

navrhl protokol, o který se opírají jeho dvě úspěšné reiniciace klozapinu po myokarditidě. Znovuzahájení doporučuje pouze u pacientů, kde je ejekční frakce levé komory nad 50%, po poradě s kardiologem je vhodné zvážit terapii betablokatory nebo ACE inhibitory, začít dávkou klozapinu 25 mg a zvyšovat o 25 mg týdně, přitom monitorovat kardiomarkery dvakrát týdně po dobu 8 týdnů, potom provést kontrolu u kardiologa a následně opět po 6 měsících. Pokud je některý z kardiomarkerů mimo normu, pak doporučuje konzultovat pacienta s kardiologem (40).

Zde bychom rádi upozornili na nutnost monitorace plazmatické koncentrace při nastavování terapie klozapinem (41) a také na její zvýšení při zánětu, protože zvýšení CRP (> 25–50 mg/l) je spjato s downregulací cytochromu P450 1A2, což je hlavní metabolizační izoenzym klozapinu (42).

K tématu myokarditid ještě dodáváme, že většina případů nastává 3. týden (14.–21. den) po zahájení léčby (33), respektive během prvního měsíce léčby (34).

Autoři tohoto článku nemají zkušenost s reiniciací léčby klozapinem po prodělané myokarditidě. U našeho pacienta s klozapinem asociovanou myokarditidou potenciální přínos k znovuzahájení léčby nepřevyšoval rizika, proto u něj klozapin znovu nasazen nebyl.

Po krevních dyskráziích

Literatura a to málo, co je zmíněno v terapeutických doporučeních (22), uvádí, že nasazení klozapinu po prodělané neutropenii může být zvažováno. Klozapin by ale neměl být nasazen znovu, pokud pacient prodělal agranulocytózu (22) (absolutní počet neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l \sim 100/mm^3$, jinde se uvádí pod 0,5, respektive pod 500), dle SPC s výjimkou chemoterapií navozené agranulocytózy (10). Dle SPC se klozapin nesmí pacientovi podat nikdy znovu, pokud absolutní počet neutrofilů klesl během prvních 18 týdnů léčby na méně než $1,5 \times 10^9/l$ nebo méně než $1 \times 10^9/l$ po 18 týdnech léčby (10). Velmi tedy záleží na závažnosti poklesu bílé krevní řady, ale i době, kdy se tento nežádoucí účinek vyskytl.

Obecně se doporučuje velmi pečlivě zvážit cost-benefit, o znovunasazení (zde míněno po první krevní dyskrázii) lze uvažovat, jen pokud je relaps při léčbě non-klozapinovými antipsychotiky klinicky závažný a prolongovaný. Pokud je to možné, eliminujeme jiné faktory, které mohou

mít vliv na neutropenii. Zvážíme vliv jiných onemocnění pacienta a jejich případné zaléčení (43), zvážíme nutnost kombinace s léky, které mohou neutropenii potencovat. Kombinace klozapinu s valproátem vede k větší pravděpodobnosti výskytu neutropenie (44).

V posledních letech se v literatuře objevují zprávy o úspěšném použití filgrastimu (faktor stimulující kolonie granulocytů) při reiniciaci klozapinu. Systematický přehled (2017) s daty od 30 pacientů uvádí jako nejčastější strategii při reiniciaci klozapinu po prodělané neutropenii použití filgrastimu v dávkách 150–480 μg ve frekvenci denně až třikrát týdně. Tato strategie vychází jako bezpečná ohledně případných nežádoucích účinků (45). Tento článek stejně jako druhý, podobný, ze stejného roku a s podobným počtem pacientů, uvádějí úspěšnost reinicace klozapinu s použitím filgrastimu u asi 70% pacientů (45, 46). Při hlubším zájmu o toto téma odkazujeme na článek Ondřeje Lichnovského a Libora Ustohala (47).

V literatuře i doporučeních se opakují zmínky o vhodnosti kombinace klozapinu s lithiem (300–600 mg/den) (22, 23, 44), i když jsou tato doporučení opřena jen o kazuistiku (48) a jednu retrospektivní analýzu. Ta uvádí, že z 25 pacientů, kteří byli po prodělané krevní dyskrázii léčeni klozapinem v kombinaci s lithiem, se pouze u jednoho vyskytla neutropenie/agranulocytóza znovu (49). Podle jedné kazuistiky právě lithium pomohlo k absenci neutropenie při již třetím nasazení klozapinu, přestože při obou prvních dvou léčbách neutropenii pacient měl (50). Lithium zvyšuje krvetvorbu leukocytů i v dlouhodobém horizontu (zkoumán 1 rok) (51). Mechanismus je diskutován a není jasný. Zváženo by mělo být současné podávání kolonie stimulujícího faktoru (CSF) (43). Autoři zabývající se tímto tématem ale upozorňují, že lithium nechrání před klozapinem způsobenou agranulocytózou, která má pravděpodobně jiný mechanismus vzniku než neutropenie. Upozorňuje se také na možnou neurotoxicitu této kombinace (52). Systematický přehled z roku 2017 naopak uvádí, že vyšší úspěšnost opětovného nasazení klozapinu po neutropenii byla u pacientů, kteří nebyli zároveň léčeni i lithiem (45).

Rizikové může být následné vysazení lithia. Z analýzy publikovaných kazuistik (94 pacientů s anamnézou neutropenie nebo agranulocytózy, následně léčených klozapinem spolu s lithiem)

plyne následující. Lithiová augmentace sice byla úspěšná u 82 z 94 pacientů; ale u obou ze 2 pacientů, kterým bylo lithium vysazeno, se následně vyskytla neutropenie (14 a 42 dní po vysazení lithia). Navíc autoři zhodnotili i pacienty (bylo jich 6) léčené touto lékovou kombinací bez anamnézy krevní dyskrázie. Po vysazení lithia 4 z nich měli neutropenii a 2 agranulocytózu (1 zemřel) s průměrným časem 38 dní po vysazení, v rozmezí 6–120 dní. Tedy u všech pacientů se po vysazení lithia objevila neutropenie nebo agranulocytóza, proto autoři varují před vysazením lithia a upozorňují, že lithium v podstatě maskuje klozapinovou krevní dyskrázi (53). Recentně vyšla analýza dlouhodobého sledování 23 pacientů z centra v Quebecu s anamnézou neutropenie, některým z nich byl klozapin nasazen znovu. Celkem 8 pacientů pokračovalo v léčbě klozapinem i přes neutropenii, 15 léčbu přerušilo a pak obnovilo. Z těchto 15 se 4 zotavili z agranulocytózy bez léčby kolonie stimulujícím faktorem a u 6 z nich se neutropenie opakovala. Opakující se neutropenie měla u všech možné i jiné vysvětlení než klozapin jako spouštěč. Medián doby sledování byl 4,8 roku a za tuto dobu 16 z nich zůstalo na léčbě klozapinem a 3 byl klozapin vysazen z důvodu následné krevní dyskrázie. Autoři vyvozují, že znovunasazení klozapinu by mohlo být hematologicky méně riskantní než první léčba, ale jsou si vědomi malého vzorku pacientů (54).

Retrospektivní studie britských autorů se shoduje s předešlou v tom, že po opětovném nasazení klozapinu se krevní dyskrázie vyskytne u menšiny pacientů; ovšem bývá závažnější než poprvé. Z 53 pacientů s anamnézou klozapinem indukované leukopenie nebo neutropenie se u 20 z nich (38%) rozvinula krevní dyskrázie znovu. U 17 z 20 pacientů (85%) byla krevní dyskrázie závažnější, taktéž u 85% měla rychlejší nástup, u 60% trvala déle oproti prvnímu 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 $1,5 \times 10^9/l$,