

Úvod

Olanzapin a klozapin jsou atypická antipsychotika ze skupiny multireceptorových antagonistů dopaminu a serotoninu (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics – MARTA) široce využívaná v léčbě závažných psychických poruch. Olanzapin je často indikován u schizofrenie a bipolární poruchy, zatímco klozapin se uplatňuje zejména u rezistentních forem schizofrenie, kde jiné léky selhávají. Oba přípravky představují důležité terapeutické nástroje díky své účinnosti v ovlivnění pozitivních i negativních příznaků psychózy. Vzhledem ke svému farmakologickému profilu však vyžadují pečlivé sledování, a to i z hlediska možných lékových interakcí, které mohou ovlivnit jejich bezpečnost a účinnost (1).

Lékové interakce antipsychotik (AP) představují zásadní výzvu pro klinickou praxi, zejména v psychiatrické populaci pacientů. Vzhledem k časté polyfarmakoterapii a individualizovanému metabolismu mohou interakce mezi AP a dalšími léky ovlivnit nejen účinnost léčby, ale také riziko vzniku nežádoucích účinků (2). Tento článek shrnuje vybrané případy z klinické praxe a poukazuje na důležitost personalizovaného přístupu k farmakoterapii.

Mechanismy interakcí antipsychotik

Metabolismus antipsychotik probíhá především cestou cytochromu P450 (CYP), přičemž klíčovým enzymem je CYP2D6. U některých antipsychotik, zejména klozapinu a olanzapinu, však hraje zásadní roli také CYP1A2, zatímco CYP3A4 se uplatňuje v menší míře. Následující tabulka shrnuje hlavní substráty, inhibitory a induktory CYP1A2, které jsou relevantní zejména pro léčbu klozapinem a olanzapinem.

Ciprofloxacin inhibuje CYP1A2, což může vést k nárůstu hladin klozapinu a riziku toxických stavů. Naopak kouření jako induktor CYP1A2 může snižovat jeho hladiny a vést k nedostatečnému efektu terapie (3, 4).

Zánětlivá odpověď organismu představuje klinicky významný, avšak často podceňovaný faktor ovlivňující farmakokinetiku antipsychotik. V případě olanzapinu, jehož hlavní metabolickou cestou je enzym CYP1A2, dochází při systémovém zánětu ke snížení jeho aktivity prostřednictvím zvýšené produkce prozáněť-

Tab. 1. Tabulka substrátů, inhibitorů a induktorů cytochromu 1A2 (1)

Substráty 1A2	Inhibitory 1A2	Induktory 1A2
agomelatin	ethinylestradiol	fenobarbital
duloxetin	propafenon	fenytoin
fluvoxamin	ciprofloxacin	flukloxacilin (pravděpodobně slabý induktor)
klozapin		rifampicin
koфеin	fluvoxamin	ritonavir
melatonin		poly-aromatické uhlovodíky (kouření)
olanzapin		
teofylin		
tizanidin		

Tab. 2. Cigaretový kouř a indukce 1A2 cytochromu s uvedením terapeutického referenčního rozmezí (TRR) (5)

Induktor	Substrát	Snížení / %	TRR / ng/ml	Důsledek interakce
Cigarety (10–20/den)	klozapin	16–69	350–600	snížení až ztráta účinku
	olanzapin	65–67	20–80	snížení až ztráta účinku

livých cytokinů, zejména interleukinu-6. Ten aktivuje transkripční signální dráhy, které negativně regulují expresi genů pro cytochrom P450 v jaterních buňkách. Výsledkem je pokles metabolické clearance olanzapinu, prodloužení jeho eliminačního poločasu a zvýšení plazmatických koncentrací, a to i při zachování původní dávky. Tento mechanismus je dobře popsán u klozapinu a obdobný účinek byl potvrzen i u olanzapinu, jak v preklinických studiích, tak u pacientů.

Současně může zánět měnit i distribuci léčiva – zvýšená koncentrace alfa-1-kyselého glykoproteinu během akutní fáze zánětu vede k většímu navázání olanzapinu na plazmatické bílkoviny, což dále komplikuje interpretaci celkové vs. volné frakce léčiva. V klinické praxi tak může infekce nebo jiný zánětlivý stav vést k nečekanému vzestupu účinné expozice olanzapinem, přičemž terapeutické monitorování není vždy bezprostředně dostupné. V takových případech je doporučeno zvážit dočasné snížení dávky, zejména pokud je hladina C-reaktivního proteinu (CRP) výrazně zvýšená, a dávku opětovně upravit po odeznění zánětlivého stavu (6,7).

Farmakokinetika klozapinu

Klozapin je léčivo, které prochází téměř úplnou metabolizací v organismu. V moči a stolici lze nalézt pouze stopová množství nezměněné látky. Hlavní enzymatické systémy zapojené do metabolismu klozapinu zahrnují CYP1A2 a dále CYP2D6 a CYP3A4. V průběhu metabolických procesů vznikají nemethylované, hydroxylované a N-oxidové deriváty, které

se následně vylučují močí a stolicí. Mezi metabolity patří i desmethylovaný derivát norklozapin, který si zachovává pouze omezenou aktivitu. Naopak hydroxylované a N-oxidové metabolity jsou považovány za farmakologicky neaktivní (8).

Klozapin se ve velké míře váže na sérové proteiny, a to až z 97 %, což ovlivňuje jeho farmakokinetické vlastnosti. Přibližně 50 % podané dávky je z organismu eliminováno močí, zatímco 30 % se vylučuje stolicí (9).

Eliminační poločas klozapinu činí v průměru 12 hodin, avšak mezi jednotlivými pacienty se může značně lišit, s rozmezím od 4 do 66 hodin.

Farmakokinetika olanzapinu

Olanzapin je antipsychotikum ze skupiny MARTA, které je po perorálním podání dobře absorbováno a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací za 5 až 8 hodin. Jeho biologická dostupnost je ovlivněna first-pass efektem v játrech. Hlavním enzymem podílejícím se na metabolizaci olanzapinu je CYP1A2, menší roli hraje také CYP2D6. Metabolismus probíhá především oxidací, následovanou glukuronidací. Hlavními metabolity jsou 10-N-glukuronid a 4-N-desmethylolanzapin, které jsou farmakologicky neaktivní (10).

Olanzapin se z více než 90 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Přibližně 60 % podané dávky je vylučováno močí, zbytek převážně stolicí, přičemž vylučování probíhá téměř výhradně ve formě metabolitů. Průměrný eliminační poločas se pohybuje mezi 21 až 54