

i největší dopady na změny farmakokinetických parametrů, neboť zasahuje inhibičně na všech třech místech, která se podílejí na vzniku lékové interakce. Na druhou stranu ivosidenib nebude mít vliv na farmakokinetické parametry dabigatran-etexilátu nebo edoxabanu, neboť ačkoliv je silný induktor CYP3A4, není současně silný induktor P-glykoproteinu.

Je nezbytné mít na paměti, že se lékové interakce DOAC začínají odehrávat již v tenkém střevě, kde při současném podání dosahuje inhibitor suprainhibičních koncentrací. Tak např. po podání obvyklé terapeutické dávky cyklosporinu činí jeho koncentrace v lumen tenkého střeva 333 µM, plazmatické koncentrace na plazmatické bílkoviny nevázané frakce činí 0,068 µM. Přitom střední inhibiční koncentrace vůči P-glykoproteinu činí (podle různých autorů) 0,74–6,18 µM, vůči BCRP činí 3,2 µM a vůči CYP3A4 činí 1,5–20 µM. Z uvedených hodnot vyplývá, že inhibice CYP3A4, CYP2J2 nebo P-glykoproteinu ve střevě bude silná, inhibice v játrech nebo v ledvinách bude naopak slabá.

Porovnání lékových interakcí jednotlivých DOAC je obsaženo v tabulce 11. Tabulka uvádí závažnost lékových interakcí podle Databáze lékových interakcí DrugAgency ve škále 0 (neinteraguje) až 5 (klinicky velmi závažná léková interakce a zvláště jsou označeny situace, kdy je souběžně podávání obou léků považováno alespoň jedním z držitelů rozhodnutí o registraci za kontraindikované (KI). Platí, že lékové interakce závažnosti 4, 5 a KI vyžadují management ze strany lékaře, pacienta nebo obou. Na mechanismech uvedených farmakokinetických lékových interakcí se podílí obvykle kombinace inhibiční či indukční CYP3A4/5, CYP2J2, P-glykoproteinu nebo BCRP.

Vedle léků (perpetrátorů) uvedených v tabulce 11 mohou nastat farmakokinetické

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

glekaprevir/ pibrentasvir	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp	KI	4	4	5
chinidin	↑↑↑ P-gp	4	3	2	2
imatinib	↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	3	2	4	4
isavukonazol	↑ BCRP, ↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	3	3	2	2
itronazol	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	4	5	4
karbamazepin	↓↓ BCRP, ↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	5	4	5	5
ketokonazol	↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	5	5	5
klarithromycin	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	4	3	3
kobicistat	↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	KI	5	5	5
kyselina valproová	↓↓ P-gp	2	2	1	1
levetiracetam	↓ P-gp	2	2	1	1
lopinavir/ritonavir	↑ BCRP, ↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	4	5	5
nirmatrelvir/ ritonavir	↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	5	5	5	5
posakonazol	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	4	5	5
ribociklib	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	3	4	4
rifampicin	↓↓ BCRP, ↓↓↓ P-gp, ↓↓↓ CYP3A4	5	4	5	5
ritonavir	↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4, ↑↑ CYP2J2	3	3	5	5
sofosbuvir/ ledipasvir	↑↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp	4	4	3	4
sofosbuvir/ velpatasvir	↑↑↑ BCRP, ↑↑ P-gp	4	4	3	4
sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑↑↑ BCRP, ↑↑↑ P-gp	KI	5	4	4
takrolimus	↑↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	5	5	3	3
tikagrelor *)	↑↑ P-gp, ↑ CYP3A4	5	4	4	4
tukatinib	↑↑ P-gp, ↑↑↑ CYP3A4	4	3	4	4
vemurafenib	↑↑ P-gp, ↓↓ CYP3A4	3	3	2	2
verapamil	↑↑ P-gp, ↑↑ CYP3A4	4	3	4	3
vorikonazol	↑↑↑ CYP3A4	1	1	3	2

↑↑↑ silný inhibitor; ↑↑ středně silný inhibitor; ↑ slabý inhibitor; ↓↓↓ silný induktor; ↓↓ středně silný induktor; ↓ slabý induktor.

*) tikagrelor je středně silný inhibitor P-glykoproteinu a slabý inhibitor CYP3A4, farmakokinetická léková interakce byla provedena pouze s dabigatran-etexilátem, u ostatních DOAC je popsána pouze farmakodynamická léková interakce

lékové interakce s celou řadou dalších léků, např. protinádorových. Inhibitory tyrosinkinázy jsou obvykle inhibitory CYP3A4, BCRP nebo P-glykoproteinu, některé z nich patří mezi inhibitory CYP2J2. Některé klasické protinádorové léky, např. doxorubicin, jsou induktory P-glykoproteinu. Dosud však chybí

konkrétní důkazy o rozsahu změn farmakokinetických a případně i farmakodynamických parametrů. Proto lze v případě nejistoty, zda k lékové interakci nedochází, doporučit monitorování plazmatických hladin DOAC nebo jiné odpovídající vyšetření, které s vyšší hladin koreluje.

LITERATURA

1. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676.
2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393.
3. Udomnilobol U, Jianmongkol S, Prueksaritanont T. The Potentially Significant Role of CYP3A-Mediated Oxidative Metabolism of Dabigatran Etxilate and Its Intermediate Metabolites in Drug-Drug Interaction Assessments Using Microdose

4. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3):455-466.
5. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(6):641-655.
6. Zhao T, Chen Y, Wang D, et al. Identifying the Dominant Contribution of Human Cytochrome P450 2J2 to the Metabolism of Rivaroxaban, an Oral Anticoagulant. *Cardiovasc*

7. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):478-492.
8. de Miranda EJ, Takahashi T, Iwamoto F, et al. Drug-Drug Interaction of 257 Antineoplastic and Supportive Care Agents With 7 Anticoagulants. A Comprehensive Review of Interaction and Mechanism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1-9.
9. Ishiguro N, Kishimoto W, Volz A, et al. Impact of Endogenous Esterase Activity on In Vitro P-Glycoprotein Profiling of Dabigatran Etxilate in Caco-2 Monolayers. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(2):250-256.