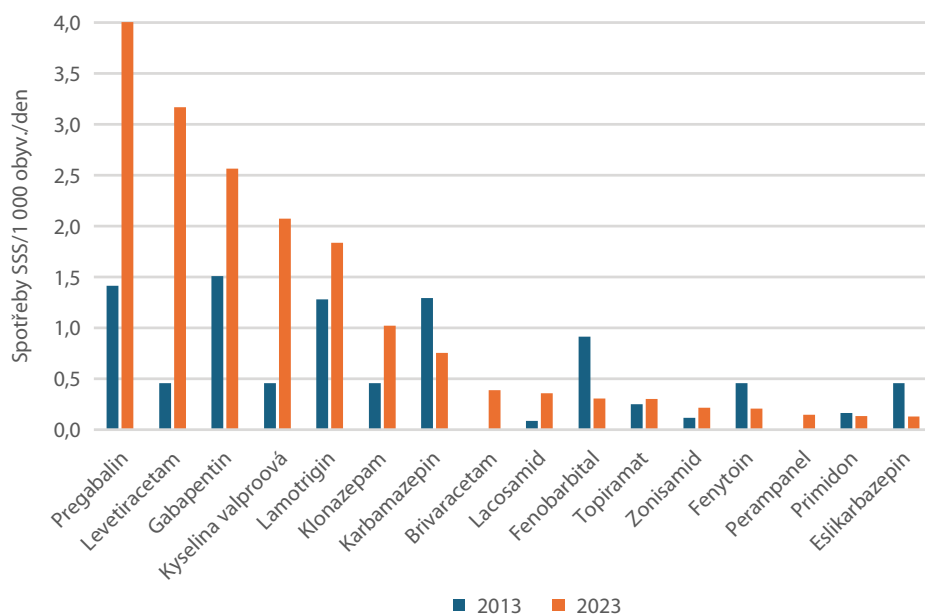
Graf 3 znázorňuje spotřeby jednotlivých protizáchvatových léků v ČR (data SÚKL), které v roce 2023 vykazovaly spotřeby vyšší než 0,1 DDD/1 000 obyv./den. Nižší (avšak nikoli nulové) spotřeby vykazovaly vigabatrin, ce-

nobamat, sultiam, ethosuximid, rufinamid, stiripentol, kanabididol a fenfluramin.

Mechanismy lékových interakcí DOAC s protizáchvatovými léky a frekvence takových příhod

Při interakcích DOAC zpravidla bývají DOAC „obětí“ působení vlivu jiných léků – perpetrátorů, kteří při farmakokinetických interakcích buď inhibují efluxní transport a/nebo metabolismus DOAC a zvyšují tak jejich plazmatické koncentrace a účinek, nebo naopak působí indukci transportu a metabolismu DOAC a jejich účinek snižují. Vyšší účinek s sebou nesou i farmakodynamické interakce, kdy dochází ke zvýšení rizika kr-

vácivých komplikací DOAC prostřednictvím adice nebo potenciace jejich účinku jinými léky, které vykazují antikoagulační nebo antiagregační působení: antiagregancia, NSA, antidepresiva SSRI/NSRI a zřejmě tak působí i kyselina valproová (viz níže). Zásadní pro farmakodynamické lékové interakce DOAC je, že všechna jsou klinicky významnými substráty P-glykoproteinu. V případě dabigatranu je to pouze dabigatran-etexilát, který je obsahem perorální lékové formy přípravku, nikoli samotný dabigatran, který z dabigatran-etexilátu vzniká již ve stěně střeva. Apixaban a rivaroxaban jsou navíc substráty CYP3A4, což může mít vliv na vznik interakce. Tabulka 1 obsahuje seznam protizáchvatových léků, které

Graf 3. Struktura spotřeb DOAC v ČR a v roce 2013 a 2023 (SÚKL)

Tab. 1. Seznam protizáchvatových léků a jejich vlastností, které mohou způsobit interakce s DOAC (podle 2, 3), DrugBank (DB, <https://go.drugbank.com/drugs>) a z dalších zdrojů

Antiepileptikum	Induktor	Inhibitor	Jiný mechanismus interakce
Karbamazepin	CYP3A4 ³ , P-gp ²	-	-
Eslikarbazepin	CYP3A4 ²	-	-
Fenytoin	CYP3A4 ³ , P-gp ²	-	-
Fenobarbital	CYP3A4 ³ , P-gp ²	-	-
Kyselina valproová	CYP3A4 ¹ , P-gp ¹	CYP3A4 ² P-gp	zřejmě antiagregační účinek
Levetiracetam	CYP3A4 ¹ , P-gp ¹	-	-
Primidon	CYP3A4 ² , P-gp ²	-	-
Oxkarbazepin	CYP3A4	CYP3A4 P-gp	-
Topiramát	CYP3A4 ¹	-	-
Eslikarbazepin	CYP3A4 ²	CYP3A4	-
Stiripentol	CYP3A4 ¹	CYP3A4 ³	-
Perampanel	CYP3A4 ¹	CYP3A4	-
Rufinamid	CYP3A4 ¹	-	-
Cenobamat	CYP3A4	CYP3A4	-
Kanabidiol	-	CYP3A4 P-gp	-
Fenfluramin	CYP3A4 ¹	-	-

¹ – slabá indukce, resp. inhibice; ² – středně silná indukce, respektive inhibice; ³ – silná indukce, resp. inhibice

(přinejmenším teoreticky) mohou zasáhnout do transportu DOAC a případně i do jeho metabolismu na CYP3A4.

Současné podávání orálních antikoagulantů a antiepileptik je běžné, neboť antiepileptika jsou podávána nejen u epilepsie idiopatické, ale též u epilepsie vyvolané nádory mozku nebo cévními mozkovými příhodami včetně těch, které jsou způsobeny

ny tromboemboliemi, kdy jsou DOAC předepisována v rámci sekundární prevence. Kromě toho jsou některé protizáchvatové léky předepisovány pro léčbu bolesti, například karbamazepin bývá považován za lék 1. volby u neuralgie trigeminu (4), v této indikaci je zmiňován i fenytoin. Ve studii Acton et al. (2020) (5) nad databází zdravotních účtů v USA mezi roky 2010 a 2018 stoupla

prevalence pacientů s interagujícími antiepileptiky a zároveň orálními antikoagulanty z 58,4 na 92,0 na 1 000 pacientů.

Přehled lékových interakcí DOAC s protizáchvatovými léky

Tabulka 2 obsahuje stručný přehled informací o interakcích vybraných protizáchvatových léků s DOAC a doporučení obsažené v SPC, pokud se o interakci zmiňuje. Podrobnosti jsou pak uvedeny v dalším textu. Pokud jsou v tabulce uvedeny rozptyly zjištěných hodnot (např. riziko 5,8–12,7), znamená to, že jsou uvedeny výsledky dvou či více studií, nebo že se jedná o dvě různé populace pacientů. Rozptyly zjištěných hodnot, např. v rámci 95% intervalu spolehlivosti, jsou uváděny níže v textu (pokud byly publikovány).

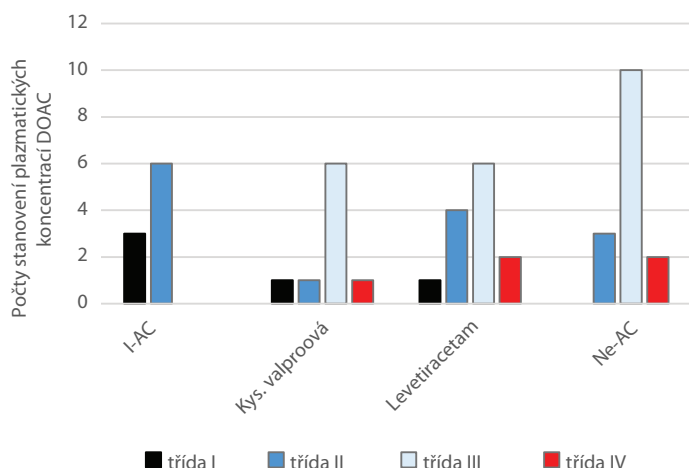
V jednotlivých studiích citovaných v tomto článku jsou do skupiny indukujících protizáchvatových léků (I-AC) podle jednotlivých autorů studií zařazovány karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon a oxkarbazepin. V některých případech jsou mezi I-AC zařazeny i levetiracetam, kyselina valproová a topiramát. Ostatní AC jsou považovány za neindukující (Ne-AC). Ve větších, zpravidla populačních stu-

Tab. 2. Seznam lékových interakcí vybraných protizáchvatových léků s DOAC vytvořený podle dokumentu Táborský et al. (2023) (6) s doplněním nových poznatků a klinických aspektů interakcí

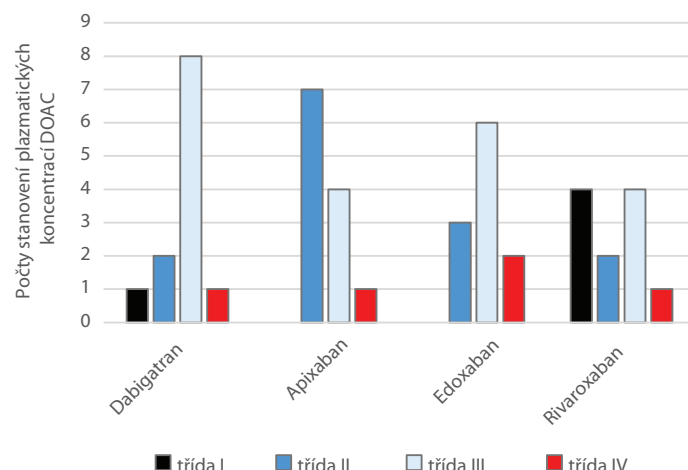
	Mechanismus účinku	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	Ano	prakticky ne	Ano, též substrát CYP2J2
Karbamazepin	silná indukce CYP3A4 a P-gp (karbamazepin je i středně silným induktorem CYP2J2)	AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 33% ↑ riziko TE 2,2x SPC: vyhnout se	C _{max} : ↓ 29% Riziko ↓ p.k.: 5,8–12,7 ↑ riziko TE 1,9–2,2x SPC: pro prevenci TE podávat apixaban s opatrností, nepodávat jej v léčebné indikaci	SPC: podávat s opatrností; žádná FK ani FD data nejsou k dispozici, spolu a jinými DOAC ↑ iCMP 1,6x	↓ AUC o 68,5% Riziko ↓ p.k.: 5,7–12,7 ↑ riziko TE 1,9–2,2x SPC: vyhnout se, pokud pacient není pozorně sledován pro příznaky TE
Fenobarbital		není vysloveně zmíněn, zřejmě totéž co karbamazepin, ↑ riziko TE 1,9x			
Fenytoin		↑ riziko TE 1,46–4,5x, ↑ iCMP 1,4x, navíc ↑ riziko krvácení 2,1–2,7x SPC: vyhnout se	↑ riziko TE 1,46–4,5x, ↑ iCMP 1,4x, navíc ↑ riziko krvácení 1,8–2,6x SPC: jako u karbamazepinu		↑ riziko TE 4,5x ↑ iCMP 1,56x, navíc ↑ riziko krvácení 1,8–2,2x SPC: jako u karbamazepinu
Kyselina valproová	potenciace krvácivých NÚ, úloha inhibice/ indukce CYP3A4 je nejasná	↑ VKP 3,1x	↑ VKP 3,0x	absence údajů	↑ VKP 2,5x
Levetiracetam	nejasný, není ani jisté, že změny jsou vyvolány interakcí	↑ VKP 2,9x ↑ hlášení iCMP	↑ VKP 2,6x ↑ hlášení iCMP	↑ hlášení iCMP	↑ VKP 2,1x ↑ hlášení iCMP
		↑ riziko TE 2,3x, ↑ krvácivých příhod 2,5x; SPC interakci nezmiňují, v 1 studii nebyla farmakokinetická interakce prokázána			

AUC – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací, C_{max} – maximální plazmatické koncentrace, C_{min} – minimální plazmatické koncentrace, dTT – diluovaný trombinový čas, FK – farmakokinetika, FD – farmakodynamika (např. krvácení, TE), GIT – gastrointestinální trakt, H2A – antagonisté H2 receptorů (např. famotidin), KP – krvácivá příhoda, KVP – klinicky významná krvácivá příhoda (nikoliv však velká KV), iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, IK – intrakraniální krvácení, NS – statisticky nespécifický rozdíl, p.k. – plazmatické koncentrace, P-gp – P-glykoprotein, TE – tromboembolická příhoda, VKP – velká krvácivá příhoda

Graf 4. Výskyt poddávkování a předávkování podle skupiny současně podávaných protizáchvatových léků (AC) ve studii Ranzato et al., 2024 (7), respektive struktura výsledků stanovení plazmatických koncentrací (p. k.) DOAC



Graf 5. Výskyt poddávkování a předávkování ve studii Ranzato et al., 2024 (7) u jednotlivých DOAC, respektive struktura výsledků stanovení plazmatických koncentrací (p. k.)



I-AC – indukující protizáchvatové léky, Ne-AC – neindukující protizáchvatové léky (respektive neinteragující antiepileptika). Zvláště jsou uvedeny kyselina valproová a levetiracetam vzhledem k pochybnostem o jejich zařazení. Třída I: subterapeutické hodnoty p. k., třída II a III: terapeutické hodnoty p. k. a třída IV: supratherapeutické hodnoty p. k. DOAC

třída I: subterapeutické hodnoty p. k., třída II a III: terapeutické hodnoty p. k., a třída IV: supratherapeutické hodnoty p. k. DOAC

diích jsou výsledky pro interakce DOAC s I-AC uváděny s rozlišením jednotlivých AC i DOAC, v menších studiích však takové rozlišení není možné z důvodů možných chyb malých čísel.

Ve studii Ranzato et al. (2024) (7) bylo hodnoceno 46 stanovení plazmatických koncentrací DOAC získaných od 31 (19M/12F) pacientů s mediánem věku 80 let (mezikvartilové rozpětí 73–83 let). Výsledky byly rozděleny do 4 tříd: do třídy I byly zařazeny subterapeutické hodnoty plazmatických koncentrací DOAC, které jsou spojovány se zvýšeným rizikem tromboembolických příhod (TE). Do II, respektive III třídy byly zařazeny výsledky v rozmezí terapeutických hodnot (a to nižší, respektive vyšší normální hodnoty) a do IV. třídy výsledky v supratherapeutickém rozmezí, které jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací. Výsledky jsou znázorněny v grafech 4 a 5.

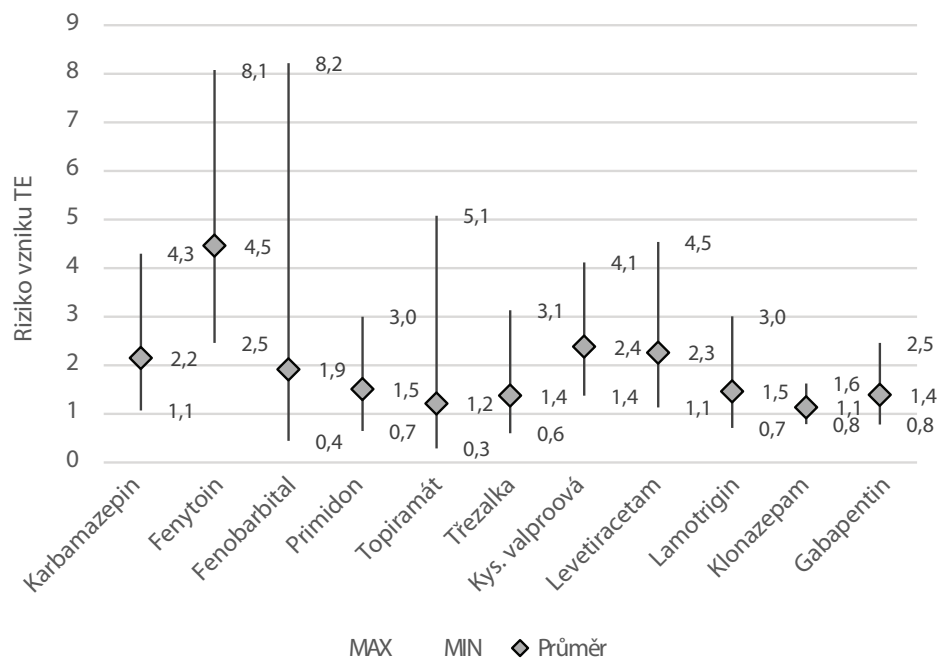
Autoři studie upozorňují na zřejmou souvislost mezi podáváním indukujících I-AC a vyšším výskytem subterapeutických koncentrací DOAC (graf 4). Nejdůležitějším poznatkem z této studie je fakt, že **při podávání I-AC nelze dosti dobře předvídat, zda zůstanou plazmatické koncentrace DOAC v terapeutickém rozmezí nebo zda bude pacient poddávkován.** Automatické zvyšování dávek DOAC by zřejmě u řady pacientů mohlo zvýšit plazmatické koncentrace DOAC

k supratherapeutickým koncentracím a ke zvýšení rizika krvácení.

V izraelské studii (8) v letech 2010–2020 bylo identifikováno 89 284 pacientů s fibrilací síní s celkovou délkou sledování 126 302 pacientoroků, u nichž bylo zahájeno podávání DOAC. U těchto pacientů byl kromě jiného sledován **výskyt tromboembolických příhod (TE)** u pacientů, kteří užívali současně s DOAC i **induktory CYP3A4** a/nebo P-glykoproteinu (P-gp), a tento byl

porovnáván s výskytem takových příhod u pacientů, kteří s DOAC užívali neinteragující antiepileptika. Statisticky významný rozdíl rizik TE byl zjištěn při podávání DOAC s karbamazepinem ($p = 0,031$), s fenytoinem ($p < 0,0001$), s kyselinou valproovou ($p = 0,002$), a levetiracetamem ($p = 0,021$). U ostatních AC byly hodnoty p následující: fenobarbital 0,386, primidon 0,336, topiramát 0,792, třezalka tečkovaná 0,463, lamotrigin 0,378, klonazepam 0,680 a gabapentin

Graf 6. Rizika vzniku cerebrovaskulárních i systémových embolických příhod při podávání jednotlivých protizáchvatových léků současně s DOAC oproti podávání DOAC bez induktorů CYP3A4/P-gp (8). V grafu je znázorněn průměr a hodnoty na 95% hladině spolehlivosti



0,294. Uvedená rizika TE byla vypočtena při srovnání s počtem TE příhod, ke kterým došlo při podávání DOAC a AC, o kterých je známo, že neinteragují.

Lékové interakce jednotlivých protizáchvatových léků s DOAC

Lékové interakce karbamazepinu s DOAC

Prostřednictvím indukce CYP3A4 karbamazepin urychluje metabolismus řady léčiv včetně DOAC a urychluje i jejich vylučování prostřednictvím P-gp.

Farmakokinetické studie

V experimentální studii na potkanech (9) karbamazepin podávaný v dávkách 45 mg/kg snížil plochu pod křivkou (AUC) **rivaroxabanu** podaném v jednorázové dávce 3 mg/kg o 85 % a maximální plazmatické koncentrace o 70 %. Zároveň došlo ke zvýšení celkové clearance rivaroxabanu o 624 %. Na základě těchto zjištění byl vypracován populační farmakokinetický model (10), prostřednictvím kterého byl vypočten vliv podávání karbamazepinu na rivaroxaban u lidí: při podávání rivaroxabanu v denních dávkách 20 mg a karbamazepinu 900 mg denně dojde při podání první dávky rivaroxabanu ke snížení jeho AUC o 52,3 % a jeho maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) o 41 %, zatímco v ustáleném stavu budou tyto hodnoty sníženy o 68,5 % a 49,8 %. Ve studii Lutz et al. (2018) (11) u 24 zdravých dobrovolníků vlivem karbamazepinu došlo ke snížení plochy pod křivkou „celkového dabigatranu“ (tedy součtu volného dabigatranu a dabigatran-glukuronidu) o 29 % (14–41 % na 90 % hladině spolehlivosti) a jeho maximálních plazmatických koncentrací o 33 % (15–48 % na 90 % hladině spolehlivosti).

Ve studii Perlman et al. (2021) (12) nad patientskými záznamy jedné nemocnice terciálního charakteru v Izraeli v letech 2015–2020 u 131 (65M/66F, průměrný věk 80 let) pacientů léčených DOAC zkoumali vliv současného podávání indukujících AC (n = 24) na plazmatické koncentrace **apixabanu** (n = 111), **rivaroxabanu** (n = 14) a **dabigatranu** (n = 9). Plazmatické koncentrace DOAC nižší než předpokládané byly zjištěny u 37,5 % pacientů léčených indukujícími AC a pouze u 9,3 % pacientů bez

indukujících AC (p = 0,0004), riziko takového snížení činilo 5,82 (2,03–16,66 na 95 % hladině spolehlivosti). I když většina pacientů užívala apixaban, analýza senzitivity zjistila statisticky významný rozdíl i pro pacienty užívající rivaroxaban i dabigatran (p = 0,031). Naopak plazmatické koncentrace DOAC vyšší než předpokládané nebyly zjištěny u žádného z pacientů užívajících indukujících AC a byly zjištěny u 19,6 % pacientů bez indukujících AC (p = 0,0004). Medián maximálních plazmatických koncentrací **apixabanu** činil u pacientů s indukujícími AC 106 ng/ml (interkvartilové rozpětí 71–181) a u pacientů bez indukujících AC 150 ng/ml (interkvartilové rozpětí 94–222). Současné podávání indukujících protizáchvatových léků bylo spojeno s 6,26krát (2,19–17,90 na 95 % hladině spolehlivosti) vyšší pravděpodobností, že plazmatické koncentrace apixabanu budou pod očekávaným rozmezím. V izraelské studii Goldstein et al. (2024) (13) byly při podávání I-AC a zároveň **apixabanu a rivaroxabanu** zjištěny jejich subterapeutické koncentrace u 36 % pacientů a supratherapeutické pouze u 3 % pacientů. Oproti tomu u kontrolní skupiny pacientů, kteří I-AC neužívali, byly zjištěny subterapeutické koncentrace apixabanu i rivaroxabanu pouze u 10 % pacientů a supratherapeutické koncentrace u 22 % pacientů (p < 0,001). Riziko vzniku subterapeutických koncentrací apixabanu a rivaroxabanu při současném podávání indukujících AC po adjustaci na ostatní rizikové faktory činilo 12,7 (3,89–41,22 na 95 % hladině spolehlivosti). Mezi pacienty užívající I-AC byli zařazeni ti, kteří užívali karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon a oxkarbazepin.

Kazuistiky

Byl popsán případ 53letého pacienta (14), který dlouhodobě užíval karbamazepin a u kterého bylo zahájeno podávání dabigatran-etexilátu v dávkách 150 mg 2krát denně. Po dosažení ustálených plazmatických koncentrací dabigatranu činily minimální plazmatické koncentrace (C_{min}) dabigatranu pouze 24 ng/ml (za spodní hranici účinnosti jsou považovány C_{min} ve výši 30–50 ng/ml). Vzhledem k tomu, že pacient odmítal warfarin, bylo v podávání dabigatranu pokračováno s tím, že jeho dávkování bylo zvýšeno na 150 mg 3krát denně. Titíž autoři popisují

případ 66leté pacientky užívající dlouhodobě karbamazepin, u které byl proveden neúspěšný pokus o převod z warfarinu na dabigatran, během kterého nebylo dosaženo terapeutických koncentrací dabigatranu. Dále byl popsán případ pacienta ve věku 53 let (15) dlouhodobě léčeného karbamazepinem v dávkách 600 mg 2krát denně, kterému po parciální artroplastice kolenního kloubu byl profylakticky podáván dalteparin a po propuštění z nemocnice byl převeden rivaroxaban. Následně tento pacient musel být rehospitalizován pro plicní embolii, která (podle autorů) byla způsobena subterapeutickými hladinami rivaroxabanu v séru. Byla popsána kazuistika ženy ve věku 39 let (16), která dlouhodobě užívala karbamazepin v dávkách 600 mg 2krát denně a u které bylo zahájeno podávání amiodaronu. Následně bylo zahájeno podávání apixabanu v dávkách 10 mg 2krát denně. V čase podání čtvrté dávky apixabanu byly zjištěny překvapivě vysoké plazmatické koncentrace apixabanu, C_{min} činilo 235 ng/ml a C_{max} 457 ng/ml. Tento jev lze vysvětlit tím, že amiodaron jako inhibitor CYP3A4 i P-gp zrušil indukční účinky karbamazepinu a zpomalil vylučování apixabanu.

Lékové interakce fenytoinu s DOAC

Podle očekávání je ve studiích zjišťován pokles plazmatických koncentrací DOAC způsobený urychlením metabolismu a exkrece DOAC prostřednictvím indukce CYP3A4/P-gp. V některých studiích je též zjišťován i vyšší výskyt krvácivých příhod, jehož mechanismus nebyl dosud objasněn. Je zřejmé, že na podání fenytoinu reagují pacienti užívající DOAC značně rozdílně a nepředvídatelně, tak jako je to u karbamazepinu.

Tromboembolické příhody

Ve studii Ip et al. (2022) (17) nad databází zdravotních účtů v Hongkongu v letech 2015–2020 bylo vyhodnoceno celkem 8 746 pacientů, kteří současně užívali DOAC a protizáchvatové léky. Z DOAC byl podáván apixaban (n = 3 657), dabigatran (n = 2 351), edoxaban (n = 493) nebo rivaroxaban (n = 2 245). Jako AC modulující CYP3A4/P-gp (M-AC) byly vybrány fenytoin (n = 1 167), kyselina valproová (n = 1 161), levetiracetam (n = 643) karbamazepin (n = 146) a fenobarbital (n = 49).

Gabapentin, pregabalin a klobazam byly zařazeny mezi Ne-AC. Pacienti jednotlivých interakčních skupin byli sledováni 8–20 měsíců. V primární analýze byly porovnávány frekvence ischemické cévních mozkových příhod (iCMP), žilního tromboembolismu a úmrtí u pacientů užívajících DOAC s M-AC oproti pacientům s Ne-AC.

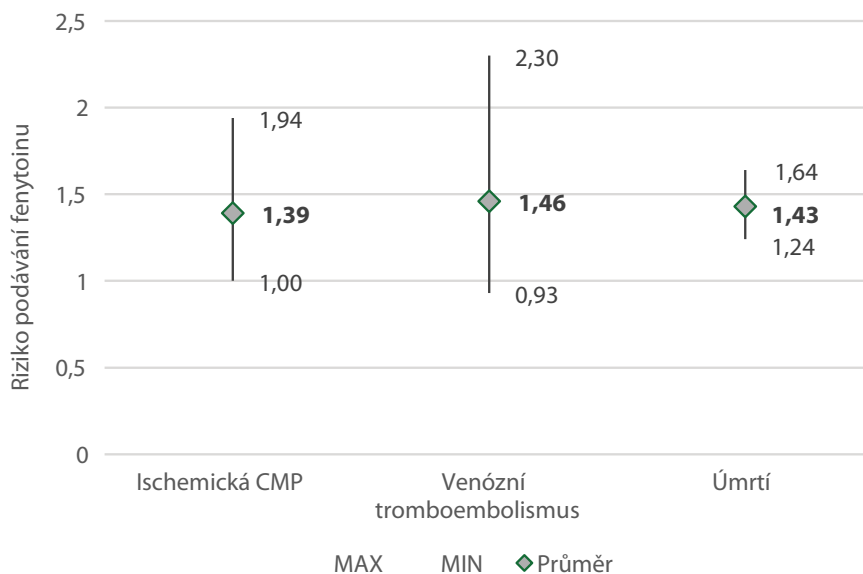
V subanalýze studie byla výše uvedená rizika zkoumána u podskupiny pacientů, kteří užívali AC z důvodů epilepsie (n = 2 173) a u podskupiny pacientů, kteří AC užívali z jiných důvodů (n = 5 816). Tabulka 3 ukazuje, že rizika fenytoinu podaného s DOAC jsou u různých podskupin pacientů různá.

Z tabulek 3 a 4 vyplývá, že u pacientů s epilepsií léčenou fenytoinem i neinteragujícími AC není riziko ischemické CMP rozdílné (neboť u těchto pacientů je riziko ischemických příhod vyšší i při podávání neinteragujících AC) a naopak že u pacientů užívajících fenytoin z jiných důvodů je rozdíl mezi podáváním fenytoinu a neinteragujících AC patrný. Zda toto zjištění lze aplikovat i pro jinou než východoasijskou populaci, však není jasné. Je třeba připomenout, že mnohaleté podávání enzym-indukujících AC (jako je například fenytoin) je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod, Josephson et al. (2021) (18) zjistili výši takového rizika 1,21 (95% CI, 1,06–1,39 na 95% hladině spolehlivosti).

Krvácivé příhody

Ve studii Chang et al. (2017) (19) nad databází národního zdravotního pojištění na Tchaj-wanu u 91 330 pacientů léčených DOAC (rivaroxaban n = 54 006, dabigatran n = 45 347, apixaban n = 12 886) byl v letech 2012–2016 sledován vliv současného podávání dalších léků na frekvenci velkých krvácivých příhod (VKP). Fenytoin současně užívalo 4 816 pacientů. U pacientů léčených DOAC a fenytoinem bylo po zohlednění dalších rizikových faktorů zjištěno 1,94krát (1,59–2,36 na 95% hladině spolehlivosti) vyšší riziko VKP než u pacientů léčených samotnými DOAC. Rizika VKP s jednotlivými DOAC jsou uvedena v tabulce 5. Navýšení počtu VKP je vypočteno jako rozdíl mezi počtem VKP při podávání DOAC a fenytoinem a počtem VKP při podávání DOAC bez interagujících léků. Pro apixaban nebyly rozdíly

Graf 7. Rizika podávání fenytoinu u pacientů s DOAC (17)



Tab. 3. Rizika podávání fenytoinu s DOAC u pacientů s epilepsií a bez epilepsie, vždy oproti podávání DOAC s neinteragujícími AC (17)

Riziko	Pacienti s epilepsií	Pacienti bez epilepsie
Průměrný věk (roky)	75,5	77,5
Ischemická CMP	1,17 (0,71–1,93)	1,56 (1,11–2,21)
Venózní tromboembolismus	0,87 (0,53–1,44)	1,19 (0,63–2,28)
Úmrtí	1,34 (1,07–1,68)	1,81 (1,56–1,99)

Tab. 4. Roční incidence ischemických cévních příhod při podávání fenytoinu s jednotlivými DOAC u pacientů s epilepsií a bez epilepsie (17)

Kombinace	Pacienti s epilepsií	Pacienti bez epilepsie
Fenytoin – apixaban	8,4 %	10,0 %
Fenytoin – dabigatran	7,1 %	7,1 %
Fenytoin – rivaroxaban	6,3 %	6,1 %
Neinteragující AC – apixaban	8,2 %	4,3 %
Neinteragující AC – dabigatran	8,1 %	4,4 %
Neinteragující AC rivaroxaban	9,0 %	5,2 %

Tab. 5. Rizika velkých krvácivých příhod (VKP) při podávání fenytoinu a jednotlivých DOAC, vždy oproti podávání samotných DOAC (19)

	Riziko VKP	99 % interval	Navýšení počtu VKP na 1 000 pacientoroků	99 % interval
Dabigatran	2,09 p < 0,01	1,53–2,85	54,09 p < 0,01	26,2–81,98
Apixaban	1,80 (NS)	0,90–3,60	54,57 (NS)	-27,5 až 136,65 (NS)
Rivaroxaban	1,85 p < 0,01	1,36–2,51	51,84 p < 0,01	21,93–81,76

statisticky významné. U DOAC byla nejvíce zvýšena frekvence intrakraniálních krvácení, a to 4,62krát (3,52–6,05 na 99% hladině spolehlivosti), frekvence gastrointestinálních krvácení nebyla zvýšena, frekvence ostatních krvácení byla zvýšena 1,94krát (0,70–5,37 na 99% hladině spolehlivosti).

V podobné studii Wang et al. (2020) (20) nad databází národního zdravotního pojištění na Tchaj-wanu bylo v letech 2012–2017 bylo identifikováno 104 319 pacientů průměrného věku 75 let užívajících DOAC, přičemž u 8 546 z nich došlo k velké krvácivé příhodě.

Protizáchvatové léky (AC) současně užívalo 15,3% pacientů užívajících DOAC. Tabulka 6 uvádí počty velkých krvácivých příhod navíc při podávání jednotlivých AC s DOAC přepočtených na 1 000 pacientoroků (po zohlednění dalších rizikových faktorů) a rizik vzniku takových příhod, vždy oproti příslušným DOAC podávaných bez interagujících AC. Je zřejmé, že vyšší krvácivé riziko bylo spojeno pouze s podáváním fenytoinu, levetiracetamu a kyseliny valproové, u které jediné byla příčina již zřejmě objasněna (viz níže). Kromě AC uvedených v tabulce 6 nebylo riziko velkých

krvácivých příhod zjištěno ani u gabapentinu, lamotriginu, pregabalínu, topiramátu a zonisamidu. Tabulka 7 uvádí počty VKP a rizika u jednotlivých AC a jednotlivých DOAC.

Důvodem vzestupu krvácivých komplikací může být antiagregační působení kyseliny valproové (viz níže), u fenytoinu a levetiracetamu není příčina tohoto fenoménu zřejmá. Lze spekulovat, že by se na ní mohlo podílet příliš časté zvyšování dávek DOAC při podávání těchto AC, o kterých je známo nebo se předpokládá, že by mohly účinek DOAC snížit (nebo alternativně nesnížení dávek DOAC, i když by to stav konkrétního pacienta vyžadoval).

Byla popsána kazuistika pacienta ve věku 45 let (21), u kterého podávání fenytoinu v dávkách 100 mg 3krát denně zcela zabránilo dosáhnout v krvi zjištěných koncentrací dabigatranu podávaného v dávkách 150 mg 2krát denně. V další kazuistice u pacienta ve věku 70 let (22) byl dabigatran podáván v těchto dávkách, měsíc po zahájení terapie fenytoinem 300 mg denně došlo k vytvoření masivního trombu v levé síni, což bylo podle autorů pravděpodobně zapříčiněno selháním účinku dabigatranu způsobeném fenytoinem. V další kazuistice (23) byl popsán případ 49leté ženy, u které následkem trombózy mozkových žil došlo k rozvoji epilepsie s generalizovanými záchvaty. Proto bylo zahájeno podávání fenytoinu v denních dávkách 300 mg a následně bylo zahájeno i podávání rivaroxabanu 15 mg 2krát denně. Anti-Xa aktivita při opakovaném vyšetřování byla nedostatečná (90 ng/ml 3 hodiny po podání rivaroxabanu), proto byla pacientka převedena na dabigatran, jehož účinnost (na rozdíl od rivaroxabanu) byla vyhodnocena jako dostatečná.

Lékové interakce fenobarbitalu s DOAC

Fenobarbital je silný induktor CYP3A4 a P-gp, žádná klinická studie sledující jeho vliv na DOAC nebyla dosud publikována. Vzhledem k podobnému interakčnímu potenciálu fenobarbitalu, karbamazepinu a fenytoinu lze předpokládat i podobně výrazné lékové interakce všech tří AC s DOAC a s tím, že ani fenobarbital nemusí snížit p.k. DOAC k subterapeutickým hodnotám u každého pacienta. Kazuistiky popisující interakce fenobarbitalu s DOAC podobnost s karbamazepinem i fenytoinem potvrzují. Do studie Chin et al. (2014) (24), ve které byl zjišťován

Tab. 6. Rizika velkých krvácivých příhod (VKP) při podávání vybraných protizáchvatových léků (AC) a DOAC, vždy oproti podávání samotných DOAC (20); tmavě jsou podbarveny záznamy AC, u nichž bylo riziko statisticky významně zvýšeno

	Počet pacientů-čtvrtletí AC+DOAC	Počet krvácivých příhod s AC+DOAC	Počet krvácivých příhod navíc / 1 000 pacientoroků (95% CI)	Riziko podávání AC s DOAC oproti samotným DOAC (95% CI)
Karbamazepin	1 530	21	6,47 (-17,06 až 30,01)	1,13 (0,74–1,73)
Fenytoin	5 190	171	81,4 (60,14 až 102,66)	2,50 (2,13 až 2,93)
Fenobarbital	5 702	60	-5,55 (-16,37 až 5,57)	0,80 (0,68 až 1,14)
Oxkarbazepin	2 761	38	3,77 (-13,85 až 21,39)	1,07 (0,78 až 1,47)
Levetiracetam	10 592	340	79,88 (64,47 až 95,30)	2,50 (2,22 až 2,83)
Kys. valproová	10 848	401	98,43 (82,37 až 114,49)	2,79 (2,49 až 3,12)

Tab. 7. Rizika velkých krvácivých příhod (VKP) při podávání vybraných protizáchvatových léků (AC) u jednotlivých DOAC, vždy oproti podávání samotných DOAC (20)

Protizáchvatový lék	DOAC	Počet krvácivých příhod navíc / 1 000 pacientoroků (95% CI)	Riziko podávání AC s DOAC oproti samotným DOAC (95% CI)
Fenytoin	dabigatran	75,99 (45,50–106,48)	2,70 (2,08–3,50)
	apixaban	96,78 (28,32–165,20)	2,59 (1,66–4,05)
	rivaroxaban	75,49 (44,89–106,09)	2,20 (1,76–2,77)
Levetiracetam	dabigatran	75,36 (50,57–100,15)	2,88 (2,30–3,60)
	apixaban	95,37 (56,19–134,55)	2,61 (1,99–3,43)
	rivaroxaban	69,08 (48,17–89,98)	2,14 (1,81–2,54)
Kyselina valproová	dabigatran	96,00 (70,74–121,26)	3,13 (2,59–3,78)
	apixaban	111,05 (67,31–154,79)	2,96 (2,24–3,90)
	rivaroxaban	92,3 (69,65–114,96)	2,48 (2,12–2,91)

vztah plazmatických koncentrací **dabigatranu** s funkcí ledvin, byl zařazen i jeden pacient, který užíval fenobarbital a fenytoin (dávky nebyly uvedeny). Expozice dabigatranu byly u tohoto pacienta výrazně nižší než u ostatních 51 pacientů, kteří žádný induktor P-gp neužívali. Byl popsán případ ženy ve věku 77 let (25), která pro esenciální tremor dlouhodobě užívala fenobarbital v nízkých dávkách. Následně byla zjištěna fibrilace síní a bylo zahájeno podávání **dabigatranu** v dávkách 150 mg 2krát denně. Po 3 měsících došlo ke kardio-embolické cévní mozkové příhodě (CMP) s následným deficitem zrakového pole a proto byla pacientka převedena na **apixaban**, který byl podáván v dávkách 5 mg 2krát denně. Po 6 měsících došlo k další CMP tromboembolického původu a došlo k rozšíření deficitu zrakového pole. Bylo provedeno stanovení hodnot C_{min} apixabanu, jehož hodnota činila pouze 89 ng/ml, (očekávaná hodnota byla 103 ng/ml), i když se pacientka v tu dobu nacházela ve fázi akutního poškození renálních funkcí. Podávání apixabanu bylo ukončeno a (protože pacientka odmítala léčbu warfari- nem) bylo zahájeno podávání frakcionovaného heparinu. Zároveň bylo postupně ukončeno podávání fenobarbitalu. Po 2 týdnech od úplného ukončení jeho podávání byla pacientka

převedena na apixaban ve dříve podávaných dávkách, jeho plazmatické koncentrace tentokrát činily 361 ng/ml. V následných 12 měsících sledování již k žádné kardio-embolické CMP nedošlo. V další kazuistice (26) byl popsán případ interakce fenobarbitalu s **rivaroxabanem** a poté **apixabanem**, správné nastavení dávky apixabanu bylo možné až pomocí sledování jeho plazmatických koncentrací.

Ve výše zmíněné studii Gronich et al. (2021) (8) došlo u pacientů užívajících fenobarbital a DOAC ke 2 případům ischemické CMP (0,2%), zatímco v kontrolní skupině k 19 případům (0,1%). Riziko takové příhody bylo zvýšeno průměrně 1,91krát, ale zvýšení nedosáhlo statistické významnosti (p = 0,386). Připomínáme, že ve výše zmíněné studii Goldstein et al. 2024 (13) při podávání I-AC (včetně fenobarbitalu) činilo riziko vzniku subterapeutických koncentrací **apixabanu a rivaroxabanu** 12,7 (3,89–41,22 na 95 % hladině spolehlivosti). Z výše uvedené studie Wang et al. (2020) (20) vyplývá, že fenobarbital zřejmě riziko krvácení nezvyšuje.

Lékové interakce DOAC s kyselinou valproovou

Kyselina valproová je inhibitor/induktor CYP3A4 i P-gp (27, 28), její plazmatický poločas

je 13–19 hodin (DrugBank). Může způsobit pokles účinnosti DOAC, zároveň ale může zvýšit četnost krvácivých komplikací. Pokles účinnosti DOAC může být vysvětlen indukci CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu s následným poklesem p.k. DOAC, zatímco zvýšení četnosti krvácivých komplikací může být vysvětleno antiagregační schopností kyseliny valproové (29).

Plazmatické koncentrace: Ve studii Ranzato et al. (2024) (7) (viz graf 4 výše) byly zjištěny subterapeutické p.k. DOAC u 1 ze 9 pacientů užívajících současně kyselinu valproovou a supratherapeutické p.k. DOAC též u 1 z 9 pacientů.

Pokles účinnosti DOAC: V izraelské studii Gronich et al. (2021) (8), viz výše, současné užívání kyseliny valproové současně s kterýmkoli DOAC bylo spojeno se zvýšením tromboembolických příhod 2,38krát (1,37–4,12 na 95% hladině spolehlivosti, $p = 0,002$). Byl popsán případ muže ve věku 30 let (30), který dlouhodobě užíval kyselinu valproovou v denních dávkách 2000 mg a lamotrigin 200 mg. Postupně prodělal 3 záněty hlubokých žil, byla u něj zjištěna trombofilie a bylo zahájeno podávání rivaroxabanu v dávkách 15 mg a poté 20 mg denně, ale jeho plazmatické koncentrace stále zůstávaly na subterapeutické úrovni: C_{\min} rivaroxabanu 8,5 ng/ml a C_{\max} rivaroxabanu 53,9. Proto bylo podávání kyseliny valproové postupně ukončeno a denní dávky lamotriginu (který neinteraguje) byly zvýšeny na 400 mg. Následoval vzestup plazmatických koncentrací rivaroxabanu, C_{\min} na 16,02 ng/ml a C_{\max} na 130,76 ng/ml, což bylo shledáno jako dostatečné k profylaxi dalších trombotických onemocnění.

Krvácivé příhody: Ve výše zmíněné studii Wang et al, 2020 (20) nad databází národního zdravotního pojištění na Tchajwanu u pacientů léčených DOAC a kyselinou valproovou bylo zjištěno 2,96krát (2,24–3,90 na 95% hladině spolehlivosti) vyšší riziko velké krvácivé příhody než u pacientů léčených samotnými DOAC (viz tabulky 6, a 7). Vyšší bylo zejména riziko intrakraniálních krvácení. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Depakine Chrono (kyselina valproová) v ČR (31) uvádí mezi jejími častými nežádoucími účinky i krvácení. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Xarelto® (rivaroxaban) v ČR (32) se o možné interakci

s kyselinou valproovou nezmiňuje. Uvádí však, že podávání rivaroxabanu, podobně jako jiných antitrombotik, není doporučeno u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni inhibitory agregace trombocytů, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení. Ve studii Ip et al. (2022) (17) (viz výše) bylo zjištěno **zvýšení mortality** při podávání DOAC a kyseliny valproové, a to 1,38krát (1,10–1,74 na 95% hladině spolehlivosti).

Lékové interakce DOAC s levetiracetamem

Současné informace o působení levetiracetamu na DOAC jsou dosud neúplné. DrugBank neuvádí, že by levetiracetam indukoval CYP3A4 nebo P-gp, SPC přípravku Kepra (levetiracetam) v ČR (33) uvádí slabou indukci CYP3A4, která není klinicky významná. Ve studii Ranzato et al. (2024) (7) (viz graf 4 výše) byly zjištěny subterapeutické p.k. DOAC u 1 ze 13 pacientů užívajících levetiracetam a supratherapeutické p.k. DOAC u 2 ze 13 takových pacientů. Ve studii Mavri et al. (2023) (34) nad databází záznamů kliniky pro pacienty léčené antikoagulanty v Lublani (Slovinsko) bylo v letech 2012–2021 identifikováno 21 pacientů, kteří byli léčeni DOAC a současně i levetiracetamem. K nim bylo přiřazeno 66 pacientů, kteří užívali DOAC bez současného užívání léků ovlivňujících aktivitu CYP3A4 a/nebo P-gp (kontrolní skupina). Dávkování DOAC bylo v obou skupinách srovnatelné. Ve skupině s levetiracetamem nebyl zjištěn výskyt subterapeutických plazmatických koncentrací DOAC s jednou výjimkou, která byla způsobena nižším dávkováním DOAC. Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl hodnot minimálních plazmatických koncentrací jednotlivých DOAC (dabigatran, apixaban, rivaroxaban). Ani v další malé studii Goldstein et al. (2024) (13) nebyl pozorován vzestup plazmatických koncentrací apixabanu nebo rivaroxabanu při podávání levetiracetamu. V belgické studii (52) bylo podávání levetiracetamu spolu s kterýmkoli DOAC spojeno s rizikem ischemické cévní mozkové příhody ve výši 1,45 (1,02–2,07 na 95% hladině spolehlivosti). V izraelské studii (8), viz výše, bylo současné

užívání levetiracetamu současně s kterýmkoli DOAC spojeno se zvýšením tromboembolických příhod 2,26krát (1,13–4,54 na 95% hladině spolehlivosti, $p = 0,021$). Ve studii Wang et al. (2020) (20), viz výše, tabulky 6–8, byl zaznamenán statisticky významný vzestup krvácivých příhod. Je pozoruhodné, že ve velké populační studii Giner-Soriano et al. (2021) (35) uskutečněné v Katalánsku (Španělsko) bylo podávání levetiracetamu spojeno se zdaleka nejvyšším výskytem ischemických cévních mozkových příhod ze všech protizáchvatových léků **i bez toho, že by byly současně podávány DOAC**, riziko takových příhod činilo 3,3 (2,8–4,0 na 95% hladině spolehlivosti). Ještě vyšší riziko bylo spojeno u podskupiny pacientů, kterým byl levetiracetam podáván v monoterapii, a to 5,1 (3,7–6,9 na 95% hladině spolehlivosti). Ve studii Ip et al. (2022) (17) v Hong Kongu v letech 2015–2020 levetiracetam podávaný s DOAC pacientům s fibrilací síní a s epilepsií ($n = 643$) byl spojen s poněkud vyšší roční incidencí ischemických CMP (6,0% oproti 3,9% užívajících neinteragující protizáchvatové léky) a venózního tromboembolismu (3,8% oproti 3,0%), avšak tyto rozdíly nebyly statisticky významné. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Kepra (levetiracetam) v ČR (33) se o interakcích s DOAC ani s jinými antikoagulanty nezmiňuje, mezi méně častými nežádoucími účinky uvádí trombocytopenii. Z výše uvedeného vyplývá, že současné informace o případné interakci levetiracetamu s DOAC nejsou zcela konzistentní.

Lékové interakce DOAC s ostatními protizáchvatovými léky

Zatímco u výše zmíněných AC jsou objektivní informace o jejich interakcích s DOAC do jisté míry dostupné, informace o interakcích ostatních AC jsou nedostatečné. Držitel registračních rozhodnutí DOAC se o těchto léčích nezmiňují, v některých případech však lze využít analogie s interakcemi zmíněnými v SPC nebo ze studií interakcí s léčivými s podobnými metabolismem či transportem. V tabulce 8 jsou uvedeny ostatní AC, které ovlivňují do jisté míry aktivitu CYP3A4 a/nebo P-gp, s dostupnými informacemi.

Na závěr je třeba zopakovat, že naše vědomosti o lékových interakcích DOAC a AC

Tab. 8. Interakce ostatních protizáchvatových léků (AC) dostupných v ČR (leden 2025) s DOAC

Anti-epileptikum	Indukce/inhibice	Dostupné informace	Závěr
Primidon	Středně silná indukce CYP3A4 a P-gp	Spolu s jinými indukujícími AC: ↑ riziko subterapeutických p.k. DOAC 12,7x (13). ↑ riziko TE příhody jen 1,5 (NS) (8). 1 kazuistika selhání účinku (36) a další kazuistika s popisem postupu rozhodování (37). Lze důvodně předpokládat, že intenzita interakce bude podobná jako u fenobarbitalu.	↑ riziko vzniku subterapeutických p.k. DOAC, lze důvodně předpokládat, že intenzita interakce bude podobná jako u fenobarbitalu.
Oxkarbazepin	Inhibice/indukce CYP3A4, indukce P-gp	Ve studii spolu s jinými indukujícími AC: ↑ riziko subterapeutických p.k. DOAC (13). 2 kazuistiky selhání účinku (39, 40). Nezvyšuje riziko krvácivých komplikací (20).	↑ riziko subterapeutických p.k. intenzita interakce bude nižší než u karbamazepinu (38).
Topiramát	Indukce CYP3A4?	V 1 studii nebylo zjištěno ↑ rizika TE (8, 45) a v jiné studii Wang et al., 2020 nebylo zjištěno ↑ rizika krvácení.	Interakce (pokud existuje) zřejmě není klinicky závažná.
Eslikarbazepin	Slabá indukce CYP3A4	Žádné informace nebyly zaznamenány.	Lze předpokládat, že klinicky významně neinteraguje.
Stiripentol	Silná inhibice CYP3A4 (41)	Snížení clearance karbamazepinu (jiný substrát CYP3A4 a P-gp) o 50 % (42).	Možnost klinicky významného ↑ p.k. rivaroxabanu a apixabanu, SPC (41): opatrnost
Perampanel	Inhibitor/induktor CYP3A4	SPC (43): ↓ AUC midazolamu (citlivý substrát CYP3A4) pouze o 13 %.	Lze předpokládat, že s DOAC neinteraguje.
Rufinamid	Indukce CYP3A4	SPC rufinamidu (44) uvádí, že bylo pozorováno ↑ aktivity CYP3A4 o 55 % a ↓ expozice triazolamu o 36 % (substrát CYP3A4). SPC upozorňuje, že není ani vyloučena indukce P-gp.	SPC: po dobu prvních 2 týdnů pečlivě monitorovat pacienty užívající substráty CYP3A4 (rivaroxaban a apixaban) a totéž 2 týdny po ukončení rufinamidu.
Cenobamat	Středně silná indukce CYP3A4	V 1 studii (46) ↓ AUC midazolamu o 72 % (midazolam je podstatně citlivější substrát CYP3A4 než rivaroxaban a apixaban).	U některých pacientů by mohlo dojít ke klinicky významnému ↓ p.k. rivaroxabanu a apixabanu, SPC (47): opatrnost.
Kanabidiol	Inhibice CYP3A4 a P-gp	V 1 studii (48) ↑ AUC midazolamu o 56 %. SPC (49): ↑ p.k. everolimu (substrát CYP3A4 a P-gp).	U pacientů s poruchou funkce ledvin by ↑ p.k. DOAC mohlo být klinicky významné, SPC (49): zvážit monitorování.
Fenfluramin	Indukce CYP3A4 (SPC (51))	Modelace (50) na základě in vitro studie: při podávání fenfluraminu v doporučeném dávkování jeho indukční schopnost nebude klinicky významná (změna p.k. nepřevyší 20 %).	↓ p.k. nelze zcela vyloučit, ale zřejmě nebude klinicky významné.

jsou neúplné. Reakce pacientů na lékové interakce DOAC jsou zřejmě různé a ani u AC, které mohou plazmatické koncentrace DOAC výrazně snížit, není dosti dobře možné toto

predikovat. Pokud je to možné, je třeba při rozvaze o podání DOAC a jeho dávkování postupovat podle doporučených postupů (např. Táborský et al. (2023) (6)) a zvážit další

rizikové faktory pacienta, nebo při rozpacích volit jinou, bezpečnější medikaci, která s DOAC neinteraguje, nebo upřednostnit podání warfarinu.

LITERATURA

- Yu AXX, Malo S, Swenson LW, et al. Temporal Trends in the Use and Comparative Effectiveness of Direct Oral Anticoagulant Agents Versus Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Canadian Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e007129.
- Zárubová J, Komárek V. Antiepileptika, in: Suchopár J, et al. Compendium, Léčiva používaná v podmínkách ČR. 2018: str. 231-260.
- Galgani A, Palleria C, Iannone F, et al. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol.* 2018;9:1067.
- Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti. Odborné materiály neuromuskulární sekce České neurologické společnosti. [Internet]. [3.2.2025]. Available from: <https://www.neuromuskularni-sekce.cz/index.php?pg=odborne-materialy--doporuceny-postup-pro-lecbu-neuropaticke-bolesti>.
- Acton EK, Gelfand MA, Hennessy S, et al. Trends in oral anticoagulant co-prescription with antiepileptic drugs among adults with epilepsy, 2010–2018. *Epilepsy Behav.* 2020;113:107550.
- Táborský M, Kautzner J, Fedorco M, et al. Praktický průvodce Evropské asociace srdečního rytmu pro používání přímých perorálních antikoagulantů u pacientů s fibrilací síní, verze 2021. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa.* 2023;65(Suppl. 1):23-75.
- Ranzato F, Roberti R, Deluca C, et al. Pilot study on the probability of drug-drug interactions among direct oral anticoagulants (DOACs) and antiseizure medications (ASMs): a clinical perspective. *Neurol Sci.* 2024;45(1):277-288.
- Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association Between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1526-1536.
- Ngo LT, Yang SY, Tran QT, et al. Effects of Carbamazepine and Phenytoin on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban. *Pharmaceutics.* 2020;12(11):1040.
- Ngo LT, Yun HY, Chae JW. Application of the Population Pharmacokinetics Model-Based Approach to the Prediction of Drug-Drug Interaction between Rivaroxaban and Carbamazepine in Humans. *Pharmaceutics (Basel)* 2023;16(5):684.
- Lutz JD, Kirby BJ, Wang Lu, et al. Cytochrome P450 3A Induction Predicts P-glycoprotein Induction; Part 2: Prediction of Decreased Substrate Exposure After Rifabutin or Carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(6):1191-1198.
- Perlman A, Goldstein R, Cohen LC, et al. Effect of Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on the Risk of Sub-Therapeutic Concentrations of Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs.* 2021;35(3):305-316.
- Goldstein R, Rabkin N, Buchman N, et al. The Effect of Leviticetamide Compared with Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on Apixaban and Rivaroxaban Peak Plasma Concentrations. *CNS Drugs.* 2024;38(5):399-408.
- Laureano M, Crowther M, Eikelboom J, Boonyawat K. Measurement of Dabigatran Drug Levels to Manage Patients Taking Interacting Drugs: A Case Report. *Am J Med.* 2016;129(10):e247-248.
- Riselada AJ, Visser MJ, van Roon EN. Pulmonary embolism due to interaction between rivaroxaban and carbamazepine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157(52):A6568.
- Chadha A, Lopaschuk D, Ackman ML, et al. The problem with predictions: A cautionary tale of empirically adjusting apixaban dosing with carbamazepine. *CJC Open.* 2022;4:435-438.
- Ip BY, Ko H, Wong GL, et al. Thromboembolic Risks with Concurrent Direct Oral Anticoagulants and Antiseizure Medications: A Population-Based Analysis. *CNS Drugs.* 2022;36(12):1313-1324.
- Josephson CB, Wiebe S, Delgado-Garcia G, et al. Association of Enzyme-Inducing Antiseizure Drug Use With Long-term Cardiovascular Disease. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1367-1374.
- Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017;318(13):1250-1259.
- Wang CL, Wu VC, Chang KH, et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):147-154.
- Wiggins BS, Northup A, Johnson D, Senfield J. Reduced Anticoagulant Effect of Dabigatran in a Patient Receiving Concomitant Phenytoin. *Pharmacotherapy.* 2016;36(2):e5-7.
- Hager N, Bolt J, Albers L, et al. Development of Left Atrial Thrombus After Coadministration of Dabigatran Etexilate and Phenytoin. *Can J Cardiol.* 2017;33(4):554.e13-554.e14.
- Beccerra AF, Amuchastegui T, Tabares AH. Decreased Rivaroxaban Levels in a Patient with Cerebral Vein Thrombosis Receiving Phenytoin. *Case Rep Hematol.* 2017: 4760612.

24. Chin PKL, Wright DFB, Zhang M, et al. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C. *Drugs R D*. 2014;14(2):113-123.
25. King PK, Stump TA, Walkama AM, et al. Management of Phenobarbital and Apixaban Interaction in Recurrent Cardioembolic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2018;52(6):605-606.
26. Dagan G, Perlman A, Hochberg-Klein S, et al. Managing Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiepileptic Medication. *Can J Cardiol*. 2018;34(11):1534e1-1534e3.
27. Eyal S, Lamb JG, Smith-Yockman M, et al. The antiepileptic and anticancer agent, valproic acid, induces P-glycoprotein in human tumour cell lines and in rat liver. *Br J Pharmacol*. 2006;149(3):250-260.
28. Červený L, Švecová L, Anzenbacherová E, et al. Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7): 1032-1041.
29. Olaizola I, Brodde MF, Kehrel BE, Evers S. The Impact of Levetiracetam and Valproate on Platelet Functions-A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *J Clin Med*. 2023;12(3):933.
30. Langenbruch L, Meuth SG, Wiendl H, et al. Clinically relevant interaction of rivaroxaban and valproic acid – A case report. *Seizure*. 2020;80:46-47.
31. SPC ČR: Depakine Chrono® (kyselina valproová), Sanofi s.r.o., 7/2024. [Internet]. Available from: <https://sukl.gov.cz/verejnost/leciva/>.
32. SPC ČR: Xarelto® (rivaroxaban), Bayer Pharma, 9/2024. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_cs.pdf.
33. SPC ČR: Keppra (levetiracetam), UCB Pharma 1/2025. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/keppra-epar-product-information_cs.pdf.
34. Mavri A, Ilc S. The efficacy of direct oral anticoagulants in patients on concomitant treatment with levetiracetam. *Sci Rep*. 2023;13(1):9257.
35. Giner-Soriano M, Marsal JR, Gomez-Lumbreras A, et al. Risk of ischaemic stroke associated with antiepileptic drugs: a population-based case-control study in Catalonia. *BMC Neurol*. 2021;21(1):208.
36. Sáez-Torres de Vicente M, Puig PM, Toresano LV, et al. Ischemic stroke due to possible interaction of rivaroxaban with primidone in a patient with atrial fibrillation. *Med Clin (Barc)* 2021;156(5):255-256.
37. Manis MM, Petersen K, Roberts MZ, Kyle JA. Managing the Drug-Drug Interaction With Apixaban and Primidone: A Case report. *Hosp Pharm*. 2023;58(4):345-349.
38. Andreasen A, Brosen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4. *Epilepsia*. 2007; 48(3):490-496.
39. Serra W, Calzi ML, Coruzzi P. Left Atrial Appendage Thrombosis During Therapy with Rivaroxaban in Elective Cardioversion for Permanent Atrial Fibrillation. *Clin Pract*. 2015;5(3):788.
40. Robinson ZS, Arvin JP, Madding KL, et al. Rivaroxaban Failure in a Patient Taking Oxcarbazepine. *Ann Pharmacother*. 2021;55(10):1302-1303.
41. SPC ČR: Diacomit® (spiripentol), Biocodex, 7/2024 https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_cs.pdf.
42. Kerr BM, Martinez-Lage JM, Viteri C, et al. Carbamazepine dose requirements during stiripentol therapy: influence of cytochrome P-450 inhibition by stiripentol. *Epilepsia*. 1991;32(2):267-274.
43. SPC ČR: Fycompa (perampanel), Eisai 5/2023. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_cs.pdf.
44. SPC ČR: Inovelon® (rufinamid), Eisai GmbH, 12/2023. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/inovelon-epar-product-information_cs.pdf.
45. Stölberger C, Finsterer J, Schneider B. Interactions between antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants for primary and secondary stroke prevention. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024;20(5):359-376.
46. Greene SA, Kwak C, Kamin M, et al. Effect of cenobamate on the single-dose pharmacokinetics of multiple cytochrome P450 probes using a cocktail approach in healthy subjects. *Clin Transl Sci*. 2022;15(4):899-911.
47. SPC ČR: Ontozry® (cenobamát), Angelini Pharma, 12/2024. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_cs.pdf.
48. Bansal S, Zamarripa CA, Spindle TR, et al. Evaluation of Cytochrome P450-Mediated Cannabinoid-Drug Interactions in Healthy Adult Participants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023; 114(3):693-703.
49. SPC ČR: Epidyolex® (kanabidiol), Jazz Pharmaceuticals Ireland. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_cs.pdf.
50. Martin P, Czerwinski M, Limaye PB, et al. In vitro evaluation suggests fenfluramine and norfenfluramine are unlikely to act as perpetrators of drug interactions. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(3):e00959.
51. SPC ČR: Fintepla® (fenfluramin), UCB Pharma 8/2024. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_cs.pdf.
52. Grymnoprez M, Carnoy L, Capiou 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.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Interakce léků užívaných k terapii hyperaktivního močového měchýře

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s. Praha

Spotřeby léků užívaných pro léčbu hyperaktivního močového měchýře (OAB) v ČR za posledních 10 let výrazně stouply a nepochybně stoupá i počet potenciálních lékových interakcí těchto léků. Tento přehledový článek shrnuje současné poznatky o zmíněné problematice tak, aby ošetřujícím lékařům poskytli informace potřebné pro optimální farmakoterapii OAB, ke které patří i individuální výběr léků s ohledem na stav pacienta i na léky, které současně pacient užívá na jiná onemocnění.

Klíčová slova: lékové interakce, anticholinergika, agonisté adrenergních β_3 receptorů.

Drug-drug interactions of drugs for treatment of overactive bladder

The consumption of drugs used for the treatment of overactive bladder (OAB) in the Czech Republic has increased significantly over the past 10 years, and the number of potential drug interactions of these drugs is undoubtedly also increasing. This review article summarizes the current knowledge on this issue in order to provide treating physicians with the information necessary for optimal pharmacotherapy of OAB, which includes individual selection of drugs with regard to the patient's condition and drugs that are being used for other diseases.

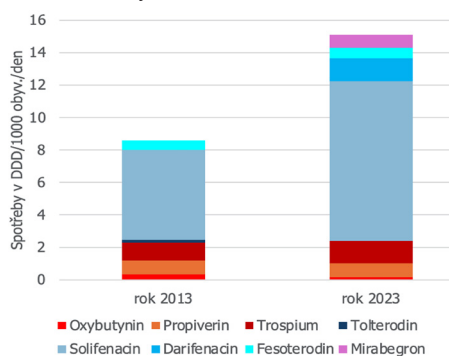
Key words: drug-drug interaction, anticholinergics, adrenergic β_3 receptors agonists.

Úvod

Dolní močové cesty (DMC), tedy močový měchýř a močová trubice, mají dvě základní funkce: jímací a vyprazdňovací. Jakákoli porucha těchto funkcí je označována jako dysfunkce dolních močových cest (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms), jak uvádí Brodák et al. (2018) (1). Nejčastějšími příčinami potíží bývá hyperaktivní močový měchýř (Overactive Bladder, OAB) a benigní hyperplazie prostaty (BHP). K terapii OAB se užívají především anticholinergika, která jsou účinná, avšak ne všichni pacienti je snášejí. Místo nich je možno podávat léky ze skupiny sympatomimetik, které působí agonisticky na adrenergních β_3 receptorech a které žádné anticholinergní účinky nemají. Již delší dobu je v ČR dostupný mirabegron, nyní je registrován i vibegron (Obgems[®]). Odlišný mechanismus účinku těchto léků může představovat výhodnější alternativu léčby OAB, avšak může přiná-

šet jiné nežádoucí účinky i interakce. Spotřeby léků k terapii OAB v roce 2013 a 2023 v ČR jsou znázorněny v grafu 1 (zdroj: data SÚKL). Červeně a oranžově jsou zbarveny spotřeby neselektivních anticholinergik, modrými odstíny jsou znázorněny spotřeby selektivních anticholinergik a fialově mirabegron.

Graf 1. Nárůst spotřeby léků užívaných k terapii OAB v ČR (zdroj: SÚKL)



DDD – doporučená denní dávka

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):44-51

<https://doi.org/10.36290/far.2025.016>

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 4. 2025

MUDr. Michal Prokeš

iva.proksova@centrum.cz

Farmakodynamické interakce anticholinergik

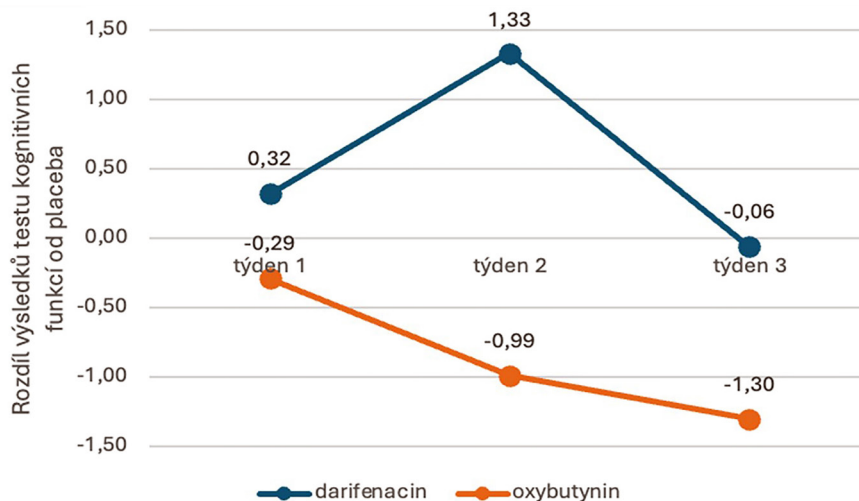
Tyto interakce jsou v zásadě dvojího druhu: jednak adice anticholinergního působení, kdy se obáváme zejména vzniku kognitivního deficitu a plíživého rozvoje demence u seniorů, a jednak adice či potenciace prodloužení QT intervalu, které lékaře upozorní na zvyšující se riziko vzniku potenciálně fatální arytmie torsade de pointes (pokud je ovšem EKG pořízeno). Zajímavé přitom je, že zhoršení kognitivního deficitu podle většiny níže uvedených studií významně narušuje schopnost pacientů správně užívat léky.

Adice nežádoucích účinků anticholinergního charakteru

Anticholinergika užívaná k terapii OAB (A-OAB) působí především na muskarinových receptorech. Zvyšují kapacitu močového měchýře, snižují přitom frekvenci mikce a urgentní nucení na moč. Nežádoucí účinky anticholinergik lze rozdělit jednak na periferní, jako je sucho v ústech, zácpa, poruchy zraku, bolesti hlavy a další, a dále na centrální, jako je delirium a poruchy paměti. U pacientů s glaukomem s úzkým úhlem může dojít k výraznému zvýšení nitroočního tlaku, proto jsou anticholinergika u pacientů s nekompenzovaným glaukomem kontraindikována a u pacientů s glaukomem korigovaným je třeba zvláštní opatrnosti. Anticholinergika se selektivním působením na M_3 receptory (antimuskarinika 2. generace) bývají lépe tolerována (tolterodin, solifenacin, darifenacin a fesoterodin), i když ne všechny studie toto potvrzují (2), tolerance těchto léků závisí též na lékové formě a na věku pacientů. Bylo prokázáno, že podáváním jiných léčiv s anticholinergním působením dochází k adici těchto nežádoucích účinků. Bylo vytvořeno několik různých škál, které anticholinergika třídí podle síly jejich účinku (3). Jednou ze škál je ACB Scale, viz Boustani et al. (2008) (4), která anticholinergika rozděluje podle typu důkazů, které o jejich působení existují:

1. existují důkazy pouze *in vitro* (například oxazepam),
2. existují též důkazy pro klinicky významné periferní anticholinergní působení u lidí; nejčastěji bývá pozorován tento efekt u karbamazepinu (5),

Graf 2. Zhoršení kognitivních funkcí (zjištěné testem na zapamatování obličejů a příslušných jmen) při podávání oxybutyninu, nikoliv však darifenacinu, oproti hodnotám testu při podání placeba, podle Kay et al. (2006) (6)



Denní dávky: 1. týden: darifenacin 7,5 mg, oxybutynin ER 10 mg; 2. týden: darifenacin 7,5 mg, oxybutynin ER 15 mg; 3. týden: darifenacin 15 mg, oxybutynin 20 mg

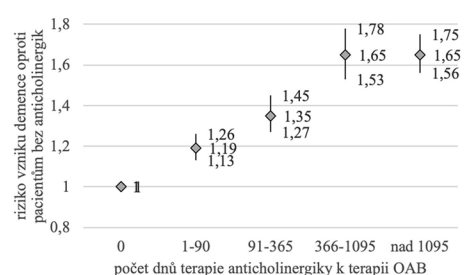
3. existují důkazy nejen pro periferní, ale i centrální anticholinergní působení u lidí (deliria, demence), kam jsou zařazována i A-OAB.

Zatímco výhody selektivních A-OAB před neselektivními v oblastech periferního působení jsou dobře známé, je otázkou, zda to platí i pro jejich centrální působení? Ve studii Kay et al. (2006) (6) byl porovnáván vliv podávání selektivního a neselektivního anticholinergika užívaného k terapii OAB u 50 zdravých dobrovolníků ve věku 60 roků. Tito byli rozděleni do tří skupin a po 3 týdny užívali jednak darifenacin ($n = 40$) v denních dávkách 7,5 mg až 15,0 mg, nebo oxybutynin ve formě s prodlouženým uvolňováním v denních dávkách 10, poté 15 a nakonec 20 mg ($n = 44$), nebo bylo podáváno placebo ($n = 50$). Dobrovolníci opakovaně podstupovali vyšetření s pomocí baterie testů ke zjišťování krátkodobé paměti nebo oddálené paměti, vizuální paměti a psychomotorických schopností, z nichž za nejdůležitější byl považován test na zapamatování obličejů a příslušných jmen. Zatímco u pacientů se selektivním darifenacinem došlo oproti placebo ke zcela zanedbatelnému snížení o 0,06 bodů ($p = 0,908$), u pacientů s neselektivním oxybutyninem došlo ve třetím týdnu v testu zapamatování obličejů a jmen k signifikantně horším výsledkům než u pacientů s darifenacinem o 1,30 bodů

($p = 0,011$) a oproti pacientům s placebem o 1,24 bodů ($p = 0,022$). Dalším důležitým zjištěním bylo, že pacienti s oxybutyninem si nebyli vědomi, že jsou jejich kognitivní funkce oslabeny, což může být osudné pro řidiče motorových vozidel.

Snížení kognitivních funkcí při krátkodobém podávání neselektivního oxybutyninu prokázané studii Kay et al. (2006) (6) je pozoruhodné, nicméně pro praxi jsou důležitější výsledky delšího sledování, neboť léky pro terapii OAB se obvykle podávají kontinuálně po řadu let. Pro středně silná a silná anticholinergika byl tento vztah prokázán ve studii Richardson et al. (2018) (5) a též v britské studii Couplant et al. (2019) (7), která byla uskutečněná nad databází praktických lékařů QResearch database. V separátní analýze prokázáno i zvýšení demence u A-OAB, viz graf 3.

Graf 3. Závislost rizika vzniku demence při podávání anticholinergik k terapii OAB oproti pacientům, kteří anticholinergika neužívali; referenčním obdobím je čas před zahájením terapie OAB („počet dnů terapie: 0“), kdy riziko je rovno 1, podle Couplant et al. (2019) (7)



Také recentní souhrnná práce autorů Rube et al. (2023) (8) ukazuje, že převážná většina studií zařazuje A-OAB mezi léky se silným anticholinergním účinkem, a to jak oxybutynin, tak i tolterodin, solifenacin, darifenacin i fesoterodin. Ve studii Bishara et al. (2021) (9) bylo u seniorů podávání tolterodinu nebo oxybutyninu po dobu 2 let spojeno s poklesem kognitivních funkcí, avšak podávání darifenacinu, fesoterodinu, solifenacinu nebo tropsia nikoliv. V jiné studii Matta et al. (2022) (10) však podávání solifenacinu i darifenacinu bylo spojeno s vyšším rizikem demence než u pacientů užívajících mirabegron, a to jak v intervalu do 6 měsíců, tak do 1 roku od zahájení podávání takových léků.

Prodloužení QT intervalu

Ve studii autorů Özmen et al. (2015) (11) byla popsána kazuistika 84letého pacienta s diabetes mellitus 2. typu, který byl léčen metforminem v denních dávkách 2000 mg denně a atorvastatinem 10 mg. Pro močovou inkontinenci byla zahájena terapie solifenacinem v dávkách 10 mg denně. Po 15 dnech současného podávání musel být pacient hospitalizován pro výskyt krátkodobých synkop, při přijetí došlo k náhlému bezvědomí. Diagnostikována byla setrvaná komorová tachykardie, kterou bylo nutno zrušit kardioverzí. Poté byl zaznamenán sinusový rytmus s QTc 548 ms (výrazné prodloužení). V následujících 4 hodinách se opakovaly ataky komorové tachykardie, bylo nutno zavést trvalou kardiostimulaci, po ukončení terapie solifenacinem se stav postupně upravil a interval QTc se zkrátil na 420 ms. Další podobnou kazuistiku publikoval Asajima et al. (2008) (12): u 81leté ženy léčené amiodaronem bylo zahájeno podávání solifenacinu 5 mg denně, po 14 dnech žena dvakrát upadla do bezvědomí. Interval QTc byl prodloužen z původních 360 ms na 580 ms a byla zachycena arytmie torsade de pointes, kterou bylo nutno zrušit kardioverzí. Podávání solifenacinu bylo ukončeno a poté k žádné podobné epizodě nedošlo.

Držitel rozhodnutí o registraci **solifenacinu** doporučuje opatrnost při podávání dalších léků prodloužujících QT interval, neboť při takové kombinaci může (velmi vzácně) dojít k výskytu potenciálně fatální komorové arytmie torsade de pointes (TdP). Dalšími rizikovými

faktory pro vznik TdP jsou zejména hypokalemie, bradykardie a poškození srdečního svalu. Prodloužení QT intervalu, respektive vznik TdP, se může vyskytnout v zásadě v každém věku zhruba u třetiny pacientů zpravidla při kumulaci rizikových faktorů. Podobné doporučení uvádí i držitel registračního rozhodnutí pro Toviaz (fesoterodin), i když tento, na rozdíl od solifenacinu, není uveden v seznamu léků prodloužujících interval QT na portálu DrugBank® (13) ani na seznamu léků, které mohou vyvolat arytmií TdP na portálu CredibleMeds® (14). Riziko vzniku TdP je u solifenacinu podmíněno ještě přítomností dalších rizik pro vznik arytmie TdP u dotyčného pacienta. Podrobnější informace k této problematice jsou uvedeny v publikaci Suchopár et al. (2023) (15). Ve studiích s oxybutyninem autorů Hussain et al., (1996) (16) i s darifenacinem autorů Serra et al. (2005) (17) bylo prokázáno, že tyto léky interval QT neprodloužují a prodloužení QT nebylo pozorováno ani při podávání tropsia, viz Breuel et al. (1993) (18). V dalších dvou studiích autorů Donath et al., 2011(19) u 24 zdravých žen a 25 mužů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), kteří jevíli EKG známky po prodělaném transmuralním infarktu myokardu, nebyl zjištěn vliv propiverinu na délku QTc intervalu,

a to ani po podání jednorázové dávky propiverinu 30 mg, ani při podávání opakovaných dávek 15 mg propiverinu 3krát denně po dobu 6 nebo 13 dnů.

Farmakokinetické interakce anticholinergik užívaných u OAB

Tabulka 1 ukazuje míru citlivosti jednotlivých A-OAB vůči inhibitorům, respektive induktorům CYP3A4, CYP2D6 a vybraným transportérům.

Výčet nejčastěji se vyskytujících inhibitorů zmíněných enzymů a transportéru P-gp je uveden v tabulce 2.

Z tabulky 1 vyplývá, že nejzávažnější interakce s inhibitory CYP3A4 lze očekávat u darifenacinu, což bylo potvrzeno v klinických studiích, jejichž výsledky jsou uvedeny v grafu 4. Pro propiverin nebyly dosud výsledky podobné studie publikovány. Údaje v grafu 4 ukazují zvýšení AUC u všech zkoumaných A-OAB kromě tropsia, které tímto způsobem neinteraguje. U ostatních A-OAB bylo zvýšení AUC způsobeno současným podáváním silných inhibitorů CYP3A4: V případě oxybutyninu byl ve studii Lukkari et al. (1997) (21) podáván itraconazol 200 mg denně, u ostatních A-OAB byl podáván ketokonazol zpravidla

Tab. 1. Citlivost anticholinergik užívaných k terapii OAB k působení inhibitorů různých enzymů a P-gp, podle Suchopár et al. (2020) (20)

Léčivá látka	Název*	Substrát			Prodloužení intervalu QT
		CYP3A4	CYP2D6	P-gp	
Oxybutynin	Uroxal	++	–	–	–
Propiverin	Mictonorm	++	–	+	–
Solifenacin	Vesicare	+++	–	–	+
Tropium**	Spasmed	–	+	?	–
Darifenacin	Emsalex	+++	+	++	–
Fesoterodin***	Toviaz	++	++	–	(+)

*Název přípravku, který měl v roce 2023 nejvyšší spotřebou

**Tropium chlorid je metabolizován pouze v malé míře, a proto se nepředpokládá výskyt klinicky významných farmakokinetických interakcí na isoenzymech P-450

***Fesoterodin je prolečivo, které je rychle hydrolyzováno na vlastní účinnou látku 5-hydroxymethyl-tolterodin, který je substrátem CYP2D6 a CYP3A4

Tab. 2. Příklady inhibitorů CYP3A4, CYP2D6 a P-glykoproteinu

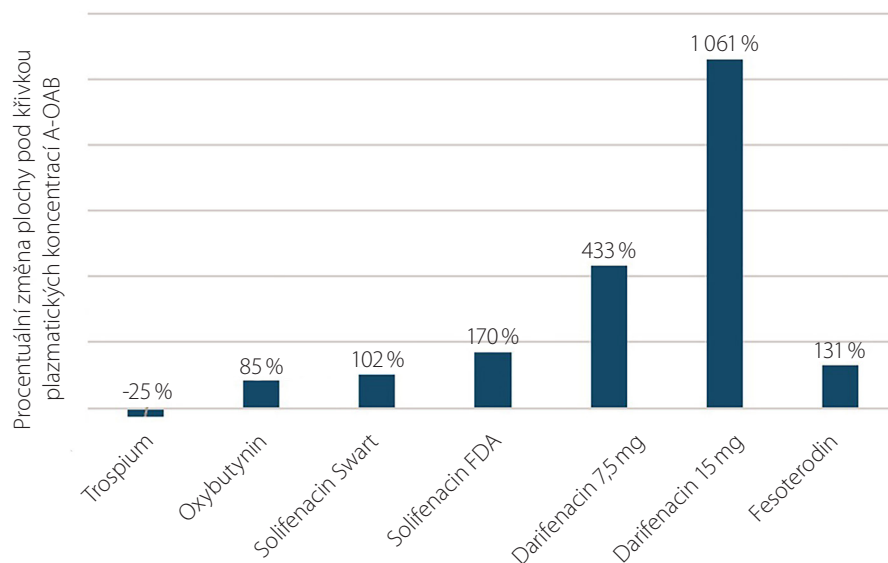
	Silné (vysoce účinné)	Středně silné	Slabé
Inhibitory CYP3A4	klarithromycin, itraconazol, posakonazol, ritonavir, grapefruitová šťáva*	verapamil, diltiazem, doxycylin, flukonazol, ciprofloxacín, fluvoxamin, grapefruitová šťáva*	amiodaron, roxithromycin
Inhibitory CYP2D6	paroxetin, fluoxetin, bupropion	amiodaron, dronedaron, propafenon, mirabegron, darifenacin	venlafaxin, felodipin, ropinirol
Inhibitory P-glykoproteinu	dronedaron, itraconazol, ketokonazol, ciklosporin	verapamil, karvedilol, ranolazin, spironolaktón, amiodaron, propafenon	atorvastatin, diltiazem, felodipin, omeprazol, simvastatin

*grapefruitová šťáva: intenzita interakce závisí kromě jiného i na konkrétním kultivaru grapefruitu

v denních dávkách 400 mg. Výjimkou byla studie Swart et al. (2006) (22), kde dávky ketokonazolu činily 200 mg denně (což je zřejmě příčinou rozdílu mezi vzestupem darifenacinu ve studii Swart a ve studii FDA, kde denní dávka ketokonazolu byla 400 mg). Trospium nepodléhá metabolizaci CYP3A4, ale není vyloučeno, že je substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Bylo spekulováno, že by klarithromycin, který je středně silným inhibitorem P-gp, mohl v gastrointestinálním traktu snížit eflux trospia zpět do lumen střeva a zvýšit tak jeho plazmatické koncentrace. Ve studii Abebe et al. (2019) (23) u 12 zdravých dobrovolníků však jednorázové podání 500 mg klarithromycinu spolu s 30 mg trospia vedlo nikoli ke zvýšení, ale ke **snížení** AUC trospia o 25 % (-56 až +1 na 90% hladině spolehlivosti) a snížení C_{max} trospia o 36 % (-55 až -11 na 90% hladině spolehlivosti). Při intravenózní aplikaci klarithromycin neovlivnil AUC ani C_{max} trospia podaného též intravenózně, došlo pouze ke statisticky významnému zvýšení distribučního objemu trospia zhruba o 27 %. Autoři přisuzují pokles biologické dostupnosti trospia při perorální aplikaci s klarithromycinem k urychlení střevní pasáže (klarithromycin totiž, podobně jako jiné makrolidy, působí jako prokinetikum) a považují zmíněnou interakci za klinicky nevýznamnou.

V ČR držitelé registračního rozhodnutí pro přípravky obsahující A-OAB zpravidla na interakci se silnými inhibitory CYP3A4 upozorňují (oxybutynin), nebo při takové kombinaci doporučují snížit prvou dávku na polovinu a pak titrovat (propiverin), nepřekračovat základní dávku (solifenacin), nebo je současné podávání kontraindikováno (darifenacin). Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Toviaz® (fesoterodin) v ČR při současném podávání silných inhibitorů CYP3A4 doporučuje nepřekračovat základní dávku fesoterodinu 4 mg denně, ale při mírné renální insuficienci současné podávání nedoporučuje a při střední a závažné renální insuficienci je kontraindikuje. Při závažné renální insuficienci je s fesoterodinem nedoporučeno i současné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 (Tab. 2). Dotyčný držitel rozhodnutí upozorňuje, že zvláště citliví na interakce s inhibitory CYP3A4 mohou být pomalí metabolizátoři CYP2D6, u kterých bylo pozorováno zvýšení

Graf 4. Vliv silných inhibitorů CYP3A4 na plochu pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) anticholinergik užívaných k léčbě OAB. Zdroje údajů: trospium – Abebe et al. (2019) (23); oxybutynin – Lukkari et al. (1997) (21); solifenacin – Swart et al. (2006) (22); solifenacin – FDA (24), darifenacin – FDA, Vesicare® (24) a Enablex® (25); fesoterodin – Malhorta et al. (2009) (26); grafem jsou znázorněny hodnoty dosažené u rychlých metabolizátorů CYP2D6, u pomalých metabolizátorů činil vzestup AUC fesoterodinu o 146 %



AUC a C_{max} aktivního metabolitu fesoterodinu 2násobně, respektive 1,7násobně (aniž by byl současně podáván inhibitor CYP3A4). Současné podávání silného inhibitoru CYP2D6 může u těchto pacientů vést ke zvýšené expozici a nežádoucím účinkům. Snížení dávky na 4 mg může být nezbytné.

Kromě inhibitorů CYP3A4 interagují s léky k terapii OAB také **induktory CYP3A4**, mezi které patří karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, z novějších léků pak apalutamid nebo enzalutamid, dále třezalka tečkovaná a některé další byliny, jejichž souběžné podávání urychluje metabolizaci léků – substrátů CYP3A4. Cílené studie s léky OAB s výše zmíněnými induktory nebyly dosud provedeny, ale například v jedné studii rifampicin (vzorový induktor CYP3A4) podávaný v dávkách 600 mg denně snížil AUC **fesoterodinu** o 75 %, viz Malhorta et al. (2009) (26). Proto již při jejich několikadenním podávání lze předpokládat klinicky významné snížení plazmatických koncentrací, a tedy i účinnosti terapie OAB zejména u **darifenacinu** a zřejmě též i **solifenacinu**.

Na závěr této kapitoly třeba upozornit, že **darifenacin** je středně silný inhibitor CYP2D6 a že může způsobit vzestup substrátů této oxidázy. V dosud nepublikované studii č. 1009, viz FDA, přípravek Enablex® s obsahem darifenacinu (25), u 14 zdravých dobrovolníků vlivem darifenacinu došlo ke zvýšení plochy

pod křivkou **imipraminu** o 70 % (42–103 % na 90% hladině spolehlivosti) a ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 57 % (31–89 % na 90% hladině spolehlivosti). Dále došlo ke zvýšení pod křivkou hlavního metabolitu imipraminu **desipraminu** o 263 % (187–359 % na 90% hladině spolehlivosti) a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 253 % (184–347 % na 90% hladině spolehlivosti). Z výše uvedeného vyplývá, že při současném podávání obou léků je třeba zvýšené opatrnosti pro riziko vzniku nežádoucích účinků imipraminu. Navíc oba léky mají anticholinergní působení antimuskarinového typu (27). Totéž platí i pro jiná tricyklická antidepresiva (například amitriptylin) a také pro paroxetin, ke zvýšení plazmatických koncentrací by mohlo dojít i u mirtazapinu, venlafaxinu, metoprololu, nebivololu a dalších substrátů CYP2D6.

Lékové interakce agonistů adrenergických β_3 receptorů

Lékové interakce mirabegronu

Mirabegron je selektivní sympatomimetikum působící agonisticky na adrenergní β_3 receptory. Podle SmPC přípravku Betmiga® (mirabegron) mezi časté nežádoucí účinky patří proto tachykardie, bolest hlavy a závrať a mezi méně časté palpitace a fibrilace síní.

Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky uvádí držitel rozhodnutí o registraci hypertenzní krizi. Při předávkování (nebo při zvýšení plazmatických koncentrací lékovou interakcí) lze kromě tachykardie očekávat i zvýšení krevního tlaku. Tyto účinky by mohly interferovat s léky snižujícími tepovou frekvenci (β -blokátory, verapamil, diltiazem) i s jinými léky snižujícími krevní tlak (TK).

Farmakodynamické interakce mirabegronu

V metaanalýze 16 studií autoři Rosa et al. (2016) (28) prokázali, že výskyt i závažnost kardiovaskulárních nežádoucích účinků mirabegronu podávaného v terapeutických dávkách u běžné populace je akceptovatelná a že je srovnatelná s kardiovaskulární bezpečností anticholinergik, která bývají indikována u OAB jako léky první volby. Důležitým zjištěním bylo, že **současné podávání β -blokátorů** negativně **neovlivnilo účinek mirabegronu** vyjádřený snížením počtu epizod inkontinence ani snížením počtu močení. Přitom v jednotlivých studiích 11–18 % pacientů léčených β -blokátory užívalo β -blokátory neselektivní.

Demence při kombinaci mirabegronu a **A-OAB**: Ve studii autorů Park et al. (2024) (29) nad Korejskou národní databází zdravotního pojištění bylo v letech 2015–2020 zaznamenáno 671 974 nových uživatelů samotných β 3 agonistů určených k terapii OAB (mirabegron), 1 943 414 nových uživatelů samotných anticholinergik určených k terapii OAB a 837 317 nových uživatelů kombinace mirabegronu a anticholinergik. Riziko vzniku demence bylo kalkulováno oproti uživatelům samotného mirabegronu a u uživatelů **samotných A-OAB** činilo **1,213** (1,195–1,232 na 95% hladině spolehlivosti) a u uživatelů **kombinace** anticholinergika s mirabegronem činilo **1,345** (1,323–1,366 na 95% hladině spolehlivosti), rozdíl činil 0,132. Nejčastěji podávaným A-OAB byl solifenacin, jehož podíl u samostatně podávaných A-OAB činil 43 % a A-OAB v kombinaci v mirabegronem 56 %. Z jednotlivých anticholinergik bylo zvýšení rizika demence zjištěno při podávání **solifenacinu, tolterodinu, fesoterodinu a propiverinu**, a to jak samostatně, tak při současném podávání s mirabegronem. Je třeba mít na paměti, že při monoterapii léky ze skupiny A-OAB dochází

k demenci 1,23krát (1,12–1,35 na 95% hladině spolehlivosti) častěji než při monoterapii β 3 agonisty, jak zjistili Welk et al. (2020) (41) a nedávno ve studii LIFE potvrdili Okita et al. (2025) (42), kde riziko činilo 1,22 (1,15–1,30 na 95% hladině spolehlivosti). Ve studii Trbovich et al. (2021) (43) u 20 seniorů s poškozením míchy a dysfunkcí dolních močových cest změna terapie z A-OAB na mirabegron způsobila zlepšení krátkodobé i dlouhodobé paměti a bylo pozorováno i zlepšení funkce dolních močových cest. Upřednostňování β 3 agonistů před A-OAB u pacientů ohrožených demencí je tedy oprávněné.

Prodloužení QT intervalu: Ve studii autorů Malik et al. (2012) (30) bylo pozorováno klinicky významné prodloužení QTc pouze při podávání mirabegronu 200 mg denně (tedy čtyřnásobek běžné dávky) u žen, u mužů byla pozorována jen určitá tendence k takovému prodloužení. Ve studii MILAI autorů Yamaguchi et al. (2015) (31) byl u 223 pacientů s OAC prokázán aditivní terapeutický účinek mirabegronu a solifenacinu, vzácně bylo pozorováno prodloužení QTc. Během 16 týdnů došlo k prodloužení QTcF (korekce délky QT podle Fridericia) nad 450 ms u 5 pacientů a prodloužení QTcF o více než 30 ms u 3 pacientů. Prodloužení QTcF nad 480 ms ani o více než 60 ms nebylo pozorováno. Ve studii autorů Katoh et al. (2019) (32) u 647 pacientů s OAB, kteří užívali mirabegron v denních dávkách 50 mg a u kterých bylo zahájeno současné podávání A-OAB, bylo během 1 roku sledování zjištěno prodloužení QTcF u 9 z nich, z toho u 8 z nich se jednalo o nežádoucí účinek související s farmakoterapií: 1 z nich užíval současně s mirabegronem solifenacin (0,6 % pacientů), 2 propiverin (1,2 % pacientů), 4 imidafenacin (2,5 % pacientů) a 1 tolterodin (0,6 % pacientů). Nejvyšší hodnota prodloužení QTcF činila 495 ms u pacienta s mirabegronem a tolterodinem. Webový portál CredibleMeds® (13),

který je referenčním zdrojem pro informace o schopnosti léků vyvolávat arytmiu torsade de pointes, zařazuje **mirabegron** mezi léky, u kterých existuje podezření na takové riziko. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Betmiga® (mirabegron) v ČR též upozorňuje na možnost **prodloužení QT intervalu** a doporučuje opatrnost u pacientů, u kterých již v minulosti bylo takové prodloužení zaregistrováno.

Farmakokinetické interakce mirabegronu, kdy je tento obětí interakce

Mirabegron je substrátem CYP3A4, CYP2D6, OATP1A2 a P-gp. Inhibitory zmíněných enzymů a P-gp by mohly zvyšovat a induktory snižovat plazmatické koncentrace mirabegronu. Naopak inhibice transportního systému OATP1A2 povede ke snížení plazmatických koncentrací mirabegronu, neboť zmíněný transportér usnadňuje vstup mirabegronu ze střeva do organismu. Protože mezi inhibitory OATP1A2 patří i černý nebo zelený čaj, jablečný mošt a grapefruitová šťáva, je třeba pacienty užívající mirabegron upozornit, že jej mají zapíjet pouze čistou vodou (15).

Interakce s inhibitory/induktory CYP3A4

Ve studii Lee et al. (2013) (33) byly publikovány následující dvě studie s mirabegronem. **V první studii** u 24 zdravých dobrovolníků byl po dobu 9 dnů podáván **ketokonazol** (inhibitor CYP3A4 a P-gp) v denních dávkách 400 mg, před zahájením podávání ketokonazolu a spolu s jeho poslední dávkou byla podána jednorázová dávka mirabegronu ve výši 100 mg. **Ve druhé studii** u 24 zdravých dobrovolníků byl po dobu 11 dnů podáván **rifampicin** (induktor CYP3A4 a P-gp) v denních dávkách 600 mg, spolu s jeho 8. dávkou byla podána jednorázová dávka mirabegronu ve výši 100 mg. Výsledky obou studií jsou uvedeny v tabulce 3.

Tab. 3. Vliv ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A4) a rifampicinu (silný induktor CYP3A4 a P-gp) na farmakokinetické vlastnosti jednorázově podaného mirabegronu, podle Lee et al. (2013) (33). Čísla vyjadřují, kolik procent činil rozdíl hodnot při podání samotného mirabegronu a mirabegronu s interagujícím lékem

	Změna plochy pod křivkou mirabegronu	Změna maximálních plazmatických koncentrací mirabegronu
Ketokonazol 400 mg denně	+80,9 % (62,6 až 102,2 %)	+45,0 % (22,5 až 71,5 %)
Rifampicin 600 mg denně	-43,6 % (-35,1 až -50,9 %)	-34,7 % (-14,4 až -50,2 %)

Farmakokinetickým modelováním dospěli Konishi et al. (2019) (34) k závěru, že flukonazol zvyšuje AUC mirabegronu o 74%. V další studii Konishi et al. (2019) (35) vypočetli, že itrakonazol by u pacientů se závažným renálním selháním mohl zvýšit AUC mirabegronu zhruba na čtyřnásobek oproti pacientům bez renálního selhání, kteří itrakonazol neužívali.

Interakce s inhibitory CYP2C6

Žádné studie s inhibitory CYP2D6 dosud nebyly publikovány. Ve studii výše zmíněných autorů (33) byl mirabegron podán v jednorázové dávce 160 mg osmi rychlým a osmi pomalým metabolizátorům CYP2D6. U pomalých metabolizátorů bylo AUC mirabegronu vyšší pouze o 19% a C_{max} o 14% než u rychlých metabolizátorů CYP2D6. Z toho je možno usuzovat, že inhibitory CYP2D6 budou zvyšovat plazmatické koncentrace mirabegronu jen klinicky nevýznamným způsobem.

Farmakokinetické interakce mirabegronu, kdy je tento perptrátorem interakce

Mirabegron může být též perptrátorem (pachatelem) lékových interakcí, neboť patří ke **středně silným inhibitorům CYP2D6**, což vysvětluje zvýšení plazmatických koncentrací řady léků, které jsou substráty CYP2D6: většina β -blokátorů (zejména metoprolol a nebivolol), tricyklická antidepresiva, antipsychotika nebo antitusikum dextromethorfan. Význam takových interakcí potvrzují studie uskutečněné mezi mirabegronem a metoprololem nebo desipraminem. V jedné ze studií autorů Krauwinkel et al. (2014) (36) u 12 zdravých dobrovolníků byl podáván mirabegron v dávkách 160 mg jednou denně po dobu 5 dnů, před zahájením podávání mirabegronu a s jeho poslední dávkou byl podán **metoprolol** v jednorázové dávce 100 mg. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací metoprololu o 229%, ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 90% a k prodloužení jeho eliminačního poločasu z 2,96 na 4,11 hodin. Podobný vzestup plazmatických koncentrací lze předpokládat i u dalšího β -blokátoru nebivololu. Jistě není třeba zdůrazňovat, že při takovém nárůstu plazmatických koncentrací hrozí bradykardie a hypotenze. V další studii týchž autorů mirabegron zvýšil plochu pod křivkou plazma-

tických koncentrací desipraminu, který je podobně jako ostatní **tricyklická antidepresiva** substrátem CYP2D6, při současném podávání došlo ke zvýšení plochy pod křivkou desipraminu o 241% a jeho maximálních plazmatických koncentrací o 79%, což je klinicky významné. U substrátů CYP2D6 lze při podávání s mirabegronem předpokládat zvýšení jejich plazmatických koncentrací a účinků (včetně nežádoucích), avšak u tramadolu (a také kodeinu) se předpokládá snížení jejich analgetického účinku, neboť tato analgetika jsou proléčiva, u kterých se prostřednictvím metabolizace cestou CYP2D6 tvoří aktivní metabolit s analgetickým působením (pokud je u dotyčného pacienta přítomna dostatečná aktivita CYP2D6). Ve studii Groen-Wijnberg et al. (2017) (37) mirabegron zvýšil AUC digoxinu o 27% a C_{max} digoxinu o 29% (mechanismem interakce je zřejmě slabá inhibice P-gp způsobená mirabegronem), nezměnil však farmakokinetické vlastnosti metforminu, warfarinu, ethinyl-estradiolu a levonorgestrelu. Metformin snížil AUC i C_{max} mirabegronu zanedbatelným způsobem o 21%.

Jak bylo výše zmíněno, u některých pacientů s malou terapeutickou odpovědí na monoterapii OAB může být s výhodou podávána kombinace mirabegronu s některým z A-OAB. Při kombinaci se solifenacinem se vzácně může vyskytnout prodloužení QT intervalu (viz výše). Při kombinaci s fesoterodinem by teoreticky mohlo dojít ke klinicky významnému zvýšení plazmatických koncentrací fesoterodinu, neboť tento je substrátem CYP2D6 a mirabegron je inhibitor tohoto enzymu. Lin et al. (2019) (38) však prostřednictvím farmakokinetické modelace vypočetli, že při podání fesoterodinu v dávce 8 mg a mirabegronu 50 mg dojde ke zvýšení AUC a C_{max} fesoterodinu pouze o 22%, respektive 19%, což je klinicky nevýznamné. Kombinace mirabegronu s darifenacinem, které jsou oba středně silnými inhibitory CYP2D6, může způsobit klinicky významné zvýšení plazmatických koncentrací substrátů CYP2D6 (viz výše).

Lékové interakce vibegronu

V červenci 2024 bylo Evropskou lékovou agenturou (EMA) zaregistrováno další selektivní sympatomimetikum působící agonisticky na β_3 receptory, a to **vibegron** (přípravek

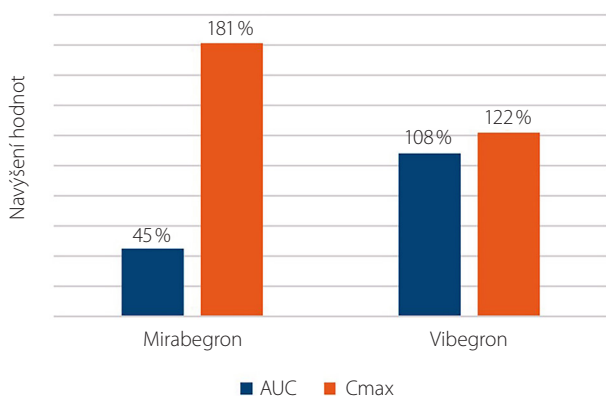
Obgemsa®). Informace o jednotlivých studiích interakcí vibegronu je možno čerpat z dokumentu FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) pro přípravek Gemtesa, který je volně přístupný (39), a ze SmPC přípravku Obgemsa® (vibegron) v ČR. Současné podávání vibegronu s metoprololem jako zástupcem β -blokátorů, nebo amlodipinem jako zástupcem vazodilatancií, nevedlo ke klinicky významnému snížení ani zvýšení systolického krevního tlaku (STK) ve srovnání se samotným metoprololem nebo samotným amlodipinem. Ve dvojité zaslepené studii u 52 zdravých dobrovolníků vibegron podaný v jednorázové dávce nepůsobil prodloužení QT intervalu v terapeutických ani v supratherapeutických dávkách, maximální podané dávky vibegronu v této studii činily 400 mg.

Farmakokinetické interakce vibegronu, kdy je tento obětí interakce

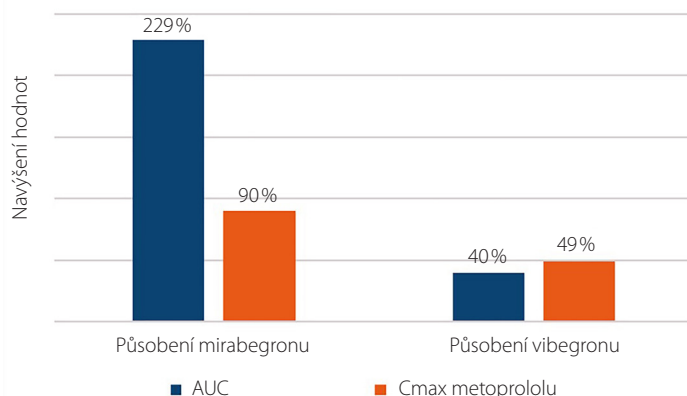
Ketokonazol je silný inhibitor CYP3A4 a P-gp. Z následujících dvou studií je zřejmé, že **vibegron je substrát CYP3A4**: Ve studii č. 015 u 10 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 16 dnů podáván ketokonazol v dávkách 200 mg 2krát denně, před zahájením jeho podávání a 2. den studie byl v jednorázové dávce 100 mg podán vibegron. Ketokonazol zvýšil plochu pod křivkou (AUC) vibegronu 2,08krát (1,66–2,61 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace vibegronu (C_{max}) 2,22krát (1,50–3,28 na 90% hladině spolehlivosti). Eliminační poločas vibegronu nebyl ketokonazolem ovlivněn, bez ketokonazolu činil 77 hodin a s ketokonazolem 75 hodin. Graf 5 znázorňuje vliv ketokonazolu na AUC a C_{max} mirabegronu a vibegronu.

Diltiazem je středně silný inhibitor CYP3A4 a P-gp. V téže studii u 12 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 16 dnů podáván diltiazem první den v 1 dávce 240 mg ve formě s prodlouženým uvolňováním a poté 3krát denně 60 mg ve formě bez prodlouženého uvolňování. Před zahájením podávání diltiazemu a 2. den studie byl v jednorázové dávce 100 mg podán vibegron. Diltiazem zvýšil plochu pod křivkou vibegronu 1,63krát (1,41–1,85 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace vibegronu 1,68krát (1,41–1,99 na 90% hladině spolehlivosti). Eliminační poločas vibegronu

Graf 5. Vliv silného inhibitoru CYP3A4 (ketokonazol) na plochu pod křivkou (AUC) a maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) mirabegronu a vibegronu



Graf 6. Vliv mirabegronu a vibegronu na plochu pod křivkou (AUC) a maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) metoprololu, který je substrátem CYP2D6



nebyl diltiazemem ovlivněn, bez diltiazemu činil 73 hodin a s diltiazemem 80 hodin.

Rifampicin je silný induktor CYP3A4 a induktor řady dalších oxidáz i transportérů. Je pozoruhodné, že ve studii s rifampicinem nedošlo k žádným změnám AUC vibegronu, ale C_{max} bylo zvýšeno o 86%. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Obgemsa® (vibegron) v ČR z toho usuzuje, že podávání induktorů CYP3A4 klinicky významně neovlivňuje farmakokinetické vlastnosti vibegronu.

Tolterodin: Ve studii 007 u zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 7 dnů podáván tolterodin s prodlouženým uvolňováním v dávkách 4 mg denně s placebem nebo s vibegronem v denních dávkách 100 mg (n = 12), respektive 150 mg (n = 12), přičemž doporučená dávka vibegronu je 75 mg denně. Tolterodin statisticky ani klinicky významně neovlivnil farmakokinetické vlastnosti vibegronu.

Farmakokinetické interakce vibegronu, kdy je tento perpetrátorem interakce

Tolterodin je substrát CYP3A4. Vibegron v dávkách 100 mg denně nezpůsobil žádné změny farmakokinetiky tolterodinu, vibegron v dávkách 150 mg denně zvýšil AUC tolterodinu 1,23krát (1,11–1,35 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace tolterodinu 1,37krát (1,20–1,57 na 90% hladině spolehlivosti), což je klinicky zanedbatelné.

Digoxin je substrát P-gp. Ve studii 024 u 18 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví, z nichž 17 studii dokončilo, byl po dobu 6 dnů podáván vibegron první den v 1 dávce 150 mg a poté v 1 dávce 100 mg denně. Před zahájením podávání vibegronu a 2. den studie byl v jednorázové dávce 0,25 mg podán digoxin. Vibegron zvýšil plo-

chu pod křivkou digoxinu 1,11krát (1,03–1,19 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace digoxinu 1,21krát (1,09–1,35 na 90% hladině spolehlivosti). Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Obgemsa® (vibegron) v ČR v SmPC uvádí, že při současném podávání obou léků je třeba k dosažení požadovaného klinického účinku digoxinu monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Autoři tohoto článku sice s SmPC nechtějí polemizovat, avšak domnívají se, že lékař s patřičnou zkušeností s titrací dávek digoxinu podle klinických příznaků by u většiny pacientů vystačil i bez takové monitorace.

Metoprolol sukcinát je substrát CYP2D6. Ve studii 1002, ve které u 24 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 15 dnů podáván vibegron v denních dávkách 75 mg, před zahájením jeho podávání a 7. den jeho podávání byl vždy podán metoprolol sukcinát v jednorázové dávce 100 mg. Vibegron zvýšil plochu pod křivkou metoprololu 1,40krát (1,29–1,52 na 90% hladině spolehlivosti) a zvýšil maximální plazmatické koncentrace metoprololu 1,49krát (1,35–1,65 na 90% hladině spolehlivosti). Počas metoprololu nebyl vibegronem ovlivněn (9,49 h metoprolol samotný a 10,88 h metoprolol s vibegronem). Interakce byla vyhodnocena jako klinicky nezávažná. Ve studii 010 u 13 (9M/4F) pacientů ve věku 42–68 let s hypertenzí užívajících metoprolol ve formě s prodlouženým uvolňováním v individuálně vytitrovaných dávkách 25–100 mg nebyl zjištěn žádný vliv vibegronu v denních dávkách 100 mg podávaného po dobu 7 dnů na antihypertenzní účinek metoprololu. Graf 6 znázorňuje různý vliv mirabegronu a vibegronu na AUC a C_{max} metoprololu.

V podobných studiích bylo prokázáno, že vibegron klinicky významně neovlivňuje farmakokinetiku **warfarinu, ethinylestradiolu ani levonorgestrelu**.

Z grafu 6 je patrné, že vibegron je slabší inhibitor CYP2D6 než mirabegron a že menší měrou ovlivňuje metabolizaci substrátů CYP2D6. To je pro praxi důležité, neboť užívání substrátů CYP2D6 u pacientů užívajících mirabegron je běžné i v případech, kdy se jedná o závažnou lékovou interakci, jak vyplývá z americké studie Ritchey et al. (2023) (40). V této studii nad databází receptů IQVIA PharMetrics® Plus (USA) bylo zjištěno, že ze 106 120 dospělých pacientů užívajících mirabegron celkem 68,5% z nich současně po určitou dobu užívalo alespoň 1 lék, který je substrátem CYP2D6. Přitom u 60,5% pacientů dotyčný substrát vykazoval anticholinergní působení a u 53,6% pacientů bylo o dotyčném substrátu známo, že prodlužuje QT interval. Celkem 16,5% pacientů s mirabegronem užívalo substrát CYP2D6, přestože taková kombinace byla kontraindikovaná nebo ji FDA označila symbolem „black warning“. Mezi nejčastěji kombinovanými substráty CYP2D6 byl metoprolol (17,3% pacientů) a tramadol (11,7% pacientů). V souvislosti s tím je vhodné upozornit, že citlivými substráty CYP2D6 jsou i jiné v ČR běžně užívané léky, například tri-cyklická antidepresiva, mirtazapin, venlafaxin, risperidon, nebivolol, karvedilol a fesoterodin. Lze předpokládat, že podobně jako ve výše zmíněné americké studii se „suboptimální preskripce“ vyskytuje i v ČR, a proto doporučujeme, aby lékaři rozhodovali o farmakoterapii pacientů užívajících OAB i s ohledem na rizika uvedená v tomto článku.

LITERATURA

1. Brodák M. Léčiva používaná k terapii dysfunkcí dolních močových cest, in: Suchopár J et al. Compendium. Léčiva používaná v podmínkách ČR. 2018:677-690.
2. Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. *Drug Saf* 2011;34(9):733-754.
3. Prokeš M, Suchopár J. Anticholinergní léčiva a kumulace jejich nežádoucích účinků u seniorů. *Med. Praxi*. 2020;17(3):182-189.
4. Boustani MA, Campbell NL, Munger S, et al. Impact of anticholinergics: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-320.
5. Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018;361:k1315.
6. Kay G, Crook T, Rekeďa L, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006;50(2):317-326.
7. Coupland CA, Trevor-Hill, Dening T, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia. A nested case-control study. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1084-1093.
8. Rube TE, Scorcheville A, Londos E, et al. Development of the Swedish anticholinergic burden scale (Swe-ABS). *Drugs*. 2023;83(4):315-340.
9. Bishara D, Perera G, Harwood D, et al. Centrally Acting Anticholinergic Drugs Used for Urinary Conditions Associated with Worse Outcomes in Dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(12):2547-2552.
10. Matta R, Gomes T, Juurlink D, et al. Receipt of Overactive Bladder Drugs and Incident Dementia: A Population-based Case-control Study. *Eur Urol Focus*. 2022;8(5):1433-1440.
11. Özmen N, Yiginer Ö, Ün H, Bicakci B. Frequently occurring torsades de pointes attacks in an old patient on solifenacin therapy and management strategy. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(4):342-3.
12. Asajima H, Sekiguchi Y, Matsushima S, et al. QT prolongation and torsade de pointes associated with solifenacin in an 81-year-old woman. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(6):896-897.
13. DrugBank®. DB06702 [Internet]. [cited 2025 Feb 26]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/vstup26.2.2025>.
14. Woosley RL, Heise CW, Gallo T, et al. QTdrugs List [Internet]. CredibleMeds®, Tucson, AZ, AZCERT; Available from: www.CredibleMeds.org [cited 2025 Feb 25].
15. Suchopár J, et al. Lékové interakce v urologii – na co si dát pozor. *Urol. Praxi*. 2020;21(2):80-86.
16. Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(1):73-75.
17. Serra DB, Affrime MB, Bedigian MP, et al. QT and QTc interval with standard and supratherapeutic doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(9):1038-1047.
18. Breuel HP, Mürtz G, Bondy S, et al. Safety and tolerance of trospium chloride in the high dose range. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(4):461-464.
19. Donath F, Braeter M, Feustel C. The influence of pro-piverine hydrochloride on cardiac repolarization in healthy women and cardiac male patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(6):353-365.
20. Suchopár J, et al. Léky prodlužující QT interval, in: Suchopár J, et al: Lékové interakce. Obecné aspekty lékových interakcí, první díl B. DrugAgency® a.s. 2023:725-750.
21. Lukkari E, Juhakoski A, Aranko K, Neuvonen PJ. Itraconazole moderately increases serum concentrations of oxybutynin but does not affect those of the active metabolite. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(5):403-406.
22. Swart PJ, Krauwinkel WJJ, Smulders RA, et al. Pharmacokinetic effect of ketoconazole on solifenacin in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99(1):33-36.
23. Abebe BT, Weiss M, Modess C, et al. Effects of the P-Glycoprotein Inhibitor Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Trospium Chloride: A 4-Way Crossover Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(10):1319-1330.
24. Astellas Pharma US, Inc. Vesicare® (solifenacin) – Full prescribing information [Internet]. 2020 May [cited 2025 Feb 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021518s0171bl.pdf.
25. AbbVie Inc. Enablex® (darifenacin) – Full prescribing information [Internet]. 2021 Jul [cited 2025 Feb 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021513s0171bl.pdf a Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-513_Enablex_biopharm.pdf.
26. Malhotra B, Sachse R, Wood N. Evaluation of drug-drug interactions with fesoterodine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(6):551-560.
27. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15:31. <https://bmccgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-015-0029-9>.
28. Rosa GM, Ferrero S, Nitti VW, et al. Cardiovascular Safety of β 3-adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. *Eur Urol*. 2016;69(2):311-323.
29. Park JS, Choi SB, Jang WS, et al. Risks of Dementia After Treatment with an Anticholinergic, Beta-3 Agonist, or Combination of Both for an Overactive Bladder: A Korean National Cohort Study. *Eur Urol Focus*. 2024;10(2):306-314.
30. Malik M, van Gelderen EM, Lee JH, et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(6):696-706.
31. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al. Safety and efficacy of mirabegron as add-on therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int*. 2015;116(4):612-622.
32. Katoh T, Igawa Y, Yamaguchi O, et al. Cardiovascular safety of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: A post hoc analysis from the Japanese MILAI II study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2020;12(1):68-80.
33. Lee J, Moy S, Meijer J, et al. Role of cytochrome p450 isoenzymes 3A and 2D6 in the in vivo metabolism of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist. *Clin Drug Investig*. 2013;33(6):429-440.
34. Konishi K, Minematsu T, Nagasaka Y, Tabata K. Physiologically-based pharmacokinetic modeling for mirabegron: a multi-elimination pathway mediated by cytochrome P450 3A4, uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7, and butyrylcholinesterase. *Xenobiotica*. 2019;49(8):912-921.
35. Konishi K, Minematsu T, Nagasaka Y, Tabata K. Application of a physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of mirabegron plasma concentrations in a population with severe renal impairment. *Biopharm Drug Dispos*. 2019;40(5-6):176-187.
36. Krauwinkel W, et al. The effect of mirabegron, a potent and selective β 3-adrenoceptor agonist, on the pharmacokinetics of CYP2D6 substrates desipramine and metoprolol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;39(1):43-52.
37. Groen-Wijnberg M, van Dijk J, Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetic Interactions Between Mirabegron and Metformin, Warfarin, Digoxin or Combined Oral Contraceptives. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(3):417-429.
38. Lin J, Goosen TC, Tse S, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Suggests Limited Drug-Drug Interaction for Fesoterodine When Coadministered With Mirabegron. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1505-1518.
39. U. S. Food and Drug Administration. Gemtesa® (vibegron) – clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) [Internet]. Urovant; 2020 Dec [cited 2025 Feb 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213006Orig1s000ClinPharmR.pdf.
40. Ritchey ME, Wang J, Young JC, et al. CYP2D6 Substrate Dispensing Among Patients Dispensed Mirabegron: An Administrative Claims Analysis. *Drugs Real World Outcomes*. 2023;10(1):119-129.
41. Welk B, McArthur E. Increased risk of dementia among patients with overactive bladder treated with an anticholinergic medication compared to a beta-3 agonist: a population-based cohort study. *BJU Int*. 2020;126(1):183-190.
42. Okita Y, Shimomura Y, Komukai S, et al. Risks of Dementia Associated With Anticholinergic Medication Compared to Beta-3 Agonist Among Older Patients With Overactive Bladder in Japan: The LIFE Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2025;40(1):e70036.
43. Trbovich M, Romo T, Polk M, et al. The treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction in persons with spinal cord injury: An open label, pilot study of anticholinergic agent vs. mirabegron to evaluate cognitive impact and efficacy. *Spinal Cord Ser Cases*. 2021;7(1):50.

Rozdíly mezi pohlavími – od farmakologie až po metodologii klinického výzkumu

Adriána Papiež^{1,2}, Zora Čechová^{1,2}, Jitka Rychlíčková^{1,3}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Centrum excelence CREATIC, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

Odborná veřejnost, ale i pacienti se stále více zabývají otázkou, zda můžeme výsledky klinických studií aplikovat i na ty podskupiny pacientů, které nebyly do výzkumu zahrnuty. Nejvíce diskutovaná je v tomto směru populace žen. Biologické pohlaví prokazatelně ovlivňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv, což se projevuje rozdíly v terapeutických i nežádoucích účincích na organismus. Navzdory těmto rozdílům jsou ženy v klinických studiích dlouhodobě neadekvátně zastoupeny, například v oblasti kardiovaskulárních studií. Ačkoli se jejich účast v posledních letech zlepšuje, nerovnosti přetrvávají.

Tento článek mapuje historický vývoj zastoupení žen v klinickém výzkumu a analyzuje současný stav v této oblasti. Zároveň popisuje optimální zastoupení žen ve studiích a navrhuje postupy, jak tohoto cíle dosáhnout a získat tak spolehlivá data pro obě pohlaví. Tyto kroky přispějí k optimalizaci léčebných postupů, které zohledňují rozdíly mezi pohlavími.

Klíčová slova: rozdíly pohlaví, klinický výzkum, metodologie výzkumu, opomíjené populace.

Sex-related differences – from pharmacology to clinical research methodology

Expert community and even patients are increasingly concerned about whether the results of clinical trials can be applied to patient subgroups that were not originally included in the research. Regarding this, female population is the most frequently discussed. Biological sex significantly influences the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, leading to differences in both therapeutic and adverse effects. Despite this, women have been historically under-represented in clinical studies, for example in cardiovascular research. Although female participation has improved in recent years, disparities persist.

This article explores the historical development of female representation in clinical research and analyzes the current state of the field. It also discusses the optimal inclusion of women in studies and proposes strategies to achieve this goal, ensuring the collection of reliable data applicable to both sexes. These steps will contribute to the optimization of treatment protocols that account for sex-based differences.

Key words: sex differences, clinical research, trial methodology, under-served population.

Úvod

Biologické pohlaví je jedním z faktorů, které ovlivňují odpověď organismu na léčivo. Odlišná farmakokinetika a farmakodynamika

u mužů a žen je podmíněna fyziologickými rozdíly – pro ženy je charakteristická obecně nižší tělesná hmotnost, nižší objem celkové tělesné vody a její odlišné rozložení extra-

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:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826 a projektem ERASMUS+ SENSITISE (2023-1-IE02-KA220-HED-000159532).

Poděkování:

Jménem konsorcia partnerů ERASMUS+ projektu SENSITISE: Frances Shiely (koordinátor projektu SENSITISE), University College Cork; Shaun Treweek, University of Aberdeen; Christine Kubiak, ECRIN; Andrew Willis, University College Cork; Sarah Prowse, University of Aberdeen, Martina Esdaile, ECRIN; Vincent Russel, University College Cork; Robert Dudás.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(1):52-56

<https://doi.org/10.36290/far.2025.019>

Článek přijat redakcí: 2. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 4. 3. 2025

PharmDr. Adriána Papiež, Ph.D.

papiez@med.muni.cz

a intracelulárně, pomalejší gastrointestinální motilita, nižší aktivita střevních a jaterních enzymů, nižší rychlost glomerulární filtrace (1, 2). Na úrovni farmakodynamiky lze pozorovat vyšší senzitivitu žen k (nežádoucím) účinkům léčiv v důsledku alterace počtu receptorů, vazby léčiva na receptor a transdukce signálu po navázání léčiva (2). K tomu všemu je třeba připočítat v čase proměnné endogenní a exogenní hormonální vlivy vyjádřené především u žen. Rozdíly pak hrají důležitou roli i v odlišné prevalenci a dopadech onemocnění u jednotlivých pohlaví a ve výskytu nežádoucích účinků léčiv (1, 2).

Praktické příklady rozdílů ve farmakokineticke, farmakodynamice či klinické účinnosti léčby u mužů a žen mohou být následující:

- polčas teofylinu je výrazně kratší u žen, a to jak kuřaček, tak nekuřaček, ve srovnání s muži (3);
- nižší clearance u žen byla zaznamenána například u benzodiazepinů (4), paracetamolu (5), kyseliny acetylsalicylové (6) nebo ondansetronu (7);
- retrospektivně byly identifikovány rozdílné benefity spojené s použitím kyseliny acetylsalicylové v sekundární prevenci – u žen je dobře dokumentováno snížení rizika cévní mozkové příhody, ale nikoli infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin, zatímco u mužů převládal benefit v redukci rizika infarktu myokardu a méně přesvědčivě cévní mozkové příhody (8);
- Torsades de pointes indukované erytromycinem se častěji vyskytují u žen (9), vyšší riziko těchto arytmií bylo prokázáno i u sotololu, amiodaronu nebo chinidinu (10);
- ženské pohlaví figuruje jako rizikový faktor v řadě skórovacích systémů – např. CHA2DS2-VASc skóre pro riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní nebo Tisdale skóre pro predikci prodloužení QT intervalu (11).

Navzdory výše uvedenému se s rozdílným přístupem k terapii žen a mužů v běžné klinické praxi setkáváme poměrně zřídka. Asi nejvíce skloňovaným léčivem v kontextu úpravy dávky dle pohlaví je zolpidem – americká FDA doporučila pro ženy pouze 5mg dávku, zatímco pro muže zůstává dávka 10 mg (12), Evropská léková agentura (EMA) podobné do-

poručení ale neimplementovala. V kontextu úpravy farmakoterapie dle pohlaví je zajímavá i švédská databáze Janusmed Sex and Gender (<https://janusmed.se/en/sexandgender>) (13) sumarizující důkazy o přítomnosti a klinické relevanci rozdílného efektu jednotlivých léčiv u mužů a žen. Databáze uvádí v kategorii C! (klinicky relevantní rozdíly mezi pohlavími) výše zmíněný amiodaron, levodopu, karbidopu, benserazid a entakapon, sitagliptin a řadu imunosupresiv, cytostatik a cílených léčiv (13). Přesto souhrny údajů o přípravku ani relevantní doporučené postupy odlišné dávkování těchto léčiv u žen nezmiňují (14–17). Specifický léčebný přístup pro ženy a muže se asi nejvíce rýsuje v terapii srdečního selhání. Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) je dnes nejčastější formou srdečního selhání u žen s téměř dvojnásobnou prevalencí oproti mužům (na rozdíl od srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí, kde ženy představují přibližně čtvrtinu celé populace nemocných) (18, 19). I přesto takový specifický přístup k terapii dle pohlaví stále zůstává spíše v rovině teorie a k cestě do praxe je třeba dobře metodologicky designovaný klinický výzkum (18).

Zastoupení žen v klinických studiích, historický vývoj

Zastoupení žen představuje dlouhodobě diskutované téma ve výzkumu léčiv a metodologii klinických studií. Historicky byla do klinických studií zařazována převážně mužská populace. Tento přístup byl odůvodňován tvrzením, že takové studie jsou metodologicky jednodušší a finančně méně náročné (20). Dalším důvodem byla obava z možného rizika pro plod, pokud by se studií účastnily ženy v reprodukčním věku. To bylo umocněno tzv. Conterganovou tragédií v 50. letech 20. století, kdy užívání thalidomidu těhotnými vyústilo v narození tisíců dětí s vrozenými vadami (21). Tato událost přiměla regulační úřady v USA implementovat nové směrnice a předpisy upravující metodologii klinických hodnocení. Jejich cílem bylo podobná rizika minimalizovat. Ve výsledku výrazně omezily účast žen v jakémkoliv výzkumu. Například do *Baltimorské longitudinální studie stárnutí* nebyla od roku 1958 do roku 1978 zařazena

ani jedna žena (22). Ze studií zkoumajících kardioprotektivitu estrogenů (*The Coronary Drug Project, 1965*) (23), efekt aspirinu a beta-karotenu v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny (*Physicians' Health Study, 1982*) (24), nebo vliv kombinace rizikových faktorů na mortalitu u ischemické choroby srdeční (*MRFIT, 1982*) (25) byly ženy vyloučeny na základě zařazovacích kritérií.

Postupně byl tento přístup přehodnocen. Byla přijata opatření zaměřená na zvýšení zastoupení žen v klinických studiích s cílem zajistit rovnováhu obou pohlaví a podpořit přenositelnost výsledků výzkumu na celou populaci (26, 27).

Na rozdíl od USA se Evropa začala otázkou zastoupení žen v klinických studiích zabývat výrazně později a regulace v této oblasti se liší dodnes. V USA je vyžadováno nejen reportování pohlaví, ale i jeho zohlednění při analýzách; EU tyto analýzy dle pohlaví nenařizuje, ale podporuje výzkum a inovace v tomto směru, např. v rámci Horizon 2020 (28). Podrobnosti o vývoji regulace zastoupení žen v klinickém výzkumu a rozdílných přístupech USA a Evropy shrnuje tabulka 1.

Optimální zapojení žen do klinických studií

Pro zvýšení spolehlivosti výsledků výzkumu a důvěry v něj je důležité orientovat se v tom, co představuje optimální zastoupení žen. Zatímco zapojení žen do klinických studií je v USA v určitých případech legislativně vyžadováno (28), EMA se odvolává na obecný princip popsáný v pokynu Mezinárodní rady pro harmonizaci (ICH) E7 zaměřený na geriatrickou populaci (29, 30). Podle něj by pacienti zařazení do klinické studie měli přiměřeně reprezentovat populaci, která bude daným léčivem následně léčena. Zapojení žen do klinických studií by se tedy nemělo redukovat na prostou snahu dosáhnout rovného zastoupení obou pohlaví. Klíčové je zohlednění širších demografických, epidemiologických a (pa)fyziologických rozdílů mezi muži a ženami. Jako ukazatel adekvátního zastoupení konkrétní populace se využívá poměr účasti k prevalenci participation to prevalence ratio (PPR), přičemž populace se jeví jako nepřiměřeně zastoupená, pokud je odchylka větší než 20% (31).

Tab. 1. Významné historické události ovlivňující zařazování žen do klinických studií v USA a EU (26, 29)

1977	FDA (U.S. Food and Drug Administration) vydává směrnici „Obecné úvahy pro klinické hodnocení léčiv“, která vylučuje ženy v reprodukčním věku z účasti na klinickém výzkumu v raných fázích, s výjimkou případů ohrožení života.
1986	Poradní výbor NIH (National Institute of Health) doporučuje, aby ženy byly zahrnuty do lékařských výzkumných studií.
1990	NIH zakládá Úřad pro výzkum zdraví žen, který vede řadu programů zaměřených na pokrok ve výzkumu zdraví žen a zvýšení zastoupení žen jako účastnic i výzkumnic v klinických studiích.
1993	FDA ruší své pokyny z roku 1977 a oficiálně nařizuje zahrnutí žen do výzkumu, pokud neexistuje odůvodnění pro jejich vyloučení (např. pokud se onemocnění týká pouze mužů).
1993	Kongres USA schvaluje zákon, který vyžaduje zahrnutí žen do klinických studií financovaných NIH.
1994	FDA zakládá Úřad pro zdraví žen, který má za úkol podporovat zahrnutí žen do klinických studií a rozvoj zdravotní péče zaměřené na ženy.
1998	FDA stanovuje předpisem, že žádosti o registraci nových léčiv musí obsahovat údaje o bezpečnosti a účinnosti rozdělené podle pohlaví. FDA má pravomoc odmítnout žádost o registraci, která tyto údaje řádně neanalyzuje.
2005	Evropská léková agentura (EMA) zveřejnila zprávu s názvem „Genderové aspekty při provádění klinických studií“. Dle zprávy by pacienti zařazení do klinické studie měli přiměřeně reprezentovat populaci, která bude daným lékem následně léčena.
2015	European Gender Medicine Network vydává report podporující genderovou rovnost ve zdravotnictví. Prosazuje lepší zastoupení žen v klinických studiích a integraci aspektů pohlaví a genderu do výzkumu a politiky.

Z demografického hlediska je podstatné, že ženy žijí déle než muži (28). Tento rozdíl je zvláště relevantní při návrhu studií zaměřených na hodnocení léčiv pro geriatrickou populaci. Z epidemiologického hlediska je nezbytné brát v úvahu odlišnou prevalenci onemocnění: v úvodu zmíněné srdeční selhání, autoimunitní onemocnění (až čtyřikrát vyšší riziko revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy, nebo systémového lupus erythematoses u žen) (32) nebo depresivní poruchy (prevalence u žen je 1,7x vyšší než u mužů) (33). Rozdílná prevalence mezi pohlavími se u některých onemocnění navíc může měnit s věkem (34). Zapojení žen do klinických studií by dále mělo reflektovat rozdíly v klinických projevech onemocnění u mužů a žen a jejich rozdílný dopad na kvalitu života. Například u osteoporózy čelí ženy nejen vyšší prevalenci, ale i větší zátěži v podobě ztracených let života v důsledku nemoci Disability Adjusted Life Years (DALY) (35).

Současný stav zapojení žen do klinických studií

V posledních desetiletích se výrazně zvýšila účast žen v klinických studiích. Regulační autority uvádí, že v recentních klinických hodnoceních je poměr žen a mužů přibližně stejný (29, 36). Přesto však přetrvávají významné rozdíly mezi fázemi klinického výzkumu, typem financování studií a terapeutickými skupinami.

- Obecně je účast žen nižší v raných fázích klinického hodnocení, které jsou nejčastěji prováděny na malé populaci zdravých dobrovolníků. To však nemá zásadní význam, pokud studie pozdějších fází zahrnou adekvátní počet žen pro analýzu rozdílů mezi pohlavími (29, 37).
- Neodpovídající zastoupení žen bylo častěji pozorováno u akademických studií ve srovnání s komerčními (38), což může být mimo jiné ovlivněno snahou průmyslu vyhovět požadavkům regulačních autorit pro registraci léčivých přípravků (29, 39).
- Co se týče terapeutických skupin, bližší představu nám může poskytnout analýza klinických studií, které vedly k registraci léčivých přípravků v EU v letech 2007 až 2019. Použití metriky PPR odhalilo, že v téměř třetině případů byly ženy nedostatečně zastoupeny. Nejproblematictějšími skupinami byla antiinfektiva a psychiatrická léčiva, z dalších můžeme zmínit léčiva kardiovaskulárních a onkologických onemocnění (40). Při podrobnějším pohledu na kardiovaskulární systém se nedostatečné zastoupení žen týká především terapie srdečního selhání, ischemické choroby srdeční, akutního koronárního syndromu a dyslipidemie; naopak vyšší zastoupení žen bylo zaznamenáno ve studiích na léčbu plicní arteriální hypertenze (31, 41, 42). V onkologii byly ženy nedostatečně zastoupeny ve studiích tý-

kajících se karcinomů močového měchýře, hlavy a krku, žaludku a jícnu; adekvátní zastoupení bylo ve studiích zabývajících se nádory slinivky břišní a hematologickými malignitami (38). V kontextu antiinfektiv stojí za zmínku oblast antiretrovirové léčby, profylaktických vakcín a léčebných postupů u HIV (43).

Podpora zapojení žen do klinických studií

Jak bylo popsáno výše, otázka pohlaví by v rámci plánování kvalitní klinické studie neměla být opomíjena. Zároveň se ale neomezujeme pouze na úvahu správného nastavení inkluzních a exkluzních kritérií a prevalenci daného onemocnění v populaci. Na paměti musíme mít širší roli žen v rodině a společnosti. Ženy jsou typicky primárním pečujícím subjektem. Požadavky kladené na účastníky klinických studií jsou zároveň dnes ale nejvyšší v historii (44). K obavám z individuální reakce na terapeutickou intervenci se přičítají i praktické překážky, jako je zajištění dopravy, logistiky nebo péče o rodinné příslušníky. Na rozhodnutí zúčastnit se klinické studie má tak mnohdy vliv i rodina a přátelé (45, 46).

Účast žen v klinické studii může být podpořena lépe nastavenou strategií náboru (recruitment) a udržení již zapojených účastníků (retention), a to napříč celou její realizací (tj. od prvotní myšlenky a designu až po její ukončení). Konkrétním příkladem může být možnost asynchronního získání informovaného souhlasu, decentralizace klinických studií, podpora využití digitálních technologií, zajištění dostupnosti péče o děti nebo dopravy do centra klinické studie (45). Více než žádoucí může být spolupráce s patientskými organizacemi, a to nejen z pohledu odhadované zátěže pro jednotlivce a její optimalizace (propisující se do vyšší retence účastníků ve studii), ale i z pohledu pomoci při šíření povědomí o konkrétní studii a podpory náboru. Patientské organizace se mohou stát i užitečným zprostředkovatelem výsledků studie.

Dalším aspektem, vedle strategií náboru a udržení žen v klinických studiích, je i plán analýzy dat umožňující vyhodnocení rozdílů v bezpečnosti či účinnosti intervence u jednotlivých pohlaví. S tím úzce souvisí výpočet veli-

kosti studijní populace tak, aby byly následně dosaženy statisticky průkazné výsledky (47, 48).

Designování klinických studií je náročným a komplexním úkolem, na němž se spolupodílí řada specialistů s větším či menším povědomím o otázkách inkluzivity v klinickém výzkumu. V tomto sdělení se zaměřujeme na ženy jako jeden z příkladů tzv. opomíjené populace. Příkladů opomíjených populací je více – kritériem může být vedle pohlaví i věk, bydliště, sociální status, příslušnost k menšinám, jazyková vybavenost, přítomnost zdravotních postižení, množství komorbidit nebo polyfarmacie. Edukace v oblasti inkluzivity klinického výzkumu je klíčová pro zlepšení kvality samotných studií a potažmo i klinické praxe ve smyslu personalizovaného přístupu a důvěry v léčbu a zdravotní systém obecně. Právě vývoj takového kurikula je předmětem mezinárodního výukového projektu SENSITISE (Inclusive Clinical Trials: Training and Education to Increase Involvement of Under-Served

Groups, 2023-1-IE02-KA220-HED-000159532) spolufinancovaného ERASMUS+ (49). Projekt vzniká ve spolupráci University College Cork, University of Aberdeen, ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) a Masarykovy univerzity. Cílem je vytvořit soubor edukačních materiálů, které mohou sloužit pro samostudium, ale i implementaci do výuky. Materiály budou dokončeny v průběhu roku 2026 a budou dostupné jak v angličtině, tak v češtině. Navíc budou doplněny učitelstvími manuály, které implementaci kurikula usnadní.

Závěr

Ženy jsou jednou ze skupin, jejichž zdravotní potřeby nebyly v klinickém výzkumu dlouhodobě dostatečně zohledněny, přičemž další opomíjené skupiny může určovat jejich demografický, socioekonomický status nebo zdravotní stav. Zda je ale určitá populace ve výzkumu opomíjena, je třeba vždy posuzovat

v kontextu konkrétní klinické studie a reálné klinické praxe. Kvalitní klinický výzkum by měl vycházet z klinických potřeb a usilovat o adekvátní zastoupení všech relevantních skupin, aby přinesl spolehlivé a přenositelné výsledky. Dosažení tohoto cíle vyžaduje systematickou edukaci odborné veřejnosti o významu inkluzivity a diverzity v klinických studiích a o způsobech, jak tyto principy integrovat do metodologie studií a celého výzkumného procesu.

Neméně důležité je zvyšování povědomí laické veřejnosti a pacientů o jejich roli ve výzkumu a jeho přínosu pro zlepšení zdravotní péče. Aktivní spolupráce s patientskými organizacemi může pomoci odstranit překážky, které brání účasti některých pacientů v klinických studiích, a zároveň zvýšit důvěru ve výzkum. Dobře informovaná společnost a odpovědně navržené studie mohou zajistit, že výsledky klinických hodnocení budou skutečně přínosné pro všechny pacienty.

LITERATURA

- Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician*. 80(11):1254-1258.
- Soldin O, Mattison D. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 48(3):143-157.
- Nafziger AN, Bertino JS. Sex-related differences in theophylline pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 37(1):97-100.
- Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, et al. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther*. 215(1):86-91.
- Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, et al. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 31(6):783-790.
- Miners JO, Grgurinovich N, Whitehead AG, et al. Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 22(2):135-142.
- Pritchard JF, Bryson JC, Kernodle AE, et al. Age and gender effects on ondansetron pharmacokinetics: evaluation of healthy aged volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 51(1):51-55.
- Baigent C, Collins R, Emberson J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 373(9678):1849-1860.
- Drici MD, Knollmann BC, Wang WX, et al. Cardiac Actions of Erythromycin Influence of Female Sex. *JAMA*. 280(20):1774-1776.
- Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*. 270(21):2590-2597.
- MDCalc [Internet]. [citován 23. leden 2025]. MDCalc – Medical calculators, equations, scores, and guidelines. Dostupné z: <https://www.mdcalc.com/>.
- FDA [Internet]. FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR. [citován 23. leden 2025]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>.
- Sex and gender | Janusmed [Internet]. [citován 23. leden 2025]. Dostupné z: <https://janusmed.se/en/sexandgender>.
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 45(36):3314-414.
- SÚKL – Přehled léčiv [Internet]. [citován 23. leden 2025]. SÚKL – Přehled léčiv. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society – European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 13(11):1170-1185.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 45(11):2753-2786.
- Tadic M, Cuspidi C, Plein S, et al. Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studies. *J Clin Med*. 8(6):792.
- McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 141(5):338-351.
- Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? [Internet]. Wizemann TM, Pardue ML, editoři. Washington (DC): National Academies Press (US); [citován 28. listopad 2024]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222288/>.
- Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci*. 122(1):1-6.
- Simonsick EM, Simonsick E, Moore AZ, et al. The Baltimore Longitudinal Study Of Aging: Opportunities For Research On Women's Aging And Health. *Innov Aging*. 3(Suppl 1):S355-356.
- The Coronary Drug Project: Initial Findings Leading to Modifications of Its Research Protocol. *JAMA*. 214(7):1303.
- Gaziano JM, Hennekens CH. Physicians' Health Study (PHS). In: Wiley StatsRef: Statistics Reference Online [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citován 28. listopad 2024]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat06831>.
- Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 248(12):1465-1477.
- Liu KA, Mager NAD. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharm Pract*. 14(1):708.
- Schiebinger L. Women's health and clinical trials. *J Clin Invest*. 112(7):973-977.
- Wested J. Lex Sex – Regulatory Perspectives on the Inclusion of Males and Females in Clinical Trials. *Eur Health Pharm Law Rev*. 7(4):158-172.
- ASSET [Internet]. ASSET. [citován 24. leden 2025]. ICH – Gender Consideration In The Conduct Of Clinical Trials. Dostupné z: <https://www.asset-scienceinsociety.eu/pages/ich-gender-consideration-conduct-clinical-trials>.
- GOV.UK [Internet]. [citován 23. leden 2025]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Guidelines. Dostupné z: <https://www.gov.uk/guidance/international-council-for-harmonisation-of-technical-requirements-for-pharmaceuticals-for-human-use-guidelines>.
- Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 71(18):1960-1969.
- Paoli MD, Gardner HR, Treweek S. Another Brick in the Wall ... no More! Breaking the Sex Bias. *Clin Oncol*. 34(12):796-798.

33. Zhao L, Han G, Zhao Y, et al. Gender Differences in Depression: Evidence From Genetics. *Front Genet* [Internet]. [citován 23. leden 2025];11. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2020.562316/full>.

34. Pucci G, Alcidi R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 120:34-42.

35. Zhu Z, Yu P, Wu Y, et al. Sex Specific Global Burden of Osteoporosis in 204 Countries and Territories, from 1990 to 2030: An Age-Period-Cohort Modeling Study. *J Nutr Health Aging.* 27(9):767-774.

36. FDA [Internet]. Drug Trials Snapshots. [citován 5. prosinec 2024]; Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots>.

37. Labots G, Jones A, de Visser SJ, et al. Gender differences in clinical registration trials: is there a real problem? *Br J Clin Pharmacol.* 84(4):700-707.

38. Perera ND, Bellomo TR, Schmidt WM, et al. Analysis of Female Participant Representation in Registered Oncology Clini-

cal Trials in the United States from 2008 to 2020. *The Oncologist.* 28(6):510-519.

39. FDA [Internet]. Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs; [citován 28. leden 2025]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/study-and-evaluation-gender-differences-clinical-evaluation-drugs>.

40. Smith Z, Botto E, Getz K. Quantifying Diversity and Representation in Pivotal Trials Leading to Marketing Authorization in Europe. *Ther Innov Regul Sci.* 56(5):795-804.

41. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, et al. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation.* 141(7):540-548.

42. Khan SU, Khan MZ, Raghu Subramanian C, et al. Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 3(5):e205202.

43. Curno MJ, Rossi S, Hodges-Mameletzis I, et al. A Systematic Review of the Inclusion (or Exclusion) of Women in HIV Research: From Clinical Studies of Antiretrovirals and

Vaccines to Cure Strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 71(2):181-188.

44. Rodríguez-Torres E, González-Pérez MM, Díaz-Pérez C. Barriers and facilitators to the participation of subjects in clinical trials: An overview of reviews. *Contemp Clin Trials Commun.* 23:100829.

45. Goldstein KM, Kung LCY, Dailey SA, et al. Strategies for enhancing the representation of women in clinical trials: an evidence map. *Syst Rev.* 13(1):2.

46. Berlin JA, Ellenberg SS. Inclusion of women in clinical trials. *BMC Med.* 7:56.

47. Huang GD, Bull J, Johnston McKee K, et al. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials.* 66:74-79.

48. Bierer BE, Meloney LG, Ahmed HR, et al. Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Cell Rep Med.* 3(4):100553.

49. Shiely F, Rychlíčková J, Kubiak C, et al. Training and education on inclusivity in clinical trials – the SENSITISE project. *Trials.* 25(1):318.

Česká společnost klinické farmakologie ČLS JEP, z.s.
si Vás dovoluje pozvat na

24. ČESKOU KONFERENCI KLINICKÉ FARMAKOLOGIE

28. ČESKOU KONFERENCI TDM KRAJSKÝ REVMA TOLOGICKÝ SEMINÁŘ

TERMÍN: 19.–21. 6. 2025

MÍSTO KONÁNÍ:

PARKHOTEL PLZEŇ

(U Borského parku 2 791, Plzeň)

Veškeré informace jsou zveřejněny
na stránkách konference **aktivnisvet.cz**
a na **www.cskf.cz**.



Použití terapeutického monitorování hladin antipsychotik druhé generace při individualizaci farmakoterapie schizofrenie

Anna Králová^{1,2}, Petr Potměšil², Miloslav Kopeček^{3,4}

¹Oddělení klinické farmacie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁴Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Terapie schizofrenie je komplexní, sestává ze sociálních intervencí, psychoterapie a farmakoterapie. Základní pilíř léčby představují antipsychotika druhé generace vzhledem k jejich farmakologickému profilu a nižší míře výskytu nežádoucích účinků. Léčba antipsychotiky je dlouhodobá, neomezuje se jen na akutní fázi. Nezbytná je udržovací terapie pro prevenci relapsu. Stanovení plazmatických hladin antipsychotik, také známé jako terapeutické monitorování léčiv, pomáhá upravit dávku individuálně pro jednotlivého pacienta a může sloužit k minimalizaci toxicity, kontrole adherence a snížení nákladů na léčbu.

Klíčová slova: schizofrenie, atypická antipsychotika, terapeutické monitorování léčiv.

The use of therapeutic second-generation antipsychotics level monitoring in the individualization of schizophrenia pharmacotherapy

Therapy for schizophrenia involves a complex treatment plan consisting of social interventions, psychotherapy, and pharmacotherapy. Second-generation antipsychotics are the cornerstone of the treatment due to their pharmacological profile and lower incidence of side effects. Antipsychotika treatment is long-term and extends beyond the acute phase. Maintenance therapy is crucial to prevent relapse. Determining the plasmatic levels of antipsychotic drugs, known as therapeutic drug monitoring, helps adjust the dose for each patient individually. This process also helps minimize toxicity, monitor adherence, and reduce treatment costs.

Key words: schizophrenia, atypical antipsychotics, therapeutic drug monitoring.

Úvod

Antipsychotika druhé generace jsou dnes chápána jako standardní farmakoterapie v léčbě schizofrenie. I přes jejich dobrou snášitelnost není odpověď na léčbu vždy ideální a zhruba třetina až polovina pacientů neodpovídá optimálně na léčbu psychofarmaky podávanými ve standardních dávkách (1).

Častý chronický průběh může vést k závažnému funkčnímu postižení, změnám osobnosti, snížené kvalitě života s vysokou mírou pracovní neschopnosti a trvalou invaliditou.

Negativní důsledky mají dopad nejen na nemocné, ale i na jejich rodiny a celou společnost. I proto by znalost farmakokinetiky, farmakodynamiky, terapeutického monitorování plazmatických hladin (TDM) a nežádoucích účinků antipsychotik měla být nezbytná pro všechny zdravotnické profesionály.

Schizofrenie

Schizofrenie patří mezi psychotická onemocnění. Pojmeme psychóza se označují chorobné stavy, které vedou k narušení kon-

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):57-61

<https://doi.org/10.36290/far.2025.020>

Článek přijat redakcí: 21. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 3. 4. 2025

PharmDr. Anna Králová

anna.kralova@fnkv.cz

taktu s realitou. Lidé trpící psychózou nejsou schopni rozlišovat mezi realitou a chorobnými prožitky v oblasti myšlení a vnímání. Schizofrenie vzniká jako souhrn genetických a enviromentálních vlivů a projevuje se čtyřmi základními okruhy příznaků: pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní. Prognóza pacientů závisí na průběhu nemoci, na komorbiditách jak fyzických (metabolické, kardiovaskulární, neurologické, onkologické onemocnění), tak psychiatrických (např. zneužívání návykových látek). Obecně horší je prognóza při chronickém průběhu nemoci s převažující negativní symptomatikou (deficitní syndrom) a nálezy atrofie korových a podkorových oblastí mozku (2).

Antipsychotika druhé generace

Antipsychotika jsou obecně klasifikována jako typická, neboli první generace (AP1G), a atypická, neboli druhé generace (AP2G). AP2G antagonizují dopaminové D₂ a serotoninové 5-HT₂ receptory a vykazují méně extrapyramidových nežádoucích účinků (EPS), nižší výskyt hyperprolaktinémie a podobnou či vyšší klinickou účinnost než AP1G. Kromě schizofrenie se mohou použít i v léčbě psychóz nejrůznějšího původu, bipolárních poruch, jako augmentace antidepressivní terapie či rezistentních úzkostných poruch. V nepsihiatrických indikacích se občas užívají i na nevolnost, zvracení či škytavku (3).

Farmakodynamické parametry AP2G

Základní mechanismus účinku spočívá v efektu na neurotransmiterové systémy a jejich receptory, především na dopaminové D₂ a serotoninové 5-HT₂. Primární antipsychotický efekt se odvozuje od 60–80% blokády D₂ receptorů v mesolimbické dopaminové dráze, ale i asociální oblasti nigrostriatální dopaminové dráhy (4, 5, 6). Blokáda vyšší než 80% obsazenosti D₂ receptorů v nigrostriatální dráze často vede k EPS (7). Obsazenost D₂ receptorů může být ověřena pozitronovou emisní tomografií (PET); v klinické praxi se spíše používá stanovení plazmatické hladiny antipsychotik (8). Schématické znázornění farmakodynamických vlastností je shrnuto v tabulce 1.

Tab. 1. Základní farmakodynamické vlastnosti AP2G. SPC jednotlivých přípravků, Mohr et al. (2025) (3)

Farmakodynamický efekt	Léčivo	Blokáda receptoru				
		D ₂	5-HT ₂	α ₁	H ₁	M
antagonista dopaminu	amisulprid	+				
serotoninová a dopaminová antagonisté	lurasidon	+	+			
	paliperidon	+	+	+	±	
	risperidon	+	+	+	±	
	sertindol	+	+	+		
	ziprasidon	+	+			
multireceptorová antagonisté (MARTA)	klozapin	+	+	+	+	+
	olanzapin	+	+	+	+	+
	quetiapin	+	+	+	+	
parciální dopaminová agonisté	aripiprazol	+	+			
	brexpiprazol	+	+	+		
	kariprazin	+	+			

D₂ – dopaminové D₂ receptory, 5-HT₂ – serotoninové receptory, α₁ – alfa 1 receptory, H₁ – histaminové receptory, M – muskarinové receptory

Základní farmakokinetické vlastnosti AP2G

AP2G vykazují mnoho společných farmakokinetických parametrů. Důležitá je dobrá absorpce z gastrointestinálního traktu s dosažením maximální plazmatické koncentrace za 1–6 hodin; variabilní biologická dostupnost od 5 do 100%, rychlá distribuce z krve do centrálního nervového systému, často vyšší hladina v mozkomíšním moku než v plazmě, eliminace primárně hepatálně/renálně, eliminační poločas mezi 12–36 hodinami (aktivní metabolity často delší), metabolizace cestou cytochromu P450 (CYP) a UDP-glukonyltransferázou (UGT) jako hlavním metabolickým enzymovým systémem (9). Farmakokinetické vlastnosti AP2G shrnuje tabulka 2.

Nežádoucí účinky

Při výběru vhodného antipsychotika je vhodné, kromě odpovědi na dříve užívanou léčbu a posouzení komorbidit somatických i psychických, zvážit profil nežádoucích účinků zvoleného léčiva tak, aby profil byl co nejšetrnější. Jak již bylo zmíněno výše, výskyt EPS je častější u AP1G díky vyšší selektivitě při obsazení dopaminových receptorů, silně antagonizují D₂ receptor. EPS se řadí mezi neurologické nežádoucí účinky s časnými (polékový parkinsonismus, akutní dystonie, akathizie) nebo pozdními (tardivní dyskineze a dystonie, tardivní akathizie) projevy. Quetiapin, olanzapin nebo klozapin patří mezi antipsychotika s velmi nízkým potenciálem vyvolání EPS, zatímco risperidon či amisulprid vykazuje vyšší riziko (10). Antipsychotika mohou blokádou dopaminergní tuberoinfundibulární dráhy v mozku způso-

bit až desetinásobně zvýšení hladiny prolaktinu (11). Příмым důsledkem hyperprolaktinémie může být gynekomastie a galaktorhea, nepříným pak poruchy menstruačního cyklu, snížení libida a fertility, impotence a dlouhodobě osteoporóza. Zde jsou nejrizikovější amisulprid, paliperidon a risperidon. Častými nežádoucími účinky, zvláště AP2G ze skupiny MARTA, jsou nárůst hmotnosti, hyperglykemie, dyslipidemie a hypertenze. Jedná se o rizikové faktory pro rozvoj diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Pacienti se schizofrenií dokonce vykazují primárně vyšší riziko rozvoje diabetu než běžná populace (12). Kardiotoxický účinek mají ve vyšších dávkách všechna antipsychotika, mezi nejčastější patří ortostatická hypotenze s rizikem synkopy, pádu a poranění. Zvýšené riziko prodloužení QTc intervalu na EKG vykazují antipsychotika první i druhé generace, interval se prodlužuje v závislosti na dávce a riziko prodloužení QT intervalu klesá v tomto pořadí sertinol > amisulprid > ziprasidon > risperidon > olanzapin > kvetiapin > haloperidol > paliperidon > aripiprazol > kariprazin > brexpiprazol > lurasidon (13, 14).

Terapeutické monitorování léčiv (TDM)

TDM se definuje jako stanovení koncentrace léčiva v plazmě, séru nebo krvi. S následnou interpretací slouží k titraci dávky u jednotlivých pacientů tak, aby bylo dosaženo maximální účinnosti s co nejnižším rizikem toxicity. Pro AP2G platí, že míra obsazenosti D₂ receptorů v mozku odpovídá plazmatické (sérové) hladině antipsychotik (8). Vzhledem k vysoké variabilitě farmakokinetických para-

Tab. 2. Farmakokinetické vlastnosti orálně podávaných AP2G. SPC jednotlivých přípravků, podle Hiemke et al. (2018) (9)

Léčivo	Biologická dostupnost (%)	Vazba na bílkoviny (%)	Eliminační poločas (hodiny)	Dosažení rovnovážného stavu (dny)	Metabolizace	Aktivní metabolit
amisulprid	43–48	17	12–20	2–3	vylučuje se nezměněn ledvinami	–
aripiprazol	87	> 99	75	14	CYP2D6, CYP3A4	dehydroaripiprazol
brexipiprazol	95	> 99	91	10–12	CYP2D6, CYP3A4	–
kariprazin	52	97	32–68 DCAR: 30–38 DDCAR: 314–446	10–20	CYP3A4, CYP2D6	desmethyl kariprazin (DCAR), didesmethyl kariprazin (DDCAR)
klozapin	27–50	97	9–17	12	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6	norklozapin
lurasidon	9–19 (s jídlem)	> 99	18	7	CYP3A4, BCRP	dva aktivní metabolity (ID-14283 a ID-14326)
olanzapin	87	93	30	5–10	CYP1A2, CYP2D6, UGT1A4	N-desmethylolanzapin
paliperidon	28	74	24	4–5	vylučuje se nezměněn ledvinami	–
quetiapin	9	83	6–7	1–3	CYP3A4, CYP2D6	norquetiapin
risperidon	70	89	3	4–6	CYP2D6, CYP3A4, P-glykoprotein	9-hydroxyrisperidon (= paliperidon)
sertindol	80–90	99,5	55–90	5–9	CYP2D6 CYP3A4	–
ziprasidon	60 (až 100 s jídlem)	99	7–10	1–3	CYP3A4 CYP1A2	S-methyl-dihydroziprasidon

CYP – cytochrom P450, BCRP – Breast cancer resistatnt protein, UGT – glukuronosyltransferáza, tučně jsou vyznačeny majoritní cesty metabolizace

metrů u jednotlivých pacientů, zapříčiněné komorbiditami, věkem, pohlavím, kouřením, možnými interakcemi s jinými léčivými a/nebo potravou, zánětem, postižením jater nebo ledvin eventuálně nekoreluje vždy dávka léčiva s jeho plazmatickou koncentrací (15). A přestože relevantnost TDM pro AP2G je stále předmětem diskuzí, jeví se stanovení hladin antipsychotik jako užitečný nástroj moderní personalizované farmakoterapie. Jedním z hlavních důvodů použití TDM pro tuto skupinu léčiv je jeho význam v profylaktické fázi léčby, kde nelze jednoduše sledovat účinek léčby (upravovat dávku apod.) z klinického projevu; TDM je tedy jediným nástrojem, jak monitorovat účinnou profylaxi u stabilizovaného pacienta, též s vědomím časté non-adherence u pacientů s psychickými poruchami, kde je absence náhledu jádrovým příznakem. TDM kromě jiného pomáhá rozlišit mezi pseudorezistencí, charakterizovanou nízkou plazmatickou koncentrací (ne vždy nutně vyvolanou non-adherencí), od tzv. pravé rezistence (přiměřená plazmatická hladina s receptorovou insenzitivitou, tj. farmakodynamické selhání), při změně lékových forem, anebo jednotlivých preparátů, či v dalších klinických situacích (16).

Specifické indikace pro TDM v psychiatrii jsou shrnuty v tabulce 3.

Pro psychofarmaka existují různé míry doporučení ve vztahu k TDM (9, 17)

Úroveň 1: Silně doporučeno

Důkazy: jsou stanovena terapeutická referenční rozmezí. Kontrolované klinické studie prokázaly příznivé účinky TDM. Existují zprávy o snížené snášenlivosti nebo intoxikacích.

Doporučení: TDM se důrazně doporučuje pro titraci dávky a pro speciální indikace.

Například pro lithium nebo karbamazepin je standardem péče.

Klinické důsledky: Při plazmatických koncentracích léčiv v rámci uváděného terapeutického referenčního rozmezí lze očekávat nejvyšší pravděpodobnost odpovědi nebo remise. Při subterapeutických koncentracích léčiva v krvi je pravděpodobnost odpovědi podobná placebo, při akutní i chronické léčbě existuje riziko relapsu. Při supratherapeutických koncentracích léčiva v krvi existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků léčiva nebo přímo toxicity.

Tab. 3. Specifické indikace pro TDM v psychiatrii podle Hiemke et al. (2018) (9)

Optimalizace dávkování po začátku léčby nebo při změně dávky
Léky u nichž je TDM povinné z bezpečnostních důvodů (např. lithium)
Podezření na úplnou nebo částečnou non-adherence pacienta
Nedostatečné klinické zlepšení při obecně doporučených dávkách
Kombinace s léky se známým interakčním potenciálem nebo podezření na lékovou interakci
TDM u farmakovigilačních programů
Prevence relapsu při udržovací léčbě
Recidiva při adekvátním dávkování
Těhotenství nebo kojení
Děti a dospívající pacienti
Starší pacienti (nad 65 let)
Jedinci s mentálním poškozením
Pacienti s přidruženým onemocněním ovlivňujícím farmakokinetiku (jaterní nebo hepatální insuficience, kardiovaskulární onemocnění)
Změny farmakokinetiky u pacientů s poruchou příjmu potravy (mentální anorexie, bulimie)
Forenzní důvody
Problémy vyskytující se po převedení z originálního přípravku na generikum (a naopak)
Problémy vyskytující se po převedení z perorální na depotní injekční formu (a naopak)
Nelineární farmakokinetika v rozmezí terapeutických dávek

Úroveň 2: Doporučeno

Důkazy: existují zprávy o snížené snášenlivosti nebo nežádoucích účincích při supratherapeutických koncentracích léčiva v krvi.

Doporučení: TDM se doporučuje při titraci dávky, pro speciální indikace nebo při řešení problémů.

Klinické důsledky: TDM zvyšuje pravděpodobnost odpovědi u non-respondérů. U subtherapeutických plazmatických koncentrací je riziko snížené odpovědi. U supratherapeutických plazmatických koncentrací je zvýšeno riziko intolerance nebo intoxikace.

Úroveň 3: Užitečné

Důkazy: uváděná terapeutická referenční rozmezí byla odvozena od koncentrací léčiv při doporučeném dávkování. Koncentrace léčiv vztahující se k účinkům léků buď ještě nejsou k dispozici, nebo jsou založeny na retrospektivních analýzách výsledků TDM, kazuistických případech nebo nesystematických klinických zkušenostech.

Doporučení: TDM je užitečné ve speciálních situacích nebo při řešení problémů.

Klinické důsledky: pomocí TDM lze kontrolovat, zda jsou koncentrace léčiv v souladu s dávkově závislým referenčním rozmezím. Klinického zlepšení lze dosáhnout zvýšením dávky u non-respondérů, u kterých byla nalezena subtherapeutická koncentrace léčiva v plazmě.

Úroveň 4: Potenciálně užitečné

Důkazy: plazmatické koncentrace neodpovídají klinickému efektu vzhledem k jedinečné farmakokinetice léčiva, například reverzibilní blokáde specifického enzymu. Nebo dávkování léčiva může být snadno odvozeno od jeho klinického efektu, například úvod do spánku u hypnotik.

Doporučení: TDM není doporučeno při titraci, ale může být užitečné v rámci speciálních indikací nebo při řešení problémů.

Klinické důsledky: TDM je vyhrazeno pro speciální klinické situace.

Detailní informace o jednotlivých léčivých látkách a jejich metabolismu a specifikách TDM, které jsou nad rozsah tohoto sdělení, lze nalézt např. v článku Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Atypical Antipsychotic (18).

Odběr vzorku

Odběr vzorku by měl vždy probíhat v rovnovážném stavu, což pro většinu psychofarmak znamená cca týden po dosažení udržovací dávky, s výjimkou léčiv s dlouhým poločasem: aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin (a jeho aktivní metabolity). Vhodný čas pro odběr při stabilní dávce je 0–30 min před plánovanou další dávkou (úrodní hladina). Pro depotní psychofarmaka pak platí bezprostředně před další injekcí (19).

Dopad pro praxi a interpretace výsledků TDM

Interpretace získaných výsledků TDM by měla ideálně probíhat multioborově

(psychiatr, klinický farmaceut). Při tomto procesu je nutné vzít v úvahu celou řadu aspektů ovlivňujících stanovenou laboratorní hodnotu. Především je třeba zohlednit lékové interakce, které mohou měnit farmakokinetiku antipsychotik na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace. V tabulce 2 jsou popsány hlavní metabolické cesty jednotlivých AP2G a enzymové systémy, které mohou být ovlivněny až už indukci nebo inhibicí cytochromových a jiných transportních systémů. Také znalosti celkového kontextu: věku, pohlaví, diagnózy, váhy, vztahu ke kouření a důvodů pro stanovení TDM doplňují informace pro správnou interpretaci. Nezbytnou informací je čas odběru ve vztahu k další dávce léčiva. Získaný výsledek TDM musí být vždy brán s ohledem na klinický obraz daného pacienta, včetně tíže onemocnění a projevu nežádoucích účinků stávající farmakoterapie (20).

Schéma rozhodovacího postupu ve vztahu k léčbě AP2G a TDM najdeme popsány v Doporučených postupech psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP – odkaz č. 10 (21).

U klozapinu, který patří k léčivům se stupněm doporučení 1 podle APNG pro možné závažné nežádoucí účinky, existuje dokonce speciální rozhodovací algoritmus následného postupu léčby v návaznosti na TDM (22).

Tab. 4. Základní dávkovací schémata pro jednotlivá AP2G, úrovně doporučení pro jejich monitoring a varovné hodnoty Hiemke et al. (2018) (9). SPC jednotlivých přípravků, Mauri et al. (2018) (8)

Léčivo	Úvodní dávka	Titrace	Cílová dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	TDM ng/ml	Stupeň doporučení	Varovné hodnoty ng/ml
amisulprid	50 mg	není specifická	800	1 200	100–320	1	640
aripiprazol	10–15 mg/den	5 mg/den	10–15	30	150–500	2	1 000
brexpiprazol	1 mg/den	1 mg/den	2–4	4	40–140	3	280
kariprazin	1,5 mg/den	1,5 mg/den	1,5–6	6	10–20	3	40
klozapin	12,5 mg/ 1–2x denně	2. den 2 x 25 mg, poté 25–50 mg/ den až týden	200–450	900	100–600 (*350–600)	1	1 000
lurasidon	37,5 mg/den	37,5 mg/den	40–160	160	více než 70	3	120
olanzapin	5–10 mg/den	5 mg/den	10	20	20–80	1	150
paliperidon	6 mg/den	3 mg/den	6	12	20–60	2	120
quetiapin IR*/XR**	*25–50 mg/den **300 mg/den	*50 mg/den **300 mg/den	400–800	800	100–500	2	1 000
risperidon	1 mg/den	1–2 mg/den	4–6	16	20–60	2	120
sertindol	4 mg/den	4 mg po 4–5 dnech	12–20	20	50–100	2	200
ziprasidon	40 mg 2x denně akutní léčba	Od 3. dne 2 x 80 mg	160 mg/den (lze i asymetricky)	160	50–200	2	400

*při farmakorezistenci, **IR – s rychlým uvolňováním, XR – s postupným uvolňováním

Diskuze

Přestože se TDM jeví jako užitečný nástroj pro zlepšení účinnosti a bezpečnosti antipsychotik, v klinické praxi existuje několik omezení. Tyto limity mohou vysvětlovat potenciální rozdíly v názorech na přínos TDM v klinické praxi.

- 1) Terapeutická rozmezí hladin v plazmě jsou odvozena od skupin pacientů zařazených v klinických studiích. Jejich údaje nemusí zcela odpovídat pacientům v reálné klinické praxi, u nichž je zvýšena pravděpodobnost psychiatrických a tělesných komorbidit, polyfarmakoterapie a non-adherence. Data z klinických studií byla získávána od pacientů ve věku 18 až 65 let, v běžné praxi jsou léčeny takřka všechny věkové kategorie pacientů. Zejména pro věkovou kategorii dětí a dorostu citelně chybí validní studie, existují pouze omezená data u risperidonu a olanzapinu (23).
- 2) Rozmezí hladin antipsychotik v plazmě, která jsou k dispozici, jsou téměř výhradně odvozena od pacientů se schizofrenií, kde je posuzována hlavně pozitivní symptomatika, tedy redukce výskytu bludů, halucinací či dezorganizovaného chování.

- 3) Výsledky TDM jsou validní pouze tehdy, pokud je získána skutečná údolní hladina a laboratoř obdrží dostatečné kontextové údaje, které jsou pak použity pro pečlivou interpretaci výsledků.
- 4) TDM má jen omezený význam v případech částečné adherence, tj. pokud není odebrána hladina antipsychotika v rovnovážném stavu.
- 5) Jak bylo uvedeno výše, údaje o mnoha, ne-li většině, antipsychotik jsou stále poměrně omezena, a to zatím zabraňuje exaktnímu stanovení vztahu mezi rozsahy hladin v krvi pro konkrétní antipsychotika v korelaci s klinickou účinností a snášenlivostí.

V českém kontextu jsou pak praktické problémy popsány v práci Terapeutické monitorování psychofarmak z pohledu klinického farmaceuta: doporučení versus praxe (24).

Trendy v optimalizaci farmakoterapie v současnosti představují nejen TDM, ale i farmakogenetické testy, které zkoumají především enzymy cytochromů CYP 2D6, CYP3A4/5, CYP1A2, jež se významně podílejí na metabolizaci řady AP2G – viz tabulka 2 (25). U geneticky pomalého nebo naopak ultrarychlého metabolizátora by neměl

být lék automaticky nahrazen jiným, ale často může být dávka upravena pomocí klinického posouzení a TDM (9). Americká Food and Drug Administration (FDA) doporučuje generické testování u 10 vybraných antipsychotik (U.S. Food and Drug Administration 2022).

Závěr

I přes všeobecnou snahu o individualizaci terapie pro ni v psychiatrii stále chybí dostatek vhodných nástrojů. Jedním z nich je bezesporu TDM – vědecká metoda, která pomáhá pochopit interindividuální farmakokinetickou variabilitu, reagovat na ni, a tím zlepšuje účinnost a bezpečnost léčby antipsychotiky, zejména druhé generace. Přestože není implementace TDM antipsychotik do běžné klinické praxe snadná a naráží na celou řadu problémů a omezení, TDM nachází uplatnění v celé škále oblastí, z nichž můžeme jmenovat především bezpečnost léčby ve smyslu omezení výskytu nežádoucích účinků léčiv závislých na dávce a ovlivnění non-adherence k léčbě. Zapojení klinického farmaceuta v rozhodovacím procesu a při supervizi farmakoterapie pomůže ke zkvalitnění poskytované péče o pacienty se schizofrenií.

LITERATURA

1. Steimer W. Pharmacogenetic and psychoactive drug therapy: Ready for the patient? *Ther Drug Monit.* 2010;32:381-386.
2. Libiger J. Schizofrenní poruchy. In: Hösch C, Libiger J, Švestka (Eds). *Psychiatrie, druhé doplněné a přepracované vydání.* Praha: Tigris. 2004: 883. ISBN 8090013074.
3. Mohr P, et al. *Klinická psychofarmakologie. 2. rozšířené vydání.* Maxdorf 2025. ISBN 978-80-7345-817-1.
4. Uschida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, et al. Dopamine D2 Receptor Occupancy and Clinical Effects. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):497-502. doi:10.1097/JCP.0b013e318221aad.
5. Nord M, Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17(2):97-103. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00222x.
6. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* 2019;42(3):205-220. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.004.
7. Uchida H, Takeudih H, Graff-Guerrero A, et al. Predicting dopamine D₂ receptor occupancy from plasma level of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(3):318-325. doi: 10.1097/JCP.0b013e318218d339.
8. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: An update. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1493-1528.
9. Hiemke AC, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):9-62.
10. Kupu S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D(2)receptor explain the action of atypical antipsychotic? A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001;158:360-369.
11. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, severity and consequence. Selective literature review. *Br J Psychiatry.* 2003; 182:199-204.
12. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry.* 2000;157(6):975-981. doi: 10.1176/appi.ajp.157.6.975.
13. Wenzel-Seifert K, et al. QTc prolongation by Psychotropic Drugs the Risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2011;108(41):687-693.
14. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
15. Šilhán, Hýža M, Ambroš S, et al. Terapeutické monitorování psychofarmak: specifické situace. *Psychiatrie.* 2023;27(3): 133-140.
16. Patil P, Schwartz TL. Fine Tuning the Use of Second Generation Antipsychotics. *J Ment Health Clin Psychol* 2018;2(5):22-39. doi.org/10.29245/2578-2959/2018/5.1138.
17. Češková E, Šilhán P, Kacířová I, et al. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. Doporučené postupy psychiatrické péče V. Psychiatrická společnost ČLS JEP 13.9. 2018. [Internet]. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/monitorovani-lecby-psychofarmaky/terapeuticke-monitorovani-leciv-v-psychiatrii> [citováno 2025-24-01].
18. Krejčí V, Murínová I, Slanař O, Šíma M. Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Atypical Antipsychotics. *Prague Medical Report/Vol.* 2024;125(2):101-129. doi:10.14712/23362936.2024.10.
19. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 2010;25:S12-S21. doi:10.1016/S0924-9338(10)71701-6.
20. Schoretsanitis G, Kane MJ, Correll CJ, et al. Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *The Journal of clinical psychiatry.* 2020;81(3):1139-1169. doi: 10.4088/JCP.19cs13169.
21. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Doporučené postupy psychiatrické péče V. Psychiatrická společnost ČLS JEP 24. 3. 2022. [Internet]. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/images/pdf/Stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie-22.pdf> [citováno 2024-24-06].
22. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 14th ed. West Sussex. UK: Wiley Blackwell;2020.
23. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, et al. Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(5):665-674.
24. Tašková I. Terapeutické monitorování psychofarmak z pohledu klinického farmaceuta: doporučení versus praxe. *Re-media.* 2020; 30.
25. Hart XL, et al. The optimisation of pharmacotherapy in psychiatry through therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic test: Focus on antipsychotics. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 25;9:451-536. DOI:10.1080/1562975.2024.2366235.

Psychedelika v terapii cluster headache

Michal Židó^{1,2}, Tomáš Páleníček³, Ivana Štětkářová^{1,2}

¹Neurologická klinika, 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

²Neurologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Psychedelika jsou psychoaktivní látky, které bezprostředně po užití typicky vyvolávají změny vnímání, myšlení, emotivity a kognitivních procesů. V poslední době se intenzivně zkoumá jejich antidepresivní a anxiolytický efekt. Hlavní výhodou těchto látek je rychlý nástup účinku s dlouhodobým účinkem po podání jedné či jen několika málo dávek. Mají také dobrý bezpečnostní profil. Další využití mohou mít tyto látky v léčbě chronických bolestí u neuropatie a primárních bolestí hlavy, například cluster headache. Cluster headache neboli syndrom nakupených bolestí hlavy je vzácné onemocnění projevující se epizodami intenzivních bolestí hlavy s vegetativním doprovodem, které mohou pacienty výrazně limitovat. I když je konvenční léčba u většiny pacientů dostatečně účinná a bezpečná, existuje určitá skupina pacientů, u kterých tomu tak není. Proto se nadále pátrá po nových léčebných možnostech. Nový potenciální zdroj terapie cluster headache může na základě recentních dat představovat právě i skupina tryptaminových a ergolinových psychedelik, například psilocybin a diethylamid kyseliny lysergové (LSD) a některé jejich deriváty. Jedná se však zatím pouze o léčbu experimentální.

Klíčová slova: cluster headache, psychedelika, psilocybin, bolest hlavy.

Psychedelics in the treatment of cluster headaches

Psychedelics are psychoactive substances that typically cause changes in perception, thinking, emotionality, and cognitive processes immediately after use. Recently, their antidepressant and anxiolytic effects have been intensively investigated. The main advantage of these substances is the rapid onset and long-lasting effect after administration of one or only a few doses. They also have a good safety profile. These substances can also be used to treat chronic neurogenic pain and primary headaches, e.g. cluster headache. Cluster headache is a rare disease, manifested by episodes of intense headaches with vegetative accompaniment, which can significantly limit patients. Although conventional treatment is sufficiently effective and safe for most patients, there is a certain group for whom this is not the case. Therefore, the search for new treatment options continues. Based on recent data, a group of tryptamine and ergoline psychedelics, for example psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD), and some of their derivatives, may represent a new potential source of cluster headache therapy. This treatment is still experimental.

Key words: cluster headache, psychedelics, psilocybin, headache.

Psychedelika (jinak zvané i serotonergní halucinogeny) patří do skupiny psychoaktivních látek, které mohou vyvolat změny vnímání (typicky změny vizuální složky ve smyslu iluzí, pseudohalucinací a někdy až halucinací),

změny myšlení a dalších kognitivních procesů (interocepce, sebeuvědomování, vnímání času, ale třeba i paranoidní myšlenky či porucha soustředění) a změny emotivity (nálady a emoce) jak v kladném, tak i zápor-

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:

M.Ž. a I.Š. bez konfliktů zájmů

T.P. má podíl ve společnosti „Psyon s.r.o.“ a „Společnost pro podporu neurovědního výzkumu s.r.o.“, založil „PSYRES“ – Nadační fond pro výzkum psychedelik a konzultuje pro společnost GH Research a CB21-Pharma. T.P. byl/je zapojen do klinických studií firem Compass Pathways, MAPS, Ketabon, GH-Research s psilocybinem, MDMA, ketaminem a 5-MeO-DMT, které nesouvisí se stávajícími publikacemi.

Funding/Support:

Tato práce byla podpořena projektem PsyPal z programu Horizon Europe (grant č. 101137378, HORIZON-HLTH-2023-DISEASE-03-01), z grantu agentury pro zdravotnický výzkum (AZV; projekt NU21-04-00307) a z grantu Cooperatio 38 Neuroscience.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(1):62-66

<https://doi.org/10.36290/far.2025.021>

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 2. 2025

MUDr. Michal Židó, Ph.D.

michal.zido@fnkv.cz

ném smyslu – euforie, radost, úzkost, smutek, lítost). Společnou vlastností těchto látek je agonismus serotonergních receptorů 5-HT_{2A} a v menší míře i pro 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D}, což je jejich hlavní mechanismus účinku. Předpokládá se, že agonisté 5-HT_{1A} receptorů jsou zodpovědní za pasivní adaptivní odpověď (snášlivost zdroje stresu), zatímco agonisté 5-HT_{2A} odpovídají za aktivní adaptivní odpověď (aktivní vypořádání se se zdrojem stresu). Vzhledem k tomu, že psychedelika jsou agonisté obou receptorů, zvýšení celkové adaptability by mohlo souviset s jejich terapeutickými účinky. Agonisté 5-HT_{2A} také indukují uvolňování glutamátu, modulují aktivaci amygdaly, hipokampu a prefrontálního kortexu (1). Psychedelika rovněž stimulují syntézu mozkového neurotrofického faktoru, čímž zvyšují neuroplasticitu (2).

Do skupiny psychedelik zařazujeme různé látky, jako jsou diethylamid kyseliny lysergové (LSD), psilocybin, N, N-dimethyltryptamin (DMT) a podobně (Obr. 1). Část těchto látek jsou přírodní sloučeniny obsažené v rostlinách či houbách a část jsou syntetické látky vytvořené v laboratořích (1).

Použití psychedelik v klinickém výzkumu a praxi

Využití psychedelik v průběhu historie mělo spíše rituální nebo rekreační kontext, ale v posledních letech vzbudil pozornost v medicíně jejich slibný antidepresivní a anxiolytický efekt. Hlavní výhodou těchto látek je rychlý nástup účinku s dlouhodobým efektem po podání jedné nebo jen několika málo dávek (3). Další výhodou je jejich dobrý bezpečnostní profil a tolerance ze strany pacientů. Mezi nejčastější popisované nežádoucí účinky terapie psychedeliky patří nauzea a zvracení, bolest hlavy, zmatenost, úzkosti či psychotické reakce. Více bude o nežádoucích účincích pojednáno v další části článku.

Serotonergní psychedelika jsou aktuálně zkoumána především v léčbě velké depresivní poruchy, deprese, úzkosti, existenciální tísně komorbidní s neléčitelným onemocněním, posttraumatické stresové poruchy, obsedantně kompulzivní poruchy, závislosti, ale i třeba v léčbě poruch příjmu potravy, fibromyalgie a dalších poruch. Na rozdíl od klasických psychofarmak, tedy zejména monoaminergních antidepre-

siv, se ukazuje, že psychedelika mají výrazně rychlejší nástup účinku, často bezprostředně po odeznění účinků již první dávky o střední intenzitě psychedelických účinků. Dnes se proto o psychedelických hovoří jako o antidepresivech s rychle nastupujícím účinkem (4). V současnosti se řeší řada otázek, například jak dlouho terapeutický efekt vydrží, respektive jak často bude nutné látky opakovaně podávat, jestli se efekt opakovaným podáváním nevytrácí, zdali je možné tyto látky použít jako přídatnou léčbu k běžným antidepresivům, zdali je nutný psychedelický prožitek a jeho hloubka/intenzita a případná integrace prožitku (5). Mimo psychiatrické indikace mohou mít tyto látky další potenciální využití v moderní medicíně v léčbě chronických bolestí, neuropatických bolestí a taky v léčbě primárních bolestí hlavy, jako je například cluster headache (6). Probíhají i studie zaměřené na léčbu Parkinsonovy nemoci a uvažují se i možnosti využití u jiných neurodegenerativních diagnóz, například mírného kognitivního deficitu či některých typů demencí, avšak výsledky zatím nejsou k dispozici. Většina psychedelik je pro jejich psychoaktivní účinky zařazena na seznam kontrolovaných látek, tedy mezi nelegální drogy, a to do skupiny bez léčebného potenciálu. To v praxi značně komplikuje jejich budoucí širší využití mimo omezený rámec klinických hodnocení.

Cluster headache

Cluster (odvozené z anglického slova, znamená shluk/nakupení) headache, „klastrová bolest hlavy“ neboli syndrom nakupených bolestí hlavy, je vzácné onemocnění projevující se epizodami až nesnesitelných bolestí hlavy. Cluster headache je spolu s tenzí cefaleou a migrénou jeden z typů primárních bolestí hlavy. Patří do skupiny trigeminových autonomních neuralgií (TACs). Tento typ primární bolesti hlavy je charakterizován jednostrannými periodickými záchvaty bolesti vysoké intenzity s výrazným vegetativním doprovodem ve smyslu slzení a zarudnutí postiženého oka, kongesce nosní sliznice a sekrece z nosní dírky na postižené straně. Pro svou intenzitu obtíží jsou periody cluster headache pro pacienty značně omezující. Tyto periody se nejčastěji opakují jednou ročně, avšak není vzácný i výskyt vícekrát za rok. Trvání jedné periody bývá v průměru 4 až 8 týdnů, poté

u většiny pacientů bolesti kompletně odeznívají a pacienti zůstávají do další periody bez obtíží. U části pacientů mohou přetrvávat i interparoxyzmální bolesti hlavy různé intenzity. Dle klinického průběhu můžeme cluster headache rozdělit na epizodický a chronický typ. Toto onemocnění postihuje častěji muže; první perioda bolestí hlavy se objevuje kolem 30. roku života. V literatuře se uvádí, že cluster headache postihuje kolem 0,1–0,2% populace na celém světě (7).

Přesná příčina cluster headache zatím není známá, ale výzkumy z posledních let ukazují na to, že příčinou může být dysfunkce neuronů hypotalamu v oblasti spodiny třetí komory. Následkem trigeminovaskulárního autonomního reflexu bývá taky pozorována sekundární vazodilatace arteria carotis v oblasti sinus cavernosus. V průběhu tohoto reflexu dochází k aktivaci nucleus trigeminus v mozkovém kmeni, dále k aktivaci nucleus salivatorius superior a parasympatické inervaci cév po přepojení v ganglion sphenopalatinum (8).

Diagnóza tohoto onemocnění je založena na anamnestických údajích, klinickém nálezu v průběhu periody bolestí a vyloučení jiné sekundární etiologie pomocí magnetické rezonance mozku a laboratorní analýzy mozkomíšního moku. Dle diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy, 3. edice (ICHD-3) musí být pro cluster headache splněny následující podmínky:

- 1) nejméně 5 atak bolestí;
- 2) nejméně jeden z následujících symptomů ipsilaterálně k bolesti hlavy (konjunktivální injekce, slzení, pocení na tváři, rinorrhoea, otok víčka, ptóza, mióza) nebo pocit agitace a neklidu;
- 3) frekvence atak bolestí se pohybuje mezi jedenkrát každý druhý den až osmkrát za jeden den, během části (ale méně než poloviny) aktivního časového průběhu bolesti hlavy mohou být záchvaty méně časté;
- 4) není příčina lépe vysvětlená jinou diagnózou dle ICHD-3.

Pro epizodickou variantu musí být splněné ještě další podmínky:

- 1) nejméně dvě období klastřů trvající od 7 dnů do jednoho roku (pokud se pacient neléčí);

2) oddělené intervaly bezbolestné remise v délce nejméně tří měsíců.

Pro chronickou variantu musí být splněna ještě následující podmínka:

1) ataky se vyskytují bez období remise nebo s remisemi trvajících méně než tři měsíce po dobu minimálně jednoho roku (9).

Klinicky se perioda cluster headache, jak již bylo výše uvedeno, projevuje jednostrannými šlehavými bolestmi vysoké intenzity, nejčastěji v orbitální nebo peri-orbitální lokalizaci, trvajících desítky minut až hodiny, s výrazným vegetativním doprovodem se slzením a zarudnutím postiženého oka, kongescí nosní sliznice a sekrecí z nosní dírky na postižené straně. Někdy může připomínat nekompletní Hornerův syndrom. Bolesti začínají typicky v nočních hodinách a v průběhu periody jsou vyprovokované i požitím alkoholu (10).

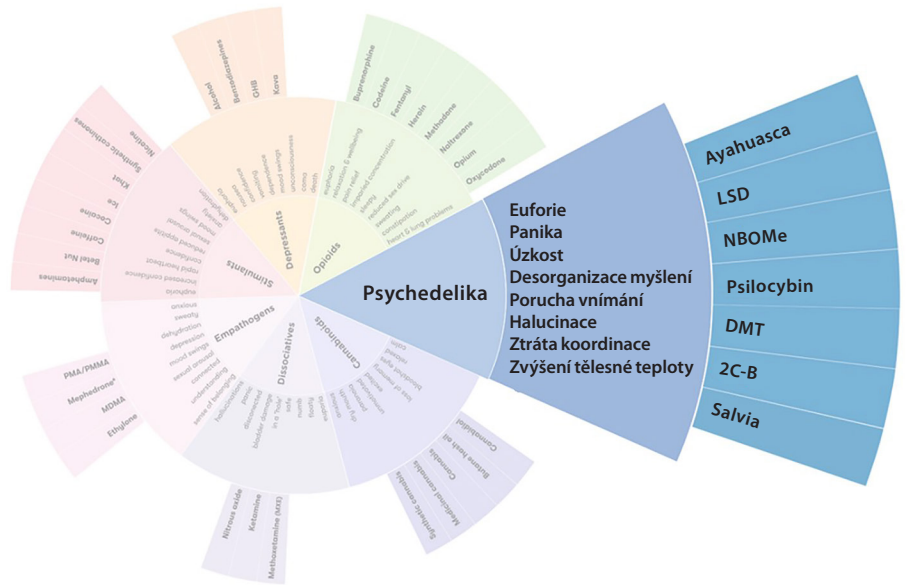
Terapie cluster headache

Terapii cluster headache můžeme rozdělit na léčbu akutních atak a léčbu profylaktickou.

V akutní terapii se běžně využívá inhalační oxygenoterapie, kdy pacient po dobu 15 minut inhaluje kyslíkovou maskou nebo nosními brýlemi 100% kyslík s průtokem 10 l/min. Efekt této metody většinou přetrvává kolem 24 h a její hlavní výhodou je její bezpečnost. Další volbou v terapii akutních atak u cluster headache mohou být triptany (sumatriptan nebo eletriptan). Nejčastěji se používá sumatriptan, který se může aplikovat buď formou subkutánní injekce, nebo formou intranazálního spreje. Perorální forma triptanů je efektivní jen u některých pacientů, většinou ale k úplnému ústupu obtíží nestačí. V neposlední řadě se k terapii akutní ataky mohou využít intranazálně aplikovaná lokální anestetika, například lidokain. Terapie běžnými nesteroidními analgetiky je v případě cluster headache neúčinná. Pacientům se také doporučuje vyhnout se potenciálním provokačním faktorům, obzvláště alkoholu (8).

V profylaktické terapii u cluster headache se na prvním místě využívají blokátory kalciových kanálů, přesněji verapamil v dávce 240 mg denně pro chronickou i epizodickou variantu. V průběhu terapie verapamilem je důležité pravidelné provádění EKG

Obr. 1. „Drug wheel“ – Kolo návykových látek (11)



LSD – diethylamid kyseliny lysergové, NBOMe – syntetické N-metoxy-benzylové deriváty fenylethylaminů, DMT – dimethyltryptamin, 2C-B – 4-brom-2,5-dimethoxyfenylethylamin

s cílem monitorace srdeční činnosti. Jako záchranná přemostující terapie („bridging therapy“) se v začátku periody užívají vyšší dávky perorálních nebo parenterálních kortikoidů, ale dlouhodobé podávání vzhledem k možným nežádoucím účinkům není doporučováno. Účinnou alternativou je i blokáda okcipitálního nervu, kde se cíleně aplikuje injekce lokálního anestetika (1% lidokain) s kortikoidem do oblasti nervus occipitalis major na straně bolesti s efektem trvajícím po dobu 3 až 4 týdnů. Mezi další možnosti v profylaktické terapii patří podávání lithia nebo kyseliny valproové. Důležitou informací zůstává, že antidepresivní terapie, běžně užívaná v terapii migrény, je u cluster headache neúčinná (8).

Psychedelika v terapii cluster headache

Psychedelické účinky byly nejprve objeveny u LSD a později i účinky izolovaného psilocybinu z houby Psilocybe. Psychedelika byla poprvé zkoumána ve vztahu k léčbě bolesti hlavy před více než 60 lety. Psychedelika v terapii cluster headache zatím zůstávají pouze jako experimentální „non-lege artis“ léčebná metoda. Některé běžně využívané léky na primární bolesti hlavy (například triptany) sdílejí serotonergní složku podobnou jako u psilocybinu či LSD. Podobný mechanismus účinku mezi psychedeliky a triptany může

být potenciálně na podkladě agonismu obou látek vůči serotonergním receptorům 5-HT1B a 5-HT1D, což vede k vazokonstrikci, snížení uvolňování prozánětlivých cytokinů a neuropeptidů (například CGRP a substance P), a tím k inhibici nocicepcce (12, 13).

Vědecký průzkum účinků psychedelik na cluster headache zatím zůstává omezený, avšak globální komunita pacientů s cluster headache sdílela svoje osobní zkušenosti s užíváním psychedelik v rámci rekreačního konceptu či pokusu o samoléčbu. První dokumentace samoléčby cluster headache psychedeliky byla hlášena pacientem koncem 90. let 20. století, který zde zveřejnil terapeutický účinek po požití LSD na cluster headache, jež původně užíval pro rekreační účely. I tohle napomohlo ke zvýšení zájmu o využití psychedelik v terapii primárních bolestí hlavy. Nyní různé vědecké týmy po celém světě popisují efekt psychedelik (nejčastěji psilocybinu, LSD a amidu kyseliny D-lysergové (LSA) a nehalucinogenního analogu LSD látky BOL-148 resp. 2-bromo-N, N-diethylamid kyseliny lysergové) v experimentální terapii cluster headache (14). Příklady těchto publikací jsou uvedeny v tabulce 1. U psilocybinu se používá běžný terapeutický režim, který vyžaduje krátký průběh terapie (3 dávky během 1 až 2 týdnů) ke snížení intenzity bolesti hlavy nebo k navození remise cluster headache, kromě něho se však experimentuje i s jinými režimy.

Psychedelika významně nepůsobí na aktuálně užívanou léčbu cluster headache, ale lékové interakce psychedelík jsou zatím málo prozkoumané.

Nežádoucí účinky psychedelík

Nejčastěji popisované nežádoucí účinky jsou přechodné úzkosti a s nimi spojená tachykardie, dále pak závratě, ospalost, únava, nauzea, zvracení a bolesti hlavy. V některých případech je nutné podat farmakologickou symptomatickou terapii nebo použít psychotherapeutické techniky (například dechové cvičení). Ve vzácných případech se může přechodně vyskytovat „flashback“ (opětné prožívání zážitku s drogou, aniž by jí člověk užil) (15).

Ve vyšších dávkách může být zesílen psychedelický efekt těchto látek a tím se zintenzivní psychedelický zážitek, který se může jevit jako zvláštní nebo bizarní. Někteří pacienti mohou pocítovat intenzivní propojení a komunikaci s lidmi, místy nebo věcmi. Výjimečně mohou tyto intenzivní zážitky během užívání psychedelík vést k přechodným změnám osobnosti (16).

Ve velice vzácných případech se mohou objevit i psychotické a depresivní epizody, včetně sebevražedných myšlenek, poruch myšlení nebo změn vnímání, které přetrvávají i dlouhodobě (16, 17).

Při aplikacích psychedelík musí být přítomný terapeut, který má s léčivou zkušenost a který pacienta těmito zážitky provede a pomůže mu zvládnout i silnější úzkostné, psychotické či depresivní stavy (18).

Klinické studie léčby cluster headache psychedeliky

V poslední době probíhalo a stále probíhá několik menších klinických studií, které hodnotí efektivitu a bezpečnost psilocybinu a LSD v terapii cluster headache (příklady uvedené v tabulce 1 a tabulce 2). Tyto studie byly zaměřené především na monoterapii psychedeliky nebo na srovnání těchto léčiv s konvenční terapií. Kombinovaná terapie psychedeliky s konvenčními léky však ve studiích popsána nebyla. Vzhledem k používání nízkých sub-psychedelických dávek psilocybinu nebyly ve studiích popsány závažnější nežádoucí účinky, pouze přechodné gastrointestinální

Tab. 1. Příklady publikovaných klinických studií hodnotících efekt psychedelík na terapii cluster headache

Reference	Typ studie	Počet pacientů	Lék, dávkování	Popisovaný účinek
Swell et al., 2006 (19)	studie	53	psilocybin, LSD – různé režimy	efektivita: psilocybin (n = 48) 52%; LSD (n = 8) 88%; efekt: ukončení ataky i periody; prodloužení doby remise
Schindler et al., 2015 (20)	kazuistiky	496	psilocybin, LSD, LSA, Bol-148, DMT – různé režimy	efektivita: LSD (n = 74) 78%; psilocybin (n = 181) 71%; BOL-148 (n = 10) 60%; LSA (n = 108) 59%; DMT (n = 18) 44%; efekt: zkrácení/ukončení periody; remise chronické varianty
Di Lorenzo et al., 2016 (21)	studie	54	psilocybin, LSD, LSA – různý režim, 1–3x/rok	75 % pacientů po užití aspoň jedné dávky dobrý efekt
De Coo et al., 2019 (22)	studie	643	psilocybin, LSD – režim nespecifikován	efektivita: psilocybin (m = 39) 56%; LSD (n = 5) 60%; efekt: redukce frekvence relapsů

DMT – N, N-dimethyltryptamin, LSA – amid kyseliny lysergové, LSD – diethylamid kyseliny lysergové, Bol-148 – 2-bromo-N, N – diethyl amid kyseliny lysergové

Tab. 2. Příklady probíhajících a ukončených klinických studií efektu psychedelík na terapii cluster headache

Reference	Typ studie	Počet pacientů	Lék, dávkování	Primární cíl pozorování
Schindler et al., 2022 (24) (NCT02981173)	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	14	psilocybin 0,0143 mg/kg; placebo; přibližně každých 5 dnů, celkem 3 dávky	změny ve frekvenci atak v průběhu 3týdenní periody
Madsen et al., 2022 (23) (NCT0428005)	open label	10	psilocybin 0,14 mg/kg; každých 7 dní, celkem 3 dávky	změna frekvence atak v průběhu 4týdenní periody; změny ve fMRI
Probíhá (NCT03781128)	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	30 (předpoklad)	LSD 100 mg, placebo; 3 dávky v průběhu 3 týdnů, pak crossover v 8 týdnech	změna frekvence a intenzity atak v průběhu 8týdenní periody;
Probíhá (NCT05477459)	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	65 (předpoklad)	LSD 25 µg, placebo; každé 3 dny, celkem 7 dávek	změna frekvence atak

LSD – diethylamid kyseliny lysergové, fMRI – funkční magnetická rezonance

obtíže, mírné pocity úzkosti nebo přechodné bolesti hlavy jiného charakteru než ataka cluster headache.

První randomizovaná studie terapie psilocybinem proběhla v režimu nízkodávkových pulzů a prokázala bezpečnost bez neočekávaných nebo vážných nežádoucích účinků. Výsledky studie ukázaly snížení frekvence atak bolesti v průběhu prvních 3 týdnů, hlavně v případě chronické varianty cluster headache. Změna ve frekvenci atak však nebyla statisticky signifikantní (p = 0,251), nejspíše z důvodu malého vzorku pacientů (20).

Další open label studie EPOCH (Prophylactic Effects of Psilocybin on Chronic Cluster Headache, NCT0428005) sledovala účinek nízkodávkového pulzu psilocybinu na chronickou cluster headache a prokázala, že tato léčba je bezpečná, dobře tolerovaná a redukuje výskyt relapsů u sledovaných pacientů až o 30 % (p = 0,008) (23).

Uvedené studie jsou však omezeny malým množstvím pacientů a nízkou prevalencí nemoci. Dalšími limitujícími faktory studií jsou rozdíly v dávkovacích režimech a ve výsledcích u pacientů. Proto jsou třeba rozsáhlejší a reprezentativnější studie, které se těmi problémy budou zabývat.

V psychiatrii se využívá akutní psychedelický efekt (efekt alterující vnímání) těchto látek v různých terapeutických režimech, avšak výzkum psilocybinu u cluster headache ukazuje, že přechodné analgetické účinky psilocybinu jsou nezávislé od účinků psychedelických (14, 24). Užívání nízkých subpsychedelických dávek a nepsychedelické sloučeniny BOL-148 u pacientů s cluster headache (25) ukazuje na alternativní mechanismus účinku. V open label studii EPOCH provedl výzkumný tým funkční magnetickou rezonanci mozku před a po podání psilocybinu a pozoroval, že v terapeutické odpovědi se zapojuje i hypotalamo-diencefa-

lická funkční konektivita (23). V jiné klinické studii zaměřené na léčbu cluster headache se také zkoumá vztah léčebné odpovědi na psilocybin k cirkadiánnímu a spánkovému systému, avšak výsledky zatím ještě nebyly publikovány.

Závěr

Psychedelika se ukazují jako nová možná léčiva schopná ovlivnit průběh cluster headache. Jejich příznivé účinky byly poprvé popsány již před desítkami let, ale údaje z klinických studií zatím nebyly dostatečně průkazné. Další výzkum psychedelík je však důležitý vzhledem k jejich potenciálnímu příznivému terapeutickému účinku a relativně dobrému bezpečnostnímu profilu u řady psychiatrických a neurologických onemocnění (deprese, posttraumatická stresová porucha,

primární bolesti hlavy, chronické neuropatické bolesti a jiné) (26, 27). Další výzkum efektu psychedelík může také pomoci porozumět patofyziologickým mechanismům těchto chorob.

V psychiatrii i v neurologii zůstává terapie psychedeliky zatím jen jako léčba experimentální. Psychedelika pravděpodobně nenahradí konvenční terapii cluster headache, ale mohou představovat novou léčebnou možnost pro pacienty, u kterých se rozvinula farmakorezistence nebo u kterých je konvenční terapie již od počátku nedostatečně účinná, nebo dokonce kontraindikována.

Aktuálně v České republice není registrována žádná studie s léčbou psychedeliky u cluster headache, ale probíhá studie u pacientů trpících depresí rezistentních vůči standardní léčbě, PSIKET001, a depresí,

úzkostmi a existenciální tísni komorbidní s onkologickým onemocněním, PSIKET002, (více informací na <https://psiket.cz>). Od roku 2025 bude zahájena mezinárodní multicentrická klinická studie PsyPal (EU CT trial no: 2023-510488-36-00), vedená Univerzitou v Groningenu, zaměřená na léčbu deprese, úzkosti a existenciální krize v rámci paliativní péče u pacientů s roztroušenou sklerózou, amyotrofickou laterální sklerózou, chronickou obstrukční chorobou a atypickým parkinsonismem. Jedním ze čtyř klinických center studie je i český Národní ústav duševního zdraví, který se ve spolupráci s Neurologickou klinikou 3. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady bude soustředit na populaci pacientů s roztroušenou sklerózou.

LITERATURA

- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):264-355.
- Shafiee A, Arabzadeh Bahri R, Rafiei MA, Esmailpur Abianeh F, Razmara P, Jafarabady K, Amini MJ. The effect of psychedelics on the level of brain-derived neurotrophic factor: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2024;38(5):425-431.
- Kalfas M, Taylor RH, Tsapekos D, Young AH. Psychedelics for treatment resistant depression: are they game changers? *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(18):2117-2132.
- Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2019;49(4):655-663.
- Wang SM, Kim S, Choi WS, et al. Current Understanding on Psilocybin for Major Depressive Disorder: A Review Focusing on Clinical Trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2024;22(2):222-231.
- Schindler EAD. Psychedelics as preventive treatment in headache and chronic pain disorders. *Neuropharmacology.* 2022;215:109166.
- Kandel SA, Mandiga P. Cluster Headache. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544241/>.
- Štětkářová I, Medová E. Moderní farmakoterapie v neurologii – 3. vydání – kapitola 6.1: Primární bolesti hlavy. Praha: Maxdorf; 2021. 169-186.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1):1-211.
- Wei DY, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21(Suppl 1):S3-S8.
- Psychedelics. Alcohol and Drug Foundation [Internet]. 2024 Jun [24-11-2024], Last Updated 06 Jun 2024. Available from: <https://adf.org.au/drug-facts/psychedelics/>.
- Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(3):342-356.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, et al. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials [published correction appears in *Cephalalgia.* 2003;23(1):71.]. *Cephalalgia.* 2002;22(8):633-658.
- Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, et al. Exploratory investigation of a patient-informed low-dose psilocybin pulse regimen in the suppression of cluster headache: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2022;62(10):1383-1394.
- Bahji A, Lunskey I, Gutierrez G, Vazquez G. Efficacy and Safety of Four Psychedelic-Assisted Therapies for Adults with Symptoms of Depression, Anxiety, and Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Psychoactive Drugs.* 2023;15:1-16.
- Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):368-378.
- Zeifman RJ, Singhal N, Breslow L, Weissman CR. On the Relationship between Classic Psychedelics and Suicidality: A Systematic Review. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021;4(2):436-451. doi: 10.1021/acspstsci.1c00024. Erratum in: *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2022;5(3):176.
- Schenberg EE. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. *Front Pharmacol.* 2018;9:733.
- Sewell RA, Halpern JH, Pope HG Jr. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology.* 2006;66(12):1920-1922.
- Schindler EA, Gottschalk CH, Weil MJ, et al. Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs.* 2015;47(5):372-381.
- Di Lorenzo C, Coppola G, Di Lorenzo G, et al. The use of illicit drugs as self-medication in the treatment of cluster headache: Results from an Italian online survey. *Cephalalgia.* 2016;36(2):194-198.
- de Coo IF, Naber WC, Wilbrink LA, et al. Increased use of illicit drugs in a Dutch cluster headache population. *Cephalalgia.* 2019;39(5):626-634.
- Madsen MK, Petersen AS, Stenbæk DS, et al. Psilocybin-induced reduction in chronic cluster headache attack frequency correlates with changes in hypothalamic functional connectivity. *medRxiv.* 2022:2022.07.10.22277414.
- Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, et al. Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):534-543.
- Karst M, Halpern JH, Bernateck M, et al. The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: an open, non-randomized case series. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1140-1144.
- De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, Gobbi G. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J Neurosci.* 2021;41(5):891-900.
- Robinson CL, Fonseca ACG, Diejomaoh EM, D'Souza RS, Schatman ME, Orhurhu V, Emerick T. Scoping Review: The Role of Psychedelics in the Management of Chronic Pain. *J Pain Res.* 2024;17:965-973.

AUTOŘI a RECENZENTI, využijte redakční systém Actavia naplno

Časopis **Klinická farmakologie a farmacie** využívá unikátní redakční systém **Actavia**, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.

AUTOR

www.klinickafarmakologie.cz

1 Vložit článek

Pokud nejste přihlášení na www.klinickafarmakologie.cz, systém vás nejdříve vyzve k přihlášení, případně registraci. Pod přihlašovacími okénky naleznete návod, jak postupovat.



Vložit článek

2 Odeslat článek do redakce

Zadejte název článku a autora, přiložte soubory rukopisu. Poté stiskněte „odeslat redakci“. Bez tohoto kroku redakce o vašem textu neví.



Odeslat redakci

Odeslat...

3 Další práce s vaším článkem

Dále již vše probíhá kompletně v redakčním systému Actavia. O všech změnách jste informováni e-mailem

stav
recenzního
řízení



ver. č. 1

Čeká na
recenzi



novou verzi
článku vložíte
opět do
Actavie



ver. č. 2

Autorská úprava
Termín: 17. 7. 2024



potvrzení
o přijetí
článku
k publikaci



ver. č. 1

Článek přijat

RECENZENT

www.klinickafarmakologie.cz

1 Přijetí/odmítnutí recenze

O recenzi budete požádáni **e-mailem**. **Přijměte/odmítněte recenzi co nejdříve** kliknutím na odkaz v e-mailu. Při případném odmítnutí umožníte redakci oslovit ihned jiného recenzenta. Při přijetí recenze pak máte zpravidla 3 týdny na její zpracování.

Akceptovat, či odmítnout recenzi můžete «ZDE».

2 Přílohy rukopisu

Jakmile recenzi přijmete, zpřístupní vám systém rukopis včetně všech příloh.

Přiložené zdrojové soubory:

Soubor

Fig_1.jpg

Fig_2.jpg

3 Odeslání recenze do redakce

Vloženou recenzi lze upravovat, ale nezapomeňte si ji průběžně ukládat, neuložené pasáže nebudete mít k dispozici. Hotovou recenzi je třeba „odeslat redakci“ – před odesláním o ní redakce neví.



Vaše recenze vypadá, že je kompletní, jak to bude možné, odešlete ji do redakce...

Odeslat hotovou recenzi do redakce...

NEVÍTE SI RADY?

KONTAKTUJTE: Mgr. Hedvika Šlanhořová
slanhofova@solen.cz, + 420 778 437 996



SOLEN MEDICAL EDUCATION

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
38 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**



Uspořádali jsme
**1 200 kongresů
a seminářů**



V našich časopisech
jsme vydali **17 386**
odborných článků

Nevěnujeme
se jen práci.
V Solenu se
narodilo **45 dětí**

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



SOLEN MEDICAL EDUCATION