

# Léčiva ze skupiny ARTA a jejich interakce s perorálními antikoagulancii

Kryštof Dobečka<sup>1</sup>, Anna Králová<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Mezi léčiva ze skupiny ARTA řadíme enzalutamid, apalutamid, darolutamid a abirateron. Jedná se o antiandrogenní léčiva využívaná při léčbě karcinomu prostaty. Tato léčiva mohou indukovat či inhibovat biotransformační enzymy a transportéry, a tím ovlivňovat plazmatické koncentrace, a tedy i účinek současně užívaných léčiv. Tento článek se zaměřuje na interakce ARTA a perorálně užívaných antikoagulancií – apixabanu, rivaroxabanu, edoxabanu, dabigatranu a warfarinu. V textu je diskutován mechanismus interakcí mezi jednotlivými zástupci a dále je shrnut současný stav poznání z hlediska možností pro optimalizaci farmakoterapie při společném užívání kombinace ARTA-antikoagulancium. Management těchto lékových interakcí by měl být vždy prováděn individuálně na základě zhodnocení celkového klinického kontextu.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, ARTA, antikoagulancia, lékové interakce.

## Interactions between ARTA drugs and orally administered anticoagulants

ARTA drugs, including enzalutamide, apalutamide, darolutamide, and abiraterone, are antiandrogenic agents used in the treatment of prostate cancer. These medications can induce or inhibit biotransformation enzymes and transporters, thereby affecting plasma concentrations and the efficacy of concomitantly administered drugs. This article examines the interactions between ARTA and orally administered anticoagulants such as apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran, and warfarin. It outlines the mechanism of interactions between individual agents and summarizes the current state of knowledge on optimizing pharmacotherapy when combining ARTA with anticoagulants. The management of these drug interactions should always be tailored to the individual based on an assessment of the overall clinical context.

**Key words:** prostate cancer, ARTA, anticoagulants, drug interactions.

## Úvod

Karcinom prostaty (KP) je, vyjma neme-lanomových kožních nádorů, nejběžnějším zhoubným nádorem u mužů ve vyspělých zemích. Stoupající incidenci v České republice zapříčiňuje stárnutí populace a také nárůst počtu preventivního vyšetřování prostatického specifického antigenu (PSA). Mortalita zůstává v čase stabilní (1).

Onkologicky nemocným pacientům hrozí 4 až 7krát vyšší riziko vzniku tromboembolické nemoci (venous thromboembolism, VTE)

oproti pacientům bez malignity. Míra rizika závisí na typu nádoru (nejrizikovější jsou nádory žaludku, slinivky břišní a primární mozkové nádory), na stadiu onemocnění (metastazující nádory jsou spojeny s větším rizikem než nádory lokalizované) a na dalších faktorech, jakými jsou komorbidity pacienta nebo typ onkologické léčby. VTE představuje druhou nejčastější příčinu úmrtí u pacientů s nádorovým onemocněním (2, 3).

Kvůli zvýšenému riziku VTE jsou tedy i pacientům s KP často podávána antikoagulancia,

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(1):41-46

<https://doi.org/10.36290/far.2025.068>

Článek přijat redakcí: 25. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 12. 2025

**PharmDr. Kryštof Dobečka**

[krystof.dobecka@fnkv.cz](mailto:krystof.dobecka@fnkv.cz)

ať už v rámci prevence, či léčby tromboembolické příhody (4). Zároveň se v rámci terapie KP stále častěji používají léčiva ze skupiny ARTA (androgen receptor-targeted agents; též ARAT – androgen receptor axis-targeted therapy) (5). ARTA jsou substráty biotransformačních enzymů a transportérů a tyto proteiny mohou dále také indukovat či inhibovat. Tímto způsobem mohou být ovlivněny plazmatické koncentrace, a v důsledku toho také účinek mnohých léčiv, včetně perorálních antikoagulancií (6).

## Léčba karcinomu prostaty a postavení ARTA v terapii tohoto onemocnění

Většina pacientů s KP je diagnostikována ve stadiu lokalizovaného nebo lokálně pokročilého nádoru s příznivou prognózou. Velká část KP nezpůsobuje klinické obtíže a nevyžaduje aktivní léčbu, zejména pokud se zjistí u mužů ve vyšším věku a pokud jde o méně agresivní nádory (7).

Při léčbě KP je možné použít více léčebných modalit v různých kombinacích, viz tabulka 1. Zvolený postup závisí na charakteru onemocnění, věku pacienta, jeho komorbiditách, celkovém stavu, a především na jeho preferencích.

Rozvoj a progresse KP úzce souvisí se signalizací zprostředkovanou androgenními receptory (AR) – proto byla vyvinuta řada léčiv s antiandrogenním účinkem. Patří mezi ně mj. antagonisty AR první generace bikalutamid. Následně byli do praxe zavedeni antagonisté AR druhé generace (enzalutamid, apalutamid a darolutamid), kteří se na AR vážou s vyšší afinitou a dokážou signální dráhy AR inhibovat efektivněji. Tito zástupci kompetitivně inhibují vazbu androgenů na AR, dále inhibují translokaci AR do buněčného jádra a vazbu AR s koaktivátory a s responzivními elementy na DNA (8).

Enzalutamid se váže na AR s afinitou 5 až 8krát vyšší než bikalutamid (10). Je metabolizován enzymy CYP2C8 a CYP3A4 v játrech. CYP2C8 je primární enzym odpovědný za tvorbu *N*-desmethylenzalutamidu, který je hlavním aktivním metabolitem. Enzalutamid i *N*-desmethylenzalutamid dále podstupují metabolizaci karboxylesterázou (11).

Apalutamid má k AR 7 až 10krát vyšší afinitu než bikalutamid (12). Za metabolismus

Tab. 1. Léčebné modalitty v terapii KP (zpracováno podle 9)

Léčebná strategie	Metoda	Popis
Sledování	Active surveillance	Aktivní sledování u pacientů s low-risk onemocněním
	Watchful waiting	Vyčkávání s terapií u pacientů s výraznými komorbiditami nebo nevhodnými k radikální léčbě do doby objevení symptomů
Lokální léčba	Chirurgie	Radikální prostatektomie (RAPE)
	Radioterapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zevní radioterapie (external beam radiation therapy, EBRT)</li> <li>■ Brachyterapie (BRT)</li> </ul>
Systémová léčba	Androgen deprivativní terapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bilaterální orchiektomie</li> <li>■ Podávání agonistů (leuprorelin, goserelin, triptorelin) nebo antagonistů (degarelix, relugolix) receptoru pro LHRH (hormon uvolňující luteinizační hormon)</li> </ul>
	Chemoterapie	Taxany – docetaxel, ve druhé linii kabazitaxel
	ARTA	Potencují efekt ADT – abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid
	Radioizotopy	Radium-223, lutecium-117
	Inhibitory PARP (poly (ADP-ribóza) polymeráza)	Zejména při přítomnosti mutace <i>BRCA1/BRCA2</i> – olaparib, niraparib, talazoparib

apalutamidu je primárně zodpovědný CYP2C8 a v menší míře CYP3A4 (13). Hlavní metabolit, *N*-desmethylenapalutamid, vykazuje ve vztahu k androgennímu receptoru třetinovou aktivitu oproti parentnímu léčivu (14).

Darolutamid je antagonisty AR, který se strukturálně liší od ostatních antagonistů AR druhé generace. Darolutamid a jeho metabolit ketodarolutamid se vážou na AR silněji než enzalutamid a jsou účinnější při inhibici jaderné translokace AR. Darolutamid navíc působí jako antagonisty známých mutací AR, které jsou častější u kastračně rezistentních KP a u nichž bylo prokázáno, že jsou podkladem pro rezistenci na antiandrogenní léčiva první i druhé generace (15). Metabolismus darolutamidu je zprostředkován hlavně CYP3A4, dále pak například UGT1A9 (16, 17).

Mezi androgen-dependentní příčiny progresse KP se řadí také zvýšená produkce androgenů v nadledvinách a v nádorovém ložisku. Klíčový enzym odpovědný za syntézu androgenů z pregnenolonu v nadledvinách a v nádoru je 17 $\alpha$ -hydroxyláza/17,20-lyáza (CYP17A1) (18, 19). Metastázy rezistentní na kastraci exprimují CYP17A1 více než primární ložisko (20). Silným, selektivním a ireverzibilním inhibitorem CYP17A1 je abirateron. Abirateron může také potlačovat aktivitu 3 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázy/izomerázy, enzymu nezbytného pro produkci účinnějšího androgenu, 5 $\alpha$ -dihydrotestosteronu (21, 22). Abirateron tedy v souhrnu snižuje syntézu androgenů v nádoru a navíc inhibuje produkci androgenů nadledvinami. Je podáván

perorálně ve formě abirateron-acetátu, který se hydrolyzou přeměňuje na aktivní metabolit (23). Jako důsledek zvýšených hladin mineralokortikoidů, které se vyvinou na základě inhibice CYP17A1, se jako nežádoucí účinky léčby objevují hypertenze, hypokalemie, retence tekutin či srdeční selhání. Proto je pacientům léčeným abirateronem podáván také kortikoid, čímž dojde ke zpětnovazebnému snížení vylučování adrenokortikotropního hormonu (ACTH), což má za následek snížení tvorby mineralokortikoidů, a tedy i snížení incidence a závažnosti uvedených nežádoucích účinků (24).

Enzalutamid, apalutamid, darolutamid a abirateron společně tvoří skupinu léčiv označovaných zkratkou ARTA. Tato léčiva jsou používána při léčbě pacientů s rychlou progresí hodnot PSA bez vzdálených metastáz, u pacientů s kastračně senzitivním metastatickým KP a kastračně refrakterním KP, vždy v kombinaci s ADT. Ve všech uvedených indikacích prodlužují ARTA přežití nemocných a oddalují vznik závažných symptomů nádorové nemoci (25).

## Perorální antikoagulancia, jejich postavení v onkologii a interakční potenciál

Preferovanou skupinou léčiv při léčbě hluboké žilní trombózy/plicní embolie a při prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní jsou v dnešní době zpravidla přímá perorální antikoagulancia (direct oral anticoagulants, DOAC). Patří mezi ně dabi-

gatan, přímý inhibitor aktivovaného faktoru II (trombinu), a apixaban, rivaroxaban a edoxaban, přímé inhibitory aktivovaného faktoru X (26). Historicky starší perorální antikoagulantium, warfarin (antagonista vitamínu K), dnes zůstává lékem volby u specifických skupin pacientů vyžadujících trvalou antikoagulaci, a to zejména u pacientů s implantovanou mechanickou srdeční chlopní (27) nebo u pacientů s antifosfolipidovým syndromem (28).

Preference při volbě antikoagulancií v onkologii se v průběhu času postupně vyvíjely. Několik rozsáhlých randomizovaných studií prokázalo, že nízkomolekulární hepariny (low molecular weight heparins, LMWH) snižují riziko recidivy VTE u onkologických pacientů ve srovnání s warfarinem, přičemž nevykazují vyšší riziko závažného krvácení než warfarin (29, 30). Warfarin se u pacientů s malignitami vyznačuje ne zcela předvídatelným antikoagulačním účinkem a kolísáním INR mimo terapeutické rozmezí – příčinou může být malnutrice, jaterní dysfunkce či četné lékové interakce (30, 31).

Přímá antikoagulancia byla hodnocena jako potenciální alternativa k LMWH u VTE související s malignitou na základě výsledků randomizovaných studií, které srovnávaly apixaban, rivaroxaban nebo edoxaban s dalteparinem. Výsledný souhrn dat získaný z těchto studií a následných metaanalýz dokládá non-inferioritu DOAC ve srovnání s dalteparinem při snižování rizika výskytu VTE u onkologických pacientů (32, 33, 34, 35). Riziko závažného krvácení bylo podobné, avšak přímá antikoagulancia vykazovala zvýšenou míru klinicky relevantního méně závažného krvácení, zejména u pacientů s malignitami

gastrointestinálního traktu (33). Z tohoto důvodu je podávání apixabanu, rivaroxabanu a edoxabanu považováno za rizikové u pacientů s neoperovanými nádory v této oblasti nebo jsou-li přítomny další rizikové faktory, jako např. gastritida, kolitida, vředová choroba gastroduodena apod (33, 36). Před nasazením se doporučuje kontrola lékových interakcí mezi DOAC, stávající onkologickou léčbou a další souběžnou medikací (37).

Interakční potenciál perorálních antikoagulancií vyplývá ze skutečnosti, že jsou tato léčiva substráty biotransformačních enzymů ze skupiny cytochromů P450 (CYP) a dále některých klíčových transportních proteinů, zejména P-glykoproteinu (P-gp). Podrobněji jsou metabolické a interakční profily jednotlivých antikoagulancií shrnuty v tabulce 2.

## Interakce perorálních antikoagulancií s léčivy skupiny ARTA

### Enzalutamid

Enzalutamid působí jako silný induktor CYP3A4 a jako středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Jako takový může zvyšovat expresi uvedených izoform CYP, a tak zvyšovat schopnost organismu metabolizovat jejich substráty, mezi které patří mj. i apixaban a rivaroxaban. Tímto způsobem může docházet ke snížení AUC a  $C_{max}$  těchto antikoagulancií. Na druhé straně působí enzalutamid jako inhibitor P-gp, což může v případě xabanů vést ke zvýšené absorpci, a tedy naopak ke zvýšení jejich AUC a  $C_{max}$  (47). Klinická studie, která by cíleně hodnotila efekt enzalutamidu na farmakokinetiku apixabanu či rivaroxabanu,

není k dispozici. Publikována byla predikce získaná prostřednictvím farmakokinetického modelu, který předpokládá dominanci vlivu na CYP a tomu odpovídající změny farmakokinetických parametrů při současném podávání enzalutamidu (apixaban: pokles AUC o 31 %,  $C_{max}$  beze změny; rivaroxaban: pokles AUC o 45 %, pokles  $C_{max}$  o 25 %) (48). Současné podávání enzalutamidu s apixabanem či rivaroxabanem není doporučeno (47, 49).

Při současném podávání edoxabanu se vzhledem k minimálnímu podílu jeho metabolizace prostřednictvím CYP očekávají zejména změny farmakokinetiky vyplývající z inhibice P-gp. Klinická studie, která by cíleně hodnotila změny v expozici edoxabanu při současném podávání enzalutamidu, není k dispozici, a proto je obtížné predikovat míru rizika. V literatuře nalezneme práce, které tuto kombinaci léčiv připouštějí, a to při redukcí dávky edoxabanu (4), či dokonce bez nutnosti redukce dávky (47, 49). Opačné stanovisko však zaujímá Evropská asociace srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA), spadající pod Evropskou kardiologickou společnost (European Society of Cardiology, ESC), která současné podávání enzalutamidu a edoxabanu nedoporučuje (50).

Prakticky totožná situace nastává také při úvahách o bezpečnosti kombinace enzalutamidu s dabigatranem, substrátem P-gp. Ani zde není cílená klinická interakční studie k dispozici. Literatura tuto kombinaci sice připouští, zejména u pacientů s renální insuficiencí se však současné podávání jeví jako značně rizikové a vyžaduje redukcí dávky dabigatranu (4, 47, 49). Konkrétní doporučení pro tuto redukcí není v literatuře k dispozici.

**Tab. 2.** Interakční potenciál perorálních antikoagulancií

	Dabigatran (38, 39)	Apixaban (26, 40, 41)	Rivaroxaban (26, 42, 43)	Edoxaban (26, 44)	Warfarin (45, 46)
<b>CYP</b>	NE – metabolizuje se glukuronidací	ANO – primárně 3A4 (25 %), dále 1A2, 2J2, 2C8, 2C9, 2C19	ANO – 3A4 (18 %), 2J2 (14 %); dále též na CYP nezávislá metabolizace	MINIMÁLNĚ (3A4 < 4%)	ANO – (S)-enantiomer (účinnější forma): 2C9; (R)-enantiomer: převážně 3A4, dále 1A1, 1A2, 2C8, 2C18, 2C19
<b>P-gp</b>	ANO (pouze proléčivo – dabigatran-etexilát)	ANO	ANO – uplatňuje se zejména v procesu aktivní renální sekrece	ANO	NE
<b>Kombinace s induktory CYP/P-gp</b>	Induktory P-gp: není doporučeno	Induktory 3A4/P-gp: není doporučeno	Induktory 3A4/P-gp: není doporučeno	Induktory P-gp: opatrnost	Induktory CYP: opatrnost/zvýšení dávky/zvýšení četnosti monitoringu
<b>Kombinace s inhibitory CYP/P-gp</b>	Silné inhibitory P-gp: kontraindikováno Středně silné inhibitory P-gp: opatrnost/redukce dávky	Silné inhibitory 3A4 a zároveň silné inhibitory P-gp: není doporučeno Ostatní inhibitory: opatrnost	Silné inhibitory 3A4 a zároveň silné inhibitory P-gp: není doporučeno Ostatní inhibitory: opatrnost	Inhibitory P-gp: opatrnost/redukce dávky	Inhibitory CYP: opatrnost/redukce dávky/zvýšení četnosti monitoringu

Ehra kombinaci enzalutamidu s dabigatranem neodporčuje (50).

Enzalutamid indukuje izoformy CYP2C9 a CYP3A4, dva nejdůležitější enzymy pro biotransformaci warfarinu. V klinické studii, v níž byla interakce těchto dvou léčiv studována, došlo při konkomitantním podání k redukcii AUC (S)-warfarinu o 56 % a (R)-warfarinu o 45 % (51). Nutnost úpravy dávkování warfarinu byla dále demonstrována například v kazuistickém sdělení, v němž byl prezentován případ pacienta, kterému bylo pro dosažení cílových hodnot INR po nasazení enzalutamidu nutné navýšit týdenní dávku warfarinu o 50 % (52). Není bez zajímavosti, že byla publikována také kazuistika pacienta, u něž při současném užívání enzalutamidu a warfarinu nedošlo ke klinicky významné lékové interakci. U tohoto pacienta po celou dobu přibližně jednoročního souběžného užívání nebylo nutné upravovat dříve nastavenou dávku warfarinu, s níž bylo i během léčby enzalutamidem bez výjimky dosaženo účinných hodnot INR. Objasnění této skutečnosti kazuistika přímo neuvádí, jako možné vysvětlení autoři nabízejí polymorfismus CYP2C9 (genotyp u pacienta stanoven nebyl) (53).

Obecně však platí, že kombinace enzalutamidu s warfarinem není doporučena. Pokud je společně podávání nezbytné, musí být terapie individuálně upravena podle hodnot INR, jejichž kontrola by měla být zintenzivněna zejména v období zahájení či ukončení léčby enzalutamidem (11, 47). V této souvislosti je nutné zmínit, že k plnému rozvoji indukčního účinku enzalutamidu může dojít až 1 měsíc po nasazení léčiva. Obdobně – vzhledem k dlouhému biologickému poločasu enzalutamidu (přibližně 5,8 dne) – může indukce biotransformačních enzymů přetrvávat i více než 1 měsíc po ukončení léčby (51).

### Apalutamid

Apalutamid je silný induktor CYP3A4 a CYP2C19 a dále slabý induktor CYP2C9 a P-gp. Konkomitantní podávání léčiv, která jsou substráty těchto proteinů, proto může mít za následek jejich sníženou expozici (54). Svými metabolickými profily se v tomto smyslu jako nejrizikovější zástupci DOAC jeví apixaban a rivaroxaban, jejichž biotransfor-

mace je z uvedených léčiv nejvíce závislá na CYP a současně se jedná o substráty P-gp. Ani u edoxabanu a dabigatranu však nelze vyloučit snížení expozice prostřednictvím indukce P-gp.

Interakce apalutamidu a warfarinu byla hodnocena v klinické studii, během které byl zjištěn pokles AUC (S)-warfarinu o 46–49 % při užívání apalutamidu (14). Podávání apalutamidu společně s warfarinem není doporučeno (55). Pokud je společně podávání nezbytné, musí být terapie individuálně upravena podle hodnot INR obdobným způsobem, jak bylo popsáno výše u enzalutamidu (4). I u apalutamidu je nutné zohlednit jeho relativně dlouhý biologický poločas, který činí přibližně 3 dny (55).

Žádné další klinické studie hodnotící změny farmakokinetiky antikoagulancií při současném podávání s apalutamidem nejsou k dispozici. Dostupná je pouze analýza dvou registračních studií apalutamidu, v rámci které byl zpětně hodnocen výskyt trombotických nežádoucích příhod u pacientů, kteří v těchto studiích užívali apalutamid společně s antikoagulanciem (přímým či s antagonistou vitamínu K), a u pacientů, kteří vedle antikoagulancia užívali namísto apalutamidu placebo. Z analýzy vyplynulo, že se míra výskytu trombotických příhod (tedy příhod naznačujících selhání antikoagulační terapie) mezi uvedenými skupinami pacientů nelišila (54). Vzhledem k metodice, která mj. neposkytuje informace o plazmatických koncentracích léčiv (a nelze tedy přímo hodnotit farmakokinetické změny) ani informace o výsledcích koagulačních testů, a vzhledem k malému počtu pacientů (ve zmíněných registračních studiích užívalo některé z perorálních antikoagulancií celkem pouze 202 pacientů) není možné výsledek uvedené analýzy interpretovat jako doklad o bezpečnosti podávání apalutamidu současně s perorálními antikoagulancii. Pro takový doklad by bylo zapotřebí provést robustnější cílené studie.

V souhrnu lze konstatovat, že v rámci rešerše literatury nebyla nalezena žádná práce, která by hodnotila konkomitantní podávání apalutamidu s některým zástupcem DOAC jako bezpečné – jednotliví autoři naopak tuto kombinaci z důvodu rizika selhání antikoagulační léčby nedoporučují (4, 45).

### Darolutamid

Oproti výše uvedeným zástupcům skupiny ARTA má darolutamid z hlediska lékových interakcí významně příznivější profil. Ten vyplývá ze skutečnosti, že je toto léčivo pouze slabým induktorem CYP3A4, a že tedy může být podáváno současně se substráty této izoformy. Navíc nemá ani významný vliv na P-gp, a je tedy možné jej kombinovat i se substráty tohoto efluxního transportéru (56).

Příznivý interakční profil však z hlediska kombinace s perorálními antikoagulancii poněkud narušuje fakt, že je darolutamid inhibitorem zde doposud nediskutovaného transportního proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), a může tedy zapříčinit zvýšenou míru vstřebání substrátů tohoto transportéru (56). Mezi ty patří mj. apixaban a rivaroxaban (26). Ačkoliv někteří autoři interakci na tomto transportéru nezohledňují a v podávání darolutamidu společně s těmito xabany nespátřují větší riziko (57), klinické studie zaměřené na kombinaci těchto xabanů s darolutamidem nejsou k dispozici, a společně podávání proto nelze doporučit (4). O edoxabanu není známo, že by byl substrátem BCRP (26), a proto se podávání společně s darolutamidem jeví jako bezpečné (4).

Bezpečnost kombinace darolutamidu s dabigatranem byla ověřena v klinické studii, při níž nedošlo k významným změnám AUC ani  $C_{max}$  dabigatranu. Tato dvě léčiva tedy mohou být podávána společně (16, 56, 58).

Darolutamid lze podávat společně s warfarinem (58), podávání by však mělo být doprovázeno adekvátními kontrolami INR (4).

### Abirateron

Abirateron působí jako silný inhibitor CYP2D6 a slabý až středně silný inhibitor CYP2C8. *In vitro* inhibuje i CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2C19, inhibiční účinek na tyto enzymy však nebyl ověřen v klinických podmínkách. Není známo, že by abirateron ve významnější míře ovlivňoval P-gp, a interakce na úrovni tohoto přenašeče se tedy nepředpokládají (59, 60, 61).

Z tohoto farmakologického profilu lze vyvodit, že je pravděpodobně možné bezpečně podávat abirateron společně s apixabanem, rivaroxabanem, edoxabanem i dabigatranem. Ani v případě warfarinu se

významná interakce na úrovni biotransformace nepředpokládá. Vzhledem k vysoké míře vazby na albumin, která je typická pro obě tato léčiva, je však vhodné při nasazení/vysazení abirateronu zintenzivnit monitoring INR pro ověření případných změn způsobených alteracemi v koncentraci volné frakce warfarinu (61).

Při podávání glukokortikoidu (zpravidla prednisonu) společně s abirateronem (viz výše) je vzhledem k nepříznivému vlivu glukokortikoidů na gastrointestinální sliznici při kombinaci s perorálními antikoagulancii vhodné zohlednit také zvýšené riziko krvácení v gastrointestinálním traktu (61).

Pro úplnost je vhodné zmínit stanovisko EHRA, která oproti výše řečenému nedoporučuje podávání abirateronu společně s žádným zástupcem DOAC. Jako důvod je uvedena inhibice CYP3A4 a P-gp abirateronem (50). Jak bylo vysvětleno výše, tento efekt abirateronu nebyl ověřen *in vivo*, doporučení EHRA tedy pravděpodobně vychází z předběžné opatrnosti.

## Monitorování účinku perorálních antikoagulancií

Podávání zástupců ARTA společně s perorálními antikoagulancii může vést k farmakokinetickým změnám, které mohou mít vliv na účinnost i bezpečnost antikoagulační léčby. Bohužel v mnoha případech nejsou k dispozici klinické studie, na jejichž základě by bylo možné tyto farmakokinetické změny přesněji kvantifikovat, predikovat míru klinické závažnosti a kupříkladu navrhnout adekvátní úpravu dávkování. V klinické praxi však současně nelze očekávat, že budou společně podávána pouze léčiva, jejichž kombinace byla ověřena v interakčních studiích. Naopak může docházet k situacím, kdy se daná kombinace ARTA-antikoagulancium, byť potenciálně riziková, může jevit jako nezbytná či z různých důvodů obtížně zaměnitelná. V těchto situacích se pro odhad rizik vyplývajících z dané kombinace nabízí laboratorní ověření účinnosti antikoagulace.

V případě warfarinu je rutinně doporučeno monitorovat tzv. mezinárodní normalizovaný poměr – INR (international normalized ratio), na základě kterého může být upravována dávka tohoto léčiva (27). V případě

**Tab. 3.** Lékové interakce ARTA s perorálními antikoagulancii – shrnutí

	Enzalutamid	Apalutamid	Darolutamid	Abirateron
Apixaban				
Rivaroxaban				
Edoxaban				
Dabigatran				
Warfarin				

- Společné podávání není doporučeno
- Pokud se společné podávání jeví jako nezbytné, může být zváženo – může však být zapotřebí úprava dávky antikoagulancia a/nebo zvýšený monitoring
- Společné podávání se jeví jako bezpečné

*Poznámka: Při kombinaci abirateron-antikoagulancium je vhodné zohlednit přítomnost glukokortikoidu v medikaci, a tedy zvýšené riziko krvácení v gastrointestinálním traktu.*

DOAC je však situace odlišná. Neexistují evidence, které by hovořily ve prospěch možnosti upravovat dávky těchto léčiv na základě stanovení některého z koagulačních parametrů, jakými jsou INR nebo aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas). Obdobně nejsou k dispozici evidence, které by umožňovaly pro optimalizaci farmakoterapie využívat plazmatické koncentrace DOAC. V této souvislosti je vhodné zmínit, že doposud nebyla ani přesně definována terapeutická rozmezí těchto léčiv. Jako vodítko pro hodnocení plazmatických koncentrací v současné době slouží vrcholové a údolní koncentrace tak, jak byly při ustáleném stavu pozorovány u pacientů v rámci klinických studií různého zaměření. V rámci těchto studií však byla pozorována významná inter- i intraindividuální variabilita (62).

Z výše uvedeného vyplývá, že při hodnocení klinického významu lékové interakce ARTA-DOAC u konkrétního pacienta je zapotřebí koagulační testy i plazmatické koncentrace antikoagulancií hodnotit s obezřetností a se znalostí limitů, v důsledku kterých není možné tyto stanovené hodnoty vnímat jako jediné vodítko pro optimalizaci farmakoterapie.

## Závěr

Léčiva ze skupiny ARTA mohou různým způsobem ovlivňovat enzymy zodpovědné za metabolizaci a transport léčiv. Při stoupající incidenci karcinomu prostaty u pacientů ve vyšším věku lze nezdědka kdy očekávat polymorbiditu, polyfarmakoterapii a z ní vyplývající riziko lékových interakcí. Co se týče perorálních antikoagulancií, lze konstatovat, že v současné době prozatím není k dispozici dostatek dat, na základě kterých by bylo možné jednoznačně doporučit po-

stup pro management jejich lékových interakcí s ARTA. Různí autoři se mnohdy naopak při hodnocení interakcí těchto léčiv vzájemně rozcházejí.

Řešení lékové interakce může spočívat v záměně interagujícího zástupce ARTA za jiné léčivo z této skupiny – to však nemusí být vždy vzhledem k indikačním/úhradovým kritériím či ke komorbiditám možné. V úvahu přichází také záměna antikoagulancia, například za LMWH, u kterých interakce na úrovni biotransformačních enzymů nehrozí. Subkutánní podávání však může být z hlediska kvality života pacientů vyžadujících dlouhodobou, či dokonce doživotní antikoagulaci značně problematické. Ani úprava dávkování antikoagulancií při podávání interagujícího zástupce ARTA není snadná. V případě DOAC jsou limitem fixní dávkovací režimy a omezená možnost zcela validní interpretace plazmatických koncentrací těchto léčiv. U warfarinu v teoretické rovině můžeme přistoupit k úpravě dávky dle stanovení INR. Dle zkušeností našeho pracoviště je však například poměrně obtížné překonat efekt indukujících léčiv, aniž by bylo nutné přistoupit k takovému navýšení dávky, které již je předepisujícími specialisty hodnoceno jako značně rizikové a které vyžaduje pro pacienta často poměrně zatěžující intenzivní monitoring INR.

Optimalizace farmakoterapie tedy musí být u konkrétního pacienta užívajícího potenciálně rizikovou kombinaci ARTA-antikoagulancium vždy prováděna individuálně a s přihlédnutím k celkovému klinickému kontextu. Pro získání dat, která poskytnou jednoznačnější vodítko pro management těchto lékových interakcí, je zapotřebí provedení dalších studií.

## LITERATURA

- Koudelková, M et al. Proscancer.cz – Program časného záchytu karcinomu prostaty [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024. [cit. 2025-08-22]. Available from: <https://www.proscancer.cz>. Verze 1.0
- Ikushima S, Ono R, Fukuda K, et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(3):204-208.
- Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):11.
- Leblanc K, Edwards SJ, Dranitsaris G, et al. Drug Interactions between Androgen Receptor Axis-Targeted Therapies and Antithrombotic Therapies in Prostate Cancer: Delphi Consensus. *Cancers (Basel)*. 2024;16(19):3336.
- Dai C, Dehm SM, Sharifi N. Targeting the Androgen Signaling Axis in Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(26):4267-4278.
- Gregorová J, Tašková I. Antikoagulační terapie. Praha: Maxdorf; 2022.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society; 2024.
- Chen Y, Zhou Q, Hankey W, et al. Second generation androgen receptor antagonists and challenges in prostate cancer treatment. *Cell Death Dis*. 2022;13(7):632.
- Soumarová R. Onkologie. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum; 2025.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324(5928):787-790.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Xtandi; 2025
- Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res*. 2012;72(6):1494-503.
- de Vries R, Jacobs F, Mannens G, et al. Apalutamide Absorption, Metabolism, and Excretion in Healthy Men, and Enzyme Reaction in Human Hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2019;47(5):453-464.
- Duran I, Carles J, Bulat I, et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Apalutamide, Part 1: Clinical Studies in Healthy Men and Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(9):1135-1148.
- Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep*. 2015;5:12007.
- Zurth C, Koskinen M, Fricke R, et al. Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(6):747-759.
- Shore N, Zurth Ch, Fricke R, et al. Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Target Oncol*. 2019;14(5):527-539.
- Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1496-501.
- Han CS, Patel R, Kim IY. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):967-975.
- Montgomery RB, Vessella R, Mostaghel E, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008;68(11):4447-4454.
- Ando T, Nishiyama T, Takizawa I, et al. Dihydrotestosterone synthesis pathways from inactive androgen 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol in prostate cancer cells: Inhibition of intratumoral 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities by abiraterone. *Sci Rep*. 2016;6:32198.
- Li R, Evalou K, Sharma KK, et al. Abiraterone inhibits 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: a rationale for increasing drug exposure in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(13):3571-3579.
- Acharya M, Bernard A, Gonzalez M, et al. Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(6):1583-1590.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Zytiga; 2025.
- Büchler T. Klinická onkologie. Praha: Maxdorf; 2023.
- Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1120.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632.
- Arachchilage DJ, Platten S, Hickey K, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2024;205(3):855-880.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-153.
- Meyer G. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729-1735.
- Lee YJ, Park J-K, Uhm J-S, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol*. 2016;203:372-378.
- Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1128-1136.
- Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol*. 2020;2(3):428-440.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-1607.
- Górnicki T, Buldys K, Zielińska D, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulant Therapy in Cancer Patients-A Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2697.
- Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood*. 2019;133(4):291-298.
- Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19(12):911-923.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Pradaxa; 2025
- Byon W, Garonzik S, Boyd RA, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(10):1265-1279.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Eliquis; 2025.
- Kvasnička T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab*. 2017;18(7):636-642.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Xarelto; 2025.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Lixiana; 2025.
- Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(6):e007956.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Warfarin Orion; 2025.
- Shatzel JJ, Daughety MM, Olson SR, et al. Management of Anticoagulation in Patients With Prostate Cancer Receiving Enzalutamide. *J Oncol Pract*. 2017;13(11):720-727.
- Otsuka Y, Poondru S, Bonate PL, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict drug-drug interaction of enzalutamide with combined P-gp and CYP3A substrates. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2023;50(5):365-376.
- Lenep BW, Mack J, Poondru S, et al. Enzalutamide: Understanding and Managing Drug Interactions to Improve Patient Safety and Drug Efficacy. *Drug Saf*. 2024;47(7):617-641.
- 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.
- Gibbons JA, de Vries M, Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Studies with Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(10):1057-1069.
- Parrett JL, Reaves AB, Self TH, et al. Enzalutamide-warfarin interaction necessitating warfarin dosage adjustment: A case report of successful clinical management. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(2):276-279.
- Casserly EA, Rogers SE, Keisner SV. Lack of interaction between enzalutamide and warfarin in a metastatic castration-resistant prostate cancer patient. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(1):68-70.
- Potdar R, Gartrell BA, Given R, et al. Concomitant use of oral anticoagulants in patients with advanced prostate cancer receiving apalutamide: A post-hoc analysis of TITAN and SPARTAN studies. *Am J Cancer Res*. 2022;12(1):445-450.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Erleada; 2025.
- Podgoršek E, Mehra N, van Oort IM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Next Generation Androgen Receptor Inhibitor-Darolutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(8):1049-1061.
- Boujonnier F, Lemaitre F, Scailteux LM. Pharmacokinetic Interactions Between Abiraterone, Apalutamide, Darolutamide or Enzalutamide and Antithrombotic Drugs: Prediction of Clinical Events and Review of Pharmacological Information. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(4):757-767.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Nubeqa; 2025.
- Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PFA, et al. Pharmacokinetic Aspects of the Two Novel Oral Drugs Used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Abiraterone Acetate and Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(11):1369-1380.
- Monbaliu J, Gonzalez M, Bernard A, et al. In Vitro and In Vivo Drug-Drug Interaction Studies to Assess the Effect of Abiraterone Acetate, Abiraterone, and Metabolites of Abiraterone on CYP2C8 Activity. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(10):1682-1691.
- Dubinsky S, Thawer A, McLeod AG, et al. Management of anticoagulation in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone + prednisone. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3209-3217.
- Mithoowani S, Tan CW, Siegal DM. Measuring Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Levels: Applications, Limitations, and Future Directions. *Int J Lab Hematol*. 2025 Apr 22.