

# OBSAH

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ÚVOD</b>                                                                                           | 7  |
| <b>1. HISTORIE A ZAŘAZENÍ KLOZAPINU</b> ( <i>Michaela Mayerová</i> )                                  | 9  |
| <b>2. FARMAKODYNAMIKA A FARMAKOKINETIKA</b> ( <i>Kateřina Horská</i> )                                | 13 |
| 2.1. Farmakodynamika                                                                                  | 13 |
| 2.2. Farmakokinetika                                                                                  | 17 |
| 2.2.1. Těhotenství                                                                                    | 20 |
| 2.2.2. Laktace                                                                                        | 22 |
| <b>3. INDIKACE A PRESKRIPCE KLOZAPINU</b> ( <i>Michaela Mayerová</i> )                                | 29 |
| 3.1. Indikace klozapinu                                                                               | 29 |
| 3.2. Preskripce klozapinu                                                                             | 31 |
| <b>4. ÚČINNOST KLOZAPINU A SUPERIORITA VŮČI OSTATNÍM ANTIPSYCHOTIKŮM</b> ( <i>Michaela Mayerová</i> ) | 37 |
| 4.1. Účinnost klozapinu v zásadních studiích                                                          | 37 |
| 4.2. Kognitivní příznaky, psychosociální fungování                                                    | 42 |
| 4.3. Antisuicidální efekt                                                                             | 43 |
| 4.4. Agresivita                                                                                       | 44 |
| 4.5. Komorbidní abúzus                                                                                | 45 |
| 4.6. Bipolární afektivní porucha, poruchy osobnosti                                                   | 45 |
| 4.7. Důvody jedinečné účinnosti                                                                       | 46 |
| 4.8. Prediktory účinnosti                                                                             | 47 |
| 4.8.1. Demografické, klinické a farmakologické koreláty                                               | 47 |
| 4.8.2. Genetické a biologické koreláty                                                                | 49 |
| 4.9. Compliance                                                                                       | 49 |
| 4.10. Klozapin u Parkinsonovy nemoci                                                                  | 50 |
| 4.11. Klozapin jako volba při netoleranci jiných antipsychotik                                        | 52 |

|           |                                                                  |     |
|-----------|------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>5.</b> | <b>JAK NASADIT A VYSADIT KLOZAPIN, MONITORACE LÉČBY</b>          |     |
|           | <i>(Michaela Mayerová, Kateřina Horská)</i> .....                | 63  |
| 5.1.      | Komu a kdy nasadit klozapin.....                                 | 63  |
| 5.2.      | Jak nasadit klozapin.....                                        | 65  |
| 5.2.1.    | Před nasazením.....                                              | 65  |
| 5.2.2.    | Nasazení.....                                                    | 66  |
| 5.2.3.    | Co sledovat .....                                                | 70  |
| 5.3.      | Nasazení ambulantním pacientům.....                              | 71  |
| 5.4.      | Jak dlouho čekat na efekt, jak dlouho léčit<br>klozapinem .....  | 72  |
| 5.5.      | Vysazení.....                                                    | 75  |
| 5.6.      | Opětovné nasazení.....                                           | 76  |
|           | Závěr .....                                                      | 79  |
| <b>6.</b> | <b>NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY</b> <i>(Michaela Mayerová)</i> .....         | 85  |
| 6.1.      | Sedace .....                                                     | 87  |
| 6.2.      | Hypersalivace .....                                              | 87  |
| 6.3.      | Tachykardie .....                                                | 88  |
| 6.4.      | Ortostatická hypotenze, synkopa.....                             | 89  |
| 6.5.      | Hypertenze.....                                                  | 89  |
| 6.6.      | Hmotnostní přírůstek a metabolické parametry.....                | 90  |
| 6.7.      | Obstipace .....                                                  | 92  |
| 6.8.      | Epileptické křeče.....                                           | 94  |
| 6.9.      | Noční enuréza .....                                              | 95  |
| 6.10.     | Krevní dyskrázie, neutropenie, agranulocytóza.....               | 95  |
| 6.11.     | Myokarditida a kardiomyopatie.....                               | 96  |
| 6.12.     | Trombózy a embolie .....                                         | 98  |
| 6.13.     | Obsedantně-kompulzivní příznaky.....                             | 98  |
| 6.14.     | Méně časté nežádoucí účinky klozapinu .....                      | 99  |
| 6.15.     | Doporučení pro monitorování nežádoucích<br>účinků .....          | 100 |
| <b>7.</b> | <b>LÉKOVÉ INTERAKCE KLOZAPINU</b> <i>(Kateřina Horská)</i> ..... | 117 |
| 7.1.      | Farmakodynamické interakce .....                                 | 118 |
| 7.2.      | Farmakokinetické interakce .....                                 | 121 |
| 7.2.1.    | Induktory .....                                                  | 122 |
| 7.2.2.    | Inhibitory .....                                                 | 124 |



|           |                                                                                                            |     |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>8.</b> | <b>TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ PLAZMATICKÝCH KONCENTRACÍ KLOZAPINU</b> (Michaela Mayerová) .....             | 133 |
| 8.1.      | Je vhodné plazmatické koncentrace klozapinu monitorovat? .....                                             | 133 |
| 8.2.      | V jakých situacích monitoraci plazmatických koncentrací provádět? .....                                    | 134 |
| 8.3.      | Odběr plazmatických koncentrací .....                                                                      | 134 |
| 8.4.      | Hodnoty plazmatických koncentrací .....                                                                    | 135 |
| 8.5.      | Interindividuální variabilita plazmatických koncentrací, faktory ovlivňující plazmatické koncentrace ..... | 136 |
| 8.5.1.    | Dávka .....                                                                                                | 137 |
| 8.5.2.    | Pohlaví .....                                                                                              | 137 |
| 8.5.3.    | Věk .....                                                                                                  | 137 |
| 8.5.4.    | Tělesná hmotnost .....                                                                                     | 138 |
| 8.5.5.    | Lékové interakce .....                                                                                     | 139 |
|           | ▶ Inhibitory enzymů .....                                                                                  | 139 |
|           | ▶ Induktory enzymů .....                                                                                   | 141 |
| 8.5.6.    | Kouření cigaret .....                                                                                      | 142 |
| 8.5.7.    | Komorbidity .....                                                                                          | 144 |
| 8.5.8.    | Genetické odchylky v cytochromu p450 1a2 a/nebo polymorfismus cytochromu p450 1a2 .....                    | 144 |
| 8.5.9.    | Originály versus generika .....                                                                            | 145 |
| 8.5.10.   | Noncompliance .....                                                                                        | 145 |
| 8.5.11.   | Intraindividuální variabilita .....                                                                        | 146 |
| 8.5.12.   | Rasa .....                                                                                                 | 146 |
| 8.6.      | Faktory, které mohou být ovlivněny plazmatickými koncentracemi .....                                       | 147 |
| 8.6.1.    | Účinnost .....                                                                                             | 147 |
| 8.6.2.    | Nežádoucí účinky .....                                                                                     | 150 |
| <b>9.</b> | <b>POUŽITÍ KLOZAPINU U SPECIÁLNÍCH SKUPIN PACIENTŮ</b> (Michaela Mayerová) .....                           | 165 |
| 9.1.      | Děti a adolescenti .....                                                                                   | 165 |
| 9.2.      | Těhotenství .....                                                                                          | 168 |
| 9.2.1.    | Rizika pro matku .....                                                                                     | 168 |
| 9.2.2.    | Rizika pro dítě .....                                                                                      | 168 |

|                       |                                                                                                         |            |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 9.3.                  | Kojení.....                                                                                             | 170        |
| 9.4.                  | Senioři.....                                                                                            | 170        |
| <b>10.</b>            | <b>AUGMENTACE KLOZAPINU JINÝMI PSYCHOFARMAKY<br/>A NEUROSTIMULAČNÍMI METODAMI (Libor Ustohal) .....</b> | <b>179</b> |
| 10.1.                 | Farmakologické přístupy .....                                                                           | 179        |
| 10.2.                 | Nefarmakologické terapeutické metody.....                                                               | 182        |
| Závěr                 | .....                                                                                                   | 183        |
| <b>SEZNAM ZKRATEK</b> | .....                                                                                                   | <b>189</b> |
| <b>SUMMARY</b>        | .....                                                                                                   | <b>191</b> |
| <b>REJSTŘÍK</b>       | .....                                                                                                   | <b>193</b> |