

antiepileptikum levetiracetam s minimálním interakčním potenciálem. Záměnu by bylo ale vhodné provést během hospitalizace na neurologickém oddělení vzhledem k dlouhodobému užívání fenytoinu za jeho postupného vysazení a titrací levetiracetamu do účinných hladin současně s monitoringem EEG aktivity. Přesný neurologický nález pacienta nám nebyl známý. Následně by byla vhodná deeskalace psychofarmak bez přítomnosti induktoru jejich metabolismu ošetřujícím psychiatrem či s podporou klinického farmaceuta. Ihned by se nabízelá záměna kvetiapinu za olanzapin, který podléhá indukčnímu efektu fenytoinu méně, neboť jeho hlavní metabolická cesta je enzymem CYP1A2. Ale musíme si uvědomit, že kvetiapin se pravděpodobně antipsychotickým efektem u pacienta neuplatňuje z důvodu nedosažení efektivních hladin. Po nasazení dalšího sedativního antipsychotika olanzapinu by bylo nutné deeskalovat ostatní tlumivá psychofarmaka, opět ideálně pod dohledem ošetřujícího psychiatra. Dále má pacient pro tuto záměnu již rizikové BMI (28,4 kg/m²).

Pro stabilizaci akutního interního stavu se pacient vrátil zpět do domova s pečovatelskou službou se sníženou dávkou diazepamů na polovinu, pro deficit byla zařazena kyselina listová a vitamin D, ostatní medikace zůstala beze změny. Pro ošetřující specialisty pacienta bylo vydané farmakoterapeutické doporučení pro diskutované změny výše.

Kazuistika 3

Pacientka (45 let, BMI 21,1 kg/m²) s dg. dětská mozková obrna, lehká mentální retardace a epilepsie byla přijata pro oboustrannou legionelovou pneumonií. Ve vstupní laboratoři byla zachycena významná leukopenie (leukocyty 1,1 × 10⁹/l, absolutní počet neutrofilů 0,70 × 10⁹/l) s trombocytopenií (80 × 10⁹/l) a také hyponatremie (128 mmol/l). Již dříve byla diagnostikovaná hypotyreóza, dále nedostatek vitaminu B12 (19 pmol/l, norma 27–170 pmol/l) a kyseliny listové (folát 10,9 nmol/l, norma 12,2–73 nmol/l).

Pacientka při přijetí užívala levothyroxin 125 µg tbl. p. o. 1–0–0 (po–pá), 1,5–0–0 (so–ne), kvetiapin 300 mg tbl. p. o. 0–0–0–1, kvetiapin 200 mg tbl. p. o. 1–0–0, diazepam 10 mg tbl. p. o. 1–1–0–1, karbamazepin 300 mg tbl. p. o. 2–1–0–2, levomepromazin 25 mg tbl. p. o. 1–1–0–1, haloperidol 1,5 mg tbl. p. o. 1–1–2,

valproát 500 mg tbl. p. o. 1–0–1, melperon 25 mg tbl. p. o. 1–1–2–3, kalcium/vitamin D 0–0–1 a na chronickou zácpu užívala laktulózu sirup 1–1–1 lžice.

Stejně jako v předchozím případě byl metabolizmus kvetiapinu indukován, tentokrát vlivem karbamazepinu, který je stejně jako fenytoin velmi významný induktor CYP3A4. Opět by u pacientky hrozila neúčinnost kvetiapinu a záchyt jeho subterapeutických plazmatických koncentrací. Tato interakce byla již potvrzena v publikaci Grimm et al. 2006 (21). Karbamazepin snížil hladiny kvetiapinu o 80 %. Stejně i my jsme ověřili tuto skutečnost u jiného pacienta, který užíval současně kvetiapin 800 mg/den a karbamazepin ve vysoké dávce (600 mg dvakrát denně). Dosažená hladina kvetiapinu byla pouze 27 ng/ml (terapeutické rozmezí 100–500 ng/ml), tedy zcela neúčinná. Velmi podobný výsledek lze očekávat i v případě naší pacientky.

Karbamazepin může dále vyvolávat SIADH (klinicky významná hyponatremie), pro tento nález by mohla svědčit nízká osmolalita séra 262 mmol/kg. Pro vyloučení dg. SIADH by bylo nutné realizovat další vyšetření, zejm. odpady minerálů a kreatininu do moči, která nebyla provedena. Při podávání karbamazepinu je také popisováno riziko vzniku závažné trombocytopenie a leukopenie v závislosti na dávce.

Pacientka dále užívá několik rizikových léčiv prodlužujících QTc interval (haloperidol, kvetiapin, melperon, ciprofloxacin na pneumonii) a oproti vstupnímu EKG došlo k prodloužení QTc na 460 ms, což může být považováno za hraniční nález.

Klinickým farmaceutem bylo doporučeno z chronické medikace postupně vysadit kvetiapin pro jeho suspektní neúčinnost vlivem interakce.

Pro velmi závažnou leukopenii byl ihned v úvodu terapie podán granulocyty stimulující faktor filgrastim, dále byla pomalu korigována hyponatremie. Pro významný interakční potenciál a toxicitu (hyponatremie, leukopenie s trombocytopenií) bylo doporučeno změřit hladiny karbamazepinu. Výsledné hodnoty byly následující: karbamazepin 7 mg/l a epoxid-10,11-karbamazepin 7,4 mg/l (referenční rozmezí pro karbamazepin 4–12 mg/l, součet mateřské látky a metabolitu má být nižší než 12 mg/l). Metabolit 10,11-epoxid-karbamazepin je aktivní a disponuje antiepileptickou aktivitou, ale i vý-

raznou toxicitou. U pacientky byl součet mateřské látky s metabolitem 14,4 mg/l, tedy vyšší než doporučené rozmezí a bylo doporučeno snížit dávku karbamazepinu o 300 mg na 2–0–0–2. Vzhledem k tomu, že se jedná o retardovanou lékovou formu, je dostačující dávkování 2x denně (udávaný poločas je 15–20 h).

Karbamazepin dále může snižovat hladiny haloperidolu, při této kombinaci je teoreticky nutné jeho vyšší dávkování a bez ověření bezpečnosti dávky (např. odběrem plazmatické hladiny) je s tím spojené i relativně vyšší riziko projevu kardiovaskulárních nežádoucích účinků – prodloužení QTc intervalu a riziko rozvoje TdP. Stejně jako fenytoin zrychluje karbamazepin i biotransformaci diazepamů, což může opět vést k nutnosti navýšovat dávku. Sám karbamazepin má anticholinergní potenciál a může u pacientky potencovat zácpu. Pro projevy řady nežádoucích účinků (hyponatremie, leukopenie s trombocytopenií, deficit kyseliny listové, vitaminu B₁₂, zácpa) a vzhledem k velmi významnému interakčnímu potenciálu bylo tedy doporučeno karbamazepin velmi pomalu vysadit za současného titrování dávky druhého antiepileptika dle ordinace neurologa. Pacientka letitě antiepileptikum užívala a záměnu za vhodnější lék např. za jiný blokátor sodíkového kanálu jako je lamotrigin nebo lakosamid (zde je nutné myslet na to, že jejich hladina bude během titrace negativně ovlivněna indukčním efektem karbamazepinu) by bylo nutné provést za hospitalizace na neurologickém oddělení.

Antibiotikum ciprofloxacin je naopak středně silný inhibitor CYP3A4 a může zvyšovat hladiny karbamazepinu i kvetiapinu, některé zdroje uvádějí zvýšení AUC až o 54 % (22). Vzhledem k autoindukci, která je u karbamazepinu popisovaná, by tento vliv nemusel být až tak zásadní, pacientka však užívala poměrně vysokou dávku. Po snížení dávky karbamazepinu byla doporučena opět kontrola hladiny s časovým odstupem z důvodu interakce s ciprofloxacinem. Dále bude nutné opakovat vyšetření krevního obrazu s diferenciací a mineralogramu.

Pacientka byla následně propuštěna v kompenzovaném stavu se sníženou dávkou karbamazepinu na 300 mg 2–0–2, vysazeným kvetiapinem v chronické medikaci a s doporučením pro kliniku pro postupné vysazení karbamazepinu z důvodu