

# Lékové interakce DOAC a protizáchvatových léků

**Michal Prokeš, Josef Suchopár**

DrugAgency, a.s., Praha

Ve vyspělých zemích je stále více pacientů léčeno DOAC, jejichž užívání na rozdíl od dosud podávaného warfarinu nelze v běžné lékařské praxi jednoduše titrovat. Důležité je tedy při dávkování DOAC postupovat podle doporučení vydaných držiteli registračních rozhodnutí v SmPC a doporučených postupů vydávaných odbornými společnostmi lékařů se zohledněním stavu jednotlivých pacientů. Lékové interakce DOAC konkrétními protizáchvatovými léky mohou u některých pacientů způsobit snížení antikoagulačního působení a z nových studií vyplývá, že může dojít i ke zvýšení rizika krvácivých příhod, například při kombinaci kyseliny valproové s DOAC. Tento článek přináší přehled současných znalostí o této problematice.

**Klíčová slova:** lékové interakce, DOAC, protizáchvatové léky, tromboembolické komplikace, krvácení.

## Drug-drug interactions of DOAC and anticonvulsants

In developed countries, more and more patients are being treated with DOACs, the use of which, unlike until recently preferred warfarin, cannot be easily titrated in common medical practice. It is therefore important, when dosing DOACs, to follow the recommendations issued by the marketing authorisation holders in SmPC and guidelines issued by professional societies of physicians, taking into account the condition of individual patients. Drug interactions of DOACs with specific anticonvulsants may cause a reduction in anticoagulant effect in some patients, and new studies suggest that there may also be an increased risk of bleeding events, for example valproic acid and DOACs. This article provides an overview of the current knowledge on this issue.

**Key words:** drug-drug interactions, DOAC, anticonvulsants, thromboembolic complications, bleeding.

## Úvod

Přímá orální antikoagulancia (DOAC) se stala nedílnou součástí našich možností prevence a léčby tromboembolických onemocnění. Nejčastější indikací je prevence mozkových i systémových embolických příhod při nonvalvulární fibrilaci síní. Dalšími důležitými indikacemi je léčba hluboké trombózy žil s embolií i bez ní a prevence takových příhod po velkých ortopedických operacích. Postupně tak DOAC nahrazují užívání warfarinu, a to jednak z důvodů vyšší bezpečnosti (zejména ve vzniku intrakraniálních krvácení), a jednak pohodlí pacientů i lékařů: monitorování INR již není třeba a stanovování plazmatických koncentrací

DOAC nebo jejich aktivity se rutinně neprovádí. Ve většině zemí spotřeby DOAC převýšily spotřeby warfarinu již několik let po uvedení DOAC na trh, i když ceny DOAC byly (a stále ještě jsou) výrazně vyšší. V Kanadě spotřeby DOAC převýšily spotřeby warfarinu v letech 2015 a 2016 (1), v Estonsku a Dánsku v roce 2016, ve Švédsku v roce 2017 a ve Finsku v roce 2018 (viz veřejně přístupné národní databáze spotřeb). V ČR došlo k převýšení spotřeb DOAC nad spotřebou warfarinu až v roce 2021, rychlejšímu nástupu DOAC bránila jejich indikační i preskripční omezení (průlom byl zřejmě způsoben až vážnou situací v průběhu epidemie covidu-19). Graf 1 zobrazuje průběh spotřeb DOAC i warfarinu

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> 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, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(1):34-43

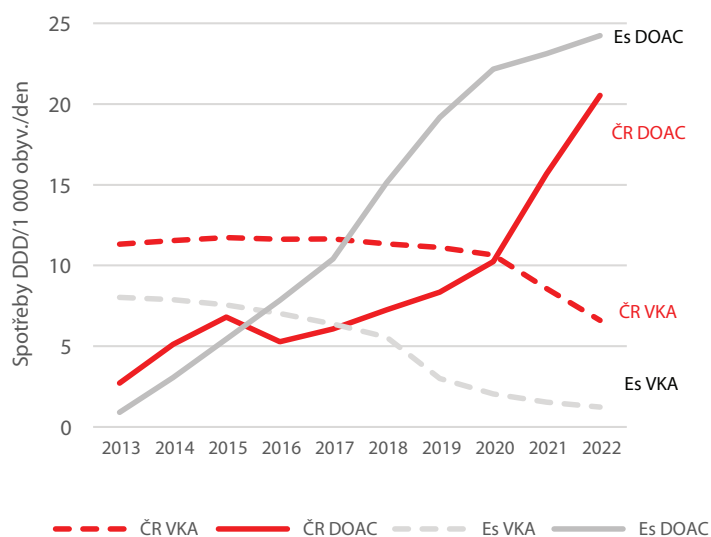
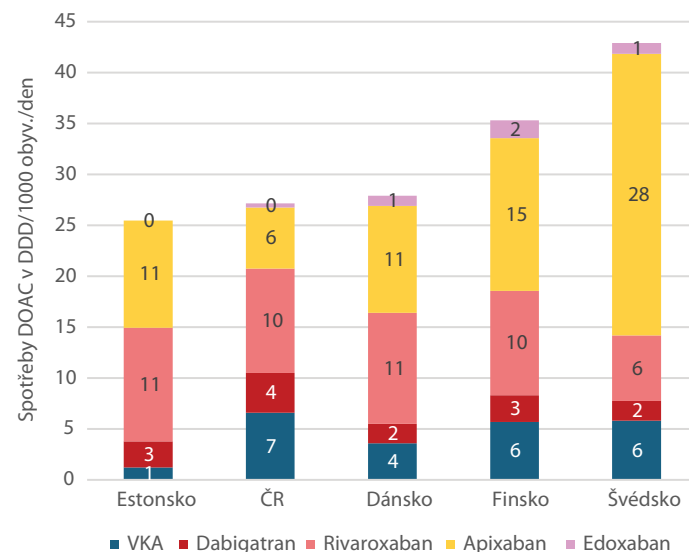
<https://doi.org/10.36290/far.2025.015>

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 4. 2025

**MUDr. Michal Prokeš**

[iva.proksova@centrum.cz](mailto:iva.proksova@centrum.cz)

**Graf 1.** Nárůst spotřeb DOAC a pokles spotřeb warfarinu v ČR a v Estonsku (Es). VKA: antagonisté vitamínu K (zejména warfarin)**Graf 2.** Struktura spotřeb DOAC v ČR a ve vybraných zemích Evropy v roce 2022

v ČR a pro zajímavost jsou znázorněna i data pro Estonsko, které též patří do zemí CEE (střední a východní Evropy). Strukturu spotřeb DOAC ve vybraných zemích Evropy zobrazuje graf 2. Z údajů vyplývá, že léky skupiny DOAC je již léčen značný počet pacientů, což mimo jiné umožnilo uskutečnit několik nových studií na téma lékové interakce s DOAC. Tento článek se snaží přinést předepisujícím lékařům současné znalosti o interakcích DOAC s protizáchvatovými léky, neboť současné předepisování obou skupin léků je relativně časté.

Protizáchvatové léky jsou různorodou skupinou léků, kterou dělíme na tři podskupiny, podle Zárubová, Komárek (2018) (2):

- 1. generace: barbituráty a jejich deriváty (fenobarbital, primidon), hydantoiny (fenytoin) a sukcinimidy (ethosuximid),
- 2. generace: deriváty karboxamidu (karbamazepin, eslikarbazepin), kyselina valproová, benzodiazepinové deriváty, sulthiam,
- 3. generace (neuromodulační léčiva): brivaracetam, eslikarbazepin, gabapentin, lakosamid, lamotrigin, levetiracetam, perampanel, pregabalin, rufinamid, stiripentol, vigabatrin a další.

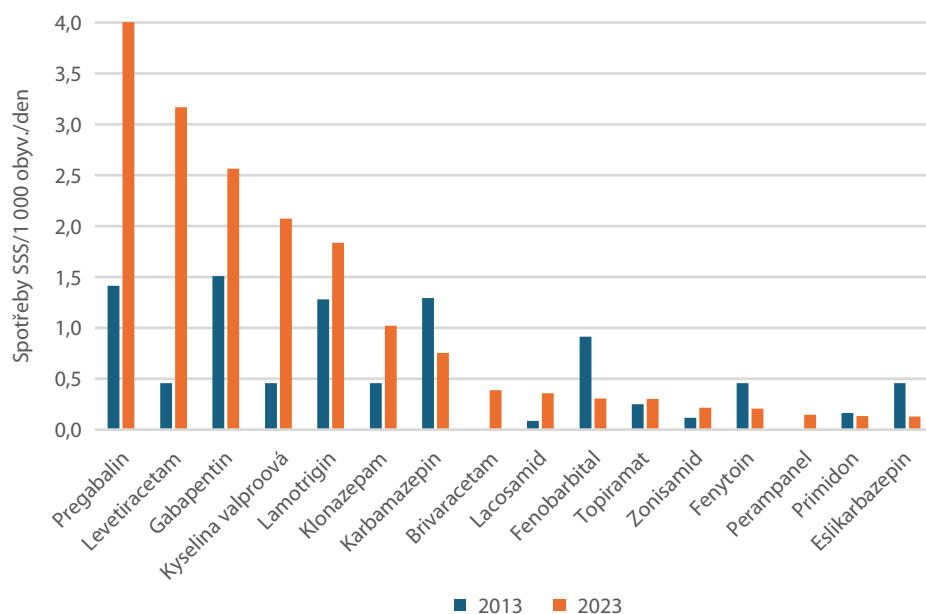
Graf 3 znázorňuje spotřeby jednotlivých protizáchvatových léků v ČR (data SÚKL), které v roce 2023 vykazovaly spotřeby vyšší než 0,1 DDD/1 000 obyvatel/den. Nižší (avšak nikoli nulové) spotřeby vykazovaly vigabatrin, ce-

nobamat, sultiam, ethosuximid, rufinamid, stiripentol, kanabidol a fenfluramin.

### Mechanismy lékových interakcí DOAC s protizáchvatovými léky a frekvence takových příhod

Při interakcích DOAC zpravidla bývají DOAC „obětí“ působení vlivu jiných léků – perpetrátorů, kteří při farmakokinetických interakcích buď inhibují efluxní transport a/nebo metabolismus DOAC a zvyšují tak jejich plazmatické koncentrace a účinek, nebo naopak působí indukci transportu a metabolismu DOAC a jejich účinek snižují. Vyšší účinek s sebou nesou i farmakodynamické interakce, kdy dochází ke zvýšení rizika kr-

vácivých komplikací DOAC prostřednictvím adice nebo potenciace jejich účinku jinými léky, které vykazují antikoagulační nebo antiagregační působení: antiagregancia, NSA, antidepresiva SSRI/NSRI a zřejmě tak působí i kyselina valproová (viz níže). Zásadní pro farmakodynamické lékové interakce DOAC je, že všechna jsou klinicky významnými substráty P-glykoproteinu. V případě dabigatranu je to pouze dabigatran-etexilát, který je obsahem perorální lékové formy přípravku, nikoli samotný dabigatran, který z dabigatran-etexilátu vzniká již ve stěně střeva. Apixaban a rivaroxaban jsou navíc substráty CYP3A4, což může mít vliv na vznik interakce. Tabulka 1 obsahuje seznam protizáchvatových léků, které

**Graf 3.** Struktura spotřeb DOAC v ČR a v roce 2013 a 2023 (SÚKL)

**Tab. 1.** Seznam protizáchvatových léků a jejich vlastností, které mohou způsobit interakce s DOAC (podle 2, 3), DrugBank (DB, <https://go.drugbank.com/drugs>) a z dalších zdrojů

| Antiepileptikum    | Induktor                                | Inhibitor                | Jiný mechanismus interakce  |
|--------------------|-----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Karbamazepin       | CYP3A4 <sup>3</sup> , P-gp <sup>2</sup> | -                        | -                           |
| Eslikarbazepin     | CYP3A4 <sup>2</sup>                     | -                        | -                           |
| Fenytoin           | CYP3A4 <sup>3</sup> , P-gp <sup>2</sup> | -                        | -                           |
| Fenobarbital       | CYP3A4 <sup>3</sup> , P-gp <sup>2</sup> | -                        | -                           |
| Kyselina valproová | CYP3A4 <sup>1</sup> , P-gp <sup>1</sup> | CYP3A4 <sup>2</sup> P-gp | zřejmě antiagregační účinek |
| Levetiracetam      | CYP3A4 <sup>1</sup> , P-gp <sup>1</sup> | -                        | -                           |
| Primidon           | CYP3A4 <sup>2</sup> , P-gp <sup>2</sup> | -                        | -                           |
| Oxkarbazepin       | CYP3A4                                  | CYP3A4 P-gp              | -                           |
| Topiramat          | CYP3A4 <sup>1</sup>                     | -                        | -                           |
| Eslikarbazepin     | CYP3A4 <sup>2</sup>                     | CYP3A4                   | -                           |
| Stiripentol        | CYP3A4 <sup>1</sup>                     | CYP3A4 <sup>3</sup>      | -                           |
| Perampanel         | CYP3A4 <sup>1</sup>                     | CYP3A4                   | -                           |
| Rufinamid          | CYP3A4 <sup>1</sup>                     | -                        | -                           |
| Cenobamat          | CYP3A4                                  | CYP3A4                   | -                           |
| Kanabidiol         | -                                       | CYP3A4 P-gp              | -                           |
| Fenfluramin        | CYP3A4 <sup>1</sup>                     | -                        | -                           |

<sup>1</sup> – slabá indukce, resp. inhibice; <sup>2</sup> – středně silná indukce, respektive inhibice; <sup>3</sup> – silná indukce, resp. inhibice

(přinejmenším teoreticky) mohou zasáhnout do transportu DOAC a případně i do jeho metabolismu na CYP3A4.

Současné podávání orálních antikoagulačních a antiepileptik je běžné, neboť antiepileptika jsou podávána nejen u epilepsie idiopatické, ale též u epilepsie vyvolané nádory mozku nebo cévními mozkovými příhodami včetně těch, které jsou způsobe-

ny tromboemboliemi, kdy jsou DOAC předepisována v rámci sekundární prevence. Kromě toho jsou některé protizáchvatové léky předepisovány pro léčbu bolesti, například karbamazepin bývá považován za lék 1. volby u neuralgie trigeminu (4), v této indikaci je zmiňován i fenytoin. Ve studii Acton et al. (2020) (5) nad databází zdravotních účtů v USA mezi roky 2010 a 2018 stoupla

prevalence pacientů s interagujícími antiepileptiky a zároveň orálními antikoagulanty z 58,4 na 92,0 na 1 000 pacientů.

## Přehled lékových interakcí DOAC s protizáchvatovými léky

Tabulka 2 obsahuje stručný přehled informací o interakcích vybraných protizáchvatových léků s DOAC a doporučení obsažené v SPC, pokud se o interakci zmiňuje. Podrobnosti jsou pak uvedeny v dalším textu. Pokud jsou v tabulce uvedeny rozptyly zjištěných hodnot (např. riziko 5,8–12,7), znamená to, že jsou uvedeny výsledky dvou či více studií, nebo že se jedná o dvě různé populace pacientů. Rozptyly zjištěných hodnot, např. v rámci 95% intervalu spolehlivosti, jsou uváděny níže v textu (pokud byly publikovány).

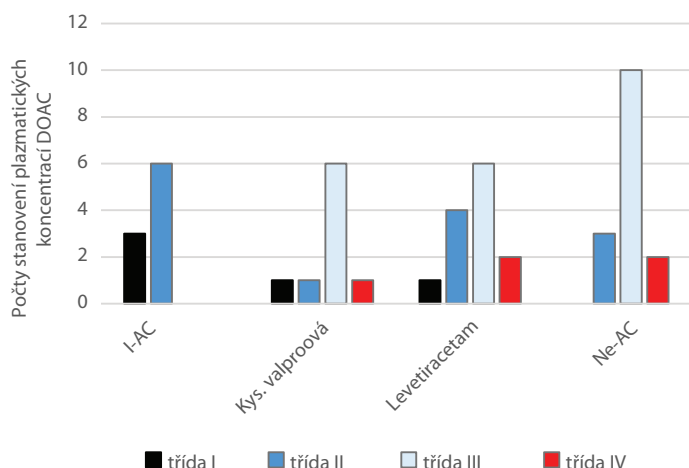
V jednotlivých studiích citovaných v tomto článku jsou do skupiny indukujících protizáchvatových léků (I-AC) podle jednotlivých autorů studií zařazovány karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon a oxkarbazepin. V některých případech jsou mezi I-AC zařazeny i levetiracetam, kyselina valproová a topiramát. Ostatní AC jsou považovány za neindukující (Ne-AC). Ve větších, zpravidla populačních stu-

**Tab. 2.** Seznam lékových interakcí vybraných protizáchvatových léků s DOAC vytvořený podle dokumentu Táborský et al. (2023) (6) s doplněním nových poznatků a klinických aspektů interakcí

|                    | Mechanismus účinku                                                               | Dabigatran etexilát                                                                                                         | Apixaban                                                                                                                                                            | Edoxaban                                                                                            | Rivaroxaban                                                                                                                               |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Substrát P-gp      |                                                                                  | Ano                                                                                                                         | Ano                                                                                                                                                                 | Ano                                                                                                 | Ano                                                                                                                                       |
| Substrát CYP3A4    |                                                                                  | Ne                                                                                                                          | Ano                                                                                                                                                                 | prakticky ne                                                                                        | Ano, též substrát CYP2J2                                                                                                                  |
| Karbamazepin       | silná indukce CYP3A4 a P-gp (karbamazepin je i středně silným induktorem CYP2J2) | AUC: ↓ 29%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 33%<br>↑ riziko TE 2,2x<br>SPC: vyhnout se                                               | C <sub>max</sub> : ↓ 29%<br>Riziko ↓ p.k.: 5,8–12,7<br>↑ riziko TE 1,9–2,2x<br>SPC: pro prevenci TE podávat apixaban s opatrností, nepodávat jej v léčebné indikaci | SPC: podávat s opatrností; žádná FK ani FD data nejsou k dispozici, spolu a jinými DOAC ↑ iCMP 1,6x | ↓ AUC o 68,5 %<br>Riziko ↓ p.k.: 5,7–12,7<br>↑ riziko TE 1,9–2,2x<br>SPC: vyhnout se, pokud pacient není pozorně sledován pro příznaky TE |
| Fenobarbital       |                                                                                  | není vysloveně zmíněn, zřejmě totéž co karbamazepin, ↑ riziko TE 1,9x                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                           |
| Fenytoin           |                                                                                  | ↑ riziko TE 1,46–4,5x, ↑ iCMP 1,4x, navíc ↑ riziko krvácení 2,1–2,7x<br>SPC: vyhnout se                                     | ↑ riziko TE 1,46–4,5x, ↑ iCMP 1,4x, navíc ↑ riziko krvácení 1,8–2,6x<br>SPC: jako u karbamazepinu                                                                   |                                                                                                     | ↑ riziko TE 4,5x ↑ iCMP 1,56x, navíc ↑ riziko krvácení 1,8–2,2x<br>SPC: jako u karbamazepinu                                              |
| Kyselina valproová | potenciace krvácivých NÚ, úloha inhibice/ indukce CYP3A4 je nejasná              | ↑ VKP 3,1x                                                                                                                  | ↑ VKP 3,0x                                                                                                                                                          | absence údajů                                                                                       | ↑ VKP 2,5x                                                                                                                                |
| Levetiracetam      | nejasný, není ani jisté, že změny jsou vyvolány interakcí                        | ↑ VKP 2,9x<br>↑ hlášení iCMP                                                                                                | ↑ VKP 2,6x<br>↑ hlášení iCMP                                                                                                                                        | ↑ hlášení iCMP                                                                                      | ↑ VKP 2,1x<br>↑ hlášení iCMP                                                                                                              |
|                    |                                                                                  | ↑ riziko TE 2,3x, ↑ krvácivých příhod 2,5x; SPC interakci nezmiňují, v 1 studii nebyla farmakokinetická interakce prokázána |                                                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                           |

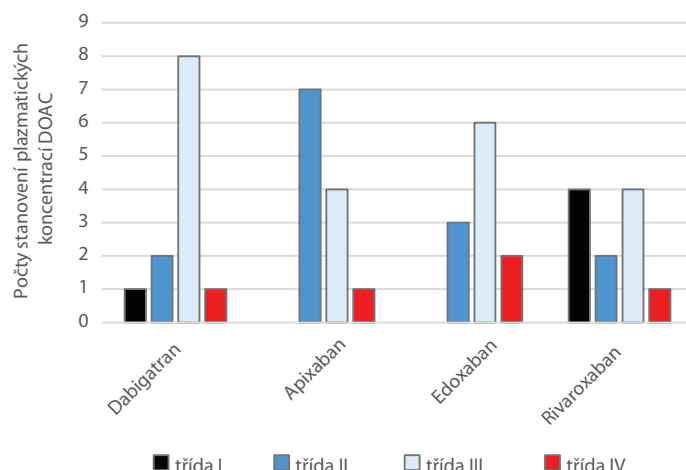
AUC – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací, C<sub>max</sub> – maximální plazmatické koncentrace, C<sub>min</sub> – minimální plazmatické koncentrace, dTT – dilutovaný trombinový čas, FK – farmakokinetika, FD – farmakodynamika (např. krvácení, TE), GIT – gastrointestinální trakt, H2A – antagonisté H2 receptorů (např. famotidin), KP – krvácivá příhoda, KVP – klinicky významná krvácivá příhoda (nikoliv však velká KV), iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, IK – intrakraniální krvácení, NS – statisticky nespécifický rozdíl, p.k. – plazmatické koncentrace, P-gp – P-glykoprotein, TE – tromboembolická příhoda, VKP – velká krvácivá příhoda

**Graf 4.** Výskyt poddávkování a předávkování podle skupiny současně podávaných protizáchvatových léků (AC) ve studii Ranzato et al., 2024 (7), respektive struktura výsledků stanovení plazmatických koncentrací (p. k.) DOAC



I-AC – indukující protizáchvatové léky, Ne-AC – neindukující protizáchvatové léky (respektive neinteragující antiepileptika). Zvláště jsou uvedeny kyselina valproová a levetiracetam vzhledem k pochybnostem o jejich zařazení. Třída I: subterapeutické hodnoty p. k., a třída II a III: terapeutické hodnoty p. k. a třída IV: supratherapeutické hodnoty p. k. DOAC

**Graf 5.** Výskyt poddávkování a předávkování ve studii Ranzato et al., 2024 (7) u jednotlivých DOAC, respektive struktura výsledků stanovení plazmatických koncentrací (p. k.)



třída I: subterapeutické hodnoty p. k.,  
třída II a III: terapeutické hodnoty p. k.,  
a třída IV: supratherapeutické hodnoty p. k. DOAC

diích jsou výsledky pro interakce DOAC s I-AC uváděny s rozlišením jednotlivých AC i DOAC, v menších studiích však takové rozlišení není možné z důvodů možných chyb malých čísel.

Ve studii Ranzato et al. (2024) (7) bylo hodnoceno 46 stanovení plazmatických koncentrací DOAC získaných od 31 (19M/12F) pacientů s mediánem věku 80 let (mezikvartilové rozpětí 73–83 let). Výsledky byly rozděleny do 4 tříd: do třídy I byly zařazeny subterapeutické hodnoty plazmatických koncentrací DOAC, které jsou spojovány se zvýšeným rizikem tromboembolických příhod (TE). Do II, respektive III třídy byly zařazeny výsledky v rozmezí terapeutických hodnot (a to nižší, respektive vyšší normální hodnoty) a do IV. třídy výsledky v supratherapeutickém rozmezí, které jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací. Výsledky jsou znázorněny v grafech 4 a 5.

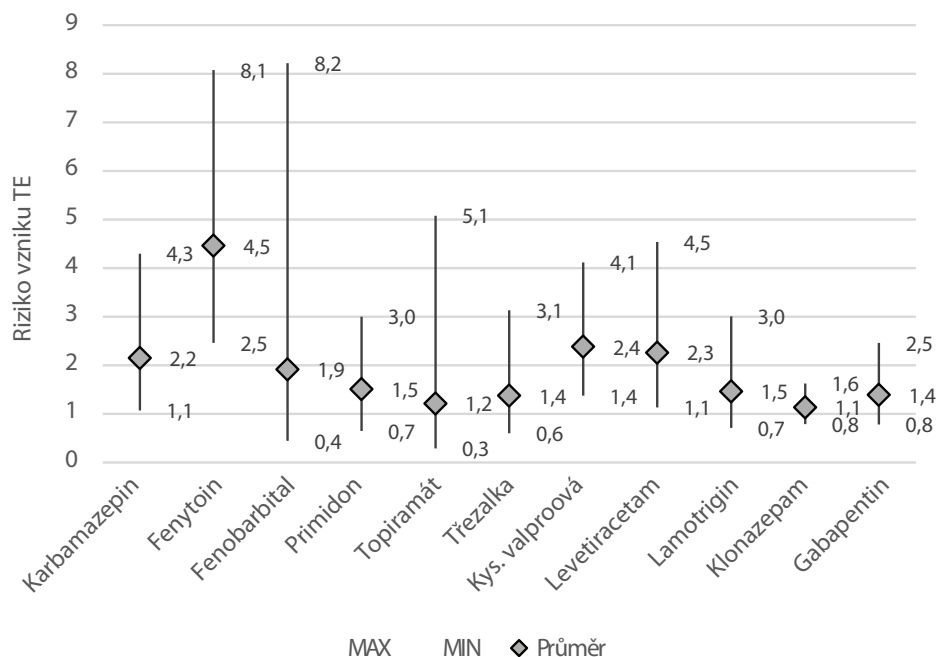
Autoři studie upozorňují na zřejmou souvislost mezi podáváním indukujících I-AC a vyšším výskytem subterapeutických koncentrací DOAC (graf 4). Nejdůležitějším poznatkem z této studie je fakt, že **při podávání I-AC nelze dosti dobře předvídat, zda zůstanou plazmatické koncentrace DOAC v terapeutickém rozmezí nebo zda bude pacient poddávkován.** Automatické zvyšování dávek DOAC by zřejmě u řady pacientů mohlo zvýšit plazmatické koncentrace DOAC

k supratherapeutickým koncentracím a ke zvýšení rizika krvácení.

V izraelské studii (8) v letech 2010–2020 bylo identifikováno 89 284 pacientů s fibrilací síní s celkovou délkou sledování 126 302 pacientoroků, u nichž bylo zahájeno podávání DOAC. U těchto pacientů byl kromě jiného sledován **výskyt tromboembolických příhod (TE)** u pacientů, kteří užívali současně s DOAC i **induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (P-gp)**, a tento byl

porovnáván s výskytem takových příhod u pacientů, kteří s DOAC užívali neinteragující antiepileptika. Statisticky významný rozdíl rizik TE byl zjištěn při podávání DOAC s karbamazepinem ( $p = 0,031$ ), s fenytoinem ( $p < 0,0001$ ), s kyselinou valproovou ( $p = 0,002$ ), a levetiracetamem ( $p = 0,021$ ). U ostatních AC byly hodnoty  $p$  následující: fenobarbital 0,386, primidon 0,336, topiramát 0,792, třezalka tečkovaná 0,463, lamotrigin 0,378, klonazepam 0,680 a gabapentin

**Graf 6.** Rizika vzniku cerebrovaskulárních i systémových embolických příhod při podávání jednotlivých protizáchvatových léků současně s DOAC oproti podávání DOAC bez induktorů CYP3A4/P-gp (8). V grafu je znázorněn průměr a hodnoty na 95% hladině spolehlivosti



0,294. Uvedená rizika TE byla vypočtena při srovnání s počtem TE příhod, ke kterým došlo při podávání DOAC a AC, o kterých je známo, že neinteragují.

## Lékové interakce jednotlivých protizáchvatových léků s DOAC

### Lékové interakce karbamazepinu s DOAC

Prostřednictvím indukce CYP3A4 karbamazepin urychluje metabolismus řady léčiv včetně DOAC a urychluje i jejich vylučování prostřednictvím P-gp.

#### Farmakokinetické studie

V experimentální studii na potkanech (9) karbamazepin podávaný v dávkách 45 mg/kg snížil plochu pod křivkou (AUC) **rivaroxabanu** podaném v jednorázové dávce 3 mg/kg o 85 % a maximální plazmatické koncentrace o 70 %. Zároveň došlo ke zvýšení celkové clearance **rivaroxabanu** o 624 %. Na základě těchto zjištění byl vypracován populační farmakokinetický model (10), prostřednictvím kterého byl vypočten vliv podávání karbamazepinu na **rivaroxaban** u lidí: při podávání **rivaroxabanu** v denních dávkách 20 mg a karbamazepinu 900 mg denně dojde při podání první dávky **rivaroxabanu** ke snížení jeho AUC o 52,3 % a jeho maximálních plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) o 41 %, zatímco v ustáleném stavu budou tyto hodnoty sníženy o 68,5 % a 49,8 %. Ve studii Lutz et al. (2018) (11) u 24 zdravých dobrovolníků vlivem karbamazepinu došlo ke snížení plochy pod křivkou „celkového dabigatranu“ (tedy součtu volného dabigatranu a dabigatran-glukuronidu) o 29 % (14–41 % na 90 % hladině spolehlivosti) a jeho maximálních plazmatických koncentrací o 33 % (15–48 % na 90 % hladině spolehlivosti).

Ve studii Perlman et al. (2021) (12) nad patientskými záznamy jedné nemocnice terciálního charakteru v Izraeli v letech 2015–2020 u 131 (65M/66F, průměrný věk 80 let) pacientů léčených DOAC zkoumali vliv současného podávání indukujících AC (n = 24) na plazmatické koncentrace **apixabanu** (n = 111), **rivaroxabanu** (n = 14) a **dabigatranu** (n = 9). Plazmatické koncentrace DOAC nižší než předpokládané byly zjištěny u 37,5 % pacientů léčených indukujícími AC a pouze u 9,3 % pacientů bez

indukujících AC (p = 0,0004), riziko takového snížení činilo 5,82 (2,03–16,66 na 95 % hladině spolehlivosti). I když většina pacientů užívala **apixaban**, analýza senzitivity zjistila statisticky významný rozdíl i pro pacienty užíující **rivaroxaban** i **dabigatran** (p = 0,031). Naopak plazmatické koncentrace DOAC vyšší než předpokládané nebyly zjištěny u žádného z pacientů užívajících indukujících AC a byly zjištěny u 19,6 % pacientů bez indukujících AC (p = 0,0004). Medián maximálních plazmatických koncentrací **apixabanu** činil u pacientů s indukujícími AC 106 ng/ml (interkvartilové rozpětí 71–181) a u pacientů bez indukujících AC 150 ng/ml (interkvartilové rozpětí 94–222). Současné podávání indukujících protizáchvatových léků bylo spojeno s 6,26krát (2,19–17,90 na 95 % hladině spolehlivosti) vyšší pravděpodobností, že plazmatické koncentrace **apixabanu** budou pod očekávaným rozmezím. V izraelské studii Goldstein et al. (2024) (13) byly při podávání I-AC a zároveň **apixabanu** a **rivaroxabanu** zjištěny jejich subterapeutické koncentrace u 36 % pacientů a supratherapeutické pouze u 3 % pacientů. Oproti tomu u kontrolní skupiny pacientů, kteří I-AC neužívali, byly zjištěny subterapeutické koncentrace **apixabanu** i **rivaroxabanu** pouze u 10 % pacientů a supratherapeutické koncentrace u 22 % pacientů (p < 0,001). Riziko vzniku subterapeutických koncentrací **apixabanu** a **rivaroxabanu** při současném podávání indukujících AC po adjustaci na ostatní rizikové faktory činilo 12,7 (3,89–41,22 na 95 % hladině spolehlivosti). Mezi pacienty užíující I-AC byli zařazeni ti, kteří užívali karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon a oxkarbazepin.

#### Kazuistiky

Byl popsán případ 53letého pacienta (14), který dlouhodobě užíval karbamazepin a u kterého bylo zahájeno podávání dabigatran-etexilátu v dávkách 150 mg 2krát denně. Po dosažení ustálených plazmatických koncentrací dabigatranu činily minimální plazmatické koncentrace ( $C_{min}$ ) dabigatranu pouze 24 ng/ml (za spodní hranici účinnosti jsou považovány  $C_{min}$  ve výši 30–50 ng/ml). Vzhledem k tomu, že pacient odmítal warfarin, bylo v podávání dabigatranu pokračováno s tím, že jeho dávkování bylo zvýšeno na 150 mg 3krát denně. Titíž autoři popisují

případ 66leté pacientky užíující dlouhodobě karbamazepin, u které byl proveden neúspěšný pokus o převod z warfarinu na dabigatran, během kterého nebylo dosaženo terapeutických koncentrací dabigatranu. Dále byl popsán případ pacienta ve věku 53 let (15) dlouhodobě léčeného karbamazepinem v dávkách 600 mg 2krát denně, kterému po parciální artroplastice kolenního kloubu byl profylakticky podáván dalteparin a po propuštění z nemocnice byl převeden **rivaroxaban**. Následně tento pacient musel být rehospitalizován pro plicní embolii, která (podle autorů) byla způsobena subterapeutickými hladinami **rivaroxabanu** v séru. Byla popsána kazuistika ženy ve věku 39 let (16), která dlouhodobě užívala karbamazepin v dávkách 600 mg 2krát denně a u které bylo zahájeno podávání amiodaronu. Následně bylo zahájeno podávání **apixabanu** v dávkách 10 mg 2krát denně. V čase podání čtvrté dávky **apixabanu** byly zjištěny překvapivě vysoké plazmatické koncentrace **apixabanu**,  $C_{min}$  činilo 235 ng/ml a  $C_{max}$  457 ng/ml. Tento jev lze vysvětlit tím, že amiodaron jako inhibitor CYP3A4 i P-gp zrušil indukční účinky karbamazepinu a zpomalil vylučování **apixabanu**.

### Lékové interakce fenytoinu s DOAC

Podle očekávání je ve studiích zjišťován pokles plazmatických koncentrací DOAC způsobený urychlením metabolismu a exkrece DOAC prostřednictvím indukce CYP3A4/P-gp. V některých studiích je též zjišťován i vyšší výskyt krvácivých příhod, jehož mechanismus nebyl dosud objasněn. Je zřejmé, že na podání fenytoinu reagují pacienti užíající DOAC značně rozdílně a nepředvídatelně, tak jako je to u karbamazepinu.

#### Tromboembolické příhody

Ve studii Ip et al. (2022) (17) nad databází zdravotních účtů v Hongkongu v letech 2015–2020 bylo vyhodnoceno celkem 8 746 pacientů, kteří současně užívali DOAC a protizáchvatové léky. Z DOAC byl podáván **apixaban** (n = 3 657), **dabigatran** (n = 2 351), **edoxaban** (n = 493) nebo **rivaroxaban** (n = 2 245). Jako AC modulující CYP3A4/P-gp (M-AC) byly vybrány fenytoin (n = 1 167), kyselina valproová (n = 1 161), levetiracetam (n = 643) karbamazepin (n = 146) a fenobarbital (n = 49).

Gabapentin, pregabalin a klobazam byly zařazeny mezi Ne-AC. Pacienti jednotlivých interakčních skupin byli sledováni 8–20 měsíců. V primární analýze byly porovnávány frekvence ischemické cévních mozkových příhod (iCMP), žilního tromboembolismu a úmrtí u pacientů užívajících DOAC s M-AC oproti pacientům s Ne-AC.

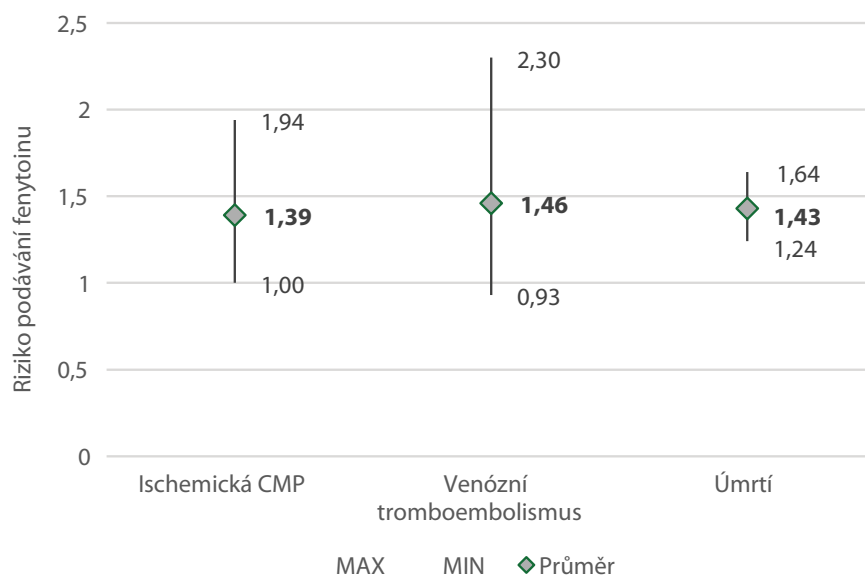
V subanalýze studie byla výše uvedená rizika zkoumána u podskupiny pacientů, kteří užívali AC z důvodů epilepsie ( $n = 2\,173$ ) a u podskupiny pacientů, kteří AC užívali z jiných důvodů ( $n = 5\,816$ ). Tabulka 3 ukazuje, že rizika fenytoinu podaného s DOAC jsou u různých podskupin pacientů různá.

Z tabulek 3 a 4 vyplývá, že u pacientů s epilepsií léčenou fenytoinem i neinteragujícími AC není riziko ischemické CMP rozdílné (neboť u těchto pacientů je riziko ischemických příhod vyšší i při podávání neinteragujících AC) a naopak že u pacientů užívajících fenytoin z jiných důvodů je rozdíl mezi podáváním fenytoinu a neinteragujících AC patrný. Zda toto zjištění lze aplikovat i pro jinou než východoasijskou populaci, však není jasné. Je třeba připomenout, že mnohaleté podávání enzym-indukujících AC (jako je například fenytoin) je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod, Josephson et al. (2021) (18) zjistili výši takového rizika 1,21 (95% CI, 1,06–1,39 na 95% hladině spolehlivosti).

### Krvácivé příhody

Ve studii Chang et al. (2017) (19) nad databází národního zdravotního pojištění na Tchaj-wanu u 91 330 pacientů léčených DOAC (rivaroxaban  $n = 54\,006$ , dabigatran  $n = 45\,347$ , apixaban  $n = 12\,886$ ) byl v letech 2012–2016 sledován vliv současného podávání dalších léků na frekvenci velkých krvácivých příhod (VKP). Fenytoin současně užívalo 4 816 pacientů. U pacientů léčených DOAC a fenytoinem bylo po zohlednění dalších rizikových faktorů zjištěno 1,94krát (1,59–2,36 na 95% hladině spolehlivosti) vyšší riziko VKP než u pacientů léčených samotnými DOAC. Rizika VKP s jednotlivými DOAC jsou uvedena v tabulce 5. Navýšení počtu VKP je vypočteno jako rozdíl mezi počtem VKP při podávání DOAC a fenytoinem a počtem VKP při podávání DOAC bez interagujících léků. Pro apixaban nebyly rozdíly

**Graf 7.** Rizika podávání fenytoinu u pacientů s DOAC (17)



**Tab. 3.** Rizika podávání fenytoinu s DOAC u pacientů s epilepsií a bez epilepsie, vždy oproti podávání DOAC s neinteragujícími AC (17)

| Riziko                   | Pacienti s epilepsií | Pacienti bez epilepsie |
|--------------------------|----------------------|------------------------|
| Průměrný věk (roky)      | 75,5                 | 77,5                   |
| Ischemická CMP           | 1,17 (0,71–1,93)     | 1,56 (1,11–2,21)       |
| Venózní tromboembolismus | 0,87 (0,53–1,44)     | 1,19 (0,63–2,28)       |
| Úmrtí                    | 1,34 (1,07–1,68)     | 1,81 (1,56–1,99)       |

**Tab. 4.** Roční incidence ischemických cévních příhod při podávání fenytoinu s jednotlivými DOAC u pacientů s epilepsií a bez epilepsie (17)

| Kombinace                      | Pacienti s epilepsií | Pacienti bez epilepsie |
|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| Fenytoin – apixaban            | 8,4 %                | 10,0 %                 |
| Fenytoin – dabigatran          | 7,1 %                | 7,1 %                  |
| Fenytoin – rivaroxaban         | 6,3 %                | 6,1 %                  |
| Neinteragující AC – apixaban   | 8,2 %                | 4,3 %                  |
| Neinteragující AC – dabigatran | 8,1 %                | 4,4 %                  |
| Neinteragující AC rivaroxaban  | 9,0 %                | 5,2 %                  |

**Tab. 5.** Rizika velkých krvácivých příhod (VKP) při podávání fenytoinu a jednotlivých DOAC, vždy oproti podávání samotných DOAC (19)

|             | Riziko VKP      | 99 % interval | Navýšení počtu VKP na 1 000 pacientoroků | 99 % interval        |
|-------------|-----------------|---------------|------------------------------------------|----------------------|
| Dabigatran  | 2,09 $p < 0,01$ | 1,53–2,85     | 54,09 $p < 0,01$                         | 26,2–81,98           |
| Apixaban    | 1,80 (NS)       | 0,90–3,60     | 54,57 (NS)                               | -27,5 až 136,65 (NS) |
| Rivaroxaban | 1,85 $p < 0,01$ | 1,36–2,51     | 51,84 $p < 0,01$                         | 21,93–81,76          |

statisticky významné. U DOAC byla nejvíce zvýšena frekvence intrakraniálních krvácení, a to 4,62krát (3,52–6,05 na 99% hladině spolehlivosti), frekvence gastrointestinálních krvácení nebyla zvýšena, frekvence ostatních krvácení byla zvýšena 1,94krát (0,70–5,37 na 99% hladině spolehlivosti).

V podobné studii Wang et al. (2020) (20) nad databází národního zdravotního pojištění na Tchaj-wanu bylo v letech 2012–2017 bylo identifikováno 104 319 pacientů průměrného věku 75 let užívajících DOAC, přičemž u 8 546 z nich došlo k velké krvácivé příhodě.

Protizáchvatové léky (AC) současně užívalo 15,3% pacientů užívajících DOAC. Tabulka 6 uvádí počty velkých krvácivých příhod navíc při podávání jednotlivých AC s DOAC přepočtených na 1 000 pacientoroků (po zohlednění dalších rizikových faktorů) a rizik vzniku takových příhod, vždy oproti příslušným DOAC podávaných bez interagujících AC. Je zřejmé, že vyšší krvácivé riziko bylo spojeno pouze s podáváním fenytoinu, levetiracetamu a kyseliny valproové, u které jediné byla příčina již zřejmě objasněna (viz níže). Kromě AC uvedených v tabulce 6 nebylo riziko velkých

krvácivých příhod zjištěno ani u gabapentinu, lamotriginu, pregabalínu, topiramátu a zonisamidu. Tabulka 7 uvádí počty VKP a rizika u jednotlivých AC a jednotlivých DOAC.

Důvodem vzestupu krvácivých komplikací může být antiagregační působení kyseliny valproové (viz níže), u fenytoinu a levetiracetamu není příčina tohoto fenoménu zřejmá. Lze spekulovat, že by se na ní mohlo podílet příliš časté zvyšování dávek DOAC při podávání těchto AC, o kterých je známo nebo se předpokládá, že by mohly účinek DOAC snížit (nebo alternativně nesnížení dávek DOAC, i když by to stav konkrétního pacienta vyžadoval).

Byla popsána kazuistika pacienta ve věku 45 let (21), u kterého podávání fenytoinu v dávkách 100 mg 3krát denně zcela zabránilo dosáhnout v krvi zjištěných koncentrací dabigatranu podávaného v dávkách 150 mg 2krát denně. V další kazuistice u pacienta ve věku 70 let (22) byl dabigatran podáván v týchž dávkách, měsíc po zahájení terapie fenytoinem 300 mg denně došlo k vytvoření masivního trombu v levé síni, což bylo podle autorů pravděpodobně zapříčiněno selháním účinku dabigatranu způsobeném fenytoinem. V další kazuistice (23) byl popsán případ 49leté ženy, u které následkem trombózy mozkových žil došlo k rozvoji epilepsie s generalizovanými záchvaty. Proto bylo zahájeno podávání fenytoinu v denních dávkách 300 mg a následně bylo zahájeno i podávání rivaroxabanu 15 mg 2krát denně. Anti-Xa aktivita při opakovaném vyšetřování byla nedostatečná (90 ng/ml 3 hodiny po podání rivaroxabanu), proto byla pacientka převedena na dabigatran, jehož účinnost (na rozdíl od rivaroxabanu) byla vyhodnocena jako dostatečná.

### Lékové interakce fenobarbitalu s DOAC

Fenobarbital je silný induktor CYP3A4 a P-gp, žádná klinická studie sledující jeho vliv na DOAC nebyla dosud publikována. Vzhledem k podobnému interakčnímu potenciálu fenobarbitalu, karbamazepinu a fenytoinu lze předpokládat i podobně výrazné lékové interakce všech tří AC s DOAC i s tím, že ani fenobarbital nemusí snížit p.k. DOAC k subterapeutickým hodnotám u každého pacienta. Kazuistiky popisující interakce fenobarbitalu s DOAC podobnost s karbamazepinem i fenytoinem potvrzují. Do studie Chin et al. (2014) (24), ve které byl zjišťován

**Tab. 6.** Rizika velkých krvácivých příhod (VKP) při podávání vybraných protizáchvatových léků (AC) a DOAC, vždy oproti podávání samotných DOAC (20); tmavě jsou podbarveny záznamy AC, u nichž bylo riziko statisticky významně zvýšeno

|                | Počet pacientů-čtvrtletí AC+DOAC | Počet krvácivých příhod s AC+DOAC | Počet krvácivých příhod navíc / 1 000 pacientoroků (95% CI) | Riziko podávání AC s DOAC oproti samotným DOAC (95% CI) |
|----------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Karbamazepin   | 1 530                            | 21                                | 6,47 (-17,06 až 30,01)                                      | 1,13 (0,74–1,73)                                        |
| Fenytoin       | 5 190                            | 171                               | 81,4 (60,14 až 102,66)                                      | 2,50 (2,13 až 2,93)                                     |
| Fenobarbital   | 5 702                            | 60                                | -5,55 (-16,37 až 5,57)                                      | 0,80 (0,68 až 1,14)                                     |
| Oxkarbazepin   | 2 761                            | 38                                | 3,77 (-13,85 až 21,39)                                      | 1,07 (0,78 až 1,47)                                     |
| Levetiracetam  | 10 592                           | 340                               | 79,88 (64,47 až 95,30)                                      | 2,50 (2,22 až 2,83)                                     |
| Kys. valproová | 10 848                           | 401                               | 98,43 (82,37 až 114,49)                                     | 2,79 (2,49 až 3,12)                                     |

**Tab. 7.** Rizika velkých krvácivých příhod (VKP) při podávání vybraných protizáchvatových léků (AC) u jednotlivých DOAC, vždy oproti podávání samotných DOAC (20)

| Protizáchvatový lék | DOAC        | Počet krvácivých příhod navíc / 1 000 pacientoroků (95% CI) | Riziko podávání AC s DOAC oproti samotným DOAC (95% CI) |
|---------------------|-------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Fenytoin            | dabigatran  | 75,99 (45,50–106,48)                                        | 2,70 (2,08–3,50)                                        |
|                     | apixaban    | 96,78 (28,32–165,20)                                        | 2,59 (1,66–4,05)                                        |
|                     | rivaroxaban | 75,49 (44,89–106,09)                                        | 2,20 (1,76–2,77)                                        |
| Levetiracetam       | dabigatran  | 75,36 (50,57–100,15)                                        | 2,88 (2,30–3,60)                                        |
|                     | apixaban    | 95,37 (56,19–134,55)                                        | 2,61 (1,99–3,43)                                        |
|                     | rivaroxaban | 69,08 (48,17–89,98)                                         | 2,14 (1,81–2,54)                                        |
| Kyselina valproová  | dabigatran  | 96,00 (70,74–121,26)                                        | 3,13 (2,59–3,78)                                        |
|                     | apixaban    | 111,05 (67,31–154,79)                                       | 2,96 (2,24–3,90)                                        |
|                     | rivaroxaban | 92,3 (69,65–114,96)                                         | 2,48 (2,12–2,91)                                        |

vztah plazmatických koncentrací **dabigatranu** s funkcí ledvin, byl zařazen i jeden pacient, který užíval fenobarbital a fenytoin (dávky nebyly uvedeny). Expozice dabigatranu byly u tohoto pacienta výrazně nižší než u ostatních 51 pacientů, kteří žádný induktor P-gp neužívali. Byl popsán případ ženy ve věku 77 let (25), která pro esenciální tremor dlouhodobě užívala fenobarbital v nízkých dávkách. Následně byla zjištěna fibrilace síní a bylo zahájeno podávání **dabigatranu** v dávkách 150 mg 2krát denně. Po 3 měsících došlo ke kardio-embolické cévní mozkové příhodě (CMP) s následným deficitem zrakového pole a proto byla pacientka převedena na **apixaban**, který byl podáván v dávkách 5 mg 2krát denně. Po 6 měsících došlo k další CMP tromboembolického původu a došlo k rozšíření deficitu zrakového pole. Bylo provedeno stanovení hodnot  $C_{min}$  apixabanu, jehož hodnota činila pouze 89 ng/ml, (očekávaná hodnota byla 103 ng/ml), i když se pacientka v tu dobu nacházela ve fázi akutního poškození renálních funkcí. Podávání apixabanu bylo ukončeno a (protože pacientka odmítala léčbu warfariem) bylo zahájeno podávání frakcionovaného heparinu. Zároveň bylo postupně ukončeno podávání fenobarbitalu. Po 2 týdnech od úplného ukončení jeho podávání byla pacientka

převedena na apixaban ve dříve podávaných dávkách, jeho plazmatické koncentrace tentokrát činily 361 ng/ml. V následných 12 měsících sledování již k žádné kardio-embolické CMP nedošlo. V další kazuistice (26) byl popsán případ interakce fenobarbitalu s **rivaroxabanem** a poté **apixabanem**, správné nastavení dávky apixabanu bylo možné až pomocí sledování jeho plazmatických koncentrací.

Ve výše zmíněné studii Gronich et al. (2021) (8) došlo u pacientů užívajících fenobarbital a DOAC ke 2 případům ischemické CMP (0,2%), zatímco v kontrolní skupině k 19 případům (0,1%). Riziko takové příhody bylo zvýšeno průměrně 1,91krát, ale zvýšení nedosáhlo statistické významnosti ( $p = 0,386$ ). Připomínáme, že ve výše zmíněné studii Goldstein et al. 2024 (13) při podávání I-AC (včetně fenobarbitalu) činilo riziko vzniku subterapeutických koncentrací **apixabanu a rivaroxabanu** 12,7 (3,89–41,22 na 95 % hladině spolehlivosti). Z výše uvedené studie Wang et al. (2020) (20) vyplývá, že fenobarbital zřejmě riziko krvácení nezvyšuje.

### Lékové interakce DOAC s kyselinou valproovou

Kyselina valproová je inhibitor/induktor CYP3A4 i P-gp (27, 28), její plazmatický poločas

je 13–19 hodin (DrugBank). Může způsobit pokles účinnosti DOAC, zároveň ale může zvýšit četnost krvácivých komplikací. Pokles účinnosti DOAC může být vysvětlen indukci CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu s následným poklesem p.k. DOAC, zatímco zvýšení četnosti krvácivých komplikací může být vysvětleno antiagregační schopností kyseliny valproové (29).

**Plazmatické koncentrace:** Ve studii Ranzato et al. (2024) (7) (viz graf 4 výše) byly zjištěny subterapeutické p.k. DOAC u 1 ze 9 pacientů užívajících současně kyselinu valproovou a supratherapeutické p.k. DOAC též u 1 z 9 pacientů.

**Pokles účinnosti DOAC:** V izraelské studii Gronich et al. (2021) (8), viz výše, současně užívání kyseliny valproové současně s kterýmkoli DOAC bylo spojeno se zvýšením tromboembolických příhod 2,38krát (1,37–4,12 na 95% hladině spolehlivosti,  $p = 0,002$ ). Byl popsán případ muže ve věku 30 let (30), který dlouhodobě užíval kyselinu valproovou v denních dávkách 2000 mg a lamotriginu 200 mg. Postupně prodělal 3 záněty hlubokých žil, byla u něj zjištěna trombofilie a bylo zahájeno podávání rivaroxabanu v dávkách 15 mg a poté 20 mg denně, ale jeho plazmatické koncentrace stále zůstávaly na subterapeutické úrovni:  $C_{\min}$  rivaroxabanu 8,5 ng/ml a  $C_{\max}$  rivaroxabanu 53,9. Proto bylo podávání kyseliny valproové postupně ukončeno a denní dávky lamotriginu (který neinteraguje) byly zvýšeny na 400 mg. Následoval vzestup plazmatických koncentrací rivaroxabanu,  $C_{\min}$  na 16,02 ng/ml a  $C_{\max}$  na 130,76 ng/ml, což bylo shledáno jako dostatečné k profylaxi dalších trombotických onemocnění.

**Krvácivé příhody:** Ve výše zmíněné studii Wang et al, 2020 (20) nad databází národního zdravotního pojištění na Tchajwanu u pacientů léčených DOAC a kyselinou valproovou bylo zjištěno 2,96krát (2,24–3,90 na 95% hladině spolehlivosti) vyšší riziko velké krvácivé příhody než u pacientů léčených samotnými DOAC (viz tabulky 6, a 7). Vyšší bylo zejména riziko intrakraniálních krvácení. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Depakine Chrono (kyselina valproová) v ČR (31) uvádí mezi jejími častými nežádoucími účinky i krvácení. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Xarelto® (rivaroxaban) v ČR (32) se o možné interakci

s kyselinou valproovou nezmiňuje. Uvádí však, že podávání rivaroxabanu, podobně jako jiných antitrombotik, není doporučeno u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni inhibitory agregace trombocytů, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení. Ve studii Ip et al. (2022) (17) (viz výše) bylo zjištěno **zvýšení mortality** při podávání DOAC a kyseliny valproové, a to 1,38krát (1,10–1,74 na 95% hladině spolehlivosti).

### Lékové interakce DOAC s levetiracetamem

Současné informace o působení levetiracetamu na DOAC jsou dosud neúplné. DrugBank neuvádí, že by levetiracetam indukoval CYP3A4 nebo P-gp, SPC přípravku Keppra (levetiracetam) v ČR (33) uvádí slabou indukci CYP3A4, která není klinicky významná. Ve studii Ranzato et al. (2024) (7) (viz graf 4 výše) byly zjištěny subterapeutické p.k. DOAC u 1 ze 13 pacientů užívajících levetiracetam a supratherapeutické p.k. DOAC u 2 ze 13 takových pacientů. Ve studii Mavri et al. (2023) (34) nad databází záznamů kliniky pro pacienty léčené antikoagulanty v Lublani (Slovinsko) bylo v letech 2012–2021 identifikováno 21 pacientů, kteří byli léčeni DOAC a současně i levetiracetamem. K nim bylo přiřazeno 66 pacientů, kteří užívali DOAC bez současného užívání léků ovlivňujících aktivitu CYP3A4 a/nebo P-gp (kontrolní skupina). Dávkování DOAC bylo v obou skupinách srovnatelné. Ve skupině s levetiracetamem nebyl zjištěn výskyt subterapeutických plazmatických koncentrací DOAC s jednou výjimkou, která byla způsobena nižším dávkováním DOAC. Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl hodnot minimálních plazmatických koncentrací jednotlivých DOAC (dabigatran, apixaban, rivaroxaban). Ani v další malé studii Goldstein et al. (2024) (13) nebyl pozorován vzestup plazmatických koncentrací apixabanu nebo rivaroxabanu při podávání levetiracetamu. V belgické studii (52) bylo podávání levetiracetamu spolu s kterýmkoli DOAC spojeno s rizikem ischemické cévní mozkové příhody ve výši 1,45 (1,02–2,07 na 95% hladině spolehlivosti). V izraelské studii (8), viz výše, bylo současně

užívání levetiracetamu současně s kterýmkoli DOAC spojeno se zvýšením tromboembolických příhod 2,26krát (1,13–4,54 na 95% hladině spolehlivosti,  $p = 0,021$ ). Ve studii Wang et al. (2020) (20), viz výše, tabulky 6–8, byl zaznamenán statisticky významný vzestup krvácivých příhod. Je pozoruhodné, že ve velké populační studii Giner-Soriano et al. (2021) (35) uskutečněné v Katalánsku (Španělsko) bylo podávání levetiracetamu spojeno se zdaleka nejvyšším výskytem ischemických cévních mozkových příhod ze všech protizáchvatových léků **i bez toho, že by byly současně podávány DOAC**, riziko takových příhod činilo 3,3 (2,8–4,0 na 95% hladině spolehlivosti). Ještě vyšší riziko bylo spojeno u podskupiny pacientů, kterým byl levetiracetam podáván v monoterapii, a to 5,1 (3,7–6,9 na 95% hladině spolehlivosti). Ve studii Ip et al. (2022) (17) v Hong Kongu v letech 2015–2020 levetiracetam podávaný s DOAC pacientům s fibrilací síní a s epilepsií ( $n = 643$ ) byl spojen s poněkud vyšší roční incidencí ischemických CMP (6,0% oproti 3,9% užívajících neinteragující protizáchvatové léky) a venózního tromboembolismu (3,8% oproti 3,0%), avšak tyto rozdíly nebyly statisticky významné. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Keppra (levetiracetam) v ČR (33) se o interakcích s DOAC ani s jinými antikoagulanty nezmiňuje, mezi méně častými nežádoucími účinky uvádí trombocytopenii. Z výše uvedeného vyplývá, že současné informace o případné interakci levetiracetamu s DOAC nejsou zcela konzistentní.

### Lékové interakce DOAC s ostatními protizáchvatovými léky

Zatímco u výše zmíněných AC jsou objektivní informace o jejich interakcích s DOAC do jisté míry dostupné, informace o interakcích ostatních AC jsou nedostatečné. Držitel registračních rozhodnutí DOAC se o těchto léčích nezmiňují, v některých případech však lze využít analogie s interakcemi zmíněnými v SPC nebo ze studií interakcí s léčivy s podobnými metabolismem či transportem. V tabulce 8 jsou uvedeny ostatní AC, které ovlivňují do jisté míry aktivitu CYP3A4 a/nebo P-gp, s dostupnými informacemi.

Na závěr je třeba zopakovat, že naše vědomosti o lékových interakcích DOAC a AC

**Tab. 8.** Interakce ostatních protizáchvatových léků (AC) dostupných v ČR (leden 2025) s DOAC

| Anti-epileptikum      | Indukce/inhibice                      | Dostupné informace                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Závěr                                                                                                                                                 |
|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primidon</b>       | Středně silná indukce CYP3A4 a P-gp   | Spolu s jinými indukujícími AC: ↑ riziko subterapeutických p.k. DOAC 12,7x (13). ↑ riziko TE příhody jen 1,5 (NS) (8). 1 kazuistika selhání účinku (36) a další kazuistika s popisem postupu rozhodování (37). Lze důvodně předpokládat, že intenzita interakce bude podobná jako u fenobarbitalu. | ↑ riziko vzniku subterapeutických p.k. DOAC, lze důvodně předpokládat, že intenzita interakce bude podobná jako u fenobarbitalu.                      |
| <b>Oxkarbazepin</b>   | Inhibice/indukce CYP3A4, indukce P-gp | Ve studii spolu s jinými indukujícími AC: ↑ riziko subterapeutických p.k. DOAC (13). 2 kazuistiky selhání účinku (39, 40). Nezvyšuje riziko krvácivých komplikací (20).                                                                                                                            | ↑ riziko subterapeutických p.k. intenzita interakce bude nižší než u karbamazepinu (38).                                                              |
| <b>Topiramát</b>      | Indukce CYP3A4?                       | V 1 studii nebylo zjištěno ↑ rizika TE (8, 45) a v jiné studii Wang et al., 2020 nebylo zjištěno ↑ rizika krvácení.                                                                                                                                                                                | Interakce (pokud existuje) zřejmě není klinicky závažná.                                                                                              |
| <b>Eslikarbazepin</b> | Slabá indukce CYP3A4                  | Žádné informace nebyly zaznamenány.                                                                                                                                                                                                                                                                | Lze předpokládat, že klinicky významně neinteraguje.                                                                                                  |
| <b>Stiripentol</b>    | Silná inhibice CYP3A4 (41)            | Snížení clearance karbamazepinu (jiný substrát CYP3A4 a P-gp) o 50 % (42).                                                                                                                                                                                                                         | Možnost klinicky významného ↑ p.k. rivaroxabanu a apixabanu, SPC (41): opatrnost                                                                      |
| <b>Perampanel</b>     | Inhibitor/induktor CYP3A4             | SPC (43): ↓ AUC midazolamu (citlivý substrát CYP3A4) pouze o 13 %.                                                                                                                                                                                                                                 | Lze předpokládat, že s DOAC neinteraguje.                                                                                                             |
| <b>Rufinamid</b>      | Indukce CYP3A4                        | SPC rufinamidu (44) uvádí, že bylo pozorováno ↑ aktivity CYP3A4 o 55 % a ↓ expozice triazolamu o 36 % (substrát CYP3A4). SPC upozorňuje, že není ani vyloučena indukce P-gp.                                                                                                                       | SPC: po dobu prvních 2 týdnů pečlivě monitorovat pacienty užívající substráty CYP3A4 (rivaroxaban a apixaban) a totéž 2 týdny po ukončení rufinamidu. |
| <b>Cenobamat</b>      | Středně silná indukce CYP3A4          | V 1 studii (46) ↓ AUC midazolamu o 72 % (midazolam je podstatně citlivější substrát CYP3A4 než rivaroxaban a apixaban).                                                                                                                                                                            | U některých pacientů by mohlo dojít ke klinicky významnému ↓ p.k. rivaroxabanu a apixabanu, SPC (47): opatrnost.                                      |
| <b>Kanabidiol</b>     | Inhibice CYP3A4 a P-gp                | V 1 studii (48) ↑ AUC midazolamu o 56 %. SPC (49): ↑ p.k. everolimu (substrát CYP3A4 a P-gp).                                                                                                                                                                                                      | U pacientů s poruchou funkce ledvin by ↑ p.k. DOAC mohlo být klinicky významné, SPC (49): zvážit monitorování.                                        |
| <b>Fenfluramin</b>    | Indukce CYP3A4 (SPC (51))             | Modelace (50) na základě in vitro studie: při podávání fenfluraminu v doporučeném dávkování jeho indukční schopnost nebude klinicky významná (změna p.k. nepřevyší 20 %).                                                                                                                          | ↓ p.k. nelze zcela vyloučit, ale zřejmě nebude klinicky významné.                                                                                     |

jsou neúplné. Reakce pacientů na lékové interakce DOAC jsou zřejmě různé a ani u AC, které mohou plazmatické koncentrace DOAC výrazně snížit, není dosti dobře možné toto

predikovat. Pokud je to možné, je třeba při rozvaze o podání DOAC a jeho dávkování postupovat podle doporučených postupů (např. Táborský et al. (2023) (6)) a zvážit další

rizikové faktory pacienta, nebo při rozpacích volit jinou, bezpečnější medikaci, která s DOAC neinteraguje, nebo upřednostnit podání warfarinu.

## LITERATURA

1. Yu AXX, Malo S, Swenson LW, et al. Temporal Trends in the Use and Comparative Effectiveness of Direct Oral Anticoagulant Agents Versus Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Canadian Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e007129.
2. Zárubová J, Komárek V. Antiepileptika, in: Suchopár J, et al. Compendium, Léčiva používaná v podmínkách ČR. 2018: str. 231-260.
3. Galgani A, Palleria C, Iannone F, et al. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol.* 2018;9:1067.
4. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti. Odborné materiály neuromuskulární sekce České neurologické společnosti. [Internet]. [3.2.2025]. Available from: <https://www.neuromuskularni-sekce.cz/index.php?pg=odborne-materialy--doporuceny-postup-pro-lecbu-neuropaticke-bolesti>.
5. Acton EK, Gelfand MA, Hennessy S, et al. Trends in oral anticoagulant co-prescription with antiepileptic drugs among adults with epilepsy, 2010–2018. *Epilepsy Behav.* 2020;113:107550.
6. Táborský M, Kautzner J, Fedorco M, et al. Praktický průvodce Evropské asociace srdečního rytmu pro používání přímých perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní, verze 2021. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa.* 2023;65(Suppl. 1):23-75.
7. Ranzato F, Roberti R, Deluca C, et al. Pilot study on the probability of drug-drug interactions among direct oral anticoagulants (DOACs) and antiseizure medications (ASMs): a clinical perspective. *Neurol Sci.* 2024;45(1):277-288.

8. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association Between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1526-1536.
9. Ngo LT, Yang SY, Tran QT, et al. Effects of Carbamazepine and Phenytoin on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban. *Pharmaceutics.* 2020;12(11):1040.
10. Ngo LT, Yun HY, Chae JW. Application of the Population Pharmacokinetics Model-Based Approach to the Prediction of Drug-Drug Interaction between Rivaroxaban and Carbamazepine in Humans. *Pharmaceutics (Basel)* 2023;16(5):684.
11. Lutz JD, Kirby BJ, Wang Lu, et al. Cytochrome P450 3A Induction Predicts P-glycoprotein Induction; Part 2: Prediction of Decreased Substrate Exposure After Rifabutin or Carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(6):1191-1198.
12. Perlman A, Goldstein R, Cohen LC, et al. Effect of Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on the Risk of Sub-Therapeutic Concentrations of Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs.* 2021;35(3):305-316.
13. Goldstein R, Rabkin N, Buchman N, et al. The Effect of Levetiracetam Compared with Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on Apixaban and Rivaroxaban Peak Plasma Concentrations. *CNS Drugs.* 2024;38(5):399-408.
14. Laureano M, Crowther M, Eikelboom J, Boonyawat K. Measurement of Dabigatran Drug Levels to Manage Patients Taking Interacting Drugs: A Case Report. *Am J Med.* 2016;129(10):e247-248.
15. Riselada AJ, Visser MJ, van Roon EN. Pulmonary embolism due to interaction between rivaroxaban and carbamazepine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157(52):A6568.

16. Chadha A, Lopaschuk D, Ackman ML, et al. The problem with predictions: A cautionary tale of empirically adjusting apixaban dosing with carbamazepine. *CJC Open.* 2022;4: 435-438.
17. Ip BY, Ko H, Wong GL, et al. Thromboembolic Risks with Concurrent Direct Oral Anticoagulants and Antiseizure Medications: A Population-Based Analysis. *CNS Drugs.* 2022; 36(12):1313-1324.
18. Josephson CB, Wiebe S, Delgado-Garcia G, et al. Association of Enzyme-Inducing Antiseizure Drug Use With Long-term Cardiovascular Disease. *JAMA Neurol.* 2021;78(11): 1367-1374.
19. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017;318(13):1250-1259.
20. Wang CL, Wu VC, Chang KH, et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):147-154.
21. Wiggins BS, Northup A, Johnson D, Senfield J. Reduced Anticoagulant Effect of Dabigatran in a Patient Receiving Concomitant Phenytoin. *Pharmacotherapy.* 2016;36(2):e5-7.
22. Hager N, Bolt J, Albers L, et al. Development of Left Atrial Thrombus After Coadministration of Dabigatran Etexilate and Phenytoin. *Can J Cardiol.* 2017;33(4):554.e13-554.e14.
23. Beccerra AF, Amuchastegui T, Tabares AH. Decreased Rivaroxaban Levels in a Patient with Cerebral Vein Thrombosis Receiving Phenytoin. *Case Rep Hematol.* 2017: 4760612.

24. Chin PKL, Wright DFB, Zhang M, et al. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C. *Drugs R D*. 2014;14(2):113-123.
25. King PK, Stump TA, Walkama AM, et al. Management of Phenobarbital and Apixaban Interaction in Recurrent Cardioembolic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2018;52(6):605-606.
26. Dagan G, Perlman A, Hochberg-Klein S, et al. Managing Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiepileptic Medication. *Can J Cardiol*. 2018;34(11):1534e1-1534.e3.
27. Eyal S, Lamb JG, Smith-Yockman M, et al. The antiepileptic and anticancer agent, valproic acid, induces P-glycoprotein in human tumour cell lines and in rat liver. *Br J Pharmacol*. 2006;149(3):250-260.
28. Červený L, Švecová L, Anzenbacherová E, et al. Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7): 1032-1041.
29. Olaizola I, Brodde MF, Kehrel BE, Evers S. The Impact of Levetiracetam and Valproate on Platelet Functions-A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *J Clin Med*. 2023;12(3):933.
30. Langenbruch L, Meuth SG, Wiendl H, et al. Clinically relevant interaction of rivaroxaban and valproic acid – A case report. *Seizure*. 2020;80:46-47.
31. SPC ČR: Depakine Chrono® (kyselina valproová), Sanofi s.r.o., 7/2024. [Internet]. Available from: <https://sukl.gov.cz/verejnost/leciva/>.
32. SPC ČR: Xarelto® (rivaroxaban), Bayer Pharma, 9/2024. [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_cs.pdf).
33. SPC ČR: Keppra (levetiracetam), UCB Pharma 1/2025. [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/keppra-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/keppra-epar-product-information_cs.pdf).
34. Mavri A, Ilc S. The efficacy of direct oral anticoagulants in patients on concomitant treatment with levetiracetam. *Sci Rep*. 2023;13(1):9257.
35. Giner-Soriano M, Marsal JR, Gomez-Lumbreras A, et al. Risk of ischaemic stroke associated with antiepileptic drugs: a population-based case-control study in Catalonia. *BMC Neurol*. 2021;21(1):208.
36. Sáez-Torres de Vicente M, Puig PM, Toresano LV, et al. Ischemic stroke due to possible interaction of rivaroxaban with primidone in a patient with atrial fibrillation. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(5):255-256.
37. Manis MM, Petersen K, Roberts MZ, Kyle JA. Managing the Drug-Drug Interaction With Apixaban and Primidone: A Case report. *Hosp Pharm*. 2023;58(4):345-349.
38. Andreasen A, Brosen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4. *Epilepsia*. 2007;48(3):490-496.
39. Serra W, Calzi ML, Coruzzi P. Left Atrial Appendage Thrombosis During Therapy with Rivaroxaban in Elective Cardioversion for Permanent Atrial Fibrillation. *Clin Pract*. 2015;5(3):788.
40. Robinson ZS, Arvin JP, Madding KL, et al. Rivaroxaban Failure in a Patient Taking Oxcarbazepine. *Ann Pharmacother*. 2021;55(10):1302-1303.
41. SPC ČR: Diacomit® (spiripentol), Biocodex, 7/2024 [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/diacomit-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_cs.pdf).
42. Kerr BM, Martinez-Lage JM, Viteri C, et al. Carbamazepine dose requirements during stiripentol therapy: influence of cytochrome P-450 inhibition by stiripentol. *Epilepsia*. 1991;32(2):267-274.
43. SPC ČR: Fycompa (perampanel), Eisai 5/2023. [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/fycompa-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_cs.pdf).
44. SPC ČR: Inovelon® (rufinamid), Eisai GmbH, 12/2023. [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/inovelon-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/inovelon-epar-product-information_cs.pdf).
45. Stölberger C, Finsterer J, Schneider B. Interactions between antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants for primary and secondary stroke prevention. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024;20(5):359-376.
46. Greene SA, Kwak C, Kamin M, et al. Effect of cenobamate on the single-dose pharmacokinetics of multiple cytochrome P450 probes using a cocktail approach in healthy subjects. *Clin Transl Sci*. 2022;15(4):899-911.
47. SPC ČR: Ontozry® (cenobamát), Angelini Pharma, 12/2024. [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/ontozry-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_cs.pdf).
48. Bansal S, Zamarrípa CA, Spindle TR, et al. Evaluation of Cytochrome P450-Mediated Cannabinoid-Drug Interactions in Healthy Adult Participants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(3):693-703.
49. SPC ČR: Epidyolex® (kanabidiol), 9/2024. Jazz Pharmaceuticals Ireland. [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_cs.pdf).
50. Martin P, Czerwinski M, Limaye PB, et al. In vitro evaluation suggests fenfluramine and norfenfluramine are unlikely to act as perpetrators of drug interactions. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(3):e00959.
51. SPC ČR: Fintepla® (fenfluramin), UCB Pharma 8/2024. [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/fintepla-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_cs.pdf).
52. Grymnoprez M, Carnoy L, Capiou A, et al. Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(8):722-730.