

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).