



přetržitého podávání induktoru a odeznívá až za řadu dní. Pokud podáváme současně inhibitor a induktor, nevyruší se jejich účinky, ale vždy převáží inhibice.

Glykoprotein P

Všechny DOAC jsou substráty glykoproteinu P (P-gp), který je transmembránovým přenašečem, který transportuje určité látky přes buněčnou membránu mimo buňku. Fyziologická funkce P-gp spočívá zejména v ochraně organismu před exogenními toxickými látkami.

U léků, které jsou substráty P-gp (jsou jím přenášeny), glykoprotein P:

- omezuje jejich absorpci ze střevního lumen,
- omezuje jejich distribuci do mozku, placentou, do ovarií nebo do testes,
- zvyšuje jejich vylučování do žluči a do moči.

Inhibitory P-gp snižují výše zmíněnou aktivitu P-gp na jeho substráty a zvyšují tak absorpci dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu z GIT, přičemž současně snižují jejich vylučování do žluči i moči.

Induktory P-gp zvyšují aktivitu P-gp, a proto snižují absorpci dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu ze střeva a současně zvyšují jejich vylučování do žluči i moči.

Význam farmakokinetických lékových interakcí

Význam farmakokinetické interakce se odvíjí od několika proměnných:

- jaký je podíl metabolizace (biotransformace) příslušné léčivé látky prostřednictvím jednotlivých isoenzymů cytochromu P450 („CYPech“), respektive přenašečích (viz níže).
- jak silný je účinek inhibitoru nebo induktoru cytochromu P450:

- silné inhibitory zvyšují plazmatické koncentrace substrátu více než pětinasobně, středně silné inhibitory dvoj- až pětinasobně a slabé inhibitory nejvýše dvojnásobně,
- silné induktory snižují plazmatické koncentrace substrátu o více než 80 %, středně silné induktory o 50–80 % a slabé induktory o 20–50 %.
- jak široké je terapeutické okno příslušné léčivé látky: zatímco zvýšení plazmatických koncentrací warfarinu o 30 % může přivodit smrtelnou komplikaci, takové zvýšení koncentrací DOAC není obvykle považováno za klinicky významné.
- charakteristika pacienta: vyšší riziko krvácivé příhody bylo zjištěno u seniorů, u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů s hmotností do 60 kg; kromě toho existují ještě další, dosud nezjištěné faktory, neboť i u některých zdravých lidí s normální hmotností byly zjištěny neočekávaně výrazné nárůsty koncentrací DOAC (viz níže).
- délka podávání inhibitoru nebo induktoru, jeho dávka a časování jejího podávání ve vztahu k podání DOAC.

Význam podílu metabolizace, respektive transportu či jiných cest vylučování léčiva lze vysvětlit na příkladu rivaroxabanu na obrázku 2, který je vytvořen podle Mueck et al, 2013 (9). Lék, který je silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A4 a neovlivňuje další cesty metabolizace, zvýší plazmatické koncentrace DOAC pouze o desítky procent, což u léků se širokým terapeutickým oknem nemusí být klinicky významné. Pokud ale interagující lék inhibuje CYP3A4 a zároveň i P-gp (například antimykotikum itraconazol), ovlivní tak dva významné faktory a zvýší plazmatické koncentrace i účinnost DOAC podstatně více.