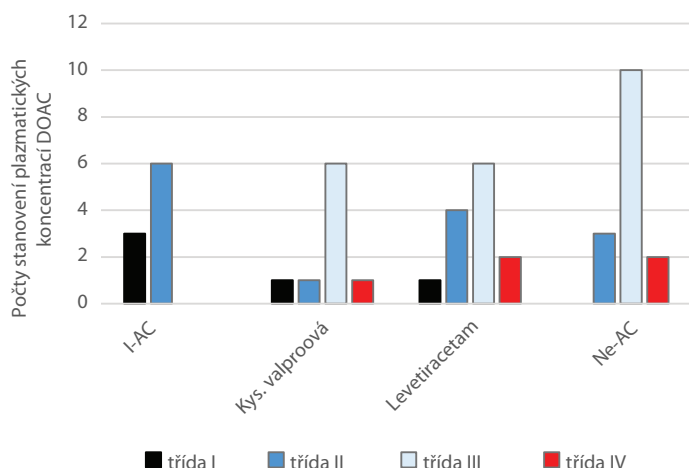
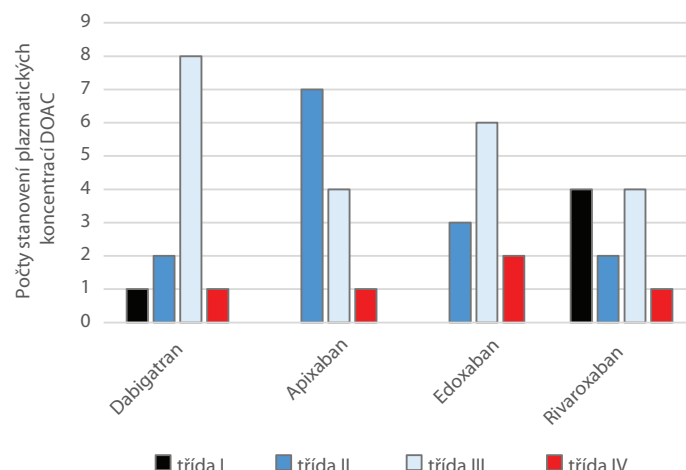


**Graf 4.** Výskyt poddávkování a předávkování podle skupiny současně podávaných protizáchvatových léků (AC) ve studii Ranzato et al., 2024 (7), respektive struktura výsledků stanovení plazmatických koncentrací (p. k.) DOAC



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



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

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

