

gistrovaný už na konci prvého týždňa terapie, pričom u 25 pacientov došlo k úplnému vymiznutiu bludov a halucinácií. Mesiac po vysadení klozapínu (ako súčasť dizajnu štúdie) došlo u 19 pacientov k relapsu psychotickej symptomatiky. Okrem somnolencie však pacienti nemali zhoršené motorické ani kognitívne ukazovatele (17). Metaanalýza 13 randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií zameraná na účinnosť, bezpečnosť a potenciálne riziká atypických antipsychotík používaných na liečbu PPCH hovorí, že kým klozapín a pimavanserín sa spájajú s významným zlepšením symptómov, a to bez zhoršenia motorických funkcií, olanzapín a kvetiapín nepreukázali významné rozdiely v zlepšení psychotických symptómov a k tomu môžu potenciálne zhoršiť motorické funkcie (18). Dôkazy o účinnosti klozapínu sú teda silnejšie ako dôkazy pri kvetiapíne. Napriek tomu sa v praxi ako liek prvej voľby často používa kvetiapín, nakoľko klozapín býva horšie tolerovaný a limituje ho potreba pravidelného monitoringu krvného obrazu. Klozapín sa preto zvyčajne nastavuje pacientom, ktorí netolerujú kvetiapín (19).

Autorský kolektív Hack et al. (20) publikovali súhrnné 8 ročné dáta o liečbe 36 pacientov s PCH liečených klozapínom, a to z dôvodu PPCH, pundingu, poruchy kontroly impulzov alebo syndrómu z odňatia dopamínových agonistov. Na liečbe klozapínom zostalo 41 % pacientov. Najčastejšími dôvodmi prerušenia liečby bola potreba častého monitoringu krvného obrazu (28 %), umiestnenie v domove dôchodcov (11 %) a leukopénia (8 %). Účinnosť liečby klozapínom napriec touto heterogénnou kohortou pacientov bola úplná u 33 %, čiastočná u 33 %, neprítomná u 16 % a žiadna u 16 % pacientov. Lepšiu odpoveď mali mladší pacienti a pacienti s menšou závažnosťou symptómov PCH (nižšie štádium Hoehn & Yahr). Trvanie ochorenia nesúviselo s terapeutickou odozvou. Táto štúdia poukazuje tiež na problémy spojené s liečbou klozapínom pri PPCH. Častá potreba realizácie krvných testov je významnou bariérou pre liečbu klozapínom, dokonca aj u pacientov s terapeutickým prínosom. Významným prvkom je logistický problém pri nastavovaní liečby klozapínom v ambulantnom prostredí (20).

Okrem PPCH môže byť klozapín účinný aj v liečbe parkinsonského trasu rezistentného na levodopu (21).

Praktický manažment klozapínu pri PPCH

Dávky klozapínu pri liečbe PPCH sú zväčša nižšie ako pri iných indikáciách (15). Dve vyššie spomenuté štúdie (16, 17) uvádzajú úvodnú dávku 6,25 mg/deň a priemernú efektívnu dávku 50 mg/deň. Takéto veľmi nízke dávky klozapínu (približne 10x nižšie ako pri liečbe schizofrénie) sa javia bezpečné a účinné. Súčasná prax odporúča zavedenie rozmedzia dávok 6,25 mg/deň až 12,5 mg/deň, pričom by nemali prekročiť dávku 50 mg/deň. Uvedené dávky významne znižujú psychotické symptómy bez zhoršenia motorických symptómov (14). Vyššie dávky (75–250 mg/deň) naopak požadované terapeutické výsledky neprinesli a zároveň zvyšovali riziko zhoršenia parkinsonských príznakov (19). Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (Summary Product Characteristics – SPC) sa u nás odporúča použiť jednu večernú dávku a v indikácii PPCH by sa nemala prekročiť maximálna dávka 100 mg/deň (22). Z praxe z viacerých centier vieme, že sila a spôsob dávkovania sa individuálne rôzni.

Oficiálne sa odporúča pomalá titrácia klozapínu, čo platí obzvlášť pre ambulantne nastavených pacientov (19). V praxi sa stretávame s pomerne veľkým strachom z predpisovania klozapínu („klozapínofóbia“), a to hlavne z dôvodu rizika vzniku granulocytopenie a agranulocytózy (23). Takýto prístup často vedie k nesprávnej a neefektívnej liečbe pacientov (24). Riziko myelotoxicity so vznikom agranulocytózy je najvyššie v prvých 18 týždňoch liečby (3/4 prípadov), preto sa pred začatím liečby klozapínom odporúča realizovať vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálneho rozpočtu, následne každý týždeň prvých 18 týždňov liečby a raz mesačne ďalšie mesiace terapie (25). Riziko vzniku granulocytopenie a agranulocytózy počas liečby klozapínom je medzi 0,7–1 % (11). Agranulocytóza pri liečbe klozapínom sa považuje za idiosynkratickú imunitne sprostredkovanú reakciu, nezávislú od dávky (14). Pri poklese leukocytov pod $3,5 \times 10^9$ alebo neutrofilov medzi $1,5\text{--}2 \times 10^9$ terapia pokračuje, ale vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálu sa odporúča u pacientov absolvovať 2x do týždňa. Pokles leukocytov pod 3×10^9 alebo neutrofilov pod $1,5 \times 10^9$ je dôvodom na ukončenie liečby klozapínom a konzultáciu s hematológom. Okamžitá hospitalizácia pacienta a konzultácia s hematológom je potrebná pri hodnotách le-

ukocytov pod 1×10^9 alebo neutrofilov pod $0,5 \times 10^9$, a to aj napriek vysadeniu klozapínu (25). Práve pravidelné monitorovanie krvného obrazu a diferenciálneho rozpočtu poskytuje šancu na včasný záchyt granulocytopenie ešte pred rozvojom agranulocytózy (23). Pre spomínané riziko útlmu kostnej drene je predpis klozapínu v mnohých krajinách viazaný na špecifické opatrenia. V Spojených štátoch napríklad musí byť predpisujúci lekár aj vydávajúci farmaceut registrovaní v systéme a výdaj lieku je podmienený dokumentovaným vyšetrením krvného obrazu („no blood, no drug“ policy) (26). V Českej republike bol v rokoch 1994 – 2005 u pacientov liečených klozapínom zavedený monitorovací systém LEX-SYS. Registrácia v systéme bola dobrovoľná. Za uvedené obdobie v ňom bolo zaradených 2361 pacientov, pričom sa zaznamenalo celkovo 11 prípadov agranulocytózy a 41 prípadov granulocytopenie. V prípade rozvoja agranulocytózy bola zabezpečená bezplatná finančne náročná týždňová liečba rastovým faktorom filgrastim (25). Na Slovensku je v súčasnosti sledovanie liečby klozapínom bez externej podpory alebo databázy a dodržiavanie postupov stanovených v súhrne charakteristických vlastností liekov je na zodpovednosti každého jedného lekára.

Pri liečbe antipsychotikami sa tiež všeobecne odporúča monitorovanie metabolických nežiaducich účinkov. Odporúčané postupy Psychiatrickej spoločnosti v Českej republike hovoria, že pred začatím liečby antipsychotikami by sa na stanovenie stupňa kardiometabolického rizika mala vyšetriť hmotnosť, obvod pásu, BMI, glykémia nalačno, lipidový profil, krvný tlak a pulz. Pri normálnych hodnotách by sa mali tieto merania opakovať po 6 a 12 týždňoch liečby, potom raz ročne. EKG sa odporúča realizovať pred začatím liečby antipsychotikami, neskôr jedenkrát ročne alebo pri klinických príznakoch. Pred začatím liečby klozapínom sa odporúča kontrolovať hodnoty CRP a troponínu I, neskôr 7., 14., 21. a 28. deň po nastavení terapie klozapínom. Vyšetrujú sa z dôvodu skríningu myokarditídy, závažnej pneumónie alebo iného zápalu. Pri CRP nad 100 mg/l sa odporúča prechodne znížiť dávku klozapínu na polovicu, keďže zápal (ktorého markerom je CRP) inhibuje metabolizmus klozapínu v pečeni. Pri dvojnásobne zvýšenej hodnote troponínu sa má zvážiť vysadenie klozapínu (27). Z hľadiska minimalizácie rizík vzniku nežiaducich účinkov klozapínu sa