

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ**  
**ТЕРАПИЈА СО КЛОЗАПИН**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува терапијата со клозапин.

**Член 2**

Начинот на терапијата со клозапин е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на терапија со клозапин, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на терапијата, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2971/1  
12 март 2014 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Годоров**

---

**ТЕРАПИЈА СО КЛОЗАПИН**

МЗД Упатство  
17.08.2010

- Основи
- Несакани ефекти
- Интеракции
- Дозирање
- Администрација и мониторирање на терапијата
- Поврзани извори

**ОСНОВИ**

- Клозапинот е антипсихотичен агенс кој е докажано ефикасен кај шизофренијата, резистентна на третман. Неговата употреба е резервирана за пациенти кои не реагираат на други медикаменти или не ги толерираат алтернативите поради нивните несакани ефекти (ннд-С).
- Исто така, може да се ординира и кај психози, асоцирани со Паркинсоновата болест каде конвенционалниот третман бил неуспешен.
- Кај шизофренијата, резистентна на третман, клозапинот треба да биде ординиран од страна на лекар кој е добро упатен во употребата на терапијата со клозапин кај психијатриски болести или од страна на психијатар. Кај психоза, асоцирана со Паркинсонова болест, клозапинот може да биде ординиран и од страна на невролог.
- Кога се лекуваат со клозапин, многу пациенти со шизофренија може да бидат третирани во заедницата. Затоа лекарот од примарна здравствена заштита треба да биде запознат со принципите на мониторирање на терапијата со клозапин (чести лабораториски испитувања, препознавање на несаканите ефекти).

**НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ**

- Сериозните несакани ефекти од клозапинот вклучуваат гранулоцитопенија или агранулоцитоза (кај 0.8% од пациентите) и миокардит и кардиомиопатија (ннд-С).
- Високи дози на клозапин, особено може да предизвикаат епилептични напади кај 2-5% од пациентите.
- Опстипацијата е чест несакан ефект. Ако се остави нелекувана, може да води до паралитички илеус.
- И покрај тоа што клозапинот поседува силна антихолинергична активност, хиперсаливацијата е многу честа.
- Не е ретко зголемувањето на телесната тежина повеќе од 20% од почетната тежина.
- Заморот, ортостатската хипотензија и тахикардијата се чести несакани ефекти.
- Клозапинот нема многу од типичните несакани ефекти на другите антипсихотици, како што се екстрапирамидните симптоми, тардивната дискинезија или зголемувањето на серумската концентрација на пролактин.
- Ако е неопходно нагло да се прекине терапијата (на пример поради гранулоцитопенија), психотичните симптоми може да се реактуелизираат во текот на неколку дена. Во таков случај, многу пациенти ќе доживеат несакани ефекти (на пр. агитација, наузеја, дијареја, главоболка), главно како последица на холинергичниот повратен ефект.

## ИНТЕРАКЦИИ

- Клозапинот не смее да се употребува истовремено со медикаменти кои најверојатно предизвикуваат миелосупресија. Антипсихотичните депо инјекции не смеат да се употребуваат истовремено.
- Фактори кои може да предизвикаат клинички сигнификантни промени во концентрациите на клозапинот, главно делувајќи на  $CYP_{1A_2}$  медијарниот метаболизам, вклучуваат:
  - Неколку лекови
    - Лекови кои имаат потенцијално инхибиторен ефект на  $CYP_{1A_2}$  ензимот (на пр. fluvoxamine) мора да се избегнуваат кај пациенти кои се лекуваат со клозапин.
  - Пушење (ја намалува концентрацијата).
  - Консумација на кафе (ја зголемува концентрацијата).
  - Веројатно, исто така, инфекции (може значајно да ја зголемат концентрацијата).

## ДОЗИРАЊЕ

- Препорачаната максимална доза на клозапин во согласност со резимето на карактеристиките на продуктот е 900 мг/дневно кај психози, асоцирани со шизофренија и 50(-100) мг/дневно кај психози, асоцирани со Паркинсонова болест. Дозата може да биде поделена во 2-3 дози на таков начин што поголемата доза се дава пред спиење.
- Докторот од примарната здравствена заштита не треба да ја менува дозата без прво да се консултира со психијатарот кој го лекува пациентот.

## АДМИНИСТРАЦИЈА И МОНИТОРИРАЊЕ НА ТЕРАПИЈАТА

- Соработката со лабораторијата мора да се договори, така што бројот на леукоцитите кај пациентот веднаш му се соопштуваат на одговорниот лекар и бројот се запишува во белешките за пациентот. Табели за мониторирање се достапни од страна на производителот на лекот.
  - Пред започнување на терапијата со клозапин (обично во болница), мора да биде извршено испитување на бројот на леукоцитите со диференцијална крвна слика.
  - Откако терапијата е започната, бројот на леукоцитите и апсолутниот број на неутрофилите мора да се испитува еднаш неделно во текот на првите 18 недели од третманот.
  - По 18 недели од третманот, бројот на леукоцитите мора да се испитува најмалку еднаш месечно, сè додека пациентот прима клозапин.
- При секоја консултација пациентот треба да се потсетува веднаш да го контактира докторот кој го лекува ако се појават било какви знаци на инфекција, на пример висока температура или болно грло (се контролира бројот на леукоцитите и неутрофилите). Особено во иницијалната фаза од третманот може да има транзиторно покачување на температурата  $>38^{\circ}\text{C}$  неповрзано со инфекција.
- Ако се исклучат агранулоцитозата и невролептичниот малиген синдром, терапијата со клозапин може да се продолжи кај фебрилен пациент со инфекција. Ако телесната температура е висока, се советува да се преполови дозата на клозапин додека трае високата температура.

## Постапка при леукоцитопенија/неутропенија

- Третманот се продолжува како обично ако бројот на леукоцитите е над  $3.5 \times 10^9/\text{l}$  и бројот на неутрофилите е над  $2.0 \times 10^9/\text{l}$ .
- Ако бројот на леукоцитите е  $3.0-3.5 \times 10^9/\text{l}$  или бројот на неутрофилите е  $1.5-2.0 \times 10^9/\text{l}$ , двете мерења треба да се повторат најмалку два пати неделно, сè додека вредностите не се вратат во нормала.
- Ако бројот на леукоцитите е под  $3.0 \times 10^9/\text{l}$  или бројот на неутрофилите е под  $1.5 \times 10^9/\text{l}$ , терапијата со клозапин треба веднаш да се прекине и бројот на белите крвни клетки кај пациентот да се испитува секој ден, сè додека вредностите не започнат да растат (ако

мониторирањето не може лесно да се спроведе во текот на викенд деновите, мерењата може да бидат одложени до следниот работен ден со инструктирање на пациентот да бара итна помош ако се појават знаци на инфекција).

- Ако терапијата со клозапин е прекината и бројот на леукоцитите продолжува да паѓа пониско од  $2.0 \times 10^9/l$  или бројот на неутрофилите е под  $1.0 \times 10^9/l$ , третманот мора да биде под супервизија на искусен хематолог.
- **Ако терапијата со клозапин е прекината поради хематолошки причини, на пациентот не смее повторно да му биде ординираан клозапин.**

## ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

### Кохранови прегледи

- Постојат недоволни докази за ефектот од фармаколошките интервенции за хиперсаливацијата, индуцирана од клозапин (ннд-**D**).
- Сулпиридот плус клозапинот веројатно продуцира поголемо клиничко подобрување отколку клозапинот како самостоен кај шизофренијата, резистентна на третман, иако доказите се недоволни (ннд-**D**).

### Литература

- Sabaawi M, Singh NN, de Leon J. Guidelines for the use of clozapine in individuals with developmental disabilities. Res Dev Disabil 2006 May-Jun; 27(3): 309-36. PubMed
- de Leon J. Respiratory infections rather than antibiotics may increase clozapine levels: a critical review of the literature. J Clin Psychiatry 2004 Aug; 65(8): 1144-5. PubMed

Authors:

This article is created and updated by the EBMG Editorial Team

Article ID: rel00296 (035.042)

© 2013 Duodecim Medical Publications Ltd

Автори: Kari Raaska

Претходни автори: Virpi Raitasuo

Article ID: ebm00935 (035.042)

© 2013 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 17.08.2010, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com).**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до август 2015 година.**