

je 13–19 hodin (DrugBank). Může způsobit pokles účinnosti DOAC, zároveň ale může zvýšit četnost krvácivých komplikací. Pokles účinnosti DOAC může být vysvětlen indukci CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu s následným poklesem p.k. DOAC, zatímco zvýšení četnosti krvácivých komplikací může být vysvětleno antiagregační schopností kyseliny valproové (29).

Plazmatické koncentrace: Ve studii Ranzato et al. (2024) (7) (viz graf 4 výše) byly zjištěny subterapeutické p.k. DOAC u 1 ze 9 pacientů užívajících současně kyselinu valproovou a supratherapeutické p.k. DOAC též u 1 z 9 pacientů.

Pokles účinnosti DOAC: V izraelské studii Gronich et al. (2021) (8), viz výše, současné užívání kyseliny valproové současně s kterýmkoli DOAC bylo spojeno se zvýšením tromboembolických příhod 2,38krát (1,37–4,12 na 95% hladině spolehlivosti, $p = 0,002$). Byl popsán případ muže ve věku 30 let (30), který dlouhodobě užíval kyselinu valproovou v denních dávkách 2000 mg a lamotrigin 200 mg. Postupně prodělal 3 záněty hlubokých žil, byla u něj zjištěna trombofilie a bylo zahájeno podávání rivaroxabanu v dávkách 15 mg a poté 20 mg denně, ale jeho plazmatické koncentrace stále zůstávaly na subterapeutické úrovni: C_{\min} rivaroxabanu 8,5 ng/ml a C_{\max} rivaroxabanu 53,9. Proto bylo podávání kyseliny valproové postupně ukončeno a denní dávky lamotriginu (který neinteraguje) byly zvýšeny na 400 mg. Následoval vzestup plazmatických koncentrací rivaroxabanu, C_{\min} na 16,02 ng/ml a C_{\max} na 130,76 ng/ml, což bylo shledáno jako dostatečné k profylaxi dalších trombotických onemocnění.

Krvácivé příhody: Ve výše zmíněné studii Wang et al, 2020 (20) nad databází národního zdravotního pojištění na Tchajwanu u pacientů léčených DOAC a kyselinou valproovou bylo zjištěno 2,96krát (2,24–3,90 na 95% hladině spolehlivosti) vyšší riziko velké krvácivé příhody než u pacientů léčených samotnými DOAC (viz tabulky 6, a 7). Vyšší bylo zejména riziko intrakraniálních krvácení. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Depakine Chrono (kyselina valproová) v ČR (31) uvádí mezi jejími častými nežádoucími účinky i krvácení. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Xarelto® (rivaroxaban) v ČR (32) se o možné interakci

s kyselinou valproovou nezmiňuje. Uvádí však, že podávání rivaroxabanu, podobně jako jiných antitrombotik, není doporučeno u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni inhibitory agregace trombocytů, protože tyto léčivé přípravky obvykle zvyšují riziko krvácení. Ve studii Ip et al. (2022) (17) (viz výše) bylo zjištěno **zvýšení mortality** při podávání DOAC a kyseliny valproové, a to 1,38krát (1,10–1,74 na 95% hladině spolehlivosti).

Lékové interakce DOAC s levetiracetamem

Současné informace o působení levetiracetamu na DOAC jsou dosud neúplné. DrugBank neuvádí, že by levetiracetam indukoval CYP3A4 nebo P-gp, SPC přípravku Kepra (levetiracetam) v ČR (33) uvádí slabou indukci CYP3A4, která není klinicky významná. Ve studii Ranzato et al. (2024) (7) (viz graf 4 výše) byly zjištěny subterapeutické p.k. DOAC u 1 ze 13 pacientů užívajících levetiracetam a supratherapeutické p.k. DOAC u 2 ze 13 takových pacientů. Ve studii Mavri et al. (2023) (34) nad databází záznamů kliniky pro pacienty léčené antikoagulanty v Lublani (Slovinsko) bylo v letech 2012–2021 identifikováno 21 pacientů, kteří byli léčeni DOAC a současně i levetiracetamem. K nim bylo přiřazeno 66 pacientů, kteří užívali DOAC bez současného užívání léků ovlivňujících aktivitu CYP3A4 a/nebo P-gp (kontrolní skupina). Dávkování DOAC bylo v obou skupinách srovnatelné. Ve skupině s levetiracetamem nebyl zjištěn výskyt subterapeutických plazmatických koncentrací DOAC s jednou výjimkou, která byla způsobena nižším dávkováním DOAC. Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl hodnot minimálních plazmatických koncentrací jednotlivých DOAC (dabigatran, apixaban, rivaroxaban). Ani v další malé studii Goldstein et al. (2024) (13) nebyl pozorován vzestup plazmatických koncentrací apixabanu nebo rivaroxabanu při podávání levetiracetamu. V belgické studii (52) bylo podávání levetiracetamu spolu s kterýmkoli DOAC spojeno s rizikem ischemické cévní mozkové příhody ve výši 1,45 (1,02–2,07 na 95% hladině spolehlivosti). V izraelské studii (8), viz výše, bylo současné

užívání levetiracetamu současně s kterýmkoli DOAC spojeno se zvýšením tromboembolických příhod 2,26krát (1,13–4,54 na 95% hladině spolehlivosti, $p = 0,021$). Ve studii Wang et al. (2020) (20), viz výše, tabulky 6–8, byl zaznamenán statisticky významný vzestup krvácivých příhod. Je pozoruhodné, že ve velké populační studii Giner-Soriano et al. (2021) (35) uskutečněné v Katalánsku (Španělsko) bylo podávání levetiracetamu spojeno se zdaleka nejvyšším výskytem ischemických cévních mozkových příhod ze všech protizáchvatových léků **i bez toho, že by byly současně podávány DOAC**, riziko takových příhod činilo 3,3 (2,8–4,0 na 95% hladině spolehlivosti). Ještě vyšší riziko bylo spojeno u podskupiny pacientů, kterým byl levetiracetam podáván v monoterapii, a to 5,1 (3,7–6,9 na 95% hladině spolehlivosti). Ve studii Ip et al. (2022) (17) v Hong Kongu v letech 2015–2020 levetiracetam podávaný s DOAC pacientům s fibrilací síní a s epilepsií ($n = 643$) byl spojen s poněkud vyšší roční incidencí ischemických CMP (6,0% oproti 3,9% užívajících neinteragující protizáchvatové léky) a venózního tromboembolismu (3,8% oproti 3,0%), avšak tyto rozdíly nebyly statisticky významné. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Kepra (levetiracetam) v ČR (33) se o interakcích s DOAC ani s jinými antikoagulanty nezmiňuje, mezi méně častými nežádoucími účinky uvádí trombocytopenii. Z výše uvedeného vyplývá, že současné informace o případné interakci levetiracetamu s DOAC nejsou zcela konzistentní.

Lékové interakce DOAC s ostatními protizáchvatovými léky

Zatímco u výše zmíněných AC jsou objektivní informace o jejich interakcích s DOAC do jisté míry dostupné, informace o interakcích ostatních AC jsou nedostatečné. Držitel registračních rozhodnutí DOAC se o těchto léčích nezmiňují, v některých případech však lze využít analogie s interakcemi zmíněnými v SPC nebo ze studií interakcí s léčivými s podobnými metabolismem či transportem. V tabulce 8 jsou uvedeny ostatní AC, které ovlivňují do jisté míry aktivitu CYP3A4 a/nebo P-gp, s dostupnými informacemi.

Na závěr je třeba zopakovat, že naše vědomosti o lékových interakcích DOAC a AC