

Karcinom prostaty – interakční potenciál používaných léčiv

PharmDr. Roman Goněc¹, PharmDr. Vojtěch Ondra^{1,2}, doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.^{1,2,3}

¹Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Pokroky v léčbě karcinomu prostaty v posledních letech vedly k tomu, že jej nyní můžeme počítat k chronickým onemocněním typickým pro pacienty ve vyšším věku. Starší pacienti jsou obvykle polymorbidní a s rostoucím počtem léků, které užívají, roste i riziko interakcí. Kvůli interakcím může dojít ke zvýšené toxicitě nebo naopak poklesu účinku protinádorových léků. Především enzalutamid a apalutamid ale mohou výrazně snížit účinek celé řady běžně používaných léčiv a je nutné, aby ošetřující lékaři u pacienta toto zohledňovali a byli dostatečně informováni. Pozor, enzalutamid, apalutamid, darolutamid, abirateron, talazoparib, olaparib a niraparib jsou klasifikovány jako centrová léčba. Nejsou předepisovány v běžném ambulantním režimu, ale vydávány přímo v nemocnicích – nezobrazují se proto v lékovém záznamu pacienta. Případná konzultace klinického farmaceuta před započetím léčby může pomoci snížit riziko interakcí a zvolit vhodný přípravek.

Klíčová slova: karcinom prostaty, lékové interakce.

Prostate cancer – interaction potential of used drugs

Advances in the treatment of prostate cancer in the last years have made it possible to consider prostate cancer a chronic disease, particularly in older patients. These patients are usually polymorbid and with increasing number of drugs they use, the risk of interactions also rises. Such interactions could lead to increased toxicity or reduced effect of anti-cancer drugs. However, mainly enzalutamide and apalutamide can significantly reduce the effectiveness of many commonly used drugs, and it is essential that the physicians are well-informed about these risks. In Czech Republic, enzalutamide, apalutamide, darolutamide, abiraterone, talazoparib, olaparib, and niraparib are not prescribed outside cancer centers and due to different classification do not appear in the patient's electronic drug record. Consultation with a clinical pharmacist before starting treatment may help to reduce the risk of drug interactions and to choose the most appropriate treatment.

Key words: prostate cancer, drug interaction.

Úvod

Komorbidity a polypragmazie

Karcinom prostaty patří k nejčastějším nádorovým onemocněním. Pokud se podíváme na incidenci karcinomu prostaty v letech 2002–2022 u českých pacientů podle věku, vidíme, že její průměr i medián jsou 69 let. U asi 60 % pacientů je diagnostikován v rozmezí

65–79 let (1). S rostoucím věkem logicky stoupá četnost komorbidit, které mají spolu s křehkostí pacientů vliv na snášenlivost a volbu léčby (2).

S komorbiditami se pojí i množství léků, které pacient užívá. Vzhledem k existenci elektronických receptů existují pro Česko údaje, kolik léků, kterému pacientovi bylo předepsáno, ale žádný přehled nebyl dosud zveřejněn. V roce 2018 se v dotazníkové studii v 17 evrop-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th 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.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Consent for publication:

None.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: Urol. praxi. 2025;26(2):102-107

<https://doi.org/10.36290/uro.2025.046>

Článek přijat redakcí: 9. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 1. 3. 2025

PharmDr. Roman Goněc

roman.gonec@mou.cz

ských zemích mezi 34 232 evropskými obyvateli domovů důchodců a domovů s pečovatelskou službou Česko umístilo v polyfarmacii na prvním místě, když 39,9% respondentů uvedlo, že pravidelně užívá 5 a více léků (3). Pokud se podíváme na Polsko, které můžeme považovat za srovnatelný stát, pokud jde o nemocnost, dostupnost péče apod., a kde proběhla v letech 2018–2019 rozsáhlá analýza předepisování hrazených léků, vidíme, že ve věkové skupině 65–79 let 40% pacientů užívá 5 a více léků. U pacientů starších 80 let tento podíl dále roste. Podle této studie asi 5% pacientů starších 65 let užívalo v průběhu 6měsíčního období 16 a více léků (4). S rostoucím počtem užívaných léků roste i riziko interakcí, duplicit, medikačních chyb a nežádoucích účinků. Riziko interakcí lze snížit i analýzou komorbidit a užívaných medikací, na jejímž základě lze racionalizovat terapii, depreskribovat zbytečné léky a informovaně odrazovat od užívání rizikových doplňků stravy (5).

Základní principy farmakoterapie karcinomu prostaty

Vzhledem k tomu, že karcinom prostaty je hormon dependentní onemocnění, je hlavním cílem léčby omezení tvorby a účinku testosteronu. Léky spadající do této skupiny lze rozdělit do několika podskupin podle toho, jestli zasahují do regulace, syntézy nebo působení testosteronu.

Regulaci plazmatické hladiny testosteronu je možné narušit podáním peptidových analogů gonadoliberinu (leuprorelin, triptorelin, goserelin), nebo ji přerušit podáním antagonisty receptoru gonadoliberinu (degarelix, relugolix). Inhibitory biosyntézy androgenů fungují přímo v buňkách nezávisle na regulačních mechanismech (abirateron).

Léky cílené na androgenový receptor (androgen receptor-targeted antagonists, ARTA) blokují tento receptor a brání tak translokaci a transkripci příslušných genů. Ze starších molekul sem patří bikalutamid, z léků novější generace, které mají k receptoru vyšší afinitu, to jsou enzalutamid, apalutamid a darolutamid.

Prozatím okrajově se u karcinomu prostaty používají PARP inhibitory olaparib, niraparib a talazoparib. PARP (poly-ADP ribóza

polymeráza) je enzym nezbytný pro opravu DNA. Při jeho vyřazení se v buňce hromadí rozpletená DNA, což vede ke smrti buňky.

Analogy gonadoliberinu a degarelix se podávají ve formě biodegradovatelných injekcí. Metabolismus postupně uvolňovaných účinných peptidů probíhá prostřednictvím nespecifických peptidáz a většinu vzniklých jednotlivých aminokyselin organismus zařadí do svého metabolismu. Výjimkou jsou „nehumánní“ aminokyseliny, jejichž přítomnost v peptidech znesnadňuje jejich degradaci a prodlužuje tak jejich biologický poločas. Jedná se o D-tryptofan (v triptorelinu), D-leucin (v leuprorelinu), D-butyserin (v goserelinu), D-naftylalanin, D-chlorfenylalanin, D-pyridylalanin a D-ureidofenylalanin (v degarelixu). Přestože o jejich dalším osudu v organismu není dostatek informací, je jejich vznikající množství tak malé, že jejich interakční potenciál je nepravděpodobný.

Na druhou stranu perorálně podávané molekuly podléhají pro léky klasickému vstřebávání a metabolismu prostřednictvím oxidačních, konjugčních a transportních proteinů. Řada z nich navíc tyto proteiny indukuje nebo inhibuje a představují tak značný interakční potenciál. Průzkum na vzorku australských pacientů ukázal, že interakce hrozí u 47% pacientů užívajících abirateron a u 67% pacientů užívajících enzalutamid. V 95% případů šlo o vliv léčby karcinomu prostaty na léčbu komorbidit (6). Srovnání u pacientů v USA ukázalo, že 66% pacientů s karcinomem prostaty užívá minimálně 5 dalších léků. U více než 50% pacientů užívajících enzalutamid nebo apalutamid se ukázala alespoň jedna riziková interakce, zatímco u darolutamidu to bylo jen u 5% pacientů (7). Vyšší opatrnosti je potřeba při kombinacích s léky s úzkým terapeutickým oknem, např. antitrombotickými léčivy, kde je většina kombinací vyhodnocena jako nedoporučená (8).

Při hodnocení interakčního potenciálu je nutné brát do úvahy to, že bikalutamid, enzalutamid a apalutamid mají pomalý metabolismus – při zahájení terapie trvá dosažení steady state několik týdnů a po jejím ukončení v organismu několik týdnů v podstatných koncentracích přetrvávají. Interakce se tak projevují i ustupují se zpožděním a kauzalita nemusí být na první pohled patrná.

Přehledy induktorů, inhibitorů a substrátů, jejichž počet s nástupem nových léčiv neustále roste, se pravidelně objevují v literatuře a jsou aktualizovány v placených i veřejně dostupných interakčních databázích (9).

V neposlední řadě je důležité si uvědomit, že spousta pacientů užívá různé doplňky stravy a alternativní produkty k podpoře organismu v průběhu onkologické terapie. Často nepovažují ani za důležité se o tom někomu zmiňovat, nicméně tyto produkty, které obsahují přírodní látky, mohou způsobovat interakce – ať už farmakokinetické na podkladě inhibice/indukce jaterních cytochromů, tak např. farmakodynamické, kdy zvyšují hladinu testosteronu, např. kotvičnick zemní (10). Otevřená konzultace s klinickým farmaceutem tak může odhalit další rizika selhání onkologické terapie u těchto pacientů.

Bikalutamid

Bikalutamid je selektivním blokátorem androgenního receptoru. I když šlo na přelomu tisíciletí o nejčastěji používanou účinnou látku u karcinomu prostaty, nyní jej z velké části nahradily novější molekuly. Interakční potenciál bikalutamidu je slabý. Je substrátem cytochromu CYP3A4, takže jeho hladinu mohou ovlivnit silné induktory nebo inhibitory tohoto enzymu. Bikalutamid je slabým inhibitorem cytochromů CYP3A4, 2C9, 2C19 a 2D6. Klinický dopad těchto interakcí je zanedbatelný. Díky vysoké vazbě na plazmatické proteiny by z nich mohl vytěsňovat jiné molekuly, což by mohlo mít význam u léčiv s nízkým terapeutickým indexem (teofylin, warfarin, fenytoin); v dlouholeté praxi se nicméně takové problémy neobjevují (11).

Enzalutamid

Enzalutamid je selektivním inhibitorem androgenního receptoru, ke kterému má 5–8x vyšší afinitu než bikalutamid. Metabolizuje se prostřednictvím cytochromu CYP2C8 (na metabolit, který je aktivní) a v menší míře prostřednictvím CYP3A4/5. Dalším krokem je karboxylace na neaktivní metabolity. Pokud se enzalutamid kombinuje se silným inhibitorem CYP2C8, např. klopidoogrelem, je nutné snížit dávku enzalutamidu na polovinu, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků na CNS, resp. se kombinaci vyhnout (12). Enzalutamid je silným induktorem CYP3A4 a středně silným induktorem CYP2C9 a CYP2C19. Je také inhibitorem transportního

P-glykoproteinu (dále P-gp). Nedoporučuje se proto jeho podávání společně s aprepitantem, naloxegolem, tikagrelolem, apixabanem, rivaroxabanem a ivabradinem. Inhibicí P-gp enzalutamid zdvojnásobuje hladiny talazoparibu. Pokud se tyto léky kombinují, musí se talazoparib podávat v poloviční dávce proti monoterapii. U celé řady dalších léků enzalutamid výrazně snižuje jejich účinek, s čímž se při zahajování i ukončování terapie musí počítat – indukční potenciál enzalutamidu se naplno projeví po dosažení steady state, tedy po 4 týdnech podávání, a podobně dlouho i efekt odeznívá.

Apalutamid

Apalutamid, strukturálně jen mírně odlišný od enzalutamidu, je selektivním inhibitorem androgenního receptoru, ke kterému má 7–10× vyšší afinitu než bicalutamid. Metabolizuje se oxidací prostřednictvím cytochromů CYP3A4 a 2C8 na 3× méně účinný metabolit. Při případné inhibici jednoho z těchto enzymů jej ovšem plynule nahradí druhý. Samotný apalutamid je induktorem obou těchto izoform. Dalším krokem je karboxylace na neaktivní metabolity. Apalutamid je silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C8 a 2C9. Dále je považován za induktor transportních enzymů UGT, BCRP, P-gp a OATP (13). Z těchto důvodů je příčinou celé řady lékových interakcí. Nedoporučuje se jej podávat s inhibitory protonové pumpy kromě pantoprazolu, s žádnymi přímými perorálními antikoagulancii, tikagrelolem, aprepitantem naloxegolem či ivabradinem. U celé řady dalších léků je při společném podávání nutná opatrnost, protože snižuje jejich účinek.

Darolutamid

Darolutamid je selektivním inhibitorem androgenního receptoru. Od svých předchůdců se strukturou výrazně liší a vyznačuje se i nižším průnikem přes hematoencefalickou bariéru, a tak i nižší četností nežádoucích účinků na centrální nervový systém. V organismu je přítomný v rovnovážné formě dvou stereoizomerů a přechodové ketoformy – všechny tři molekuly jsou stejně účinné. Metabolizují se oxidací prostřednictvím cytochromu CYP3A4 a následně glukuronidací různými izoenzymy UGT. Darolutamid je substrátem P-gp (14). Opatrnosti je potřeba při podávání látek, které

silně indukují nebo inhibují jak CYP3A4, tak P-gp – podávání v kombinaci s karbamazepinem nebo fenytoinem se nedoporučuje. Vliv darolutamidu na metabolické enzymy je minimální. Darolutamid ovšem inhibuje transportní proteiny BCRP a OATP. Nedoporučuje se proto jeho podávání spolu s rosuvastatinem.

Abirateron

V trávicím traktu se abirateron acetát rychle deesterifikuje na samotnou účinnou látku abirateron. Ta je selektivním inhibitorem cytochromu CYP17, který je nezbytným článkem biosyntézy androgenů v tkáních. Vstřebávání je vysoce variabilní a variabilita ještě roste, pokud se neužívá nalačno (15). Abirateron se metabolizuje prostřednictvím sulfatázy a/nebo cytochromu CYP3A4 na dva hlavní neaktivní metabolity. Silné induktory tohoto izoenzymu tak mohou ovlivnit účinek abirateronu – kombinace s karbamazepinem se nedoporučuje. Klinický efekt současného užívání silných inhibitorů CYP3A4 je nicméně zanedbatelný. Na druhou stranu je abirateron inhibitorem cytochromů CYP1A9, 2C8 a 2D6. Cytochrom 2D6 se významně podílí na metabolismu řady léků a při jejich podávání je tak potřeba opatrnosti. Abirateron v menší míře inhibuje i další časté cytochromy – 2C9, 2C19 a 3A4. Z důvodu farmakodynamické interakce jej není možné podávat společně se spironolaktonem.

Relugolix

Jako antagonist receptoru pro gonadotropní hormon vede relugolix k rychlému snížení hladiny testosteronu a na rozdíl od parenterálně podávaných depotních peptidových analogů nezpůsobuje flare effect. Po podání, kdy se vstřebá jen asi desetina dávky a kterému brání eflux prostřednictvím P-gp, se široce distribuuje do tkání. Metabolizuje se prostřednictvím cytochromů CYP3A4/5 a 2C8, asi pětina vstřebané dávky se vylučuje nezměněná (16). Opatrnosti je potřeba při podávání látek, které inhibují P-gp a mohou tak výrazně zvyšovat toxicitu relugolixu. Při krátkodobé léčbě takovými látkami (např. antibiotika, antitumorkotika) se doporučuje léčbu relugolixem přerušit, při dlouhodobé léčbě lze riziko částečně snížit podáváním v rozestupu minimálně 6 hodin. Pokud rozstup není možné dodržet (propafenon 3× denně, verapamil s prodlou-

ženým uvolňováním), kombinace se nedoporučuje. Látky, které indukují P-gp a současně indukují i CYP3A4, mohou snižovat účinek relugolixu. Z tohoto důvodu není možné kombinovat relugolix s apalutamidem, ale je možné jej kombinovat s enzalutamidem. Dále sem patří starší antikonvulziva, rifampicin a samozřejmě třezalka. Pokud je souběžné podávání nevyhnutelné, doporučuje se dávku relugolixu zdvojnásobit. Relugolix klinicky relevantním způsobem neindukuje nebo neinhibuje nejčastější metabolické nebo transportní proteiny.

Olaparib

Používá se v kombinaci s abirateronem. Z důvodu závažných interakcí jej není možné používat s enzalutamidem a apalutamidem. Olaparib se metabolizuje prostřednictvím cytochromu CYP3A4 na několik slabě aktivních metabolitů (17). Je vhodné se vyhnout souběžnému podávání silných a středně silných inhibitorů tohoto izoenzymu (např. klaritromycin, posakonazol, flukonazol), v krajním případě je možné snížit dávku olaparibu. Také je vhodné se vyhnout silným a středně silným induktorům CYP3A4 (karbamazepin, fenytoin a také i výše uvedený enzalutamid). Olaparib je inhibitorem CYP3A4 a induktorem CYP2B6. Opatrnost je potřeba především u přípravků s úzkým terapeutickým oknem. Olaparib také inhibuje většinu transportních proteinů – P-gp, BCRP, OATP, OCT, OAT a MATE.

Niraparib

Používá se v kombinaci s abirateronem. Na rozdíl od olaparibu inhibuje PARP bez ohledu na stav mutace genu BRCA a ve srovnání s ním i lépe proniká do nádorových tkání (18). Metabolizuje se prostřednictvím karboxylesterázy na neaktivní metabolit M1, který se dále konjuguje na glukuronát prostřednictvím UGT. Je sice substrátem transportních proteinů P-gp a BCRP, ale jejich inhibice/indukce jeho kinetiku neovlivňuje. Je slabým induktorem CYP1A2, opatrnost je tak nutná u substrátů tohoto enzymu s úzkým terapeutickým oknem. Slabě inhibuje transportní proteiny P-gp, BCRP, OCT a MATE.

Talazoparib

Používá se v kombinaci s enzalutamidem (19). Talazoparib je substrátem transportních

Tab. 1. Rizikové a nedoporučované lékové kombinace

	Relugolix	Bikalutamid	Enzalutamid	Apalutamid	Darolutamid	Abirateron	Olaparib	Niraparib	Talazoparib
Omeprazol			↓ omeprazol	↓ omeprazol					
Pantoprazol					↑ pantoprazol				
Lansoprazol				↓ lansoprazol					
Esomeprazol				↓ esomeprazol					
Metoklopramid						↑ metoklopramid			
Domperidon			↓ domperidon	↓ domperidon					
Ondansetron			↓ ondansetron	↓ ondansetron					
Aprepitant			↓ aprepitant	↓ aprepitant			↑ olaparib		
Naloxegol			↓ naloxegol	↓ naloxegol					
Metformin								↑ metformin	
Gliklazid			↓ gliklazid						
Pioglitazon						↑ pioglitazon			
Saxagliptin			↓ saxagliptin	↓ saxagliptin					
Linagliptin			↓ linagliptin	↓ linagliptin					
Repaglinid			↓ repaglinid	↓ repaglinid		↑ repaglinid			
Warfarin		↑ warfarin	↓ warfarin	↓ warfarin		↑ warfarin			
Klopidogrel			↑ enzalutamid	↓ klopidogrel		↓ klopidogrel			
Tikagrelol			↓ tikagrelol	↓ tikagrelol					
Dabigatran			↑ dabigatran	↓ dabigatran		↑ dabigatran	↑ olaparib		
Rivaroxaban			↓ rivaroxaban	↓ rivaroxaban	↑ rivaroxaban	↑ rivaroxaban			
Apixaban			↓ apixaban	↓ apixaban	↑ apixaban	↑ apixaban			
Edoxaban			↑ edoxaban	↓ edoxaban		↑ edoxaban			
Digoxin			↑ digoxin	↓ digoxin			↑ digoxin		
Propafenon	↑ relugolix		↓ propafenon	↓ propafenon		↑ propafenon			↑ talazoparib
Amiodaron	↑ relugolix		↓ amiodaron	↓ amiodaron					↑ talazoparib
Ivabradin		↑ ivabradin	↓ ivabradin	↓ ivabradin					
Diosmin	↑ relugolix								↑ talazoparib
Bosentan							↓ olaparib		
Metoprolol						↑ metoprolol			
Bisoprolol			↓ bisoprolol	↓ bisoprolol					
Nebivolol						↑ nebivolol			
Karvedilol	↑ relugolix					↑ karvedilol			↑ talazoparib
Amlodipin			↓ amlodipin	↓ amlodipin					
Nifedipin			↓ nifedipin	↓ nifedipin					
Felodipin			↓ felodipin	↓ felodipin					↑ talazoparib
Isradipin			↓ isradipin	↓ isradipin					
Lerkanidipin			↓ lerkanidipin	↓ lerkanidipin					
Nimodipin		↑ nimodipin	↓ nimodipin	↓ nimodipin	↓ nimodipin				
Lacidipin			↓ lacidipin	↓ lacidipin					
Verapamil	↑ relugolix	↑ bikalutamid	↓ verapamil	↓ verapamil			↑ olaparib		↑ talazoparib
Diltiazem	↑ relugolix		↓ diltiazem	↓ diltiazem			↑ olaparib		↑ talazoparib
Losartan			↓ losartan						
Valsartan					↑ valsartan				
Simvastatin		↑ simvastatin	↓ simvastatin	↓ simvastatin	↑ simvastatin	↑ simvastatin	↑ simvastatin	↑ simvastatin	
Lovastatin			↓ lovastatin	↓ lovastatin					
Atorvastatin			↓ atorvastatin	↓ atorvastatin	↑ atorvastatin	↑ atorvastatin	↑ atorvastatin	↑ atorvastatin	↑ talazoparib
Rosuvastatin				↓ rosuvastatin	↑ rosuvastatin	↑ rosuvastatin	↑ rosuvastatin	↑ rosuvastatin	
Ezetimib					↑ ezetimib				
Mirabegron			↓ mirabegron	↓ mirabegron					
Solifenacin			↓ solifenacin	↓ solifenacin					
Fesoteridin				↓ fesoteridin					
Sildenafil			↓ sildenafil	↓ sildenafil					
Tadalafil			↓ tadalafil	↓ tadalafil					
Tamsulosin						↑ tamsulosin			
Silodosin			↑ silodosin						
Dexametazon			↓ dexametazon	↓ dexametazon					

Tab. 1. Rizikové a nedoporučované lékové kombinace – pokračování

	Relugolix	Bikalutamid	Enzalutamid	Apalutamid	Darolutamid	Abirateron	Olaparib	Niraparib	Talazoparib
Methyl-prednisolon			↓ methyl-prednisolon	↓ methyl-prednisolon					
Prednison			↓ prednison	↓ prednison					
Klaritromycin	↑ relugolix	↑ bikalutamid	↓ klaritromycin ↑ enzalutamid	↓ klaritromycin ↑ apalutamid	↑ darolutamid	↑ abirateron	↑ olaparib		↑ talazoparib
Azitromycin	↑ relugolix								↑ talazoparib
Klindamycin			↓ klindamycin	↓ klindamycin					
Nitrofurantoin					↑ nitrofurantoin				
Itrakonazol	↑ relugolix	↑ bikalutamid	↑ enzalutamid	↑ apalutamid	↑ darolutamid	↑ abirateron	↑ olaparib		↑ talazoparib
Enzalutamid							↓ olaparib		↑ talazoparib
Apalutamid	↓ relugolix						↓ olaparib	↓ niraparib	↑ talazoparib
Darolutamid									↑ talazoparib
Cyklosporin	↑ relugolix	↑ cyklosporin	↓ cyklosporin	↓ cyklosporin			↑ cyklosporin		↑ talazoparib
Takrolimus		↑ takrolimus	↓ takrolimus	↓ takrolimus	↓ takrolimus				↑ talazoparib
Diklofenak			↓ diklofenak						
Kolchicin				↓ kolchicin			↑ kolchicin		
Morfin			↑ morfin						
Oxykodon			↓ oxykodon	↓ oxykodon					
Fentanyl		↑ fentanyl	↓ fentanyl	↓ fentanyl			↑ fentanyl		
Buprenorfin			↓ buprenorfin	↓ buprenorfin					
Pethidin				↓ pethidin					
Tramadol			↓ tramadol	↓ tramadol		↓ aktivní metabolit tramadolu			
Metadon			↓ metadon	↓ metadon		↑ metadon			
Fenobarbital	↓ relugolix	↓ bikalutamid	↓ enzalutamid ↓ fenobarbital	↓ fenobarbital	↓ darolutamid	↓ abirateron	↓ olaparib		↓ talazoparib
Fenytoin	↓ relugolix	↓ bikalutamid ↑ fenytoin	↓ fenytoin ↓ enzalutamid	↓ fenytoin	↓ darolutamid	↓ abirateron	↓ olaparib		↓ talazoparib
Klonazepam			↓ klonazepam	↓ klonazepam					
Karbamazepin	↓ relugolix	↑ karbamazepin	↓ karbamazepin ↓ enzalutamid	↓ karbamazepin	↓ darolutamid ↓ karbamazepin	↓ abirateron	↓ olaparib		↓ talazoparib
Oxkarbazepin			↓ oxkarbazepin	↓ oxkarbazepin					
Eslikarbazepin						↓ abirateron	↓ olaparib		
Stiripentol			↓ stiripentol	↓ stiripentol					
Perampanel			↓ perampanel	↓ perampanel					
Brivaracetam			↓ brivaracetam	↓ brivaracetam					
Ropinirol								↓ ropinirol	
Haloperidol			↓ haloperidol	↓ haloperidol		↑ haloperidol			
Ziprasidon			↓ ziprasidon						
Zuklopentixol			↓ zuklopentixol	↓ zuklopentixol		↑ zuklopentixol			
Pimozid						↑ pimozid			
Klozapin			↓ klozapin	↓ klozapin	↓ klozapin	↑ klozapin		↓ klozapin	
Kvetiapin			↓ kvetiapin	↓ kvetiapin			↑ kvetiapin		
Risperidon			↓ risperidon	↓ risperidon		↑ risperidon			
Aripiprazol			↓ aripiprazol	↓ aripiprazol		↑ aripiprazol			
Paliperidon			↓ paliperidon	↓ paliperidon					
Diazepam			↓ diazepam	↓ diazepam					
Alprazolam		↑ alprazolam	↓ alprazolam	↓ alprazolam					
Buspiron			↓ buspiron	↓ buspiron					
Zopiklon			↓ zopiklon	↓ zopiklon					
Zolpidem			↓ zolpidem	↓ zolpidem					
Desipramin						↑ desipramin			
Imipramin						↑ imipramin			
Klomipramin						↑ klomipramin			
Amitriptylin						↑ amitriptylin			
Nortriptylin						↑ nortriptylin			
Doxepin						↑ doxepin			

Tab. 1. Rizikové a nedoporučované lékové kombinace – pokračování

	Relugolix	Bikalutamid	Enzalutamid	Apalutamid	Darolutamid	Abirateron	Olaparib	Niraparib	Talazoparib
Citalopram			↓ citalopram	↓ citalopram					
Paroxetin						↑ paroxetin			
Sertralin			↓ sertralin	↓ sertralin					
Escitalopram			↓ escitalopram	↓ escitalopram					
Mianserin			↓ mianserin	↓ mianserin					
Trazodon			↓ trazodon	↓ trazodon					
Mirtazapin			↓ mirtazapin	↓ mirtazapin					
Vortioxetin			↓ vortioxetin	↓ vortioxetin		↑ vortioxetin			
Atomoxetin						↑ atomoxetin			
Chinin			↓ chinin	↓ chinin					↑ talazoparib
Theofylin								↓ theofylin	
Kodein			↓ kodein	↓ kodein		↓ konverze na morfin			
Třezalka	↓ relugolix	↓ bikalutamid			↓ darolutamid	↓ abirateron	↓ olaparib		
Citrusy							↑ olaparib		
Schizandra							↑ olaparib		
Kurkumin									↑ talazoparib

proteinů P-gp a BCRP. Vylučuje se převážně v nezměněné formě. Je vhodné se vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů P-gp, v krajním případě lze snížit dávku talazoparibu. Také je vhodné se vyhnout silným inhibitorům BCRP. Vliv talazoparibu na ostatní léčivé přípravky se neočekává.

Možné interakce mezi bikalutamidem, enzalutamidem, apalutamidem, darolutamidem, abirateronem, relugolixem, olaparibem, niraparibem a talazoparibem na jedné straně a běžně užívanými léky shrnuje tabulka 1. Vychází z obdobné publikace (20), je ale rozšířena o bikalutamid, relugolix, PARP inhibitory a další interagující přípravky. Je založena na aktuálních souhrnných údajích o přípravcích

a na aktuálních údajích z interakčních databází (UpToDate a doplňkově i DrugBank). Tabulka zahrnuje interakce klasifikované jako závažné (rizika X, D a C). Z tabulky jsou úmyslně vynechány asi tři desítky antivirotik a kinázových inhibitorů. Používání těchto léčiv, jejichž interakční potenciál je značný, je soustředěno do několika specializovaných center, které disponují i odborným aparátem pro management interakcí.

Závěr

Moderní přípravky prodlužují celkové přežití i zlepšují kvalitu života pacientů s karcinomem prostaty. Jejich charakter nicméně přináší jisté riziko lékových interakcí, ve kterém se jed-

notlivé přípravky mezi sebou často výrazně liší. Může dojít k ovlivnění protinádorové léčby, ale častější je vliv na účinnost a bezpečnost ostatních přípravků. Na rozdíl od většiny evropských států neprobíhá výdej (s výjimkou bikalutamidu a relugolixu) prostřednictvím receptů, což znamená, že se neobjevují v lékovém záznamu pacienta. Pokud pacient sám informaci nepředá, ambulantní specialista nebo lékárník nemá tuto informaci jak zjistit. Před začátkem léčby, a zejména v případě, kdy lékař vybírá z několika terapeuticky rovnocenných alternativ, je vhodná konzultace klinického farmaceuta. Ten jako člen multiprofesního týmu dokáže vyhodnotit rizika, údaje z literatury a interakčních databází a poskytnout vhodné doporučení.

LITERATURA

- Krejčí D, Mužík J, Šnábl I, et al. Portál epidemiologie novotvarů v ČR [Internet]. Masarykova univerzita, Brno, 2024. [cit. 2025-01-14]. Available from: <https://www.svod.cz>. Verze 8.0.1.
- Čapoun O. Léčba karcinomu prostaty u starších pacientů. Urol. praxi. 2022;23(3):109-116.
- Midão L, Giardini A, Menditto E, et al. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. Arch Gerontol Geriatr. 2018;78:213-220.
- Kardas P, Urbański F, Lichwiorowicz A, et al. Prevalence and age structure of polypharmacy in Poland: results of the analysis of the national real-world database of 38 million citizens. Front. Pharmacol. 2021;12:655364.
- Hartinger JM, Bobek DL. Polypragmatie a jak jí předcházet. Čas. Lék. čes. 2024;163:3-8.
- Zhong YY, Anton A, Xie Q, et al. Impact of comorbidities and drug interactions in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving androgen receptor pathway inhibitors. JCO Oncol Pract. 2024;20(9):1231-1242.
- Appukkuttan S, Ko G, Fu C, et al. Drug–drug interaction potential among patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with novel androgen receptor inhibitors, Expert Review of Anticancer Ther. 2024;24(5):325-333.
- 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. 2024;16(19):3336.
- Russ K, Vaňková T. Lékové interakce – rizika u pacientů s polypragmazií. Čas. Lék. čes. 2024;163:9-17.
- Brownlee T, Olson C, Deschamps M. Identifying drug interactions between enzalutamide and complementary alternative medications in a patient with metastatic prostate cancer: a case report. Can J Hosp Pharm. 2018;71(4):276-281.
- Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer. European Urology. 2007;51(2):306-313.
- Gibbons JA, Ouatas T, Krauwinkel W, et al. Clinical pharmacokinetic studies of enzalutamide. Clin Pharmacokinet. 2015;54(10):1043-1055.
- 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.
- Taavitsainen P, Prien O, Kähkönen M, et al. Metabolism and mass balance of the novel nonsteroidal androgen receptor inhibitor darolutamide in humans. Drug Metab Dis-
- pos. 2021;49(6):420-433.
- Geboers S, Stappaerts J, Mols R, et al. The effect of food on the intraluminal behavior of abiraterone acetate in man. J Pharm Sci. 2016;105(9):2974-2981.
- Nakata D, Masaki T, Tanaka A, et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: studies in human GnRH receptor knock-in mice. Eur J Pharmacol. 2014;723:167-174.
- Bruin MAC, Sonke GS, Beijnen JS, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PARP inhibitors in oncology. Clinical Pharmacokinetics. 2022;61:1649-1675.
- Sun K, Mikule K, Wang Z, et al. A comparative pharmacokinetic study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib efficacy in preclinical tumor models. Oncotarget. 2018;9(98):37080-37096.
- Luo Y, Cheng Y, Wu C, et al. Pharmacokinetics, safety, and antitumor activity of talazoparib monotherapy in Chinese patients with advanced solid tumors. Investigational New Drugs. 2023;41(3):503-511.
- Bolek H, Yazgan SC, Yekedüz E, et al. Androgen receptor pathway inhibitors and drug-drug interactions in prostate cancer. ESMO Open. 2024;9(11):103736.