

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 „obět“ 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 μ M než inhibici CES1 navozenou diltiazemem, jehož inhibiční aktivita vůči CES1 vyjádřená jako IC_{50} činí 9,1 μ M. Z výsledků studie *in vitro* se ukazuje, že aktivita CES2 hraje klíčovou roli při tvorbě dabigatranu a že variabilita aktivity CES2 je významným determinantem terapeutické odpovědi (32).

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

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