

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 bicalutamid, 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-butylerin (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 bicalutamid, 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.

Bicalutamid

Bicalutamid 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 bicalutamidu je slabý. Je substrátem cytochromu CYP3A4, takže jeho hladinu mohou ovlivnit silné induktory nebo inhibitory tohoto enzymu. Bicalutamid 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 bicalutamid. 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 kombinací vyhnout (12). Enzalutamid je silným induktorem CYP3A4 a středně silným induktorem CYP2C9 a CYP2C19. Je také inhibitorem transportního