

MONITOROVACÍ SYSTÉM LEX-SYS

MUDr. Vladimír Kmoch

Psychiatrická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Sdělení pojednává o monitorovacím systému LEX-SYS, který se zabývá observací nežádoucích účinků včetně granulocytopenie a agranulocytózy u pacientů v léčbě antipsychotikem Leponex® (clozapin) od roku 1994 do roku 2005. Za uvedené období bylo zařazeno 2361 pacientů a zaznamenáno celkem 11 případů agranulocytózy a 41 případů granulocytopenie. Uvedená data svědčí o nižším výskytu hematologických nežádoucích účinků při monitoraci ve srovnání s předchozími klinickými studiemi.

Psychiat. pro Praxi, 2006; 1: 38

Úvod

Dibenzodiazepinové antipsychotikum 2. generace clozapin bylo objeveno v roce 1958 ve švýcarském Bernu a je známo z praxe ve Švýcarsku a Rakousku již od roku 1972. Řadíme jej do skupiny antagonistů multireceptorů (MARTA), kdy ovlivňuje dopaminové (hlavně D4), serotoninové, adrenalinové, histaminové i muskarinové receptory zároveň. Jak ukazuje metaanalýza (5), účinnost clozapinu je vyšší na negativní i pozitivní příznaky ve srovnání s klasickými antipsychotiky. Významné je i kladnější působení na kognitivní příznaky, suicidalitu a depresivitu. Obvyklá dávka clozapinu je 300–600 mg pro die s počáteční titrací od 25 mg na účinnou dávku v průběhu 14–21 dní.

Validních srovnání s antipsychotiky 2. generace pro časté poddávkování clozapinu (2) ve srovnávacích studiích není zatím mnoho. Dnes je clozapin lékem první volby (před elektrokonvulzivní terapií) u farmako-

rezistentních pacientů (1, 2), kde selhala léčba dvěma antipsychotiky. Z praxe známe vysokou účinnost clozapinu s malým rizikem hyperprolaktinémie a extrapyramidových symptomů, i proto je možné clozapin s úspěchem použít v terapii tardivních dyskinezií.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou granulocytopenie a agranulocytóza (0,05–2 % léčených), pro kterou je nezbytné pravidelné monitorování krevního obrazu. Během léčby se také mohou vyskytnout eosinofilie, leukopenie a zřídka trombocytopenie.

LEX-SYS

Myelotoxické působení clozapinu bylo popsáno v roce 1975 ve Finsku, kdy zároveň vznikl první monitorovací systém terapie. V Čechách je monitorovací systém zaveden od roku 1994 se snahou o včasnou diagnostiku rozvoje granulocytopenie a agranulocytózy a prevence jejího fatálního potenciálu. V případě rozvoje agranulocytózy je firmou Novartis zajištěna bezplatně pro pacienty v systému LEX-SYS jinak finančně náročná týdenní léčba růstovým faktorem filgrastimem (Neupogen®). Papírové formuláře (1.–4.) firmy Novartis se po vyplnění iniciálů pacienta, data narození (již ne rodné číslo) a absolutních hodnot ($\times 10^9/l$) leukocytů a neutrofilů průběžně zasílají na adresu LEX-SYS, Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK, Ke Karlovu 11, Praha 2, 128 02.

Protože riziko vzniku agranulocytózy je nejvyšší prvních 18 týdnů léčby (3/4 případů), doporučuje se postupovat dle tabulky 3.

Výsledky

V období mezi 7. 2. 1994 a 14. 11. 2005 bylo do systému LEX-SYS zařazeno celkem 2361 pacientů, počty léčených zařazených do systému v jednotlivých letech jsou uvedeny v tabulce 2. Od roku 1994 bylo ohlášeno celkem 284 případů (12%) ukončení terapie Leponexem®, z toho 41 případů (1,73%) granulocytopenie a 11 případů (0,47%) agranulocytózy. Ostatní důvody ukončení léčby jsou uvedeny v tabulce 1, kde mezi nejčastější důvody ukončení terapie patří nedostatečný efekt a jiné nežádoucí účinky jako somnolence, hypersalivace, zvýšení tělesné hmotnosti apod.

Závěr

Mezi nejzávažnější rizika terapie antipsychotikem clozapinem patří agranulocytóza, která se vyskytuje dle literatury u asi 1 % pacientů v léčbě (4). Od roku 1994 bylo v systému LEX-SYS pozorováno 284 vysazení medikace, z toho 11 pacientů (0,47 %) s agranulocytózou a 41 pacientů (1,73 %) s granulocytopenií. Ani v jednom případě nezemřel pacient v důsledku podávání Leponexu®. Z dat výše uvedených vyplývá, že v případě pravidelného kontrolování krevního obrazu lze předejít alespoň polovině případů reverzibilní agranulocytózy a včasnou terapií snížit letální riziko na minimum.

MUDr. Vladimír Kmoch

Psychiatrická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty UK, Ke Karlovu 11, Praha 2
e-mail: vladimir.kmoch@centrum.cz

Tabulka 1. Důvody vysazení

Důvod vysazení	Počet
Agranulocytóza	11
Granulocytopenie	41
Jiný nežádoucí účinek	46
Nedostatečný efekt	88
Non-compliance	24
Jiný důvod	9
Není známo	60
Dlouhodobá remise	0
Exitus nesouvisející s léčbou	5
Celkem	284

Tabulka 2. Počty pacientů zařazených v jednotlivých letech

Roky	Počet
1994	291
1995	176
1996	263
1997	178
1998	214
1999	235
2000	271
2001	176
2002	125
2003	156
2004	131
2005	145
Celkem	2361

Tabulka 3. Doporučený postup při monitoraci v systému LEX-SYS

Před započítáním terapie clozapinem (Leponex®)	Kontrola krevní obraz + diferenciální rozpočet
prvních 18 týdnů terapie	krevní obraz + diferenciál každý týden
další měsíce terapie	krevní obraz + diferenciál 1x měsíčně
pokles leukocytů pod $3,5 \times 10^9$ neboneutrofilů mezi $1,5-2 \times 10^9$	pokračování terapie, krevní obraz + diferenciál 2x týdně
pokles leukocytů pod 3×10^9 neboneutrofilů pod $1,5 \times 10^9$	léčbu nutno přerušit, konzultovat hematologa
přes vysazení Leponexu® leukocyty pod 1×10^9 nebo neutrofilů pod $0,5 \times 10^9$	okamžitě pacienta hospitalizovat a konzultovat s hematologem

Literatura

1. Conley RR, et al. Biological Psychiatry 1999; 45 (1): 73–77.
2. Davis JM, Chen N, Glick ID. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(6): 553–564.
3. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment resistant schizophrenia: Review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry 2001; 158: 518–526.
4. Kott A. Informace o monitorovacím systému LEX-SYS, Psychiatrie 2005; Suppl 2: 58–59.
5. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry 1999; 156: 990–999.