

výskytu. Přesto po zvážení cost/benefit a monitoraci krevního obrazu lze u některých pacientů o opětovném nasazení klozapinu uvažovat (55).

A na závěr zde pro zajímavost zmiňujeme recentní kazuistiku již třetího nasazení klozapinu u 59letého suicidálního muže léčeného s psychózou, aktuálně s paranoidními bludy. V minulosti při obou původních nasazeních se vyskytla neutropenie/agranulocytóza. V druhém případě byl pacient léčen pegfilgrastimem (kolonie stimulujícím faktorem) až ve chvíli, kdy mu klesl absolutní počet neutrofilů pod $1,5 \times 10^9/l$, což nebylo efektivní a klozapin musel být vysazen. Efekt klozapinu byl v minulosti jednoznačný. Při třetím nasazení bylo pacientovi podáváno 300 µg filgrastimu subkutánně třikrát týdně, již od začátku preventivně, bez čekání na pokles neutrofilů. Dávka klozapinu byla titrována na 250 mg/den, bylo přidáno lithium k „neutrofilní stabilizaci“. Třidvacátý den terapie klozapinem pacientovi klesl absolutní počet neutrofilů na $0,9 \times 10^9/l$, proto bylo upraveno dávkování filgrastimu, postupně se ustálilo na $2 \times$ týdně a neutrofily se držely nad $3 \times 10^9/l$. Lithium

bylo postupně vysazeno. Filgrastimem byl pacient léčen po dobu 240 dnů od nasazení klozapinu. Nasazení bylo tedy úspěšné, pacient přestal být suicidální, klozapin užívá s efektem již více než dva roky (56).

Závěr

Téma opětovného nasazení klozapinu není v literatuře a zejména v oficiálních doporučeních dostatečně ukotveno, volá se po podrobnějších vodítcích znovunasazení. Navrhovali bychom toto téma uchopit i v českých Doporučených postupech psychiatrické péče. Publikovaná doporučení se opírají mnohdy pouze o kazuistiky, série kazuistik nebo o malé kohortové studie. V praxi i v kazuistikách v literatuře se vyskytují postupy, které se neshodují s oficiálními vodítky klozapin v některých situacích znovu nenasazovat. Navíc existují geografické rozdíly v doporučeních ohledně reiniciace klozapinu. Benevolentnější je přístup americké Food and Drug Administration, přísnější evropské European Medicines Agency. V Evropě jsou i nejprísnejší kritéria na monitoraci krevního obrazu (57).

Panuje všeobecný konsenzus, že po prodělané myokarditidě či paralytickém ileu klozapin znovu nasadit v zásadě nelze. Po agranulocytóze by klozapin být nasazen neměl, naopak uvažovat o znovunasazení lze po neutropenii.

Při zvážování znovunasazení po jiných závažných nežádoucích účincích vždy musíme posoudit cost-benefit. Měli bychom zhodnotit míru závažnosti proběhlých nežádoucích účinků, (ne)účinnost jiných antipsychotik, míru předešlé odpovědi na klozapin, suicidalitu pacienta, nynější klinický stav pacienta, dobu od vysazení klozapinu atd. Pokud se pro opětovné nasazení rozhodneme, titrace by měla být pomalá a za monitorace plazmatických koncentrací. Zvažujeme i další opatření k prevenci nežádoucích účinků, které pacient v minulosti prodělal – například eliminace anticholinergní komedikace, eliminace vlivu jiných faktorů než klozapinu, případně podpůrná medicína k prevenci relapsu nežádoucích účinků (laxativa, antiepileptika, kolonie stimulující faktor apod., optimálně ve spolupráci s lékaři příslušných odborností).

LITERATURA

1. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The American Journal Of Psychiatry*. 1999;156(7):990-999.
2. Leucht S, Corves C, Arbrecht D, et al. Articles: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373:31-41.
3. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Articles: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382:951-962.
4. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;209(5):385-392.
5. Masuda T, Misawa F, Takase M, et al. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *JAMA Psychiatry*. July 2019.
6. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-951.
7. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2012;6(3):134-144.
8. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal Of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2017;62(11):772-777.
9. Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(7):607-618.

10. Leponex. Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 25.8.2022. [online]. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0235103&tab=texts>
11. Horvitz-Lennon M, Donohue JM, Lave JR, et al. The effect of race-ethnicity on the comparative effectiveness of clozapine among Medicaid beneficiaries. *Psychiatric Services (Washington, DC)*. 2013;64(3):230-237.
12. Haro JM, Novick D, Belger M, Jones PB. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia. *European Psychiatry*. 2006;21(1):41-47.
13. Waserman J, Criollo M. Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia. *Psychiatric Services (Washington, DC)*. 2000;51(5):666-668.
14. Angermeyer MC, Löffler W, Müller P, et al. Patients' and relatives' assessment of clozapine treatment. *Psychological Medicine*. 2001;31(3):509.
15. Mustafa FA, Burke JG, Abukmeil SS, et al. "Schizophrenia past Clozapine": Reasons for Clozapine Discontinuation, Mortality, and Alternative Antipsychotic Prescribing. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(1):11.
16. Davis MC, Fuller MA, Strauss ME, et al. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(1):30-39.
17. Pai NB, Vella SC. Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(1):39-44.
18. Legge SE, Hamshire M, Hayes RD, et al. Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment. *Schizophrenia Research*. 2016;174(1-3):113-119.
19. Stahl SM. Antipsychotic agents. In: Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4th Ed. 2013. <https://doctorlib.info/pharmacology/stahls-essential-psychopharmacology-4/5.html>

20. Rubio JM, Kane JM. How and when to use clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. October 2019.
21. Blackman G, Oloyede E, Horowitz M, et al. Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation-Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines? *Schizophrenia Bulletin*. 2022;48(1):176-189.
22. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 14th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons 2021.
23. Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2022;36(7):659-679.
24. Luyck JJ, Stam N, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2020;217(3):498-505.
25. Stam N, Taipale H, Tanskanen A, et al. Persistence of Antipsychotic Use After Clozapine Discontinuation: A Real-World Study Across Antipsychotics. *CTS: Clinical & Translational Science*. 2020;13(6):1170-1177.
26. John AP, Burrows S, Stanley S, et al. Demographic and clinical characteristics of patients who recommence clozapine following therapy interruptions. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;145(3):293-300.
27. What should be done if the clozapine treatment of a patient is interrupted, or they do not take their clozapine for a few days or longer? SMI advisor. A clinical support system for serious mental illness. American Psychiatric Association. 2020.
28. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *American Journal of Therapeutics*. 2018;25(2):E218-E223.