

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 společně podávají 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.