

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 ³ , P-gp ²	-	-
Eslikarbazepin	CYP3A4 ²	-	-
Fenytoin	CYP3A4 ³ , P-gp ²	-	-
Fenobarbital	CYP3A4 ³ , P-gp ²	-	-
Kyselina valproová	CYP3A4 ¹ , P-gp ¹	CYP3A4 ² P-gp	zřejmě antiagregační účinek
Levetiracetam	CYP3A4 ¹ , P-gp ¹	-	-
Primidon	CYP3A4 ² , P-gp ²	-	-
Oxkarbazepin	CYP3A4	CYP3A4 P-gp	-
Topiramát	CYP3A4 ¹	-	-
Eslikarbazepin	CYP3A4 ²	CYP3A4	-
Stiripentol	CYP3A4 ¹	CYP3A4 ³	-
Perampanel	CYP3A4 ¹	CYP3A4	-
Rufinamid	CYP3A4 ¹	-	-
Cenobamat	CYP3A4	CYP3A4	-
Kanabidiol	-	CYP3A4 P-gp	-
Fenfluramin	CYP3A4 ¹	-	-

¹ – slabá indukce, resp. inhibice; ² – středně silná indukce, respektive inhibice; ³ – silná indukce, resp. inhibice

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

Současné podávání orálních antikoagulantů 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 způsobeny

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% C _{max} : ↓ 33% ↑ riziko TE 2,2x SPC: vyhnout se	C _{max} : ↓ 29% Riziko ↓ p.k.: 5,8–12,7 ↑ riziko TE 1,9–2,2x 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% Riziko ↓ p.k.: 5,7–12,7 ↑ riziko TE 1,9–2,2x 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 SPC: vyhnout se	↑ riziko TE 1,46–4,5x, ↑ iCMP 1,4x, navíc ↑ riziko krvácení 1,8–2,6x SPC: jako u karbamazepinu		↑ riziko TE 4,5x ↑ iCMP 1,56x, navíc ↑ riziko krvácení 1,8–2,2x 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 ↑ hlášení iCMP	↑ VKP 2,6x ↑ hlášení iCMP	↑ hlášení iCMP	↑ VKP 2,1x ↑ 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_{max} – maximální plazmatické koncentrace, C_{min} – minimální plazmatické koncentrace, dTT – diluovaný 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