

1,5 × 10⁹/l během prvních 18 týdnů, nebo poklesu počtu leukocytů pod 2,5 × 10⁹/l nebo neutrofilů pod 1,0 × 10⁹/l po prvních 18 týdnech léčby Stanovení počtu leukocytů a diferenciální rozpočet by pak měly být prováděny denně a pacienti by měli být pečlivě sledováni s ohledem na chřipkové příznaky či jiné známky infekce. Po vysazení klozapinu je nutné hematologické sledování až do úpravy hematologických parametrů.“ (10)

- Okamžité přerušení léčby je indikováno v případě podezření na **myokarditidu** nebo **kardiomyopatii**. Pacient musí být neprodleně odeslán na kardiologii.
- Přerušit léčbu se doporučuje i u **eozinofilie** (počet eozinofilů vyšší než 3,0 × 10⁹/l) a zahájit ji znovu teprve až počet klesne pod hodnotu 1 000/mm³ (1,0 × 10⁹/l).
- Přerušení léčby je doporučeno i u **trombocytopenie** (počet trombocytů nižší než 50 × 10⁹/l).

Vysazení klozapinu je doporučeno i při podezření na **neuroleptický maligní syndrom**. Ačkoliv v SPC není uvedena doporučená rychlost vysazení, předpokládáme, že by šlo o vysazení rychlé (10).

Pomalé vysazení

Pokud nemusí být klozapin vysazen náhle (což je ale právě případ výše uvedených indikací), pak se doporučuje vysazovat ho pomalu, postupně během 4 týdnů. Cílem je předejít cholinergnímu rebound fenoménu (nadměrné pocení, bolest hlavy, nauzea, zvracení, průjem, ale i agitace, halucinace) (10, 19–21), dystoniím, dyskínézám, katatonním příznakům (22) a případné rekurenci psychotických příznaků. Recentní doporučené postupy (A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia, 2022) dokonce doporučují klozapin vysazovat a zkříženě titrovat s novou medikací po dobu 6 měsíců a více, pokud je to možné (23). Taktéž letos byla publikována i podrobná doporučení právě k vysazování klozapinu a prevenci syndromu z vysazení „Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation – Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines?“, na něž zde zájemce odkazujeme (21).

Léčba po vysazení klozapinu – jiná antipsychotika, nebo opět klozapin?

Jaké jsou možnosti léčby po vysazení klozapinu? Pokud je klozapin nejúčinnější antipsychotikum, můžeme mít reálnou obavu, že od něj není cesty zpět a že po jeho vysazení nebude jiný lék dostatečně účinný. Podívali jsme se, co uvádí literatura.

Před 2 lety byla publikována studie z finského národního registru, která měla za cíl zhodnotit reálnou efektivitu různých antipsychotik (ve formě per os i dlouhodobě působících injekcí) u pacientů po vysazení klozapinu. Za období 1995–2017 identifikovali 2 250 pacientů, kteří užívali klozapin nejméně jeden rok před jeho vysazením. Pacienti, kteří opětovně užívali klozapin, měli nejmenší riziko rehospitalizace (aHR – adjusted hazard ratio – 0,49), o něco větší riziko měli pacienti užívací olanzapin (aHR 0,58) a ještě větší pak pacienti s kombinací antipsychotik (aHR 0,62). Riziko selhání léčby bylo nejmenší u dlouhodobě působícího aripiprazolu (aHR 0,42), pak u klozapinu (aHR 0,49) a pak u perorálního olanzapinu (aHR 0,69). Riziko smrti bylo nejmenší u opětovné léčby klozapinem (aHR 0,18) a olanzapinem (aHR 0,26). Závěr je, že klozapin a olanzapin se jeví jako nejefektivnější a nejbezpečnější léčba u pacientů, kterým byl vysazen klozapin (důvody vysazení klozapinu známé nebyly). Čili opětovné nasazení klozapinu by mělo být zvažováno jako možnost (24).

Také analýza holandského národního registru (1996–2017, 321 pacientů s přerušenu klozapinovou léčbou) klade důraz na možnost výběru právě klozapinu u těchto pacientů (s výjimkou těch se závažnými nežádoucími klozapinovými účinky), protože mají nejdelší perzistenci léčby ve srovnání s pacienty nasazenými na jiná antipsychotika. Dobrá perzistence vyšla také u následně zvoleného risperidonu nebo olanzapinu. Tyto tři léky (tedy klozapin opětovně, risperidon nebo olanzapin) by tedy měly být zvažovány u pacientů, kterým byla přerušena léčba klozapinem (25).

Australská studie dokonce popsala demografické a klinické aspekty pacientů (kohorta pacientů ze 3 center), kterým byl klozapin opětovně nasazen. Z 310 pacientů, kterým byla klozapinová léčba nejméně jednou přerušena/vysazena, byl 140 (45,2 %) opět nasa-

zen. 12 měsíců setrvalo v léčbě 80 % z nich. Pacienti, kteří vysadili klozapin původně z důvodu nonadherence, ho později začali užívat znovu spíše než ti, kterým byl vysazen z důvodu nežádoucích účinků. Se zvyšujícím se časem, který uplynul od předchozí léčby, se zvyšovala pravděpodobnost znovunasazení klozapinu (26).

Závěrem lze tedy říct, že existují i jiné alternativy než opětovná léčba klozapinem, ale zda budou dostačující, ukáže případ konkrétního pacienta. Obecně po vysazení klozapinu by jeho opětovné nasazení mělo být zvažováno jako možnost.

Opětovné nasazení klozapinu – ano, nebo ne

Zda znovu nasadit nebo nenasadit klozapin, je přísně individuální s přihlédnutím k množství okolností – proč byl klozapin vysazen, jaká doba uplynula od vysazení, jak pacient na klozapin reagoval, jak reagoval na léčbu jinými antipsychotiky, jak závažná je jeho nynější psychopatologie, zda je suicidalní, zda a jaké má somatické komorbidity, případné ovlivnění s jinými léky, které pacient musí užívat, jak moc pro něj budou omezující případné nežádoucí účinky apod.

Doporučení při opětovném nasazení

Pokud byla léčba přerušena na více než 48 hodin, už bychom na tuto situaci měli nahlížet jako na přerušení léčby. Pokračování v užívání klozapinu už by mělo být tedy považováno za znovuzahájení léčby s postupnou titrací.

Pokud je opětovné nasazení příliš rychlé, zvyšuje se riziko epileptických křečí (20), případně může hrozit i kardiovaskulární kolaps vedoucí až ke smrti, zejména u pacientů užívajících léky tlumící dechové centrum (27).

Taylor et al. ve vodítcích z roku 2021 zdůrazňuje v rychlosti titrace individuální přístup podle tolerability u konkrétního pacienta. Důležitá stran tolerability a rychlosti titrace je předchozí zkušenost u konkrétního pacienta. Opatrní bychom měli být zejména u seniorů, pacientů s Parkinsonovou nemocí a ambulantních pacientů. Začínat by se mělo denní dávkou 12,5 mg. Pokud je dobře tolerována a nezpůsobuje nežádoucí účinky jako například sedaci, změny krevního tlaku a tepové