

frekvence, pak může být další dávka navýšena na 25 mg, další na 50 mg atd. Pokud dobře tolerována není, další dávka by se měla podat později a neměla by být vyšší, naopak spíše nižší nebo alespoň stejná. Denní dávku stačí rozdělit do dvou podání (ráno a večer), i když některá pracoviště preferují podávání třikrát denně (22).

Monitorace krevního obrazu by měla podle SPC probíhat každý týden následujících 6 týdnů a pak po měsíci, pokud byla léčba klozapinem před znovunasazením přerušena po dobu 3 dnů až 4 týdnů. (Předpokládáme, že pacient už měl po 18 týdnech léčby, kdy byl monitorován co měsíc.) Pokud byla léčba přerušena po dobu delší než 4 týdny, platí stejná doporučení, jako když se s léčbou začíná poprvé, tedy monitorace každý týden po dobu 18 týdnů a pak co měsíc (10).

Stejně jako při prvním nasazení jsme si vědomi dalších faktorů, jako ovlivnění metabolismu klozapinu kouřením i některými léky, vhodnosti monitorace plazmatických koncentrací, monitorace nežádoucích účinků apod.

Potenciální znovunasazení po závažných nežádoucích účincích

Lze nasadit klozapin znovu, i když byla léčba ukončena z důvodu velmi závažných až život ohrožujících nežádoucích účinků? V roce 2018 byla publikována analýza 259 případů opětovného nasazení klozapinu v takovýchto případech. Úspěšné znovunasazení bylo zdokumentováno u 128/203 případů neutropenie, 3/17 případů agranulocytózy, 11/17 případů myokarditidy a 7/7 případů neuroleptického maligního syndromu. Z dalších 15 pacientů s jinými závažnými nežádoucími účinky bylo opětovné nasazení úspěšné u pacientů po případech eozinofilie a jiných kardiálních komplikací než myokarditid (prolongace QT intervalu, perikarditida, kardiomyopatie, síňový flutter) a gastrointestinální hypomotility. Naopak neúspěšné bylo po pankreatitidě a renální insuficienci. Autoři na závěr vyvozují, že znovunasazení klozapinu může být zvažováno v případě anamnézy neutropenie nebo neuroleptického maligního syndromu, ale ne v případě agranulocytózy nebo myokarditidy (28). Případné nasazení po krevních dyskráziích nebo myokarditidě bude rozebráno podrobněji dále.

Po pneumonii

Klozapin lze potenciálně opětovně nasadit po prodělané pneumonii (během infekce je vhodné snížit dávku kvůli ovlivnění metabolismu izoenzymu cytochromu P450 1A2 a monitorovat plazmatickou koncentraci nebo klozapin i přechodně vysadit).

Po epileptickém paroxysmu

Ani vyvolání epileptického paroxysmu nemusí vést k vysazení klozapinu (nebo když byl vysazen, lze ho znovu nasadit), většinou stačí snížení dávky za monitorace plazmatických koncentrací a přikombinování anti-epileptika (23).

Po závažných gastrointestinálních nežádoucích účincích

U závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků musíme být s doporučeními velmi opatrní. Upozorňuje se na podceňování jejich závažnosti, jejich smrtnost je vysoká (29, 30) a posouzení pokračování v léčbě nebo znovunasazení musí být striktně individuální. Zvážit se musí zejména míra závažnosti nežádoucího účinku, rezistence na jiná antipsychotika, předešlá zkušenost s dávkou klozapinu – GIT nežádoucí účinky jsou pravděpodobně na dávce (i plazmatické koncentraci) závislé (30). Podle systematického přehledu (2017) bylo v literatuře popsáno 20 kazuistik se závažnými gastrointestinálními nežádoucími účinky (paralytický ileus), u kterých se daly dohledat klinické detaily. Čtyřem pacientům byl klozapin nasazen znovu, u dvou z nich došlo k recidivě (29). Doporučené postupy k léčbě klozapinem se zabývají monitoringem a prevencí gastrointestinálních nežádoucích účinků, o možnosti znovunasazení ale v podstatě nejsou informace. Paralytický ileus je kontraindikací k nasazení, což uvádí i české SPC (10).

Po myokarditidě

U pacientů s potvrzenou klozapinem způsobenou myokarditidou převládá doporučení, že klozapin znovu nasadit nelze. České SPC uvádí, že klozapin v těchto případech znovu nasazen být nesmí (10).

Přesto jsou v literatuře popsány kazuistiky, kdy k reiniciaci léčby po prodělané myokarditidě došlo. Byly shrnuty do několika pře-

hledových článků, nejnovější (k datu psaní tohoto článku) je systematický přehled (2021) kazuistik klozapinem způsobených myokarditid, kde autoři zanalyzovali 180 případů z 88 publikací (31). Výskyt myokarditidy u mužů byl 6krát častější než u žen. Průměrný čas od vysazení klozapinu po opětovné nasazení byl 430 dní. Pouze 35 % pacientů mělo bolesti na hrudi, 43 % chřipkovité příznaky a 87 % zvýšení troponinu nebo C-reaktivního proteinu. (Troponin I a CRP je doporučeno monitorovat zpočátku terapie a pak každých 7 dní po dobu prvních 28 dní od nasazení klozapinu (32). Ronaldson doporučuje vysadit klozapin, pokud troponin přesáhne dvojnásobek horního referenčního rozmezí nebo při hodnotě CRP vyšší než 100 mg/l, protože tyto hodnoty vykazují 100% senzitivitu pro symptomatickou klozapinem indukovanou myokarditidu.) (33) K opětovnému nasazení klozapinu došlo u 34 pacientů, z toho u 2 žen, s úspěšností u 22 pacientů (64,7 % včetně zmíněných 2 žen) a 1 úmrtím (2,9%). Co přesně znamená úspěšnost nebo neúspěšnost léčby zde není definováno, ale v podobném přehledu z roku 2018 neúspěšnost znovunasazení znamenala, že se u pacientů opět vyskytly alespoň některé příznaky svědčící pro myokarditidu, proto byl klozapin následně úplně vysazen (34). Žádné demografické ani klinické markery nebyly signifikantně spjaty s (ne)úspěšností. Více kazuistik v tomto přehledu referovalo o výrazném zlepšení symptomů psychózy po reiniciaci klozapinu a autoři hodnotili znovunasazení jako smysluplné. Ovšem 1 úmrtí je výstraha, kvůli které se musí cost-benefit léčby, která není oficiálně doporučována, opravdu pečlivě zvážet (31). Zvážena musí být tíže psychotických příznaků, suicidalita, rezistence na jinou léčbu, míra odpovědi na původní léčbu klozapinem, závažnost proběhlé myokarditidy, uplynulý čas mezi myokarditidou a případnou reiniciací léčby, ale i kombinace s valproátem, která zvyšuje riziko myokarditidy (35–38). Naprosto nutná by byla pomalá titrace. Důvod všeobecného konsenzu doporučení pomalé titrace klozapinu je právě myokarditida. Při rychlé titraci je vyšší riziko jejího rozvoje (38, 39).

Kazuistika z roku 2020 popisuje úspěšnou reiniciaci u mladé ženy za použití velmi pomalé titrace, kdy po téměř 7 letech od myokarditidy navyšovali dávku postupně dokonce