

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