

cení dynamiky změn koncentrací. Na základě získaných dat sestavil farmakokinetický model průběhu hladin, který sloužil jako podklad pro doporučení dočasného vysazení klozapinu a následné schéma retitracce dle výsledků TDM. Díky tomuto personalizovanému přístupu nedošlo k rozvoji toxických příznaků a byla zachována stabilita psychiatrického stavu pacienta.

## Případ 2: vliv CRP na hladinu olanzapinu

U 38letého pacienta s paranoidní schizofrenií, hospitalizovaného pro těžkou agitovanost a agresivitu, byla zahájena léčba olanzapinem v dávce 10 mg dvakrát denně. V průběhu hospitalizace došlo ke zvýšení hodnoty CRP na 75 mg/l a byla diagnostikována infekce horních cest dýchacích. Do terapie byl empiricky přidán amoxicilin/klavulanát v dávce 1 g každých osm hodin perorálně. Následně se objevila výrazná sedace a mírný pokles parametrů krevního obrazu. Při kontrole hladiny olanzapinu byla naměřena hodnota 120 µg/l (terapeutické rozmezí je 20–80 µg/l), což vedlo k jeho vysazení a následné monitoraci poklesu hladin. Po ukončení antibiotické léčby a normalizaci klinického stavu hladina olanzapinu klesla na 20 µg/l. Následně byl olanzapin znovu nasazen v dávce 10 mg jednou denně s následnou titrací na 20 mg jednou denně, přičemž monitorace hladin ukázala návrat k výchozí hodnotě 60 µg/l, tedy k hodnotám před infekcí.

## LITERATURA

1. Suchopár J, Prošek M, Suchopár Š, DrugAgency (firma). Lékové interakce DrugAgency. První vydání. Praha: DrugAgency; 2023:25 s.
2. Kalvach Z a kolektiv. Medicína dlouhodobé péče. Praha: Grada; 2025.
3. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – Část 1. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2003;17(3–4):151–157.
4. Benowitz NL, Peng M, Jacob P. Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. listopad 2003;74(5):468–474.
5. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 15. září 2007;64(18):1917–1921.
6. De Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*. březen 2022;55(02):73–86.
7. Prestwood TR, Asgarirozbehani R, Wu S, et al. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. 26. březen 2021;402:113101.
8. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, et al. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics*. září 2018;28(9):214–222.

## Diskuze: Vliv zánětlivé odpovědi na metabolismus olanzapinu a klinické důsledky

V této kazuistice došlo u pacienta s paranoidní schizofrenií k výraznému vzestupu hladiny olanzapinu v séru v souvislosti s probíhající infekcí horních cest dýchacích a současnou antibiotickou léčbou amoxicilinem/klavulanátem, ačkoliv ta s olanzapinem přímo neinteraguje. Zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů, jak bylo popsáno dříve, může vést ke zpomalení metabolismu olanzapinu, což vede k jeho akumulaci v organismu a k vyšším sérovým hladinám, což se klinicky může projevit zvýšenou sedací a dalšími nežádoucími účinky (6, 22).

Po ústupu infekce a snížení hodnot CRP došlo k poklesu hladin olanzapinu na původní hodnoty, což potvrzuje vliv zánětlivé odpovědi na metabolismus léčiva. Tento případ podtrhuje důležitost monitorace sérových hladin psychofarmak u pacientů s akutním infekčním onemocněním, zejména pokud dojde ke změnám klinického stavu či výskytu nežádoucích účinků (21).

Vzhledem k tomu, že olanzapin se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny, může zánět ovlivnit i poměr mezi vázanou a volnou frakcí léčiva. Měření volné frakce, která je farmakologicky aktivní, by v těchto situacích mohlo lépe odrážet skutečnou expozici a riziko toxicity. V budoucnu proto plánujeme

9. Mayerová M, Horská K, Ustohal L. Klozapin: moderní antipsychotikum s dlouhou tradicí. První vydání. Praha: Galén; 2021:202 s.
10. ClinPGx [Internet]. [citován 3. srpen 2025]. olanzapine. Dostupné z: <https://www.clinpgx.org/drug/PA450688/overview>
11. Kolli P, Kelley G, Rosales M, et al. Olanzapine Pharmacokinetics: A Clinical Review of Current Insights and Remaining Questions. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 31. prosinec 2023;16:1097–108.
12. Hasnain M, Vieweg WVR. QTc interval prolongation and torsades de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs*. říjen 2014;28(10):887–920.
13. Nielsen J. QTc prolongation and clozapine: fact or artefact? *Aust N Z J Psychiatry*. srpen 2012;46(8):793–794.
14. Česková E, Šilhán P, Kacířová I, et al. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018. 2018 [citován 22. únor 2025]. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/monitorovani-lecby-psychofarmaky/terapeuticke-monitorovani-leciv-v-psihiatrii>.
15. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol*. listopad 2000;56(8):585–589.
16. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. *Clin*

rutinní zavedení tohoto vyšetření u vybraných pacientů s významnou zánětlivou aktivitou.

## Závěr

Lékové interakce antipsychotik představují významnou klinickou výzvu, zejména u pacientů s komorbiditami a polyfarmakoterapií. Jak ukazují prezentované kazuistiky, inhibice CYP1A2 (ať už vlivem lékové interakce, nebo v důsledku zánětlivé odpovědi) mohou zásadně ovlivnit farmakokinetiku klozapinu a olanzapinu, vést k výrazným změnám sérových hladin a zvýšit riziko toxicity. Klíčovou roli v prevenci a řešení těchto situací hraje mezioborová spolupráce mezi klinickými farmaceuty, psychiatry a dalšími specialisty, která umožňuje včasné rozpoznání rizik a individualizaci farmakoterapie.

Do budoucna lze u klozapinu a olanzapinu při významné zánětlivé aktivitě uvažovat o rutinním měření volné frakce léčiva v plazmě. Tento přístup by umožnil odlišit rozdílný vliv infekce na vazbu na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein a poskytl by přesnější indikátor pro úpravu dávkování než samotné měření celkové koncentrace.

Terapeutické monitorování léčiv a hodnocení klinického stavu se tak potvrzuje jako nezbytný nástroj pro optimalizaci léčby a minimalizaci nežádoucích účinků u psychiatrických pacientů. Integrace těchto postupů do běžné klinické praxe přispívá k vyšší bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie.

- Psychopharmacol Neurosci. 30. listopad 2016;14(4):323–329.
17. Masopust J, Kopeček M, Blaha V. Doporučené postupy psychiatrické péče. 2023 [citován 15. únor 2025]. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psihiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>.
18. Tašková I, Michalčová J. Remedie. 2022 [citován 22. březen 2025]. Interakční potenciál antipsychotik. Dostupné z: <https://www.remedia.cz/rubriky/klinicka-farmakologie-a-farmacie/interakcni-potencial-antipsychotik-12925/>.
19. Espnes KA, Heimdal KO, Spigset O. A Puzzling Case of Increased Serum Clozapine Levels in a Patient With Inflammation and Infection. *Therapeutic Drug Monitoring*. říjen 2012;34(5):489–492.
20. Fang J, Gorrod JW. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs. *Cell Mol Neurobiol*. srpen 1999;19(4):491–510.
21. Hiemke C BN, Clement HW, Conca A, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2017/09/14 vyd. 1. únor 2018;51(01/02):9–62.
22. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, et al. Ciprofloxacin and Clozapine: A Potentially Fatal but Underappreciated Interaction. *Case Rep Psychiatry*. 2016;2016:5606098.