

Další pravidelná medikace (účinné látky, jak nastaveno v ambulanci) ve formátu R (8:00 h) – P (12:00 h) – V (19:00 h):

kvetiapin 200 mg tbl.	0-0-4
sertralin 100 mg tbl.	2-0-0
pregabalin 150 mg cps.	1-1-1 (protiúzkostně)
valproát 500 mg tbl ret.	1-0-2 (thymostabilizačně)
omeprazol 20 mg cps.	1-0-1
levotyroxin 50 µg tbl.	½-0-0 (pro hypotyreózu)

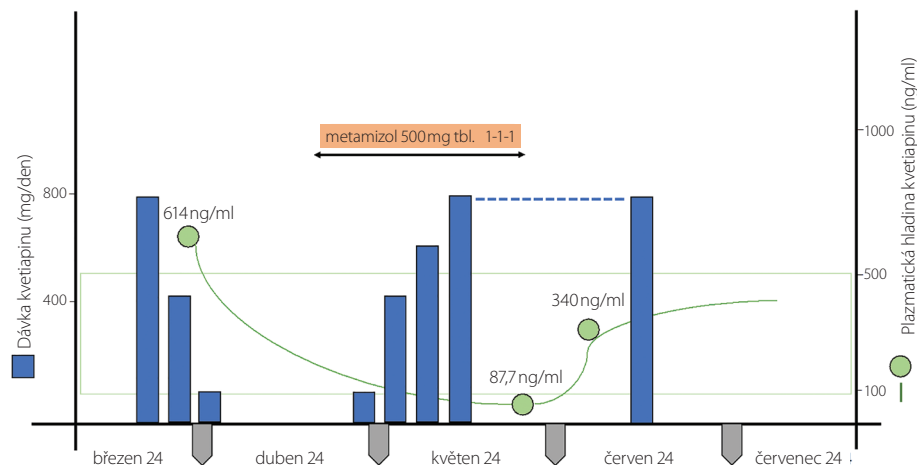
V den příjmu byla zachycena supratherapeutická plazmatická hladina kvetiapinu – 614 ng/ml (metodou LCMS/MS, odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d; referenční rozmezí 100–500 ng/ml) (15). Současně měla pacientka zvýšené CRP (131 mg/l) vlivem infikované rány na zápěstí. Dávka kvetiapinu byla postupně redukována a následně byl kvetiapin zaměněn za olanzapin, který byl podáván několik týdnů.

Nadále docházelo k automutilacím a dominovaly závislé a vyhybavé osobnostní rysy, zejména při snahách o aktivizaci, současně byla popisovaná emoční nestabilita s propady do deprese a s úzkostí. Olanzapin byl pro nárůst hmotnosti v první části hospitalizace vysazen a změněn zpět na kvetiapin, který byl opět postupně titrován až do denní dávky 800 mg. Nově byla část dávky podávána ve formě s prodlouženým účinkem. Výrazné zlepšení stavu však stále nepřicházelo, proto bylo učiněno ještě několik úprav v medikaci, zejména převod valproátu na lithium a změna antidepresiva ze sertralinu na vortioxetin s cílem lepší thymostabilizace, zejména ovlivnění depresivní nálady.

Od 24. 4. 2024 byl do medikace přidán metamizol 500 mg 3× denně 1 tableta, protože pacientka pravidelně udávala bolesti páteře, rukou a nohou. NSAID se jevila méně vhodná pro udávanou diagnózu GERD.

Pro nedostatečnou kompenzaci stavu i přes četnou polyfarmacii byla dne 25. 5. 2024 opět stanovena kontrolní plazmatická hladina kvetiapinu (odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d; z toho 400 mg ve formě s prodlouženým uvolňováním) s výsledkem subterapeutické

Obř. 2. Časový průběh podávání kvetiapinu a metamizolu a plazmatických koncentrací kvetiapinu (ng/ml)



Graf znázorňuje časový průběh dávkování kvetiapinu (modře) a plazmatických koncentrací kvetiapinu (zeleně; ng/ml) včetně doporučeného terapeutického rozmezí (100–500 ng/ml; zelený pás). Oranžově je vyznačena doba podávání metamizolu, který ovlivnil hodnoty plazmatických koncentrací kvetiapinu.

hladiny 87,7 ng/ml. V rámci interpretace výsledku TDM vyšetření klinická farmaceutka poukázala na pravděpodobný indukční vliv metamizolu. Ten byl následující den vysazen a nahrazen nejprve paracetamolem (bez efektu), poté dočasně ibuprofenem. Dávka kvetiapinu byla ponechána a pacientka i nadále užívala 800 mg denně. S odstupem (4. 6. 2024) byl proveden kontrolní odběr plazmatické hladiny kvetiapinu – tentokrát již s výsledkem v rámci terapeutického rozmezí, a to 340 ng/ml (odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d).

Stav pacientky se následně mírně stabilizoval, nadále dominovaly spíše úzkosti. Pacientka se cítila subjektivně lépe a absolvovala i propustky mimo areál.

První supratherapeutická hodnota plazmatické hladiny kvetiapinu z konce března 2024 byla pravděpodobně podmíněna nadužíváním kvetiapinu pacientkou v domácím prostředí; případně mohl mít vliv i zánětlivý stav (18). Při současném užívání metamizolu byla následně naměřena nízká plazmatická hladina kvetiapinu. Po vysazení metamizolu došlo k nárůstu koncentrace kvetiapinu na 340 ng/ml, kterou lze u této pacientky považovat za referenční hodnotu odpovídající stavu bez indukčního či inhibičního vlivu. Tato interpretace byla následně potvrzena

i opakovanými odběry provedenými s větším časovým odstupem. Ve srovnání s touto hodnotou vedla komedikace metamizolem k přibližně čtyřnásobnému snížení plazmatické hladiny kvetiapinu (z 340 ng/ml na 87 ng/ml), což bylo provázeno selháním jeho klinického účinku.

Závěr

Metamizol je v literatuře založené na důkazech označován jako středně silný induktor enzymů CYP3A4 a CYP2B6. Pravděpodobně ovlivňuje také metabolismus substrátů CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2 (inhibice). Bachmann a kol. (2021) popsali, že při pravidelném podávání metamizolu dochází k poklesu AUC substrátů CYP3A4 o 68 % (4), což odpovídá našemu pozorování (pokles hladiny o 74,5 %) i definici středně silného induktoru CYP3A4 dle Evropské lékové agentury (19).

V klinické praxi může pravidelné podávání metamizolu – zejména v kombinaci s léčivými, která jsou významnými substráty CYP3A4 a CYP2B6 – vést u některých pacientů k poklesu jejich plazmatických koncentrací. V takových situacích může být vhodné zvažovat terapeutické monitorování léčiv s cílem předejít snížení nebo ztrátě terapeutického účinku.

LITERATURA

1. Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD011421.
2. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associ-

ated adverse events: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0122918.
3. Rychlíčková J, Jurečková H. Metamizol. Klin Farmakol Farm. 2021;35(1):94-98.

4. Bachmann F, Duthaler U, Meyer Zu Schwabedissen HE, et al. Metamizole is a moderate cytochrome P450 inducer via the constitutive androstane receptor and a weak inhibitor of CYP1A2. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(6):1505-1516.