

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