

formě prodloužením QTc intervalu i k závažné hyponatremii. Pro citalopram byly hlášeny závažné maligní arytmie TdP a toto riziko je u něj v rámci skupiny SSRI nejvíce vyjádřeno. Dále se na prodloužení QTc mohl podílet i vliv kvetiapinu. Citalopram má také velmi významný potenciál pro rozvoj SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). Po příčině vzniku hyponatremie však nebylo u této pacientky blíže pátráno.

Nejmenší vliv na prodloužení QTc a vznik SIADH má mezi antidepresivy mirtazapin, proto bylo rozhodnuto ho v chronické medikaci ponechat a titrovat ho do účinné antidepresivní dávky 30 mg/den. Kromě citalopramu byl vysazen i kvetiapin. Kombinace dvou antipsychotik ze skupiny MARTA (kvetiapinu s olanzapinem) není zcela racionální a opět může vést k prodloužení QTc, ale i k prohloubení hypotenze nebo případně k útlumu. Menší vliv na prodloužení QTc má olanzapin, který byl u pacientky tedy ponechán a postupně navýšen. Jeho nevýhodou je však výrazné metabolické riziko a podobně se uplatňuje i mirtazapin. Toto může být problematický bod preskripce do budoucna, zejména vzhledem již přítomnému DM II. typu a hypercholesterolemii. Hmotnost pacientky však byla t. č. ještě v normálním rozmezí (BMI 25,3 kg/m<sup>2</sup>) a bylo potřeba stav pacientky zastabilizovat.

Tiaprid byl z chronické medikace také vysazen, a to pro jeho potenciál prodlužovat QTc, a dočasně nahrazen klonazepamem v roztoku 2,5 mg/ml p. o. v dávce 0–0–5 kapek za účelem zklidnění pacientky.

Omeprazol by mohl interagovat s nově nasazeným klopidogrelem. Snižoval by jeho efekt (inhibicí CYP2C19 a zamezením vzniku jeho aktivního metabolitu) a mohl by vést až k selhání jeho antiagregačního účinku. V případě znovuoobjevení se potíží se žaludkem byla doporučena kontrolní gastrokopie. Dle posledních doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2023 mají být inhibitory protonové pumpy užívány současně s duální antiagregační léčbou u pacientů ve vysokém riziku krvácení z gastrointestinálního traktu (evidence I A). Při nutnosti užívání inhibitoru protonové pumpy by bylo možné nasadit pantoprazol, u kterého je interakce méně vyjádřená.

Za pět dní po změně terapie došlo k úpravě QTc intervalu na 430 ms, pacientka začala s ošetřujícím personálem živě komunikovat, ne-

bylo potřeba dalšího užívání benzodiazepinu ani dalších úprav medikace. V budoucnu bude nutné zhodnotit vliv kombinace mirtazapinu a olanzapinu na metabolický status pacientky vzhledem k její osobní anamnéze. Nová metabolicky neutrální antipsychotika kariprazin, lurasidon s minimálním vlivem na QTc nebylo možné zvažovat na interním oddělení, neboť tuto revizi by bylo nutné provést ošetřujícím psychiatrem, který nebyl pro oddělení dostupný.

Pacientka byla propuštěna s následující medikací: kyselina acetylsalicylová 100 mg 0–1–0, klopidogrel 75 mg 0–0–1, pantoprazol 40 mg 1–0–0, mirtazapin 30 mg 0–0–1, atorvastatin 20 mg 0–0–1, olanzapin 10 mg 0–0–1, tiaprid 50 mg při neklidu max 1–1–1, bisoprolol 2,5 mg ½–0–0, dočasně byly vysazen: metformin 500 mg 1–0–1 (vrátit zpět dle glykemií, t.č. byl glykemický profil kompenzovaný), perindopril 8 mg 1–0–0, amlodipin 5 mg 1–0–0), rilmenidin 1 mg 0–0–1 (vrátit zpět dle hodnot krevního tlaku, t. č. byla pacientka normotenzní).

## Kazuistika 2

K hospitalizaci byl přijat muž (61 let, BMI 28,4 kg/m<sup>2</sup>) s lehkou mentální retardací a s polymorfni psychotickou poruchou se symptomy schizofrenie. Z dalších diagnóz byla uvedena významná epilepsie a stav po proběhlé ischemické CMP z levostranného povodí. Neurologicky byla patrná těžká dysartrie, paréza n. VII vpravo, na končetinách pravostranná hemiparéza. Stav pacienta se během hospitalizace zkomplikoval aspirací s následným rozvojem pneumonie.

Chronická farmakoterapie byla následující: zklonpentixol depot 200 mg/ml i. m. 1x za 14 dní, diazepam 10 mg tbl. p. o. 1–1–1–1, fenytoin 100 mg tbl. p. o. 1–1–1–1, tamsulosin 0,4 mg tbl. p. o. 1–0–0, pantoprazol 40 mg tbl. p. o. 1–0–0, kvetiapin 400 mg tbl. p. o. 0–0–0–1, levomepromazin 25 mg tbl. p. o. 2–2–3 tbl., rosuvastatin 40 mg tbl. p. o. 0–0–1 a nově kyselina acetylsalicylová 100 mg tbl. p. o. 1–0–0, enoxaparin 0,4 ml s. c. 1x denně. Fakultativně byl podáván diazepam 10 mg i. m. při neklidu.

V laboratorním nálezu byla patrná elevace zánětlivých parametrů z důvodu aspirační pneumonie, ostatní bylo bez patologického nálezu.

Pacient se snažil spolupracovat, ale byl dezorientovaný a komunikace s ním byla obtížná pro těžkou dysartrii.

V chronické medikaci figurovalo v indikaci epilepsie širokospektré antiepiletikum fenytoin, který je charakteristický úzkým terapeutickým indexem, vysokou interindividuální variabilitou metabolismu a saturabilní farmakokinetikou. Jeho charakteristiky ho předurčují být toxickým a zároveň i významně interagujícím lékem. Fenytoin je silným induktorem metabolických enzymů fáze I (především CYP3A4), ale i fáze II (UGT1A1 a UGT1A4), zároveň je silný induktor efluxní pumpy P glykoproteinu. Kvetiapin je majoritním substrátem enzymu CYP3A4. Za přítomnosti fenytoinu dochází k významnému poklesu jeho hladiny a pro dosažení terapeutického efektu by bylo nutné podávat výrazně supratherapeutické dávky. Pokud klinik trvá na kombinaci fenytoinu a kvetiapinu, měl by si ověřit jeho plazmatické hladiny, neboť hrozí vysoké riziko selhání efektu kvetiapinu z důvodu jeho subtherapeutických plazmatických hladin.

U pacienta byla ordinována celá řada potenciálně sedativní medikace, a to ve vyšších dávkách – diazepam, levomepromazin, fenytoin, kvetiapin a depotní zklonpentixol. Diazepam se řadí mezi benzodiazepiny s dlouhým poločasem (průměrně cca 36 hodin). To umožňuje podávání léku jednou nebo dvakrát denně. Jeho metabolismus podléhá především enzymům CYP3A4 a CYP2C19. V přítomnosti induktoru se rychleji přeměňuje na méně aktivní metabolity a zároveň je i rychleji eliminován z organismu. Proto pro dosažení účinku bude opět nutné vyšší dávkování.

Fenytoin může nepředvídatelně urychlovat odbourávání a negativně snižovat účinek i depotního zklonpentixolu, který je metabolizován především enzymem CYP2D6 a ale v menší míře také indukovaným enzymem CYP3A4 (20).

Přítomnost fenytoinu v medikaci vedla k neúčinnosti sedativního antipsychotika kvetiapinu, ale potenciálně i ostatních léčiv. V důsledku toho byly navyšovány dávky a zkracovány dávkovací intervaly, což následně mohlo vést i ke zvýšenému riziku projevu nežádoucích účinků – útlumu dechového centra, nepředvídatelné sedaci či riziku rozvoje maligní arytmie TdP aj., a to za současného kritického stavu pacienta. Pacient byl hospitalizovaný na plicním oddělení, kde nebylo možné racionalizovat chronickou neurologickou ani psychiatrickou medikaci. Jako nejvýhodnější by se zde nabízela záměna antiepileptika za nové modernější širokospektré