

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 metabolisme 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