

álnych spúšťačov psychózy, ako je dehydratácia, infekcia, metabolická porucha atď. Následne by sa mala prehodnotiť neopodstatnená polypragmázia a dôsledne preskúmať existujúca liečba antiparkinsonikami, a to s cieľom redukovat' dávku psychoticky pôsobiaceho preparátu. Ako prvé by sa mali vysadiť anticholinergiká, potom selegilín, amantadín, agonisty dopamínových receptorov, inhibitory COMT (katechol-O-metyltransferázy). Zníženie dávok týchto liekov môže viesť k zhoršeniu parkinsonskej symptomatiky a môže vyžadovať kompenzačné zvýšenie dávok levodopy. V prípade, že psychóza pretrváva aj pri uvedených zmenách v medikácii, zvažujeme na záver aj redukcii dávok levodopy s ohľadom na motorický stav pacienta. Ak vysadenie/redukcia dávok týchto liekov nepostačuje na zvládnutie psychózy, je potrebné použitie cholinergických preparátov (najmä rivastigminu) alebo atypických antipsychotík, ako je klozapín alebo kvetiapín. Klozapín je zlatým štandardom v liečbe PPCH, ako jediné antipsychotikum má aj podporu v medicíne na úrovni dôkazov. Účinnosť potvrdili viaceré štúdie, a to bez zhoršenia motorickej parkinsonskej symptomatiky. Pred niekoľkými rokmi bol agentúrou FDA na liečbu PPCH schválený pimavanserín, inverzný agonista 5HT<sub>2A</sub> receptorov. U nás však stále nie je dostupný (5). V recentnej štúdiu sa ale klozapín ukázal ako pomerne efektívny aj u pacientov, u ktorých sa nezaznamenal želaný efekt pimavanserinu (6). Základnou premisou pri liečbe PPCH je kompromis a nastavenie rovnováhy medzi psychiatrickou symptomatikou a dostatočným efektom antiparkinsonskej medikácie, a preto si vyžaduje úzku spoluprácu neurológa a psychiatra, ideálne špecializovaných na PCH.

### „História“ klozapínu

Klozapín bol prvým syntetizovaným atypickým antipsychotikom. Jeho objavenie sa datuje do roku 1958, keď švajčiarska farmaceutická spoločnosť Wander AG (neskôr Sandoz) syntetizovala tricyklické antidepresíva na báze chemickej štruktúry imipramínu. Táto skupina liekov bola označená ako „tricyklické antidepresíva s neuroleptickými vlastnosťami“. Jednou zo zložiek liekov bol práve klozapín. Patentovaný bol v roku 1960. Označenie „atypický“ vychádzalo z pozorovania, že na rozdiel od typických antipsychotík pri dlhodobom užívaní nespôsoboval signifikantné extrapyramídové nežiaduce

účinky, zvýšenie koncentrácie prolaktínu ani tardívne dyskínezy. V predklinických štúdiách sa javil ako účinný aj bez následného vzniku katalepsie, ktorá sa v tom čase dogmaticky považovala za nevyhnutnú pre účinnosť lieku. Koncom 60. rokov 20. storočia sa účinnosť klozapínu potvrdila u stovky pacientov liečených so schizofréniou a začiatkom 70. rokov minulého storočia sa stal uznávaným psychiatrickým liečivom. Nárast používania klozapínu v praxi následne v krátkom čase zastavila správa z Fínska o 16 pacientoch, u ktorých sa vyvinula agranulocytóza, ktorá viedla k 8 úmrtiam. Klozapín preto v niektorých európskych krajinách stiahli z trhu. Nečakanú pozornosť ale získal úspešným off-label použitím v liečbe detských pacientov s Tourettovým syndrómom. Podpora zo strany FDA viedla k rozšíreniu používania klozapínu, ktorý vykazoval jedinečný profil benefitu/rizika. Riziko agranulocytózy bolo síce vyššie ako pri akomkoľvek inom antipsychotiku, ale dalo sa úspešne zvládnuť včasným monitorovaním. Benefity boli v porovnaní s rizikom väčšie a u pacientov s farmakorezistentnou schizofréniou dochádzalo k výraznému zlepšeniu stavu (7).

### Mechanizmus účinku a nežiaduce účinky klozapínu

Klozapín je multireceptorové (MARTA) antipsychotikum s antagonistickým pôsobením na dopamínových a sérotonínových receptoroch. Vďaka vyššej afinity k D<sub>4</sub> receptorom v porovnaní s afinitou k D<sub>2</sub> receptorom a tiež parciálnemu agonizmu na 5HT<sub>1A</sub> receptoroch je pri klozapíne znížené riziko vzniku nežiaducich účinkov a extrapyramídovej symptomatiky. Klozapín má tiež afinitu k muskarínovým, histamínovým, a-adrenergickým receptorom, vplýva na obrat noradrenalinu v CNS a jeho plazmatické hladiny v periférii (8, 9). Okrem multireceptorového pôsobenia klozapínu stojí za jeho unikátnym klinickým efektom pravdepodobne tiež vplyv na uvoľňovanie dopamínu v prefrontálnom kortexe, s následným znížením uvoľňovania dopamínu v mezolimbickej dráhe, čo spolu so slabšou afinitou k D<sub>2</sub> receptorom môže prispievať k jeho antipsychotickému pôsobeniu, ale aj k redukcii adiktívneho správania (10).

Multireceptorové pôsobenie klozapínu sa spája tiež s mnohými nežiaducimi účinkami, medzi ktoré patria imunitné, metabolické, kardiovaskulárne a psychiatrické komplikácie. Medzi

závažné nežiaduce účinky patrí neutropénia/agranulocytóza, myokarditída/kardiomyopatia, tachykardia a tiež obsedantno-kompulzívna symptomatika (11). Riziko nárastu hmotnosti v dôsledku užívania klozapínu je vysoké: observačná štúdia z roku 2018 preukázala nárast hmotnosti u 80 % pacientov, u 58 % pacientov boli naplnené kritériá metabolického syndrómu (12). Ďalší autori opisujú výskyt metabolického syndrómu u 45 % pacientov, pričom prejavy zostávajú často neliečené, s následným rizikom kardiovaskulárnych komplikácií (13). Pri liečbe klozapínom sa môže vyskytnúť tiež zvýšené slienenie, obštipácia alebo epileptické záchvaty (8).

S ohľadom na možný rozvoj potenciálne závažných nežiaducich účinkov sa liečba klozapínom začína opatrne, dávka sa titruje postupne v priebehu niekoľkých týždňov. Úvodná odporúčaná dávka je 12,5 mg/deň s postupným zvyšovaním o 25 – 50 mg až do dosiahnutia dávky 300 mg. Maximálna povolená dávka je 900 mg/deň. Vstrebávanie klozapínu po perorálnom užití je úplné, výrazný first-pass efekt spôsobuje jeho zníženie biologickú dostupnosť. Klozapín sa metabolizuje v pečeni s pomocou viacerých izoenzymov systému P450 (8).

### Klinická účinnosť klozapínu pri PPCH

V súčasnosti sa klozapín považuje za jediné antipsychotikum s jasnými dôkazmi o účinnosti pri PPCH (14). V tejto indikácii sa nasadzuje v prípade zlyhania štandardných postupov liečby (pozri vyššie), a zároveň ak psychóza dosahuje signifikantný stupeň závažnosti (15).

Liečba klozapínom v nízkych dávkach zlepšuje psychózu bez zhoršenia existujúceho parkinsonizmu. V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdiu so 60 pacientmi so psychózou (16) sa dokázala signifikantná účinnosť klozapínu s priemernou dávkou okolo 25 mg denne, meraná pomocou Clinical Global Impression Scale (CGI), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) a Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Klozapín nemal negatívny vplyv na motorické príznaky, naopak zmiernil stupeň tremoru (16). Kolektív autorů Pollak et al. (17) sledovali účinnosť klozapínu 12 týždňov u ďalších 60 pacientov (dávka 12,5 – 100 mg, priemerná dávka na konci štúdie 42,5 mg), efekt zaznamenali pomocou CGI a pozitívnu subškálou PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Účinok bol re-