

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 užívající 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 užívající 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 užívající 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 užívající DOAC značně rozdílně a nepředvídatelně, tak jako je to u karbamazepinu.

Tromboembolické případy

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).