

významným změnám farmakokinetických vlastností apixabanu, což je ostatně ve shodě s důsledky polymorfismů P-glykoproteinu a BCRP, jak je uvedeno výše. Podle některých autorů je v případě apixabanu (na rozdíl od dabigatran-etexilátu) pro důsledky lékových interakcí mnohem významnější inhibice nebo indukce jaterních či renálních transportérů P-glykoproteinu nebo BCRP, intestinální aktivity těchto transportérů má mnohem menší význam (14).

Vedle výše uvedeného je třeba doplnit, že apixaban by mohl působit jako perpetrátor lékových interakcí, neboť má inhibiční efekt vůči některým transportním systémům. Především působí *in vivo* jako inhibitor OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2K (68). Apixaban inhibuje *in vitro* také OAT3, OATP1B1 a OATP1B3 (80). Zda má toto zjištění klinický význam není dosud známo.

Edoxaban

Edoxaban	
třída BDDCS	4
lipofilita	1,61
rozpuštnost ve vodě	0,0114 mg/ml
vliv genetického polymorfismu BCRP	ne
vliv genetického polymorfismu P-glykoproteinu	ne
interakční potenciál	nízký

Nebylo zatím prokázáno, že by účinnost a bezpečnost edoxabanu byla závislá na genetickém polymorfismu P-glykoproteinu (rs1045642) a OATP1B1 (81). V případě OATP1B1 sice snížená aktivita transportu (rs41491C56) vedla ke zvýšení expozice aktivnímu metabolitu M4, avšak jeho podíl na celkové cirkulující anti-Xa aktivitě je menší než 10%, a proto tyto změny nemají žádný klinický význam.

Edoxaban se přibližně z jedné třetiny metabolizuje, a to třemi hlavními cestami (5). Část edoxabanu (přibližně 10%) se metabolizuje cestou CES1 za vzniku aktivního metabolitu M4, další část (přibližně 4%) se metabolizuje cestou CYP3A4 a CYP3A5 na aktivní metabolity M5, M6 a M7 a poslední část se metabolizuje glukuronizací. Celkový podíl metabolitů činí přibližně 32%, přičemž 68% podané dávky edoxabanu podléhá exkreci v nezměněné formě.

Edoxaban je „obětí“ lék pro lékové interakce založené na mechanismu inhibice transportního systému P-glykoproteinu, viz Corsini et al., 2020 (19). Souběžné podávání inhibitorů P-glykoproteinu (cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol) je podle držitele rozhodnutí o registraci (SPC Lixiana®, 5/2023) důvodem pro snížení dávky edoxabanu z obvyklých 60 mg 1krát denně na 30 mg 1krát denně. V případě dalších inhibitorů P-glykoproteinu (amiodaron, chinidin, klarithromycin nebo verapamil) není podle držitele rozhodnutí o registraci třeba dávku edoxabanu redukovat, ale pouze zachovávat blíže neupřesněnou opatrnost.

Tab. 8. Lékové interakce apixabanu s inhibitory CYP3A4/P-glykoproteinu

	perpetrátor	↑ AUC	↑ Cmax	↑ Cthrough	zdroj
nedoporučené kombinace	itakonazol	42%	45%	–	Rohr et al., 2022 (40)
	ketokonazol	99%	62%	–	Frost et al., 2015 (76)
	posakonazol	62%	58%	–	Rohr et al., 2022 (40)
	ritonavir	–	–	–	–
	vorikonazol	33%	15%	–	Mikus et al., 2020 (65)
bez vyjádření držitele, respektive bez nutné změny dávky §)	almonertinib *)	187%	169%	–	Wang et al., 2023 (68)
	cyklosporin	19%	43%	–	Bashir et al., 2018 (20)
	darunavir/ritonavir	–	–	231%	Testa et al., 2020 (44)
	diltiazem	40%	31%	–	Frost et al., 2015 (76)
	dronedaron	46%	–	–	Wen et al., 2022 (67)
	emtricitabin/tenofovir-alafenamid/elvitegravir/kobicistat	66%	60%	–	Mikus et al., 2020 (65)
	flukonazol	10%	4%	–	Rohr et al., 2022 (40)
	klarithromycin	60%	30%	–	Garonzik et al., 2019 (85)

*) neklinická studie provedená s potkany. §) Upozornění: rozhodnutí o změně dávky apixabanu se opírá i o další rizikové faktory dotyčného pacienta, například snížení funkce ledvin, vysoký věk nebo hmotnost nižší než 60 kg

Tab. 9. Lékové interakce edoxabanu s inhibitory CYP3A4/P-glykoproteinu

	perpetrátor	↑ AUC	↑ Cmax	↑ Cthrough	zdroj
snížení dávky edoxabanu z 60 mg na 30 mg	cyklosporin	73%	74%	–	SPC Lixiana
	dronedaron	85%	46%	–	Mendell et al., 2013 (82)
	erythromycin	85%	68%	–	Parasrampur et al., 2016 (5)
	ketokonazol	87%	89%	–	Parasrampur et al., 2016 (5)
	amiodaron	40%	66%	–	Mendell et al., 2013 (82)
beze změny dávky edoxabanu §)	chinidin	77%	77%	–	Mendell et al., 2013 (82)
	klarithromycin	53%	27%	–	Lenard et al., 2024 (83)
	verapamil	53%	53%	–	Mendell et al., 2013 (82)
	darunavir/ritonavir	–	–	447%	Testa et al., 2020 (44)
bez vyjádření držitele	flukonazol	27%	3%	–	Rohr et al., 2022 (40)
	isavukonazol	51%	59%	–	Rohr et al., 2022 (40)
	itakonazol	86%	106%	–	Rohr et al., 2022 (40)
	kobicistat	74%	140%	–	Mikus et al., 2020 (65)
	lopinavir/ritonavir	–	–	364%	Testa et al., 2020 (44)
	posakonazol	110%	115%	–	Rohr et al., 2022 (40)
	vorikonazol	26%	27%	–	Mikus et al., 2020 (65)

§) Upozornění: rozhodnutí o změně dávky edoxabanu záleží též na přítomnosti dalších rizikových faktorů u konkrétního pacienta, například snížená funkce ledvin, vysoký věk nebo hmotnost nižší než 60 kg