krvácivých příhod zjištěno ani u gabapentinu, lamotriginu, pregabalinu, 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 zjistitelných 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 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 warfarinem) 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.

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)

Lékové interakce DOAC s kyselinou valproovou

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