

Kazuistika

Základní anamnéza

Muž, 1980

Základní psychiatrická dg.: F42.0 obsedantně kompulzivní porucha

Somatické dg.: J45.9 astma NS

Alergie: pyly, obilniny, krevety, polékové neguje

Výška: 184 cm

Váha: 77 kg

Abúzus: cigarety – 12 cig./den

Vstupní informace

Pacient přichází ke své čtvrté hospitalizaci za doprovodu známého pro zhoršení úzkosti. Anamnesticky byl léčen i pro psychotické dekompenzace.

Vstupně u něj dominují vtíravé myšlenky až heteroagresivního charakteru s výrazným úzkostným doprovodem. Dále přítomna dys-somie a pocity beznaděje.

Vstupní medikace

R-P-V-N

Mirtazapin 45 mg tbl. 0-0-1

Risperidon 2 mg tbl. 0-0-2

Kvetiapin 100 mg tbl. 0-0-0-1

Pregabalin 75 mg cps. 1-0-2

Fakultativně: 1 tbl. zolpidemu při nespavosti; klonazepam 0,5 mg až 3× denně při úzkosti.

Farmakologická anamnéza

Anamnesticky užíval sertralin, lamotrigin (augmentačně), kvetiapin, olanzapin, escitalopram, valproát – po něm třes rukou (antiimpulzivně; off-label).

Základní biochemie

Na 138 mmol/l [136–145], K 4,45 mmol/l [3,50–5,10], Cl 104 mmol/l [98–107], Osm 283 mmol/kg [275–295], Urea 5,26 mmol/l [3,20–7,40], Kreatinin 73 μmol/l [53–115], Bil 23 μmol/l [0–20], AST 0,30 μkat/l [0,00–0,59], ALT 0,32 μkat/l [0,00–0,75], ALP 0,92 μkat/l [0,67–2,50], GGT 0,36 μkat/l [0,00–1,07], CRP 2,0 mg/l [0,0–5,0], TSH 0,919 mU/l [0,350–4,940], CKD-EPI > 1,5 ml/s/1.73m² [1,00–2,35].

Průběh hospitalizace

V průběhu hospitalizace došlo k nutným úpravám medikace. Pro přetrvávající deprese a úzkostné prožívání byl do medikace

přidán paroxetin, který byl postupně titrován pro parciální efekt až do off-label denní dávky 80 mg. Současně došlo k navýšení dávky risperidonu na 6 mg/d.

Při kontrolním odběru hladin léčiv (10. 2. 2025) byla zachycena toxická hladina paroxetinu a supratherapeutická hladina risperidonu s atypickým poměrem 9-OH risperidonu a risperidonu (MR):

Paroxetin na dávce 80 mg/den: 405 ng/ml (20–65 ng/ml, toxická hladina od 400 ng/ml)

Risperidon na dávce 6 mg/den: risperidon 49,2 ng/ml, 9-OH risperidon 19,0 ng/ml (referenční rozmezí pro součet parentní látky a metabolitu: 20–60 ng/ml) (10).

Poznámka: MR (9-OH risperidon/risperidon) se udává v rozmezí 3,6 až 22,7 (vztahuje se k per os podání) (10).

Komentář a doporučení klinického farmaceuta

Dne 10. 2. 2025 byla u pacienta zachycena toxická hladina paroxetinu, která je doprovázena klinickým korelátém v podobě tachykardie až 135 úderů za minutu. Bude vhodné antidepresivum zaměnit.

Paroxetin je nejvíce anticholinergní ze všech antidepresiv skupiny SSRI, proto přináší mimo jiné právě i vyšší riziko tachykardie, které je nyní umocněné toxickou plazmatickou hladinou paroxetinu.

Navrhuji převést pacienta na sertralin. V minulosti sice figuroval ve farmakologické anamnéze, avšak není jasné, v jaké dávce byl podáván a s jakým byl efektem. Záměna za sertralin je vhodným postupem, zejm. pro jeho kardiovaskulární bezpečnost.

Metabolický poměr 9-OH risperidonu/risperidon je 0,39 a naznačuje nízkou aktivitu CYP2D6. Tento poměr může však být alterován i lékovou interakcí, kdy paroxetin jako silný inhibitor CYP2D6 může zpomalovat přeměnu risperidonu na 9-OH risperidon. Plazmatická koncentrace součtu risperidonu a 9-OH risperidonu byla zřejmě supratherapeutická i z tohoto důvodu.

Domlouváme vysazení paroxetinu a odběr jeho hladiny s odstupem jednoho týdne z důvodu co nejrychlejší, ale bezpečné záměny paroxetinu na sertralin. Sertralin lze také s výhodou lepší tolerance titrovat do off-label dávek, které mají při terapii obsedantně kom-

pulzivní poruchy podporu v literatuře založené na důkazech (23).

Při opakování odběru plazmatické hladiny paroxetinu – týden po jeho úplném vysazení (18. 2. 2025) – přetrvávala stále supratherapeutická hladina paroxetinu:

Paroxetin 77 ng/ml (20–65 ng/ml) (10).

Poznámka: Doporučené terapeutické rozmezí se v praxi poměrně liší dle laboratoře, která vzorek analyzuje, nicméně Hiemke a kol. (2018) udává 20 až 65 ng/ml (10), stejně tak i Schulz a kol. (2020) (24), proto zde vycházíme z tohoto rozmezí.

Interpretace výsledku TDM klinickým farmaceutem

U pacienta byl na základě hodnot plazmatických koncentrací (10. 2. 2025 v 7 hodin ráno: 405 ng/ml, 18. 2. 2025 v 7 hodin ráno: 77 ng/ml) vypočten individuální poločas eliminace paroxetinu přibližně na 3,4 dne (cca 80 hodin), což nadále signalizuje velmi nízkou aktivitu enzymu CYP2D6. Udávaný poločas paroxetinu se v běžné populaci pohybuje v rozmezí 12–44 hodin (10), což je v kontrastu s vypočtenou hodnotou u našeho pacienta (dle farmakokinetické rovnice pro kinetiku prvního řádu). Tento jev může být podmíněn fenotypem pomalého metabolizátora na základě genetické predispozice, fenokonverzí způsobenou autoinhibicí paroxetinu nebo kombinací obou faktorů.

Vzhledem k vhodnosti dlouhodobé farmakoterapie základního onemocnění plánujeme u pacienta provedení farmakogenetického vyšetření za účelem optimalizace dávkování a výběru vhodných psychofarmak v následujícím období. Tachykardie nadále přetrvává.

Výsledek farmakogenetického vyšetření

Pacient je normální metabolizátor CYP2D6 (CYP2D6 *35/*41) a intermediální metabolizátor CYP2C19 (CYP2C19 *1/*2).

Pozn.: CYP2D6 *35 = alela s normální funkcí; CYP2D6 *41 = alela se sníženou funkcí; CYP2C19 *1 = alela s normální funkcí; CYP2C19 *2 = nefunkční alela.