

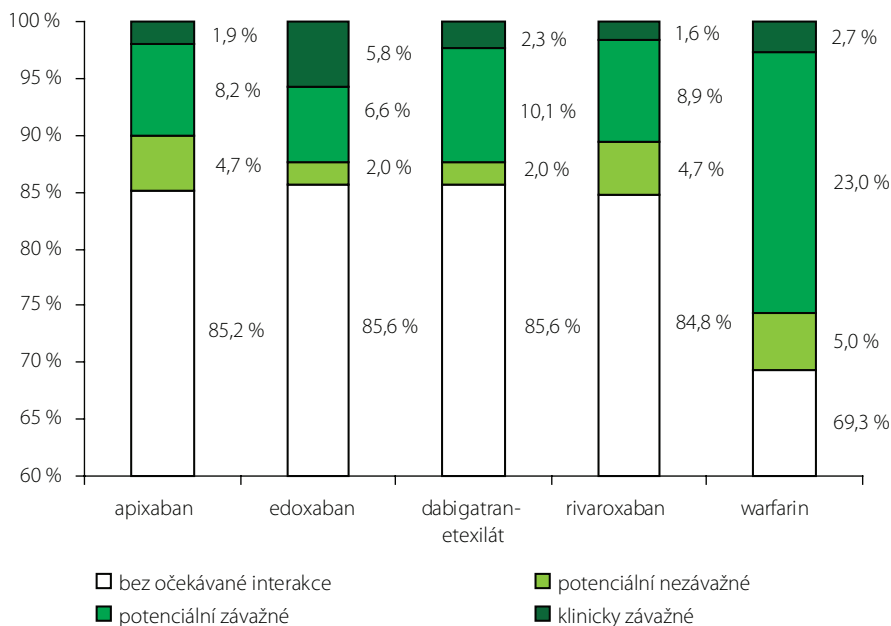
netických lékových interakce je u DOAC nižší mimo jiné i proto, že jsou tyto léky na trhu necelých 20 let.

Vzhledem k dostupným údajům ze specifických klinických studií nebo analýz registrů je použití DOAC spojeno s méně klinicky relevantními lékovými interakcemi než warfarin a jejich použití představuje přijatelnou klinickou volbu. Přesto mohou být lékové interakce u určitých pacientů významné, takže před předepsáním konkrétního DOAC by mělo být provedeno pečlivé zhodnocení rizik lékových interakcí. Mezi jednotlivými DOAC existují zásadní rozdíly v klinické závažnosti lékových interakcí.

Farmakokinetické lékové interakce DOAC jsou způsobeny „perpetrátoři“, které působí inhibičně či indukčně na CYP3A4, CYP2J2 nebo P-glykoprotein. Léky, které „zasahují“ na více úrovních způsobují obvykle klinicky významnější dopady příslušných lékových interakcí. Některým „perpetrátorům“ ale chybí vlastnosti, které jsou jim často připisovány. Tak např. vorikonazol je silný inhibitor CYP3A4, který však nemá inhibiční účinek vůči P-glykoproteinu, což bylo prokázáno *in vivo* v klinické studii s digoxinem. Souběžné podávání vorikonazolu s apixabanem nebo rivaroxabanem vede ke zvýšení expozice těchto DOAC. Souběžné podávání vorikonazolu s dabigatranem nebo edoxabanem, tj. substráty P-glykoproteinu, však klinicky významnou lékovou interakci nevyvolá, což bylo potvrzeno pro edoxaban, viz Mikus et al., 2020 (65). Navzdory tomu příslušné doporučené postupy, jako například Steffel et al., 2018 (2) a 2021 (1) dále vycházejí z toho, že vorikonazol je inhibitor P-glykoproteinu. Vyplývá z nich např. potřeba snížit dávky edoxabanu, je-li souběžně podáván s vorikonazolem, to ale může vést k poddávkování edoxabanu bez toho, že by taková změna přispěla ke zvýšení bezpečnosti terapie.

Tabulka 10 uvádí známé kombinace inhibičních, případně indukčních účinků různých perpetrátorů na CYP3A4 nebo CYP2J2 s P-glykoproteinem. Tabulka 10 uvádí pouze příklady typických perpetrátorů a plyne z ní, že např. v případě ketokonazolu, jako silného inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu a středně silného inhibitoru CYP2J2, je možné očekávat nejširší inhibiční efekt vůči rivaroxabanu a tím

Graf 3. Porovnání lékových interakcí DOAC s warfarinem u 257 léků (8)



Tab. 10. Souběhy inhibičních nebo indukčních účinků vůči CYP3A4, CYP2J2 nebo P-glykoproteinu (P-gp)

	středně silné až silné inhibitory P-gp	slabé inhibitory P-gp	silné a středně silné induktory P-gp	bez vlivu na aktivitu P-gp
<b>silné inhibitory CYP3A4</b>	ketokonazol	ribociklib		vorikonazol
<b>středně silné inhibitory CYP3A4</b>	verapamil	amiodaron		flukonazol
<b>silné induktory CYP3A4</b>			rifampicin	ivosidenib
<b>středně silné induktory CYP3A4</b>			dexamethason	modafinil
<b>silné inhibitory CYP2J2</b>	bepidil	apatinib		danazol
<b>středně silné inhibitory CYP2J2</b>	ketokonazol	amiodaron		imatinib
<b>silné induktory CYP2J2</b>				
<b>středně silné induktory CYP2J2</b>			karbamazepin	rosiglitazon

Tab. 11. Přehled vybraných farmakokinetických lékových interakcí DOAC s uvedením jejich závažnosti dle Databáze lékových interakcí DrugAgency

perpetrátor	mechanismus interakce	dabigatran	edoxaban	rivaroxaban	apixaban
amiodaron	↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	4	3	4	3
apalutamid	↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	4	4	5	5
atazanavir/kobicistat	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	5	5	5
atazanavir/ritonavir	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	5	5	5	5
azithromycin	↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	3	2	2	2
ceritinib	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	3	3	4	4
cyklosporin	↑↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	KI	5	4	3
darunavir/kobicistat	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	5	5	5
darunavir/ritonavir	↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	4	5	5
dexamethason	↓ P-gp, ↓↓ CYP3A4	3	3	4	4
diltiazem	↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	3	2	3	3
dronedaron	↑↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	KI	5	5	3
efavirenz	↓↓ P-gp, ↓↓ CYP3A4	3	3	4	4
elbasvir/grazoprevir	↑↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	3	3	3	3
enzalutamid	↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	4	4	5	5
eslikarbazepin	↓ P-gp, ↓ CYP3A4	3	3	3	3
fénobarbital	↓↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	5	4	5	5
fenytoin	↓↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	5	4	5	5
flukonazol	↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	4	1	3	2