

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  $\mu$ M), zatímco ostatní metabolické cesty, CYP3A4 ( $K_m$  46,98  $\mu$ M), CYP4F3 ( $K_m$  75,19  $\mu$ M) a CYP2D6 ( $K_m$  98,78  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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