

hodinami v závislosti na věku, pohlaví, kuřáctví a dalších individuálních faktorech (např. polymorfismu CYP1A2) (11).

Kazuistiky

Případ 1: Interakce klozapinu s ciprofloxacinem

U 71letého pacienta s dlouhodobou terapií klozapinem (3× 100 mg) hospitalizovaného na gerontopsychiatrickém oddělení pro paranoidní schizofrenii byla po celou dobu hospitalizace sledována hladina klozapinu (1× měsíčně, stabilně 450 µg/l), krevní obraz, renální funkce (glomerulární filtrace: 1 ml/s), jaterní testy, tepová frekvence, krevní tlak a hodnoty iontů v séru. Během hospitalizace byla diagnostikována infekce horních cest dýchacích a dle citlivosti nasazen ciprofloxacin (500 mg p.o. po 12ti hodinách) při hodnotě CRP 100 mg/l. Po zahájení léčby ciprofloxacinem došlo během dvou dnů k signifikantnímu vzestupu hladiny klozapinu na 1 562 µg/l, což vedlo k jeho dočasnému vysazení na 4 dny s následnou monitorací hladin a poklesem na 750 µg/l. Po ukončení 7denní terapie ciprofloxacinem při CRP 24 mg/l hladina klozapinu klesla na 208 µg/l. Následně byl klozapin znovu nasazen s postupnou titrací (3× 25 mg, následně 3× 50 mg) a monitorací hladin až do dávky 3× 75 mg, při níž byla naměřena hladina 480 µg/l (obvyklá hladina, kterou měl pacient před infekcí). Po dobu terapie ciprofloxacinem byl pacient klinicky stabilní z hlediska pozitivních i negativních příznaků schizofrenie. Během terapie ciprofloxacinem nedošlo k prodloužení QT intervalu ani zvýšení troponinu nebo zhoršení krevního obrazu (12, 13).

Anamnéza a farmakoterapie

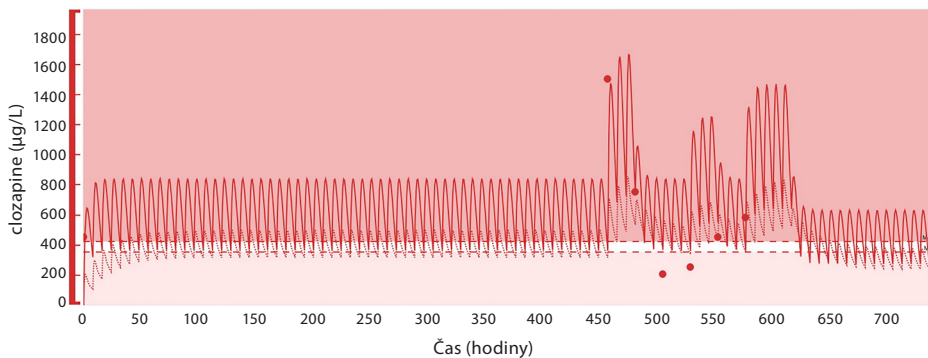
Pacient byl dlouhodobě léčen klozapinem, před hospitalizací a během ní byla pravidelně monitorována hladina tohoto léčiva v plazmě, která se stabilně pohybovala kolem **450 µg/l**. Terapeutické rozmezí je 350–600 µg/l (14). Po dobu infekce byla monitorována rovněž hladina flupentixolu, která byla v terapeutickém rozmezí. Součástí terapie byly také další léky:

- **Ciprofloxacin** 500 mg 2× denně (nasazen během hospitalizace pro infekci horních cest dýchacích)
- **Atorvastatin** 10 mg 1× denně

Obr. 1. Použité dávkovací schéma klozapinu

Datum a čas záznamu		Dávkování a dialýzy					Odběry		Měření	
Datum	Čas	Způsob podání	Hodnota	Počet	Interval [h]	Trvání infuze [h]	Koncentrace µg/L	Hmotnost [kg]	Kreatinin [µmol/L]	Aktivita jater [%]
01/01/2024	08:00	PO	100 mg	60	8 h	-	450 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/20/2024	08:00	PO	100 mg	20	8 h	-	1 500 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/21/2024	08:00	-	-	-	-	-	750 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/22/2024	08:00	-	-	-	-	-	204 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/23/2024	08:00	PO	50 mg	3	8 h	-	250 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/24/2024	08:00	-	-	-	-	-	450 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/25/2024	08:00	PO	75 mg	20	8 h	-	580 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %

Obr. 2. Průběh hladin klozapinu během terapie ciprofloxacinem. MW Pharm



- **Amlodipin** 5 mg 1× denně
- **Spironolakton** 25 mg 1× denně
- **Amitriptylin** 25 mg 1× denně (nasazen pro salivaci, po projevech sedace trvale vysazen)
- **Flupentixol depot** 40 mg 1× za 14 dní
- **Klonazepam** 0,5 mg 2× denně (při sedaci vysazen)

Diskuze: Vliv ciprofloxacinu na metabolismus klozapinu a jeho klinické důsledky

Interakce mezi klozapinem a ciprofloxacinem je významným klinickým problémem vzhledem k inhibici CYP1A2, hlavní metabolické cesty klozapinu. Ciprofloxacin patří mezi silné inhibitory CYP1A2, přičemž studie ukazují, že může zvýšit hladiny klozapinu 2–4násobně (15). V předložené kazuistice došlo k více než trojnásobnému vzestupu hladiny klozapinu během dvou dnů po zahájení léčby ciprofloxacinem (z 450 µg/l na 1 562 µg/l), což vedlo k nutnosti jeho dočasného vysazení. Takto vysoká hladina klozapinu (nad 1 000 µg/l) může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně sedace, hypotenze, tachykardie, arytmie, deliria, epileptických záchvatů, extrapyramidové symptomů (EPS), agranulocytóza, útlumu dechu, hypertermie a ilea. Smrt obvykle nastává v důsledku respirační deprese, oběhového selhání nebo aspirace (16).

Kromě přímé inhibice CYP1A2 ciprofloxacinem se na zvýšení hladiny klozapinu mů-

že podílet i současná infekce. Doporučené postupy psychiatrické péče navrhuji snížení dávky klozapinu na ½ při CRP nad 100 mg/l (17). Během zánětlivých procesů dochází ke zvýšené produkci cytokinů, zejména interleukinu-6 (IL-6). Ten inhibuje aktivitu CYP1A2, což se klinicky projevuje zvýšením sérových koncentrací klozapinu (5, 18, 19). Po vysazení ciprofloxacinu hladina klozapinu dramaticky poklesla (na 208 µg/l), což ilustruje silný inhibiční efekt ciprofloxacinu i jeho reverzibilitu po ukončení léčby (20). Tato skutečnost vyžaduje pečlivé monitorování a případnou úpravu dávky klozapinu, aby se předešlo jak jeho toxicitě, tak i riziku relapsu schizofrenních symptomů při náhlém poklesu hladiny.

Tento případ zdůrazňuje potřebu zvýšené opatrnosti při předepisování ciprofloxacinu u pacientů užívajících klozapin, zejména u seniorů, kde mohou být farmakokinetické změny výraznější (17). Pokud je nutná antibiotická léčba, doporučuje se volit alternativy s menším vlivem na CYP1A2, jako je např. amoxicilin nebo azithromycin (21), pokud je to možné. Při současném podání ciprofloxacinu je nezbytné častější sledování hladin klozapinu a individuální úprava dávkování dle terapeutického monitorování.

V tomto případě sehrál klíčovou roli klinický farmaceut, který včas identifikoval riziko farmakokinetické interakce mezi klozapinem a ciprofloxacinem, inicioval urgentní měření hladiny klozapinu a navrhl cílený plán odběrů k zachy-