

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.

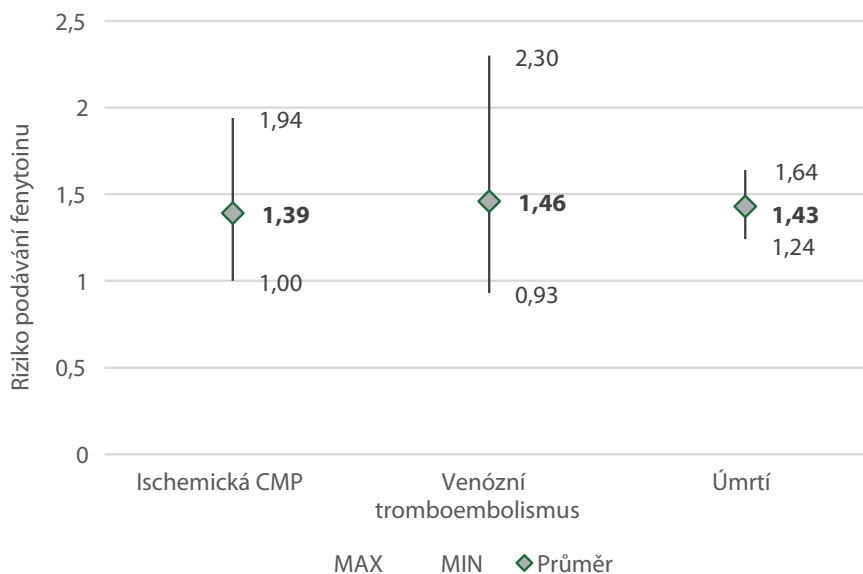
V subanalýze studie byla výše uvedená rizika zkoumána u podskupiny pacientů, kteří užívali AC z důvodů epilepsie (n = 2 173) a u podskupiny pacientů, kteří AC užívali z jiných důvodů (n = 5 816). Tabulka 3 ukazuje, že rizika fenytoinu podaného s DOAC jsou u různých podskupin pacientů různá.

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
<b>Dabigatran</b>	2,09 p < 0,01	1,53–2,85	54,09 p < 0,01	26,2–81,98
<b>Apixaban</b>	1,80 (NS)	0,90–3,60	54,57 (NS)	-27,5 až 136,65 (NS)
<b>Rivaroxaban</b>	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