

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