

Vybrané kazuistiky z praxe klinického farmaceuta z oblasti pneumologie

Blanka Pelantová¹, Petra Halvová¹, Petra Rozsivalová^{1,2}, Lenka Dejdarová³, Vladimír Koblížek⁴, Filip Gabalec⁵, Josef Malý²

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

³Ordinace praktického lékaře a endokrinologa, Vysoké Mýto

⁴Plicní klinika FN a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

⁵IV. interní hematologická klinika FN a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Tento článek představuje tři kazuistiky, které zdůrazňují komplexní farmakoterapeutické výzvy v klinické praxi a roli klinického farmaceuta. První případ popisuje dlouhodobou léčbu aviární mykobakterií (MAC – *Mycobacterium avium* complex) u pacientky s cystickou fibrózou. Podrobně popisuje anamnézu pacientky s multirezistentní MAC infekcí, režimy s antituberkulózní léčbou, jejich nežádoucí účinky, zdůrazňující potřebu pečlivého zvážení lékových interakcí, zejména s cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulátory. Druhá kazuistika se zaměřuje na management lékové interakce mezi rifampicinem a levothyroxinem. Popisuje pacientku s hypotyreózou, jejíž léčba levothyroxinem byla destabilizována souběžným podáváním rifampicinu, silného induktoru enzymů. Tento případ zdůrazňuje kritickou potřebu proaktivního managementu a pečlivého monitorování funkce štítné žlázy u pacientů užívajících levothyroxin i rifampicin. Třetí případ zkoumá potenciální intoxikaci mentolem a eukalyptem u pacienta, který se pokoušel přestat kouřit a konzumoval nadměrné množství mentolovo-eukalyptových pastilek. Kazuistika ilustruje, jak zdánlivě neškodné volně prodejné přípravky mohou vést k nežádoucím účinkům při konzumaci ve velkém množství, což podtrhuje důležitost podrobné dietní anamnézy. Celkově tyto kazuistiky podtrhují roli klinického farmaceuta v péči o pacienty s rizikovými léčebnými režimy, důležitost interdisciplinární spolupráce a individualizované péče při řešení lékových problémů.

Klíčová slova: odvykání kouření, intoxikace, mentol, antituberkulotika, mykobakterií, CFTR modulátory, rifampicin, léková interakce, cystická fibróza.

Selected case reports from the practice of a clinical pharmacist in the field of pneumology

This article presents three case studies highlighting complex pharmacotherapeutic challenges and the role of a clinical pharmacist in clinical practice. The first case describes the long-term treatment of avian mycobacteriosis (MAC – *Mycobacterium avium* complex) in a patient with cystic fibrosis. It details the patient's history of multi-drug resistant MAC infection, numerous antituberculosis regimens, and significant drug intolerances, emphasizing the need for careful consideration of drug interactions, particularly with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators. The second case focuses on the management of a drug interaction between rifampicin and levothyroxine. It describes a patient with hypothyroidism whose levothyroxine therapy was destabilized by the co-administration of rifampicin, a potent enzyme inducer. This case highlights the critical need for proactive management and careful monitoring of thyroid function in patients receiving both levothyroxine and rifampicin. The third case explores a potential intoxication by menthol and eucalyptus in a patient attempting to quit smoking, who consumed excessive amounts of menthol-eucalyptus lozenges. This case illustrates how seemingly harmless over-the-counter products can lead to adverse effects when consumed in large quantities, underscoring the importance of a detailed dietary history. Overall, these case studies underscore the role of a clinical pharmacist in

complex pharmacotherapeutic problems, the importance of interdisciplinary collaboration, and individualized patient care in managing challenging clinical scenarios.

Key words: smoking cessation, intoxication, menthol, antituberculosis drugs, mycobacteriosis, CFTR modulators, rifampicin, drug interaction, cystic fibrosis.

Úvod a cíl

V současné éře medicíny, s rapidním pokrokem ve farmakoterapii, rostoucí komplexností léčebných režimů a zároveň s vysokým výskytem polymorbidit i polypragmatie, který s sebou nese zvýšené riziko lékových interakcí, nežádoucích účinků a snížené adherence, se individualizovaná léčba, šitá na míru konkrétnímu pacientovi, stává klíčovou pro dosažení optimálních terapeutických výsledků a minimalizaci rizik.

V tomto kontextu hraje důležitou roli klinický farmaceut, jako specialista a součást multidisciplinárního týmu, který přispívá k optimalizaci léčebných postupů.

Jeho přínos v plicním lékařství ilustrují následující tři kazuistiky z různých prostředí – u lůžka pacienta, v ambulantní péči a v rámci poradenství pro odvykání kouření.

Kazuistiky

Kazuistika 1: Léčba aviární mykobakterií u pacientky s cystickou fibrózou

Úvod

Cystická fibróza (CF) je chronické genetické onemocnění, které postihuje především dýchací a trávicí systém. Nemoc je způsobena mutací v genu CFTR cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, který kóduje bílkovinu pro regulaci transportu soli a vody v buňkách. Kvůli poruše této bílkoviny dochází k hromadění hustého, lepkavého hlenu v dotčených orgánech.

V klinickém obrazu dominují časté a závažné infekce, kašel a progresivní poškození plicní tkáně, poruchy trávení a s tím spojené zhoršené vstřebávání živin. Typickým příznakem je vysoký obsah soli v potu, který je užíván jako diagnostický znak.

Léčba se zaměřuje na inhalace a uvolnění dýchacích cest, prevenci a řešení nasedajících infekcí, korekci základních proteinových defektů a podpůrnou suplementaci výživy. Recentně jde i o kauzální terapii modulátory CFTR. I přes výrazný pokrok, který zavedení modulátorů CFTR přineslo, léčba zůstává náročná, komplexní, celoživotní a vyžaduje důslednou spolupráci pacientů, rodin i zdravotníků.

Pacienti s CF jsou náchylní k infekcím, protože nadměrná tvorba a stagnace hustého hlenu v dýchacích cestách vytváří prostředí vhodné pro růst neobvyklých bakterií, včetně non-tuberkulózních mykobakterií, jako je *Mycobacterium avium* complex (MAC). MAC infekce je u pacientů s CF poměrně častá, prevalence se odhaduje na cca 5–12 % (1).

Kombinační léčba CF i MAC sebou nese širokou paletu potenciálních lékových interakcí a možných adicí nežádoucích účinků jednotlivých léčiv.

Popis případu

Pacientkou je žena r. 1971, dispenzarizovaná na Plicní klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové pro diagnózu CF a plicní formu MAC.

CF byla u pacientky diagnostikována v roce 2009, genetické vyšetření prokázalo mutace F508 a D1152H. Pacientka má bronchiectázie a je opakovaně bez záchytu *Pseudomonas aeruginosa* i rodu *Burkholderia*. Již chronicky užívá modulatorovou terapii CFTR korektorem a potenciátorem (elexakaftror/tezakaftror/ivakaftror – ETI) v obvyklých dávkách. Při této terapii došlo ke klinickému i funkčnímu zlepšení plicních funkcí, laboratorně též k signifikantní redukci chloridů v potu.

Ve stejném roce byla pacientce potvrzena i infekce multirezistentní *Mycobacterium avium* a zahájeno podávání kombinační antituberkulotické terapie.

Průběh léčby byl následovný:

- Terapie byla zahájena standardním režimem rifampicin + ethambutol + klarithromycin + inhalační amikacin, který byl v úvodu léčby podáván po dobu 2 měsíců (2). Takto zavedená léčba byla za pravidelných laboratorních, audiometrických a oftalmologických kontrol podávána 36 měsíců.
- Ve druhé fázi léčby byla zvolena kombinace rifampicin + klarithromycin + ciprofloxacin, kterou pacientka tolerovala po dobu 14 měsíců, poté však musel být vysazen ciprofloxacin pro recidivující mykotické infekce a dyspepsie.
- V následném, třetím režimu byla, pro progresi na high-resolution computed tomography (HRCT) zobrazení plic, provedena cílená záměna antituberkulotik dle kultivační citlivosti na kombinaci cykloserin + klofazimin + amikacin inhalačně (3 měsíce) + ofloxacin. I zde musel být fluorochinolon vysazen pro trvalé vaginální infekce a také pro signifikantní prodloužení QTc intervalu.
- V dalším průběhu došlo k operačnímu řešení. Pro devastující poškození levého dolního plicního laloku byla provedena lobektomie levého dolního plicního laloku.
- Následoval čtvrtý terapeutický režim klofaziminu s klarithromycinem. V úvodu přidán inhalační amikacin pacientka netolerovala pro těžký chrapot až ztrátu hlasu. Dvojkombinace antituberkulotik byla podávána 7 měsíců, následně však došlo k progresi stavu vedoucí k rozvoji bilaterální rozpadové pneumonie.
- V dalším průběhu léčby byla zvolena kombinace klofazimin + moxifloxacin + kapreomycin, ovšem znovu s projevy prodlouženého QTc intervalu a závažné dyspepsie.

Z Plicní kliniky FNHK byl vznesen dotaz ke znovuzahájení léčby pro progresi MAC infekce. Otázky ošetřujícího lékaře zněly takto: Je zvažována kombinace bedaquilin + minocyclin + ethambutol do dlouhodobé léčebné kombinace, prosím o kontrolu stávající i zvažované medikace s důrazem na to, zda zejména bedaquilin či minocyclin nebudou interferovat s modulatorovou léčbou CF.

Ve farmakologické anamnéze byla v té době léčiva: Kalydeco 150 mg tbl. (ivakaftor), Kaftrio 75 mg + 50 mg + 100 mg tbl. (ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor), Kreon 25000UT cps. (pankreatin), Mirtazapin 15 mg tbl. (mirtazapin), inhalační terapie 5% roztokem NaCl.

Nebyl nalezen žádný literární zdroj, který by popisoval lékovou interakci mezi modulatorovou léčbou a bedaquilinem, minocyklinem nebo ethambutolem. Bedaquilin je metabolizován, stejně jako ETI, cytochromem CYP3A4, ale nebyl popsán ani jako jeho inhibitor, ani jako induktor a neměl by významně ovlivnit hladiny ETI (3). Bylo doporučeno pokračovat ve standardním dávkování.

Z náhledu literatury (4) dále vyplynula léková interakce mezi bedaquilinem a mirtazapinem, kdy je popisováno možné supraaditivní působení na délku QT intervalu (5–7). Pacientka však měla optimální mineralogram, EKG bylo pravidelně monitorováno, mirtazapin byl účinný v dávce 15 mg a tato potenciální léková interakce se u naší pacientky neprojevila.

S výhodou bylo i souběžné použití minocyklinu, který, zdá se, vykazuje i antidepresivní účinky (8). U minocyklinu bylo dále upozorněno, stejně jako u ostatních tetracyklinových antibiotik, na možnost vzniku nerozpustných chelátů v kombinaci s mléčnými výrobky, popř. doplňky stravy s obsahem zejm. vápenatých a hořčičných iontů. Byl doporučen odstup nejlépe 2–4 hodiny po podání minocyklinu.

Snaha o maximálně možnou a účinnou antituberkulotickou terapii vedla ještě k úvaze o posílení terapie o moxifloxacin a jako optimální kombinace léčby multirezistentní MAC byla nakonec stanovena kombinace bedaquilin + moxifloxacin + etambutol + minocyklin. Bylo tedy nutné znovu zkontrolovat lékové interakce.

Z výčtu zavedených a zvažovaných léčiv vyplynulo opět možné a potenciálně závažné prodloužení QT intervalu, a to hlavně na vrub kombinace bedaquilin + moxifloxacin + mirtazapin (5, 6).

Pacientka byla pozvána k hospitalizaci a léčba byla zahájena za monitorace EKG. Bedaquilin byl zahájen dávkou 400 mg po 2 týdny s následným snížením dávky na 200 mg 3x týdně, moxifloxacin 400 mg denně, minocyklin 400 mg denně, etambutol 1200 mg denně + ETI v obvyklých terapeutických dávkách. QTc interval nebyl signifikantně prodloužen a iniciace léčby i její dosavadní průběh je bezproblémový, QTc je aktuálně 0,495 s.

Závěr

Léčba cystické fibrózy, stejně jako tuberkulózy, představuje dlouhodobý, komplexní a také velmi nákladný terapeutický proces, který

vyžaduje důslednou adherenci pacienta a správné zacházení s potenciálně toxickými léčivy. Předkládaná kazuistika poukazuje na nutnou obezřetnost při současném podávání standardní léčby tuberkulózy a modulační terapie u pacientů s cystickou fibrózou. Samotná léčba tuberkulózy je složitá, často spojená s výskytem nežádoucích účinků, které mohou vést k přerušení léčby nebo k záměnám jednotlivých léčiv, i záměnám celých linií terapie. V kombinaci s modulační léčbou CF je tak terapeutické rozhodování ještě komplikovanější a často vyžaduje kompromis mezi efektivitou a tolerabilitou. Ačkoliv novější léky, jako jsou CFTR modulatory, představují zásadní posun v léčbě cystické fibrózy, není zatím k dispozici dostatek klinických dat o jejich bezpečném a účinném kombinování s antituberkulotiky a je nutná individuální rozvaha, úzká interdisciplinární spolupráce a pečlivý monitoring.

Kazuistika 2:

Management lékové interakce rifampicin-levothyroxin

Úvod

Substituční terapie levothyroxinem představuje základní léčebnou modalitu u pacientů s hypotyreózou. Její účinnost je však podmíněna dosažením a udržením stabilních plazmatických koncentrací, což může být kompromitováno řadou faktorů, včetně farmakokinetických interakcí. Rifampicin, klíčové antituberkulotikum a silný induktor metabolických enzymů, představuje v tomto kontextu významnou klinickou výzvu. Jeho schopnost indukovat aktivitu cytochromu P450 (zejména izoformy CYP3A4) a ovlivňovat transportní proteiny vede ke zrychlené clearance a alteraci metabolismu levothyroxinu. Důsledkem může být klinicky manifestní selhání substituční léčby, vyžadující proaktivní management a pečlivou monitoraci. Tato kazuistika dokumentuje případ takové interakce a její úspěšné řešení.

Popis případu

Pacientkou je 68letá žena (60 kg, 162 cm, BMI 22,9 kg/m²), dispenzarizovaná pro hypotyreózu po totální tyreoidektomii (2014) a atopické bronchiální astma, byla dlouhodobě kompenzována na substituční terapii levothyroxinem v dávce 125 µg denně. V únoru 2023 byla klinicky eufunkční s tyreostimulačním hormonem (TSH) 0,474 mIU/l (norma 0,55–4,78). V březnu 2023 byla u pacientky diagnostikována fibrokavitující forma plicní mykobakterií (M. intracellulare) a byla zahájena

Tab. 1. Osobní a léková anamnéza pacientky

Anamnéza	Detail
Osobní anamnéza	■ Plicní mykobakterií (M. intracellulare), fibrokavitující forma (dg. 2/2023): náhodný nález u asymptomatické pacientky při vyšetření pro potenciální dárčovství ledviny ■ Hypotyreóza v substituci: stav po totální tyreoidektomii pro nodózní strumu v roce 2014 ■ Astma bronchiální, atopické
Farmakologická anamnéza před intervencí (12/2023)	■ Klacid 500 mg tbl flm: 1-0-1 (klarithomycin) ■ Benemycin 150 mg cps dur: 4-0-0 (rifampicin 600 mg/den) ■ Sural 400 mg tbl nob: 2,5-0-0 (ethambutol 1 000 mg/den) ■ Euthyrox 125 µg tbl nob: 1-0-0 (levothyroxin, sodná sůl) ■ Airflusan Forspiro 50/250 µg inh plv dos: 2 x 1 vdech (salmeterol a flutikason) ■ Cezero 5 mg tbl flm: 1-0-0 (levocetirizin) ■ Lagosa 150 mg tbl obd: 1-0-1 (silymarin) ■ Probiotika Poznámka: pacientka užívala Euthyrox 125 µg tbl ráno, společně s rifampicinem nalačno

kombinační antituberkulotická terapie zahrnující rifampicin v dávce 600 mg denně (podrobnosti viz Tab. 1).

V prosinci 2023, po devíti měsících souběžné terapie, byla při laboratorní kontrole zjištěna závažná dekompenzace hypotyreózy s hodnotou TSH 58,0 mIU/l a poklesem volného tyroxinu (fT4) na 10,83 pmol/l (norma 11,5–22,7) (viz Tab. 2). Vzhledem k tomuto nálezu byl dne 20. 12. 2023 o konzultaci požádán klinický farmaceut s cílem posoudit možnost lékové interakce, která vede ke snížení účinnosti substituční léčby levothyroxinem a navrhnout optimalizaci farmakoterapie.

Analýza problému a zhodnocení literatury

Klinická otázka se tedy soustředila na potvrzení kauzality mezi podáváním rifampicinu a selháním substituční léčby a na stanovení optimální strategie managementu. Byla provedena rešerše v databázích UpToDate Lexidrug®, Stockley's Drug Interactions®, a bibliografická databáze PubMed a Google Scholar. Dále byl konzultován endokrinolog naší instituce.

Důkazy o interakci jsou komplexní a ne zcela jednoznačné. Dostupná literatura popisuje několik případů a studií, které naznačují, že rifampicin může ovlivnit účinnost substituční léčby levothyroxinem:

- Kazuistiky popisují snížení účinnosti levothyroxinu při současném podávání rifampicinu. Například u pacientky s Turnerovým syndromem po totální tyreoidektomii došlo k výraznému poklesu hladin T4 a zvýšení TSH po nasazení rifampicinu, i když klinické příznaky hypotyreózy se neobjevily (9). Další kazuistické sdělení popisuje pacientku po totální tyreoidektomii, která vyžadovala téměř dvojnásobné zvýšení dávky levothyroxinu během léčby rifampicinem pro infekci *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), přičemž po vysazení rifampicinu se dávka postupně vrátila na původní hodnoty, což potvrzuje významný vliv rifampicinu na metabolismus hormonů štítné žlázy a nutnost pečlivého monitorování funkce štítné žlázy (10). Jiný případ také zaznamenal pokles TSH po vysazení rifampicinu, což naznačuje reverzibilní účinek (11).
- Retrospektivní analýza pacientů léčených levothyroxinem ukázala, že po zahájení léčby rifampicinem došlo k více než desetinásobnému nárůstu mediánu TSH. U 26 % pacientů s hypotyreózou bylo nutné zvýšit dávku levothyroxinu (12).
- Farmakokinetická studie u zdravých dobrovolníků paradoxně ukázala, že jednorázové podání rifampicinu (600 mg) spolu s vysokou dávkou levothyroxinu (1 000 µg) vedlo ke snížení AUC levothyroxinu o 25 %. Autoři spekulují o vlivu na transportní proteiny (např. OATP), ale klinický význam tohoto nálezu zůstává nejasný (13).

Přes nekonkluzivní data je tedy zřejmé, že rifampicin může ovlivnit hladiny hormonů štítné žlázy. Rifampicin je známý nespecifický induktor jaterních enzymů, zejména CYP450, což může vést ke zvýšenému metabolismu levothyroxinu. Kromě toho může ovlivňovat transportní proteiny (např. OATP, P-gp), které se podílejí na absorpci a distribuci hormonů štítné žlázy (13). Experimentální studie u lidí a zvířat ukázaly, že rifampicin může zvyšovat metabolickou clearance T4 a T3, pravděpodobně indukci jaterních enzymů a zvýšením biliární exkrece (14).

Zatímco zdraví jedinci mohou být schopni tento vliv kompenzovat, u pacientů s hypotyreózou, kteří jsou plně závislí na exogenním přívodu hor-

monů, tato schopnost chybí. Proto klinické doporučené postupy (American Association of Clinical Endocrinologists AACE / American Thyroid Association ATA) explicitně doporučují monitorovat TSH a zvažovat úpravu dávky každých 4 až 8 týdnů po zahájení nebo ukončení farmakoterapie léčivy, které mohou ovlivnit metabolismus levothyroxinu, jako např. rifampicin (14).

Navržená intervence a její implementace

Na základě zhodnocení publikovaných důkazů byla dekompenzace hypotyreózy u pacientky přičtena primárně indukčnímu efektu rifampicinu vedoucímu ke zvýšené metabolické clearance, tj. zvýšené inaktivaci T4 a zkrácení biologického poločasu levothyroxinu. Zároveň však nelze vyloučit, že změny v absorpci levothyroxinu mohou hrát také roli, protože rifampicin alteruje transportéry střevní sliznice (15, 16). Po konzultaci s endokrinologem byla navržena následující opatření:

Optimalizace farmakoterapie levothyroxinem:

- Navýšení denní dávky levothyroxinu sodného ze 125 µg na 150 µg.
- Empiricky zvážit změnu lékové formy z tablet na měkké želatinové tobolky (Syntroxine cps mol) s cílem zajistit predikovatelnější a stabilnější absorpci levothyroxinu. Tato změna je v souladu s doporučeními, která navrhuje použití moderních lékových forem (roztok, měkké tobolky) u pacientů s rizikem zhoršené absorpce levothyroxinu, například vlivem souběžně podávaných interagujících léčiv nebo jídla (15). Měkké tobolky, kde je léčivá látka již rozpuštěna, obcházejí problematickou fázi disoluce tablety v žaludku, která je závislá na pH, a tím snižují variabilitu vstřebávání (15,16).
- Změna doby podání na večer, nalačno, pro minimalizaci interakce s ranním podáním rifampicinu na úrovni gastrointestinální absorpce.

Plán monitorace a edukace

- Doporučení laboratorní kontroly TSH a fT4 za 8 týdnů.
- Edukace pacientky o nutnosti sledování symptomů a nežádoucích účinků antituberkulotik, zejména oftalmologických projevů u ethambutolu.

Navržená intervence byla akceptována a implementována. Následný klinický a laboratorní vývoj potvrdil správnost zvoleného postupu (viz Tab. 2).

Pohled pacienta

Obecně se snažím své zdravotní potíže zvládat a příliš si nestěžuji – stejně tomu bylo i během léčby plicního onemocnění, které bylo odhaleno náhodně, bez jakýchkoli příznaků. Byla jsem hospitalizována na Plicní klinice FN Hradec Králové od 21. do 27. února 2023 kvůli vyšetření plic. Na základě výsledků mi byla diagnostikována plicní mykobakteriíza a zahájena antituberkulotická léčba. Od 21. března 2023 jsem užívala kombinaci léků Klacid, Benemycin a Sural, a to až do září 2024 – tedy celkem 1,5 roku. Dlouhodobě také užívám Euthyrox.

Během léčby jsem pociťovala tíhu v žaludku, později se přidala výrazná únava a noční pocení. Přesto jsem se snažila zůstat aktivní – pracovala jsem na zahradě, chodila na turistiku, jezdila na kole. Na podzim 2023 se únava zhoršila, ráno jsem se budila velmi vyčerpaná a objevily se ranní průjemy, které jsem přičítala dlouhodobému užívání antituberkulotik.

Při kontrolním vyšetření na endokrinologii v prosinci 2023 se ukázalo, že Euthyrox nemá očekávaný účinek, přestože jsem jej užívala pravidelně. Po konzultaci endokrinologa s klinickým farmaceutem mi byla medikace upravena – nově jsem začala užívat Syntroxine večer. Během několika týdnů se ranní průjmy zmírnily a po ukončení léčby zcela ustaly. Fyzicky jsem se cítila výrazně lépe – byla jsem po noci odpočatá, přes den aktivní a večer jsem se opět vracela ke svému běžnému režimu, kdy jsem chodila spát kolem 23. hodiny. Dříve jsem nezmínila, že únava byla celodenní, často jsem usínala už kolem 21. hodiny, někdy i během dne, což u mě není obvyklé. I noční pocení se postupně zmínilo. Syntroxin jsem snášela dobře a byl bez problémů dostupný v lékárně. Po jeho dobrání jsem se vrátila k Euthyroxu dle ordinace endokrinologa. Nyní se cítím velmi dobře – jak se říká, jako znovuzrozená.

Závěr

Prezentovaná kazuistika ilustruje klinicky významnou farmakokinetickou interakci mezi rifampicinem a levothyroxinem, která je způsobena především indukci metabolické clearance levothyroxinu, s možným doplňkovým vlivem na jeho absorpci. Klíčovým postupem byla úprava dávky levothyroxinu, doplněná o snahu minimalizovat další rizika oddělením časů podání a změnou lékové formy levothyroxinu (měkké tobolky) pro zajištění predikovatelnější absorpce a lepší adherence. Aplikace principů medicíny založené na důkazech, i přes určitou nejednoznačnost v experimentálních studiích, umožnila správnou interpretaci klinického stavu a formulaci racionální terapeutické strategie. Proaktivní úprava dávky a lékové formy levothyroxinu vedla k úspěšné rekompenzaci hypotyreózy a umožnila bezpečné pokračování v esenciální antituberkulotické léčbě. Případ podtrhuje význam mezioborové spolupráce a role klinického farmaceuta v managementu komplexních farmakoterapeutických režimů.

Kazuistika 3: Možná intoxikace mentolem a eukalyptem při odvykání kouření

Úvod

Odvykání kouření je komplexní proces, který často vyžaduje kombinaci behaviorálních, farmakologických a podpůrných strategií. Mezi běžně používané podpůrné strategie patří užívání žvýkaček či cucavých

bonbonů. Tyto výrobky často obsahují mentol či eukalyptový olej pro zlepšení chuti a pocit svěžesti. Ačkoli jsou mentol a eukalyptový olej považovány za látky bezpečné, při dlouhodobé nebo nadměrné expozici může dojít k projevům toxicity.

Popis případu

Osmatřicetiletý pacient s anamnézou dvou krabiček náplní nahřívajícího tabáku přišel do poradny pro odvykání kouření k druhé konzultaci. Již na první pohled byl bledý a unavený. Udával, že před osmi dny přestal kouřit a asi za dva dny se mu začala točit hlava, špatně se mu dýchalo, postupně se přidalo píchání u srdce, brnění rukou, pocit stále studených prstů. V den kontroly pacient navíc popisoval trnutí půlky obličeje a zhoršení závratí. Nejvíce ho však obtěžovalo brnění a studené ruce. Podobné stavy nikdy předtím nezažil, ani při posledním odvykacím pokusu. V anamnéze pacient udával astma bronchiale, které má běžně jiné projevy než pocíťovaná dušnost v poslední době. V medikaci salbutamol (Ventolin) dle potřeby, desloratadin (Desloratadin 5 mg) dle potřeby.

Při podrobném pohovoru byly identifikovány pouze dvě změny oproti stavu při první návštěvě, a to, že pacient přestal kouřit a začal cigarety nahrazovat pastilkami Halls Extra Strong mentol a eukalyptus®. Denně vycucal dvě až tři balení těchto pastilek. K rozlišení původu pacientových obtíží jsme se domluvili, že vytrvá v abstinenci od nikotinu a vysadí pastilky. Zároveň navštíví svou praktickou lékařku k provedení krevních testů k vyloučení dalších možných příčin potíží. Při další kontrole o dva týdny později na sobě již pacient žádné příznaky popisované při předchozí návštěvě nepozoroval, říkal, že zmizely do dvou dnů po vysazení pastilek. Praktickou lékařku nenavštívil.

Vzhledem k ústupu obtíží lze odvozovat, že pastilky byly původcem potíží. Složení dle výrobce je: cukr, glukózový sirup, mentol, kyselina mléčná, kyselina citronová, eukalyptový olej, regulátory kyselosti (mléčnan sodný, citronany draselné), barvivo brilantní modř. Jako nejpravděpodobnější příčina potíží se pak jeví eukalyptový olej a mentol.

Diskuze

Eukalyptový olej je tradiční bylinný lék široce používaný na řadu běžných onemocnění (17). Hlavní složkou je cineol, dalšími složkami

Tab. 2. Laboratorní vyšetření hormonů štítné žlázy v čase

Datum	Událost / Laboratorní výsledek (TSH / fT4)	Komentář / Intervence
20. 2. 2023	TSH: 0,474 mIU/l; fT4: 17,63 pmol/l	Pacientka stabilizovaná na Euthyroxu 125 µg 6x týdně 1-0-0, 1x týdně 62,5 µg = 0,5-0-0
23. 3. 2023	Zahájena léčba mykobakterií (včetně rifampicinu)	Pacientka užívá Euthyrox tbl ráno společně s rifampicinem nalačno
12. 12. 2023	TSH: 58,005 mIU/l; fT4: 10,83 pmol/l	Těžká dekompenzace hypotyreózy. Lékařem vyjádřeno podezření na nonadherenci pacientky k léčbě. Pacientka unavená, trápí ji ranní průjmy. Doporučeno pokračování řádného užívání Euthyroxu 125 µg 1-0-0
20. 12. 2023	Intervence klinického farmaceuta.	Doporučeno navýšení dávky, změna lékové formy a oddělení podávání od rifampicinu po konzultaci s endokrinologem na Syntroxine 150 µg cps mol večer , edukace
9. 2. 2024	TSH: 3,568 mIU/l; fT4: 13,55 pmol/l	Eufunkční stav, nevylučující vývoj hypotyreózy. Pokračuje Syntroxine 150 µg cps mol večer
13. 5. 2024	TSH: 0,563 mIU/l; fT4: 16,76 pmol/l	Dosažení cílových hodnot. Pacientka je eufunkční
20. 9. 2024	Ukončena léčba antituberkulotiky (celkem 1,5 roku), spirometrie zlepšení, klinický stav zlepšen, RTG plic bez nových infiltrátů	Pokračuje Syntroxine 150 µg cps mol večer
5. 12. 2024	TSH: 0,985 mIU/l; fT4: 20,41 pmol/l	Plánována kontrola, po dobrání Syntroxinu se vrátí k původní dávce Euthyroxu 125 µg
1. 4. 2025	TSH: 0,089 mIU/l; fT4: 22,99 pmol/l	Mírná suprese TSH po vysazení rifampicinu. Snížení dávky Euthyroxu 100 µg tbl nob 1-0-0
30. 6. 2025	TSH 5,04 mIU/l; fT4: 15,1 pmol/l	Nastavená léčba pokračuje

TSH – tyreostimulační hormon (thyroid-stimulating hormone), norma 0,55–4,78 mIU/l; fT4 – volný tyroxin (free thyroxine), norma 11,5–22,7 pmol/l

pak α -pinen, myrcen, cineol, fenchon, α -terpinolen a β -terpinylacetát. Eukalyptový olej na bázi cineolu je obecně považován za bezpečný pro dospělé, pokud se užívá v nízké dávce, jako v případě ochucovadel nebo ve farmaceutických výrobcích. Při vyšších než doporučených dávkách však může dojít k systémové toxicitě (18). Bezpečné dávkování eukalyptového oleje jako vnitřního léku pro dospělé je 0,06 až 0,2 ml. Toxické účinky požití tohoto toxického těkavého uhlovodíku jsou rychlé a rozsáhlé. Patří mezi ně pocit pálení v ústech a krku, bolest břicha a spontánní zvracení, které může být opožděno až čtyři hodiny po požití. Respirační problémy zahrnují bronchospasmus a tachypnoe, s nebezpečnou respirační depresí po těžké intoxikaci. Postižení centrálního nervového systému zahrnuje snížení nebo ztrátu reflexů a depresi vědomí, která může přejít do kómatu. Křeče jsou u dospělých vzácné, ale mohou být výrazné u dětí. Po požití velkých dávek může následovat nefrotoxicita a byly popsány kožní projevy. Smrt u dospělých bývá pozorována po požití 4 nebo 5 ml a je obvyklá po 30 ml (17, 19).

Mentol je monocyklický terpenalkohol se 3 asymetrickými atomy uhlíku v cyklohexanovém kruhu. Přirozeně je přítomen v mátě peprné, ale lze jej získat i synteticky. Je součástí v různých spotřebitelských produktech od cukrovinek, jako je čokoláda a žvýkačky, až po výrobky pro péči o ústní dutinu, jako jsou zubní pasty nebo ústní vody. Také se používá jako bylinná a alternativní medicína při běžném nachlazení, chřipce a jako prostředek na podporu trávení. Má chladivý, analgetický a svalově relaxační účinek. Mentol je obecně považován za bezpečný a jeho toxický účinek byl v literatuře popsán jen zřídka. Orálně se smrtelná dávka odhaduje na 50–150 mg/kg (20). U zvířat se uvádí, že vysoké dávky mátového oleje způsobují cystické prostory v cerebelární bílé hmotě a nefropatii u samců potkanů. Ve stejné studii všechny dávky mátového oleje podané krysám způsobily vakuolizaci hepatocytů a zvýšení hmotnosti jater. Nebyly však pozorovány žádné známky encefalopatie. Na druhou stranu se před-

pokládá, že nadměrné množství mentolu způsobuje vertigo, závrať, agitovanost, nystagmus, ataxii, halucinace, letargii a kóma (21).

Vzhledem k charakteru obtíží uváděných pacientem nelze zcela odlišit vliv eukalyptového oleje a mentolu. Dle literatury je letální dávka eukalyptového oleje 4 ml, mentolu asi 50 mg/kg. I když pacient nedosáhl dávek uváděných v literatuře jako toxických (bohužel nelze zjistit přesný obsah mentolu a eukalyptu v pastilkách), uváděné nežádoucí účinky zapadají do obrazu předávkování. Zlepšení stavu po vysazení pastilek nás vede k domněnce, že tyto byly původcem potíží a dávka 2–3 balení pastilek denně po dobu dvou týdnů může vést k výrazným vedlejším účinkům jak eukalyptového oleje, tak mentolu.

Závěr

Obecně platí, že prodávané potravinové doplňky či léčivé cukrovinky jsou považovány za bezpečné pro všeobecné použití. Přesto i ony mohou vést při zvýšeném příjmu k nevysvětlitelnému klinickému obrazu a je třeba provést podrobnou dietní anamnézu k odhalení příčiny potíží.

Shrnutí

Představené kazuistiky názorně ukazují nezastupitelnou roli klinického farmaceuta v moderní medicíně, zejména v oblastech s komplexní farmakoterapií, jako je pneumologie. Léčba chronických onemocnění, jako je cystická fibróza či tuberkulóza, ale i problematika odvykání kouření vyžadují detailní znalost lékových interakcí, nežádoucích účinků a individuálního přístupu. Kazuistiky tak podtrhují, že klinickofarmaceutická péče je pro dosažení kvalitní a bezpečné léčby často nepostradatelná a že právě klinický farmaceut je člen týmu, který umí vypátrat a objasnit mnohé záhady.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy SVV 260 785.

LITERATURA

1. Prieto MD, Alam ME, Franciosi AN, Quon BS. Global burden of nontuberculous mycobacteria in the cystic fibrosis population: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2023 Jan 3;9(1):00336-2022.
2. Fila L, Jakubec P. Léčba plicních netuberkulózních mykobakterií: Poziční dokument. Online. *Plicnikarstvi.cz*. 2023. Available from: <https://www.plicnikarstvi.cz/guidelines/>. [cit. 2025-08-12].
3. 3 Bedaquiline. Online. *DrugBank* 2013. . Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08903>. [cit. 2025-09-08].
4. Nettis MA. Minocycline in Major Depressive Disorder: And overview with considerations on treatment-resistance and comparisons with other psychiatric disorders. *Brain Behav Immun Health.* 2021 Aug 24;17:100335
5. Interakce. Online. *UpToDate Lexidrug*. 2025. . Available from: <https://online.lexi.com/lco/action/interact>. [cit. 2025-09-08].
6. Databáze lékových interakcí. Online. Databáze lékových interakcí. 2025. Available from: <https://lekoveinterakce.cz/kontrola-preskripce>. [cit. 2025-09-08].
7. SmPC Sirturo. Online. *SÚKL*. 2014, 2024-07-12. . Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciva.html#/leciva/0194812. [cit. 2025-09-08]
8. Bassett B, Subramaniam S, Fan Y, Varney S, Pan H, Carneiro AMD, Chung CY. Minocycline alleviates depression-like symptoms by rescuing decrease in neurogenesis in dorsal hippocampus via blocking microglia activation/phagocytosis. *Brain Behav Immun.* 2021 Jan;91:519-530.
9. Isley WL. Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med.* 1987 Oct;107(4):517-8
10. Naher K, Samsuddoha K, Karam JG. LBODP105 A Case of Significantly Increased Levothyroxine Requirement With Rifampin Therapy. *J Endocr Soc.* 2022 Nov
11. Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J.* 1999 May;92(5):529-31.
12. Kim HI, Kim TH, Kim H, et al. Effect of Rifampin on Thyroid Function Test in Patients on Levothyroxine Medication. *PLoS One.* 2017 Jan 12;12(1):e0169775.
13. Goldberg AS, Tirona RG, Asher LJ. Ciprofloxacin and rifampin have opposite effects on levothyroxine absorption. *Thyroid.* 2013 Nov;23(11):1374-8.
14. Finke C, Juge C, Goumaz M, Kaiser O, Davies R, Burger AG. Effects of rifampicin on the peripheral turnover kinetics of thyroid hormones in mice and in men. *J Endocrinol Invest.* 1987 Apr;10(2):157-62.
15. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JJ, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
16. Liu H, Li W, Zhang W, et al. Levothyroxine: Conventional and Novel Drug Delivery Formulations. *Endocr Rev.* 2023 May 8;44(3):393-416.
17. Kumar KJ, Sonnathi S, Anitha C, Santhoshkumar M. Eucalyptus Oil Poisoning. *Toxicol Int.* 2015 Jan-Apr;22(1):170-1.
18. Ittyachen AM, George GR, Radhakrishnan M, Joy Y. Eucalyptus oil poisoning: two case reports. *J Med Case Rep.* 2019 Nov 4;13(1):326.
19. Patel S, Wiggins J. Eucalyptus oil poisoning. *Arch Dis Child.* 1980 May;55(5):405-6.
20. Kumar A, Baitha U, Aggarwal P, Jamshed N. A fatal case of menthol poisoning. *Int J Appl Basic Med Res.* 2016 Apr-Jun;6(2):137-9.
21. Baibars M, Eng S, Shaheen K, Alraiyes AH, Alraiyes MC. Menthol toxicity: an unusual cause of coma. *Case Rep Med.* 2012;187039.