

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"> ■ Zevní radioterapie (external beam radiation therapy, EBRT) ■ Brachyterapie (BRT)
Systémová léčba	Androgen deprivativní terapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bilaterální orchiektomie ■ Podávání agonistů (leuprorelin, goserelin, triptorelin) nebo antagonistů (degarelix, relugolix) receptoru pro LHRH (hormon uvolňující luteinizační hormon)
	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 antagonist 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 antagonist 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 α -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 β -hydroxysteroiddehydrogenázy/izomerázy, enzymu nezbytného pro produkci účinnějšího androgenu, 5 α -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-