

Is clozapine a safe drug? A review of studies concerning complications and adverse side effects in the course of treatment with clozapine

Czy klozapina jest lekiem bezpiecznym? Przegląd literatury poświęconej powikłaniom oraz działaniom niepożądanym podczas leczenia klozapiną

Magdalena Frankowska, Marta Włodarczyk, Jan Jaracz

ABSTRACT

Clozapine is considered to be the precursor of second generation antipsychotics. It was introduced to pharmacotherapy of schizophrenia in 1970s. Subsequently, due to several cases of agranulocytosis clozapine was withdrawn from the market. However, evidence suggesting better efficacy of clozapine, in comparison to other antipsychotics, led to reintroduction of this medication. The obligatory monitoring of white blood cell (WBC) count and absolute neutrophil count (ANC) significantly reduced the risk

of agranulocytosis. Currently, clozapine is frequently used particularly in schizophrenic patients, who did not respond to other antipsychotics. Benefits related to its use may be interfered due to side effects including also life threatening complications. The aim of this review is to present recent data regarding the prevalence, and the management of common side effects of clozapine. Life threatening complications like agranulocytosis, myocarditis, thromboembolism and metabolic side effects including weight gain and diabetes observed during treatment with clozapine are discussed in details. Finally the list of very rare side effects of clozapine was presented.



Received 4.01.2017
Accepted 8.02.2017

AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu
Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

KEYWORDS

- clozapine
- complications
- side effects

SŁOWA KLUCZOWE

- klozapina
- komplikacje
- działania niepożądane

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jan Jaracz
Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu
Medycznego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
phone: +48 61 8 491 531, email: jjjaracz@gmail.com

STRESZCZENIE

Klozapina jest prekursorem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Została wprowadzona do leczenia w latach siedemdziesiątych XX wieku. Niedługo potem, kiedy opisano przypadki chorych leczonych klozapiną, u których stwierdzono agranulocytozę, lek wycofano z rynku. Jednak dowody większej skuteczności leku w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi u chorych na schizofrenię doprowadziły do jej ponownego wprowadzenia do leczenia. Obowiązkowe monitorowanie liczby leukocytów i neutrofilii istotnie zmniejszyło ryzyko agranulocytozy. Obecnie klozapina jest często stosowana i skuteczna, szczególnie, kiedy w leczeniu schizofrenii zawodzą inne leki przeciwpsychotyczne. Korzyści wynikające z jej zastosowania mogą jednak być zakłócone w związku z licznymi działaniami ubocznymi, a także zagrażającymi życiu powikłaniami. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie najnowszych danych na temat rozpowszechnienia oraz zasad bezpiecznego

postępowania w przypadku wystąpienia takich sytuacji klinicznych. Szczegółowo omówiono takie objawy zagrożające życiu jak agranulocytoza, zapalenie mięśnia sercowego oraz zatorowość płucna, a także zaburzenia

metaboliczne i inne, często towarzyszące leczeniu klozapiną, uciążliwe dla chorego dolegliwości. Przedstawiono także listę bardzo rzadkich objawów opisywanych u chorych leczonych tym lekiem.

Introduction

The tricyclic molecule of clozapine was synthesized in 1959. At the time, when antipsychotic properties of chlorpromazine and haloperidol had been documented, it was postulated that a necessary condition for the clinical efficacy of antipsychotics in schizophrenia was the presence of extrapyramidal symptoms. Since clozapine did not cause these, the interest in it was initially limited. This approach changed when Stille and Hippus demonstrated the effectiveness of clozapine in the treatment of psychoses, in this way questioning the role of extrapyramidal symptoms as a necessary condition of the antipsychotic effect of the drug. This led to the introduction of clozapine to use in the mid-1970s (Hippius 1999). When in 1975, Finish psychiatrists reported numerous (including 8 fatal) cases of agranulocytosis in patients treated with clozapine (in combination with a variety of other drugs) it was withdrawn from the market. Yet due to previously observed good responses to clozapine in the 1980s the interest in the drug was revived. Two studies published at the time provided evidence for better efficacy of clozapine in comparison to other antipsychotics (Claghorn *et al.* 1987; Kane *et al.* 1988). These results made the reintroduction of clozapine in the early 1990s possible. Patients were obligatorily monitored for the white blood cell and neutrophil count which resulted in a significantly reduced risk of haematological complications. In fact the renewal of interest in clozapine was closely linked with its registration in the USA and the publication of many studies. In fact later studies confirmed the superiority of clozapine over other antipsychotics in patients with drug-refractory schizophrenia. The recent metaanalysis of 21 clinical studies confirmed the advantage of clozapine over other second generation antipsychotics in the treatment of positive symptoms in refractory schizophrenia (Siskind *et al.* 2016).

In most countries clozapine is recommended for patients who fail to respond to at least two previous treatments with other antipsychotics. It has been demonstrated that clozapine reduces the risk of suicidal behaviour and prevents aggression. Other indications include: drug resistant bipolar disorder, tardive dyskinesia and psychotic symptoms in Parkinson's disease. A more extensive worldwide use of clozapine provided clinical

evidence for other than potentially dangerous haematological complications in the course of treatment with clozapine. In Poland, a significant proportion of patients with schizophrenia is treated with this medication. The investigation of prescriptions for patients with schizophrenia who were discharged from six Polish hospitals demonstrated that 30% of patients were treated with clozapine in monotherapy or polypharmacy. The aim of this paper is to present the recent data regarding the potentially dangerous complications and side effects of clozapine as well as recommendations for its safe usage (Jaracz *et al.* 2014).

This paper has been written on the basis of PubMed data search using a number of specified key words (clozapine, adverse effects, complications).

Life-threatening adverse effects during clozapine treatment

a. Agranulocytosis/neutropenia

A rare but one of the most serious and life-threatening side effects that can occur during clozapine treatment is agranulocytosis. The first report linking clozapine to a higher risk of haematological complications referred to 17 cases of neutropenia or agranulocytosis amongst 3000 patients treated with clozapine in Finland. These complications were suffered within six months of the introduction of the drug on the market. Eight out of the described cases of agranulocytosis were fatal, two patients developed thrombocytopenia, and one patient died due to acute leukaemia (Idänpään-Heikkilä *et al.* 1975 and 1977).

Neutropenia is diagnosed when the absolute neutrophil count is between 500/uL and 1500/uL, whereas agranulocytosis occurs when the absolute neutrophil count falls below 500/uL. The risk of agranulocytosis during clozapine treatment is estimated at 0.7% and the risk of neutropenia is approximately 3% (Nielsen *et al.* 2013). Among the risk factors of agranulocytosis the most substantial seems to be the time following clozapine administration. The highest risk is observed between 4 and 20 weeks of treatment, with 50–75% of cases occurring within 18 weeks, and almost 85–90% of cases within 1 year. By the end of the first year, the risk

is considered to be comparable to other antipsychotics (Remington *et al.* 2016). Other risk factors are related to female gender, aging, and the combination treatment with myelotoxic drugs e.g. carbamazepine (Fakra and Azorin 2012). An association with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles has been also shown (Goldstein *et al.* 2014). The risk in Asian patients is suggested to be 2.4 times higher than observed in Caucasians (Munro *et al.* 1999).

Clozapine-induced neutropenia should be differentiated from benign ethnic neutropenia, which occurs mainly in patients of African descent (incidence at about 4%) and is not associated with an increased risk of infection. In these patients, those who develop a clozapine-induced drop in neutrophil count, but have no evidence of infection, clozapine can be continued if they have neutrophil count $> 1,000/\mu\text{L}$ (Manu *et al.* 2016).

Signs and symptoms that may indicate the development of granulocytopenia or agranulocytosis and which require an immediate assessment of blood count in patients taking clozapine include flu-like or strep-like symptoms: a headache, sore throat, gum and oral pain, painful swallowing, severe weakness and somnolence. Physical examination reveals fever, often exceeding 40°C , with chills, tachypnea and tachycardia. Pharyngitis, white coating and painful ulceration of mucosa may also occur in advanced stages. Usually, purulent sputum is not observed, because of the deficit of neutrophils and inability to produce pus. Engorged, painful, and reddened gums, as well as skin infections that are manifested by painful swelling without erythema may be also present. The prolongation of symptoms without an appropriate treatment leads to the development of hypotonia and septic shock (Ostrowski 2015; Pawełczyk *et al.* 2011).

The incidence of agranulocytosis and associated mortality has been significantly reduced since the obligatory monitoring of white blood cell (WBC) and absolute neutrophil count (ANC) was introduced. According to the summary of product characteristics in Poland (Klozapol) regular monitoring of WBC and ANC is recommended before initiating clozapine, weekly during the first eighteen weeks and then at least every four weeks for the whole duration of the treatment. The drug can be prescribed only to patients with normal white blood cell count ($\text{WBC} \geq 3500/\mu\text{L}$) and normal absolute neutrophil count ($\text{ANC} \geq 2000/\mu\text{L}$) [16]. The indication to immediate clozapine discontinuation and daily blood sampling is $\text{WBC} < 3000/\mu\text{L}$ or $\text{ANC} < 1500/\mu\text{L}$, while patients with $\text{WBC} 3000\text{--}3500/\mu\text{L}$ or $\text{ANC} 1500\text{--}2000/\mu\text{L}$ should undergo blood tests at least twice a week. In accordance with the recommendations of the US Food and Drug Administration (FDA) since 2015 regular monitoring of ANC has been necessary weekly during the first six months of clozapine administration, then every other week for the next six months, and every four weeks after twelve months. Patients are required to have the

baseline ANC greater than or equal to $1500/\mu\text{L}$. If ANC decreases during the course of treatment to $1000\text{--}1499/\mu\text{L}$ continuing clozapine and increased monitoring frequency to three times per week are recommended until ANC returns to normal range ($\text{ANC} \geq 1500/\mu\text{L}$). If ANC drops to $500\text{--}999/\mu\text{L}$ a haematological consultation, daily ANC monitoring, and discontinuation of clozapine until ANC is greater than or equal to $1000/\mu\text{L}$ are advised. In case of ANC under $500/\mu\text{L}$ clozapine should be discontinued, daily ANC monitoring and a haematological consultation are recommended [17]. In some countries, e.g. in Poland, a recommended frequency of complete blood count and neutrophil count monitoring is: before treatment initiation, then weekly for 18 weeks and then every four weeks (Nielsen *et al.* 2016).

Clozapine rechallenge after agranulocytosis is not recommended. A review of the outcome of clozapine rechallenge in 15 patients with a history of agranulocytosis showed that only three of them were able to continue the treatment, whereas in nine patients this complication reoccurred (Manu *et al.* 2012). The FDA allows for such a possibility only in individual cases, if the risk related to psychiatric illness is greater than the risk of agranulocytosis recurrence and only with a frequent ANC monitoring (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm>). In the literature, there are case reports describing a successful rechallenge in patients treated with lithium or recombinant human granulocyte colony-stimulating factors e.g. filgrastim after its discontinuation due to neutropenia. The role of lithium and granulocyte colony-stimulating factors in preventing clozapine-induced agranulocytosis – needs further investigation. It is suggested to use lithium only for mild neutropenia, but not in the case of clozapine-induced agranulocytosis (Bastiampilla *et al.* 2016). Seven out of eleven patients with neutropenia who were co-prescribed filgrastim during clozapine rechallenge could continue with the antipsychotic therapy (Bastiampilla *et al.* 2016).

b. Myocarditis

The first case report of fatal myocarditis due to clozapine treatment was published in 1980. The patient was a 22-year-old man who was suspected of clozapine overdose (Vesterby *et al.* 1980).

In the light of recent publications, myocarditis might not only be a more frequent but also a more fatal side effect of clozapine use than agranulocytosis (Remington *et al.* 2016). Its frequency seems to be underestimated but according to some researchers it probably reaches 3% (Ronaldson *et al.* 2015). The lack of standardized guidelines for reporting and monitoring of clozapine-treated patients during the acute phase of the disease as well as after leaving the hospital impedes estimation of the actual prevalence of myocarditis. Moreover, it is hard to

establish proper diagnosis because of nonspecific clinical presentation of this complication. Myocarditis may manifest in mild, self-limiting form, leaving no long-term effects, even if clozapine treatment is continued, however only few such cases have been reported (Hill *et al.* 2008; Ronaldson *et al.* 2011). On the other hand, it may also lead to sudden death with no prodromal symptoms, in patients considered to be somatically healthy (Ronaldson *et al.* 2011). It is worth noting, that myocarditis may be missed even during a post-mortem histopathological examination if the inflammation is focal (Feldman *et al.* 2000). Clinical symptoms of myocarditis resemble those occurring in the course of respiratory diseases, which is a factor that hinders diagnosis. There are reports describing cases of patients developing fever, cough, shortness of breath, tachycardia and chest pain, who were diagnosed as pneumonia by mistake. If some of the above symptoms occur in a patient treated with clozapine, investigation toward myocarditis should be implemented.

On this occasion, Ronaldson *et al.* point at the underestimation of the rise in body temperature in patients taking clozapine to be a possible prodromal symptom of heart muscle impairment. Nonetheless, fever may appear as a side effect of clozapine use without any heart damage [28].

The diagnosis of this life-threatening side effect is further complicated by the fact that mental state of patients who use clozapine may render them unable of a clear description of somatic complaints (Lambert *et al.* 2003).

Myocarditis is usually an early complication of clozapine treatment. In 80% of all cases it occurs during the first 4 weeks of therapy, whereas 90% occurs during the first 8 weeks (Haas *et al.* 2007). According to some researchers, it usually begins between the 14th and the 21st day of clozapine administration (80%), with the median around the 17th day (Ronaldson *et al.* 2011). Many authors emphasize the significance of the first month as the most dangerous for the emergence of this particular complication (Haas *et al.* 2007; Ronaldson *et al.* 2012), others point to the second and third month (Degner *et al.* 2000; Ronaldson 2015), although there are also cases reported even after several months of clozapine use (Lang *et al.* 2008; Tan *et al.* 2015). The manifestation of myocarditis after more than a year of treatment is less frequent (Hill *et al.* 2008).

Mortality among patients with clozapine-induced myocarditis is estimated around 10–30% (Haas *et al.* 2007). Obesity, increased body mass index (BMI) and elevated serum creatine kinase MB (CKMB) levels (> 1000 U/l) are the most likely factors of negative prognosis (Ronaldson *et al.* 2011).

Rapid titration of clozapine dose and concomitant use of sodium valproate (Ronaldson *et al.* 2012a) or other potentially cardiotoxic drugs (some antibiotics, ranitidine, cisaprid, lithium, amitriptyline etc.) (Coulter *et al.* 2001) were proven to increase the risk of myocarditis. It was

observed, that the risk also increases with the patient's age (Ronaldson *et al.* 2012a; Tham *et al.* 2002) and the previous occurrence of other metabolic complications (Coulter *et al.* 2001). The risk seems to be unrelated to the dose level (Haas *et al.* 2007).

As mentioned above, the symptoms of myocarditis are not specific, so their appearance should prompt a detailed laboratory diagnostics (Freudenreich *et al.*). The resolution of symptoms after clozapine withdrawal is always diagnostically relevant (Curto *et al.* 2016).

Clinical symptoms of myocarditis include: tachycardia (appears in 46% of cases), dyspnea, fever, flu-like symptoms, nausea, dizziness, chest discomfort, myalgia and arthralgia, nasal congestion, cough, sore throat, orthopnea, palpitations, syncope and hypotonia (Haas *et al.* 2007). At the beginning of increasing the dose some self-limiting symptoms of low clinical relevance may appear with no association with myocarditis, such as a slight, transient elevation of inflammatory agents, eosinophilia (Freudenreich and McEvoy), low grade fever, tachycardia and fatigue (Merrill *et al.* 2005).

Abnormalities in laboratory tests in patients with myocarditis usually present as: eosinophilia (present in 10% of cases) (Ronaldson *et al.* 2015), elevated concentration of C-reactive protein (CRP) >50 mg/L, B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro b-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) OB, CK-MB (31% of cases), troponin I and T (36%). Electrocardiography reveals unspecific deflections, ST segment elevations, arrhythmias (66%) (Merrill *et al.* 2006; Haas *et al.* 2007). Echocardiography is perceived to be one of the most useful diagnostic tools. It shows an impaired function of the left or both ventricles, including a decreased ejection fraction of the left ventricle (LVEF) (Lang *et al.* 2008; Ronaldson *et al.* 2010).

Myocardial biopsy is the conclusive diagnostic method. It reveals infiltrations of eosinophils and inflammatory cells, with or without myocyte necrosis. It is used infrequently due to its limitations and related risk (From *et al.* 2001; Hatton *et al.* 2015). There are some reports of the possible usefulness of cardiac MRI, especially in patients with normal or inconclusive results of echocardiography (Hatton *et al.* 2015; Ariyaratnam *et al.* 2010).

Ronaldson *et al.* [43] suggested to take under consideration certain abnormalities in the process of establishing the diagnosis of myocarditis: (1) onset of new symptoms, such as palpitations, tachycardia, chest pain, shortness of breath and fever within 45 days after starting clozapine; (2) absence of other probable causes or history of heart problems; (3) persisting tachycardia, third heart sound, basal lung crepitation and peripheral oedema with or without fever; (4) at least one of the following: (a) peripheral eosinophilia, (b) elevated concentration of troponin I or T or CK-MB, (c) ECG changes that can include > 1 mm ST segment depression or T wave inversion in two or more contiguous leads other than aVR, (d) radiographic evidence of pulmonary congestion and

heart failure, and (e) echocardiographic evidence of the left or right ventricular dysfunction; (5) MRI evidence of myocarditis and (6) definitive histological findings based on myocardial biopsy.

The therapy of myocarditis is based on improving the function of heart muscle with medicines used for treating heart failure, reducing the risk of progression to heart failure and immediate discontinuation of clozapine. Cardiologists usually prescribe corticosteroids, diuretics, betablockers, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (Curto *et al.* 2016).

The possibility of clozapine rechallenge in patients who suffered from clozapine induced myocarditis is still a subject of discussion, but most authors consider it inadvisable (Manu *et al.* 2012; Freudenreich and McEvoy). In selected cases of clozapine rechallenge only patients in severe mental condition, at high risk of suicide or those with significant clinical response to previous clozapine treatment were taken under consideration. Documented attempts refer only to cases of full resolution of myocarditis, without long-term cardiological consequences, and were usually initiated in hospitals, starting with very low, and slowly increased doses. Patients were closely monitored for laboratory and cardiological abnormalities observed during the previous episode of myocarditis (Ariyarajah 2010; Bray *et al.* 2011). A significant interval between the resolution of myocarditis and clozapine rechallenge was confirmed to reduce the risk of recurrence (Jayathilake *et al.* 2009; Baptista *et al.* 2015). Cases of both successful rechallenge (Bray *et al.* 2011; Ronaldson *et al.* 2012) and recurrence of myocarditis (Jayathilake *et al.* 2009; Baptista *et al.* 2015) have been reported.

The association between the risk of recurrence, doses of clozapine and duration of treatment as well as the proportion of successful rechallenges to failed ones remain uncertain.

In most countries ECG monitoring is not obligatory during clozapine treatment. Nevertheless, it is advised for patients with a history of cardiological diseases or with clinical abnormalities in physical examination. The monitoring of serum concentration of troponin and CRP once a week during the first month of treatment is recommended in New Zealand (Nielsen *et al.* 2016).

c. Pulmonary embolism

The use of antipsychotic drugs, especially clozapine, increases the risk of venous thrombembolism (Hagg *et al.* 2000; Jonsson *et al.* 2012), including life-threatening pulmonary embolism (Hagg *et al.* 2000; Farah *et al.* 2004). The mechanism leading to this complication is not known yet, although several hypotheses have been put forward (Yang *et al.* 2004). Some researchers emphasize the indirect impact of clozapine on an increased risk of thrombotic events by causing weight gain and sedation,

which contribute to reducing or even abolishing patient's physical activity (Hagg *et al.* 2009).

The risk of pulmonary embolism associated with clozapine intake is 28 times higher than in general population (Paciullo 2008). The incidence has been estimated as 1:2000–6000 for patients using this medication for one year (Haag *et al.* 2000). The data published show that the mortality rate in the case of this complication is 44% (Paciullo 2008).

According to Nielsen *et al.* it remains unclear to which extent the drug itself contributes to embolism, and to which it is additional risk factors [8] (2013). Therefore, it is believed that the potential risk of thromboembolic events should be assessed for each patient starting clozapine treatment. In general, the risk of pulmonary embolism is increased by: genetic factors (factor V Leiden mutation, high levels of factor VIII, antithrombin deficiency), immobilization (paresis, plaster cast, general anaesthesia), recent history of extensive surgery, pregnancy and delivery, obesity (BMI > 30 kg/m²) (Freudenreich and McEvoy), acquired thrombophilia (mainly antiphospholipid syndrome), age > 40 and history of venous thrombembolism.

Due to nonspecific clinical symptoms of pulmonary embolism, the appearance of dyspnea should prompt further diagnostic in the group of patients discussed (Parkin *et al.* 2003).

According to some authors, the administration of aspirin and statins, could significantly reduce the risk of developing pulmonary embolism, though the effectiveness of prophylactic use of those drugs was not yet investigated for clozapine-taking patients (Freudenreich and McEvoy) The decision to discontinue treatment with clozapine after an episode of this complication, should be taken into account after consideration of potential consequences. Symptoms of recurrence should always lead to the withdrawal of the drug (Nielsen *et al.* 2013).

Other common adverse effects

a. Weight gain

Weight gain is a common problem associated with the use of antipsychotics, but clozapine is related to a particularly high potential to cause substantial weight gain with incidence at 5–35% (Orsolini *et al.* 2016). A 10-year study conducted by Henderson *et al.* reported average clozapine-induced weight gain as high as 13 kg. Umbricht and colleagues showed that almost half of clozapine patients might gain 20% or more of their initial body weight. Most weight gain occurs during the first 6 to 12 months of treatment, but in some patients this tendency persists later on in the treatment. Risk factors for weight gain include: the duration of treatment, not being overweight at baseline (Gentile 2006), sedentary lifestyle, polypharmacy and, at least to some degree,

the clozapine dose used (De Hert *et al.* 2012; Correl *et al.* 2011). In clozapine-treated patients weight should be regularly monitored and behavioural interventions are recommended in cases of weight gain. Data available describe the adjunctive treatment with metformin, aripiprazole, topiramate, orlistat and fluvoxamine to be beneficial in reducing weight gain in patients receiving clozapine (Fakra *et al.* 2012; Nielsen *et al.* 2013; Whitney *et al.* 2015).

b. Insulin resistance/diabetes mellitus

Large amount of data have linked clozapine to hyperglycaemia, exacerbation of diabetes mellitus, new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis (Newcomer *et al.* 2002). A 5-year study conducted by Henderson *et al.* found that 36.6% of patients treated with clozapine developed type 2 diabetes (Henderson *et al.* 2000). Other researchers showed a 12% prevalence of diabetes mellitus and 10% prevalence of impaired glucose tolerance (Devinsky *et al.* 1991). The mechanism by which clozapine produces diabetes is not fully known, but in addition to diabetogenic effects of increased weight and adiposity, it could involve the suppression of insulin release from pancreatic β cells, insulin resistance or impairment of glucose utilization (Henderson *et al.* 2000). For this reason, patients who take clozapine should be screened for diabetes (fasting blood glucose test, measurement of glycohemoglobin). It is necessary to reduce the influence of other diabetogenic elements such as medications (e.g. β -blockers, corticosteroids, thiazide diuretics) and conditions, including hyperthyroidism and obesity. If diabetes develops an appropriate antidiabetic treatment should be introduced and managed. Since diabetes can be controlled medically, it should not lead to clozapine discontinuation, however if fasting glucose levels are too high e.g. > 350 mg% or if clinical symptoms develop (e.g. dizziness, syncope, lethargy, confusion), clozapine may need to be held until adequate glucose control has been achieved. If life-threatening side effects such as diabetic ketoacidosis or diabetic hyperosmolar coma occur, clozapine should be discontinued immediately as intensive treatment is needed. Careful reintroduction of clozapine can be considered after sustained control of diabetes and with close glucose monitoring (Nielsen *et al.* 2013).

c. Seizures

Like other antipsychotics, clozapine lowers the seizure threshold, which is associated with an increased risk of seizure during the treatment. The study conducted by Devinsky *et al.* showed that 2.8% of patients managed with clozapine experienced at least one seizure and the cumulative seizure risk was estimated to be 10% after 3.8 years of treatment (Devinsky *et al.* 1991).

In the studies of other investigators, the degrees of incidence vary from 46% (Conca *et al.* 2000) to 20% (Welch *et al.* 1994), up to 22% (Kohlrausch *et al.* 2013). Seizure risk is dose-dependent and is estimated at 4.4% in patients receiving doses above 600 mg/d, 2.7% in those taking 300–600 mg/d and 1% for doses less than 300 mg/d (Devinsky *et al.* 1991). The most commonly observed type of seizure is tonic-clonic (17.5%–70%), then myoclonic/atonic [25% (27%)–42.8%], simple and complex partial seizures (6%–28.6%) and the rarest is absence seizure (two case reports were published) (Williams and Park 2015). Potential risk factors for clozapine-induced seizures include history of seizure disorder or head trauma, alcohol abuse, EEG abnormalities, high total dose of clozapine, co-administration of clozapine with medication that lowers seizure threshold (e.g. erythromycin, lithium, haloperidol) or inhibits the metabolism of clozapine (e.g. ciprofloxacin and fluvoxamine), smoking cessation, the CYP1A2 isoenzyme polymorphism (two copies of *1F allele). Data are conflicting regarding the rate of dose titration and serum concentration (Williams and Park 2015, Ifteni *et al.* 2014). Anticonvulsants are not recommended as a primary prophylaxis for clozapine-induced seizures (Caetano 2014). Once a patient experiences a seizure, a 50% dose reduction and eliminating other causes for decreased seizure threshold (e.g. drug toxicity, sudden withdrawal of benzodiazepines or antiepileptics, electrolyte abnormalities, diabetic ketoacidosis, organic brain disorders, or sleep deprivation) are recommended. The appearance of seizures should not lead to the discontinuation of clozapine but rather to a reduction of the dosage or dividing it. Treatment with antiepileptic medication should also be considered (Nielsen *et al.* 2013). The choice of antiepileptic drug appears to favour divalproex sodium, however lamotrigine, gabapentin and topiramate have also been tried with success. It is recommended to avoid carbamazepine because of an increased risk of agranulocytosis (Williams and Park 2015).

d. Hypersalivation

Sialorrhoea, a common side effect related to clozapine treatment, with a reported incidence of 31% develops often at low doses and can worsen during sleep (Fakra and Azorin 2012). It may be a risk factor for aspiration pneumonia in clozapine-treated patients (Gurrera *et al.* 2016). Among treatment options that alleviate excessive salivation sugarless chewing gum is useful (Bourgeois *et al.* 1991) as is prescribing centrally acting α -2-adrenergic receptor agonists such as clonidine, anticholinergic agents e.g. amitriptyline, atropine (as eye drops applied sublingually), ipratropium (as sublingually applied spray), and amisulpride or botulinum toxin injection (Prahara *et al.* 2006; Nielsen *et al.* 2011).

e. Urinary incontinence

Urogenital adverse effects concern 6% of patients treated with clozapine (Fakra and Azorin 2012). Urinary incontinence often occurs as nocturnal enuresis and usually develops within the first few days after starting the therapy but it may also occur after weeks or months (De Fazio *et al.* 2015). In the case of chronic symptoms there have been reports of successful treatment with alpha-adrenergic agonists, such as ephedrine and pseudoephedrine, oxybutynin, amitriptyline and desmopressin administered intranasally (Harrison-Woolrych *et al.* 2011).

f. Constipation

Due to anticholinergic properties of clozapine, but also to the antagonist activity at serotonergic (mainly at 5-HT₃) and histamine (H₁) receptors, constipation has been observed during treatment. Meta-analysis conducted by Shirazi *et al.* showed that clozapine-associated constipation occurs in 31.2% of all treated patients. Clozapine causes constipation three times more likely than other antipsychotics (Shirazi *et al.* 2016). Constipation can lead to life-threatening conditions such as ileus, bowel obstruction, ischemic colitis, gastrointestinal necrosis, toxic megacolon, perforation and aspiration pneumonia (Palmer *et al.* 2008; Shirazi *et al.* 2016). Possible risk factors identified for these conditions include recent initiation of clozapine, high clozapine doses or plasma levels, co-prescription of other anticholinergic medication, concomitant medical illness and fever (Palmer *et al.* 2008). It has been suggested that gastrointestinal side effects account for 50% of clozapine-related sudden deaths, while the mortality rate for gastrointestinal hypomotility approximates 28% (Remington *et al.* 2016). For this reason patients should be questioned about defecation frequency and advised high-fibre diet, drinking plenty of fluids and physical activity. Laxatives could be indicated if these measures are ineffective (Nielsen *et al.* 2013). In patients treated with clozapine who experience sudden severe abdominal pain, abdominal distension, vomiting, constipation, diarrhoea, reduced appetite, nausea, septic shock symptoms, a serious, life-threatening gastrointestinal adverse effects must be excluded (Palmer *et al.* 2008).

Rare and very rare adverse effects of clozapine use

There are other adverse side effects of clozapine that are reported very rarely, so they can be missed in everyday practice. Meanwhile, some of them may be potentially life-threatening. The most important of these concerning the gastrointestinal system, urinary tract and skin are listed in Table 1. A detailed overview of these symptoms and their causes was recently discussed by De Fazio *et al.* (2015).

Table 1 Rare and very rare adverse effects of clozapine use

Gastrointestinal system	Esophageal reflux Esophagitis Hematemesis Swelling of salivary glands Paralytic ileus Fecal impaction Hepatic steatosis / fibrosis / cirrhosis / necrosis Parotitis
Urinary tract	Priapism
Skin	Stevens-Johnson syndrome Toxic epidermal necrolysis Acute generalized exanthematous reactions Pityriasis rosea Erythema multiforme Flexural intertrigo Angioneurotic edema

The rules of ordination and the pharmaceutical forms of clozapine available in different countries.

Nielsen *et al.* analysed the review of the rules for clozapine distribution in different countries (2016).

In most of the countries the drug is available only in the tablet form, although it is also administered as oral suspension (China, Denmark, Ireland, The Netherlands, New Zealand, United Kingdom), oral disintegrating tablets (USA, China) and in the form of a solution for intramuscular injection (The Netherlands). There are countries where even general practitioners have the right to prescribe clozapine (The Netherlands, UK, USA, New Zealand). In Japan only physicians who underwent 2–3 hours online training (e-learning) are allowed to prescribe the drug, whereas its administration can be initiated only during hospitalization. There are also countries where only hospital pharmacies distribute the medication. In UK and New Zealand pharmacies are obliged to register each patient in a system for monitoring the results of blood tests and check the white blood cell and neutrocyte count before dispensing clozapine.

Summary

As it has been shown in this review, side effects are observed in a significant proportion of patients treated with clozapine, and more importantly, severe life-threatening complications should be taken into consideration during treatment. The clinicians' awareness of these threats may lead to the situation when a decision to begin the treatment with clozapine in patients who have not responded to a previous treatment is delayed. On the other hand the application of clozapine produces a chance of the amelioration of positive and negative symptoms, improvement of patient's functioning and prognosis. Based on the data reviewed in this paper we can conclude that treatment with clozapine may be safe conditional on the patient's somatic status as well as results of relevant laboratory tests being carefully monitored. ■

Wprowadzenie

Trójpierścieniowa cząsteczka klozapiny została zsyntetyzowana w 1959 roku. Po wcześniejszym udowodnieniu przeciwpsychotycznych właściwości chloropromazyny i haloperidolu sądzono, że warunkiem działania klinicznego leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii jest wystąpienie objawów pozapiramidowych. Ponieważ klozapina takich objawów nie powodowała, zainteresowanie tym związkiem początkowo było ograniczone. Sytuacja uległa zmianie, kiedy Stille i Hippus, na podstawie przeprowadzonych badań wykazali skuteczność klozapiny w leczeniu psychoz, kwestionując w ten sposób rolę objawów pozapiramidowych jako warunku działania przeciwpsychotycznego leku. Doprowadziło to do rozpoczęcia stosowania leku w pierwszej połowie lat siedemdziesiątych XX wieku (Hippus 1999). Kiedy w 1975 roku w Finlandii odnotowano w trakcie leczenia klozapiną (w połączeniu z innymi lekami) liczne przypadki agranulocytozy, z których 8 zakończyło się zgonem, lek został wycofany z rynku. Jednak z uwagi na obserwowane wcześniej dobre wyniki leczenia, w latach osiemdziesiątych XX wieku nastąpił renesans zainteresowania klozapiną. W tym okresie opublikowano dwie prace, w których przedstawiono dowody większej skuteczności klozapiny w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi (Claghorn i wsp. 1987; Kane i wsp. 1988). Zaprezentowane wyniki stały się podstawą do ponownego wprowadzenia klozapiny do lecznictwa na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia. Obligatoryjne monitorowanie liczby leukocytów i neutrofilii w istotny sposób zmniejszyło ryzyko powikłań hematologicznych. Renesans zainteresowania klozapiną jest ściśle powiązany z jej zarejestrowaniem w Stanach Zjednoczonych i opublikowaniem licznych badań. Obserwacje dotyczące skuteczności leku u chorych z lekooporną schizofrenią potwierdzono w innych, później opublikowanych badaniach, a niedawno opublikowana metaanaliza 21 badań wykazała większą skuteczność klozapiny w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji w leczeniu objawów wytwórczych u chorych z lekooporną schizofrenią (Siskind i wsp. 2016).

Obecnie głównym wskazaniem do stosowania klozapiny w większości krajów są przypadki schizofrenii, w których nie uzyskano poprawy podczas stosowania wcześniej innych (minimum dwóch) leków przeciwpsychotycznych. Wykazano także, że lek ten zmniejsza ryzyko samobójstw u leczonych chorych oraz zapobiega agresji. Do innych wskazań należą lekooporne przypadki choroby afektywnej dwubiegunowej, a także późne dyskinezy oraz objawy psychotyczne w chorobie Parkinsona. Coraz szersze stosowanie klozapiny dostarczyło danych klinicznych wskazujących na możliwość wystąpienia innych, poza agranulocytozą, niebezpiecznych działań niepożądanych leku. W Polsce leczenie klozapiną prowadzone jest u znacznego odsetka chorych. W ostatnich

latach coraz częściej wyrażany jest pogląd, że z uwagi na większą skuteczność w porównaniu z pozostałymi LPP klozapina powinna być stosowana szerzej (Jarema 2015). Na podstawie badań przeprowadzonych w sześciu szpitalach psychiatrycznych wykazano, że 30% chorych wypisano z zaleceniem stosowania klozapiny w monoterapii lub politerapii (Jaracz i wsp. 2014).

Celem pracy jest przedstawienie najczęstszych powikłań i działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia klozapiną oraz zasad monitorowania leczenia, które umożliwiają bezpieczne stosowanie tego skutecznego leku.

Informacji na ten temat poszukiwano w bazie PubMed.

Zagrażające życiu powikłania podczas stosowania klozapiny

a. Agranulocytoza/neutropenia

Rzadkim, jednak jednym z najpoważniejszych i zagrażającym życiu powikłaniem w trakcie leczenia klozapiną jest agranulocytoza. Pierwsza publikacja dotycząca związku między stosowaniem klozapiny a zwiększonym ryzykiem powikłań hematologicznych opisuje wystąpienie 17 przypadków neutropenii/agranulocytozy wśród około 3000 pacjentów otrzymujących klozapinę w Finlandii w okresie pierwszych 6 miesięcy od wprowadzenia leku na rynek w 1975 roku. Wystąpienie agranulocytozy w ośmiu przypadkach zakończyło się zgonem. Z innych powikań hematologicznych, u dwóch osób odnotowano wystąpienie trombocytopenii, a jedna pacjentka zmarła z powodu ostrej białaczki (Idänpään-Heikkilä i wsp. 1975 i 1977).

Neutropenia rozpoznawana jest wtedy, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii ANC) mieści się w zakresie 500–1500/uł, natomiast agranulocytoza oznacza liczbę poniżej 500/uł. Ryzyko wystąpienia agranulocytozy podczas leczenia klozapiną szacowane jest na 0,7%, natomiast neutropenii na około 3% (Nielsen i wsp. 2013). Wśród czynników ryzyka wystąpienia agranulocytozy najistotniejszy wydaje się czas od rozpoczęcia terapii. Największe ryzyko występuje między 4. a 20. tygodniem leczenia, przy czym 50–75% przypadków rozpoczyna się w pierwszych 18 tygodniach, natomiast prawie 85–90% w okresie pierwszego roku stosowania klozapiny. Po upływie roku ryzyko agranulocytozy wywołanej klozapiną jest porównywalne z ryzykiem podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych (Remington i wsp. 2016). Pośród innych czynników ryzyka wymienia się: płeć żeńską, starszy wiek, a także jednoczesne stosowanie leków o działaniu mielotoksycznym, na przykład karbamazepiny (Fakra i Azorin 2012). Wykazano również związek agranulocytozy z występowaniem genu HLA-DQB1 oraz genu HLA-B (Goldstein i wsp. 2014), a także 2,4-krotnie

większe ryzyko w populacji azjatyckiej w porównaniu z populacją kaukaską (Munro i wsp. 1999).

Neutropenię w przebiegu stosowania klozapiny należy różnicować z łagodną etniczną neutropenią, która występuje głównie u mieszkańców Afryki (rozpowszechnienie około 4%) i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. W tym przypadku pacjenci, u których w wyniku zastosowania klozapiny doszło do zmniejszenia liczby neutrocytów bez towarzyszącej infekcji, mogą kontynuować stosowanie leku pod warunkiem, że liczba neutrocytów jest większa od $1000/\text{mm}^3$ (Manu i wsp. 2016).

U pacjentów leczonych klozapiną objawami podmiotowymi, które mogą wskazywać na rozwój granulocytopenii lub agranulocytozy, wymagających natychmiastowej oceny obrazu morfologii krwi obwodowej, są objawy infekcji grypopodobnej lub anginopodobnej – ból głowy, ból gardła, ból dziąseł i jamy ustnej, bolesność przy przełykaniu, znaczne osłabienie i senność. W badaniu przedmiotowym stwierdza się: gorączkę, często przekraczającą 40°C , z obecnością dreszczy, przyspieszenie oddechu i tachykardię. Ponadto, wystąpić może zapalenie gardła, a w zaawansowanych przypadkach białawe naloty i bolesne owrzodzenia śluzówki. Zwykle nie stwierdza się ropnej wydzieliny, z uwagi na niedobór granulocytów uniemożliwiający wytworzenie ropy. Dziąsła mogą być rozpulchnione, bolesne, zaczerwienione, występować mogą także infekcje skórne manifestujące się zwykle bolesnym obrzękiem bez rumienia, a przy dłuższym okresie trwania nieleczonych objawów rozwija się hipotonia i cechy wstrząsu septycznego (Pawełczyk i wsp. 2011; Ostrowski 2015). Częstość występowania agranulocytozy u chorych leczonych klozapiną oraz zgonów nią spowodowanych uległy znacznemu zmniejszeniu od czasu wprowadzenia obowiązkowego monitorowania liczby białych krwinek (WBC) oraz całkowitej liczby neutrofilii (ANC).

Według charakterystyki produktu leczniczego w Polsce (Klozapol) (http://leki.urpl.gov.pl/files/Klozapol_25mg_100mg_tabletki.pdf) zalecane jest wykonywanie regularnych pomiarów WBC i ANC przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie. Lek może być przepisany wyłącznie pacjentom z prawidłowymi wartościami leukocytów ($\text{WBC} \geq 3500/\text{ul}$) i prawidłowymi wartościami całkowitej liczby neutrofilii ($\text{ANC} \geq 2000/\text{ul}$). Wskazanie do natychmiastowego odstawienia klozapiny oraz codziennego monitorowania morfologii krwi stanowi zmniejszenie $\text{WBC} < 3000/\text{ul}$ lub $\text{ANC} < 1500/\text{ul}$, w przypadku wartości WBC między $3000\text{--}3500/\text{ul}$ lub ANC w zakresie $1500\text{--}2000/\text{ul}$ pacjent powinien zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) z 2015 roku (https://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/remss/pdf/resources/ANC_Table

pdf) podczas stosowania klozapiny konieczna jest ocena bezwzględnej liczby neutrofilii co tydzień przez pierwszych 26 tygodni leczenia, następnie co 2 tygodnie przez kolejne 26 tygodni, a po upływie roku – co 4 tygodnie. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest początkowa liczba $\text{ANC} \geq 1500/\text{ul}$. Jeżeli podczas leczenia ANC zmniejszy się do wartości pomiędzy $1000\text{--}1499/\text{ul}$, zalecana jest kontynuacja leczenia przy zwiększeniu częstotliwości monitorowania do trzech razy w tygodniu aż do momentu powrotu do wartości prawidłowych ($\text{ANC} \geq 1500/\text{ul}$). W przypadku obniżenia ANC do wartości $500\text{--}999/\text{ul}$ wskazana jest konsultacja hematologiczna, codzienna ocena ANC i przerwanie stosowania klozapiny do czasu, gdy ANC wyniesie $\geq 1000/\text{ul}$. Jeżeli ANC zmniejszy się poniżej $500/\text{ul}$, lek należy odstawić, codziennie monitorować ANC oraz przeprowadzić konsultację hematologiczną. W niektórych krajach, podobnie jak w Polsce, zaleca się wykonywanie morfologii z oceną liczby neutrocytów przed rozpoczęciem leczenia, następnie co tydzień przez 18 tygodni, a później co 4 tygodnie (Nielsen i wsp. 2016).

Według zaleceń polskich (Rybakowski i Jarema 2007) w razie wystąpienia podwyższonej ciepłoty ciała, objawów wskazujących na możliwość infekcji, lub gdy liczba WBC jest mniejsza niż $3500/\text{ul}$, należy powtórzyć badanie. Przy bezwzględnej liczbie ANC w przedziale $1500\text{--}2000/\text{ul}$ konieczne jest badanie kontrolne co najmniej 2 razy w tygodniu. Przy spadku liczby WBC poniżej $3000/\text{ul}$ lub bezwzględnej liczby ANC $1500/\text{ul}$ należy przerwać stosowanie klozapiny i codziennie kontrolować obraz krwi. Częstszych oznaczeń wymaga także sytuacja, kiedy dochodzi do istotnego spadku liczby WBC (tj. o $3000/\text{ul}$ lub więcej) w ciągu 3 tygodni.

Przy spadku liczby leukocytów poniżej $3000/\text{ul}$ lub bezwzględnej liczby granulocytów poniżej $1500/\text{ul}$ należy przerwać stosowanie klozapiny i codziennie kontrolować obraz krwi.

Ponowne włączenie klozapiny po wystąpieniu agranulocytozy nie jest zalecane. Analiza efektów ponownego włączenia klozapiny u 15 pacjentów, u których wystąpiła agranulocytoza, wykazała, że tylko trzech mogło kontynuować leczenia, natomiast u 9 doszło do nawrotu tego powikłania (Manu i wsp. 2012). FDA dopuszcza taką możliwość jedynie w indywidualnych przypadkach, jeżeli ryzyko wynikające z choroby psychicznej przewyższa ryzyko wynikające z ponownego wystąpienia agranulocytozy. Warunkiem koniecznym jest wtedy częstsze kontrolowanie WBC i ANC (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm20>).

W piśmiennictwie dostępne są doniesienia o przypadkach, w których z powodzeniem włączono klozapinę, odstawioną wcześniej z powodu neutropenii, stosując dodatkowo lit lub ludzkie rekombinowane czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów, na przykład filgrastim. Rola litu oraz czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów w prewencji agranulocytozy

wywołanej klozapiną wymaga dalszych badań. Zaleca się jednak, aby lit stosować jedynie w przypadkach łagodnej neutropenii, a nie w przypadkach wywołanej klozapiną agranulocytozy (Bastiampilla i wsp. 2016). Spośród 11 pacjentów, u których po stwierdzeniu neutropenii ponownie zastosowano klozapinę w połączeniu z filgrastimem, u 7 możliwe było kontynuowanie stosowania leku (Manu i wsp. 2012).

b. Zapalenie mięśnia sercowego (ZMS)

Pierwsza publikacja opisująca przypadek ZMS zakończony zgonem podczas leczenia klozapiną ukazała się w 1980 roku. Pacjentem był 22-letni mężczyzna, u którego przed śmiercią podejrzewano przedawkowanie leku (Vesterby i wsp. 1980).

W literaturze pojawia się coraz więcej danych przemawiających za tym, że ZMS może być częstszym powikłaniem leczenia klozapiną niż agranulocytoza, a ponadto może wiązać się z większą śmiertelnością (Remington i wsp. 2016). Częstość występowania tego powikłania wydaje się wciąż niedoszacowana i według niektórych badaczy sięga najprawdopodobniej 3% (Ronaldson i wsp. 2015). Trudność w określeniu rzeczywistego rozpowszechnienia ZMS wynika z braku ujednoczonych wytycznych odnośnie raportowania tego działania niepożądanego oraz monitorowania pacjentów leczonych klozapiną zarówno w ostrym okresie choroby, jak i po opuszczeniu szpitala. Ponadto rozpoznanie ZMS przysparza wiele trudności, ponieważ objawia się niespecyficznym, może występować zarówno w postaci łagodnej, samoograniczającej się i niepowodującej żadnych długoterminowych następstw zdrowotnych, mimo nieprzerwywania leczenia klozapiną. Opisano do tej pory kilka takich przypadków (Hill i wsp. 2008; Ronaldson i wsp. 2011). Z drugiej strony ZMS może prowadzić do nagłego zgonu, bez jakichkolwiek objawów zwiastunowych u pacjentów uważanych dotąd za somatycznie zdrowych (Ronaldson i wsp. 2011). Warto również wspomnieć, iż nawet podczas pośmiertnego badania histopatologicznego wycinka mięśnia sercowego, schorzenie to może zostać przeoczone, gdy zapalenie ma charakter ogniskowy (Feldman i wsp. 2000). Dodatkowym czynnikiem utrudniającym postawienie rozpoznania jest znaczne podobieństwo objawów klinicznych ZMS do niektórych chorób układu oddechowego. Opisywanym w literaturze przykładem jest mylne rozpoznawanie zapalenia płuc u pacjentów z gorączką, kaszlem, dusznością, tachykardią oraz bólem w klatce piersiowej (Ronaldson i wsp. 2011). W przypadku wystąpienia powyższych objawów klinicznych u pacjentów przyjmujących klozapinę, należy wdrożyć diagnostykę w kierunku ZMS.

Przy tej okazji Ronaldson i wsp. (2011) wskazują na bagatelizowanie wzrostu ciepłoty u pacjentów przyjmujących klozapinę, który może stanowić objaw zwiastunowy uszkodzenia mięśnia sercowego. Warto jednak

podkreślić, że gorączka może pojawić się jako działanie niepożądane leku bez związku z uszkodzeniem serca.

Diagnostykę tego zagrażającego życiu powikłania utrudnia także fakt, iż pacjenci przyjmujący klozapinę, z uwagi na stan psychiczny, nie zawsze potrafią dokładnie opisać swoje dolegliwości somatyczne (Lambert i wsp. 2003).

ZMS jest na ogół wczesnym powikłaniem leczenia klozapiną. W 80% przypadków pojawia się w pierwszych 4 tygodniach leczenia, a w 90% w czasie 8 tygodni (Haas i wsp. 2007). Według niektórych badaczy najczęściej rozpoczyna się między 14. a 21. dniem leczenia klozapiną (80%), średnio około 17. dnia (Ronaldson i wsp. 2011a). Wielu autorów podkreśla znaczenie pierwszego miesiąca leczenia jako najbardziej niebezpiecznego pod kątem pojawienia się tego powikłania (Haas i wsp. 2007; Ronaldson i wsp. 2012a), inni natomiast wskazują na drugi i trzeci miesiąc (Degner i wsp. 2000; Ronaldson 2015), chociaż opisano również przypadki wystąpienia po kilku miesiącach (Lang i wsp. 2008; Tan i wsp. 2015). Rzadziej powikłanie to występuje po ponad roku od rozpoczęcia podawania klozapiny (Hill i wsp. 2008).

Śmiertelność związaną z ZMS podczas leczenia klozapiną szacuje się na 10–30% (Haas i wsp. 2007). Najprawdopodobniej negatywne znaczenie prognostyczne mają takie czynniki, jak otyłość, wysoki indeks masy ciała (BMI) oraz podwyższony poziom izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB) powyżej 1000 U/l (Ronaldson i wsp. 2011).

Do innych czynników ryzyka wystąpienia ZMS należy zbyt szybkie zwiększanie dawki klozapiny oraz jednoczesne stosowanie walproinianu sodu (Ronaldson i wsp. 2012a), a także innych leków o potencjalnej kardiotoksyczności (niektóre antybiotyki, ranitydyna, cisapryd, lit, amitrypylina itd.) (Coulter i wsp. 2001). Zaobserwowano też wzrost ryzyka wraz z wiekiem pacjenta (Tham i wsp. 2002; Ronaldson i wsp. 2012a) oraz u osób, u których wcześniej wystąpiły powikłania metaboliczne (Coulter i wsp. 2001). Ryzyko wystąpienia ZMS wydaje się nie mieć związku z wysokością dawki klozapiny (Haas i wsp. 2007).

Jak już wcześniej wspomniano, objawy ZMS są niespecyficzne, dlatego występowanie symptomów wskazujących na możliwość wystąpienia tego powikłania powinno skłaniać do dokładnej diagnostyki laboratoryjnej (Freudenreich i McEvoy). Dodatkowym istotnym diagnostycznie czynnikiem jest ustępowanie objawów po odstawieniu leku (Curto i wsp. 2016).

Do objawów klinicznych ZMS zaliczyć można tachykardię (u 46% pacjentów), duszność, gorączkę, objawy grypopodobne, mdłości, zawroty głowy i uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, bóle mięśni i stawów, obrzęk błony śluzowej nosa, drapanie w gardle, kaszel, ortopnoe, kołatanie serca, omdlenia, hipotonię (Haas i wsp. 2007). Podczas początkowego zwiększania dawek mogą pojawić się bez związku z zapaleniem mięśnia sercowego samoograniczające się objawy o niewielkim

znaczeniu klinicznym: niewielki, przejściowy wzrost poziomu markerów zapalnych, eozynofilia we krwi obwodowej (Freudenreich i McEvoy) oraz niewielka gorączka, tachykardia i męczliwość (Merrill i wsp. 2005).

W badaniach dodatkowych u pacjentów z ZMS obserwowano (i) eozynofilię krwi obwodowej (obecna w 10% przypadków) (Ronaldson i wsp. 2015), (ii) podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP>50mg/l), (iii) peptydu natriuretycznego typu B (BNP) oraz N-końcowego fragmentu (pro) peptydu natriuretycznego typu B (NT-pro-BNP), (iv) odczynu Biernackiego (OB.), CK-MB (występuje u 31% pacjentów), troponiny I i T (u 36%). W badaniu EKG występują niespecyficzne zmiany, uniesienie odcinka ST, zaburzenia rytmu serca (u 66%) (Merrill i wsp. 2006; Haas i wsp. 2007). Podkreśla się znaczenie echokardiografii jako jednego z najbardziej przydatnych narzędzi diagnostycznych. Wykazuje ona zaburzenia funkcji lewej lub obu komór serca, w tym zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) (Lang i wsp. 2008; Ronaldson i wsp. 2010).

Za rozstrzygającą metodę diagnostyczną uważana jest biopsja wsierdzia. Ujawnia ona nacieki eozynofili oraz komórek zapalnych, z obecnością martwicy miocytów lub bez niej. Rzadko jednak sięga się po tę metodę z uwagi na jej ograniczenia oraz ryzyko, jakim jest obarczona (From i wsp. 2001; Hatton i wsp. 2015). Istnieją również doniesienia o przydatności badania serca metodą rezonansu magnetycznego, zwłaszcza u pacjentów, u których wynik badania echokardiograficznego był prawidłowy lub niejednoznaczny (Ariyarajah i wsp. 2010, Hatton i wsp. 2015).

Ronaldson i wsp. (2001) zaproponowali, aby stawiając rozpoznanie ZMS, brać pod uwagę następujące odchylenia: (i) pojawienie się nowych objawów, takich jak uczucie kołatania serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej, duszność, gorączka w ciągu 45 dni od włączenia klozapiny; (ii) brak innych przyczyn oraz chorób układu krążenia w wywiadzie; (iii) utrzymująca się tachykardia, trzeci ton serca, trzeszczenia u podstawy płuc, obrzęki obwodowe z towarzyszącą gorączką lub bez niej; (iv) co najmniej jedno z następujących odchyień: (a) eozynofilia we krwi obwodowej, (b) podwyższony poziom troponiny I / T lub CK-MB, (c) zmiany w EKG: obniżenia odcinka ST o > 1 mm lub odwrócenie załamka T w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach innych niż aVR, (d) potwierdzona radiograficznie niewydolność serca i zastój w krążeniu płucnym oraz (e) potwierdzona w badaniu echokardiograficznym dysfunkcja prawej lub lewej komory, (v) zapalenie mięśnia sercowego potwierdzone w MRI, (vi) zmiany histopatologiczne w biopsji serca.

Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego w przebiegu leczenia klozapiną obejmuje farmakoterapię mającą na celu poprawę funkcjonowania mięśnia sercowego (leki stosowane w niewydolności serca) oraz zmniejszenie ryzyka przejścia w niewydolność serca, a także niezwłoczne przerwanie podawania klozapiny. Stosuje się kortykosteroidy, diuretyki,

betablokery, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz blokery receptora angiotensyny (Curto i wsp. 2016).

Ze względu na złożony charakter postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego choroby leczony klozapiną, u którego podejrzewa się ZMS, powinien być pod opieką kardiologiczną.

Kwestia ponownego włączenia klozapiny u pacjentów po przebytych zapaleniu mięśnia sercowego pozostaje tematem dyskusji, jednak większość autorów uważa je za niewskazane (Manu i wsp. 2012; Freudenreich i McEvoy). Rozważając ponowne włączenie leku, brano pod uwagę jedynie pacjentów ze znacznym nasileniem objawów choroby psychicznej, z wysokim ryzykiem samobójstwa lub takich, u których zaobserwowano znaczącą odpowiedź kliniczną po poprzednim leczeniu klozapiną. Udokumentowane próby tego typu dotyczyły zwykle chorych, u których wyleczono ZMS, a ponadto nie wystąpiły długoterminowe następstwa kardiologiczne. Podejmowano je w szpitalu, stosowano małe, powoli zwiększane dawki, ściśle monitorując pacjentów pod kątem występujących wcześniej nieprawidłowości w badaniach dodatkowych (Ariyarajah 2010; Bray i wsp. 2011). Potwierdzono, że długa przerwa między wyleczeniem powikłania a powrotem do klozapiny zmniejsza ryzyko nawrotu (Jayathilake i wsp. 2009; Baptista i wsp. 2015). Opisano zarówno kilka przypadków udanego włączenia klozapiny (Bray i wsp. 2011; Ronaldson i wsp. 2012), jak i przypadki nawrotu ZMS (Jayathilake i wsp. 2009; Baptista i wsp. 2015). Związek między ryzykiem nawrotu, dawkami klozapiny i czasem jej stosowania, a także odsetek sukcesów i niepowodzeń nie zostały dokładnie oszacowane.

Monitorowanie EKG w trakcie leczenia klozapiną w większości krajów nie jest obowiązkowe. Zaleca się jego wykonanie u chorych, u których stwierdzono odchylenia w badaniu przedmiotowym oraz w przypadku występowania chorób serca w wywiadzie. W Nowej Zelandii zaleca się kontrolowanie stężenia troponiny i białka C-reaktywnego co tydzień przez pierwszy miesiąc leczenia (Nielsen i wsp. 2016).

c. Zatorowość płucna (ZP)

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych, a zwłaszcza klozapiny, zwiększa ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (Hagg i wsp. 2000; Jonsson i wsp. 2012), w tym zagrażającej życiu zatorowości płucnej (Hagg i wsp. 2000; Farah i wsp. 2004). Mechanizm tego powikłania nie został jeszcze w pełni wyjaśniony, choć wysunięto kilka hipotez (Yang i wsp. 2004). Niektórzy badacze podkreślają pośredni wpływ klozapiny na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowych poprzez powodowanie zwiększenia masy ciała i działanie sedatywne, co z kolei przyczynia się do zmniejszenia, a nawet zniesienia aktywności fizycznej pacjentów (Hagg i wsp. 2009).

Według Nielsena i wsp. (2013) pozostaje niejasne, w jakim stopniu sam lek przyczynia się do powstania

zatorowości płucnej, a w jakim dodatkowe czynniki ryzyka występujące u pobierających go pacjentów. Uważa się w związku z tym, że należałoby szacować potencjalne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u każdego pacjenta rozpoczynającego terapię klozapiną. Ryzyko zatorowości płucnej zwiększają: czynniki genetyczne (mutacja czynnika V Leiden, wysoki poziom czynnika VIII, niedobór antytrombiny), unieruchomienie (niedowład, opatrunek gipsowy, znieczulenie ogólne), przebyty w ostatnim czasie duży zabieg operacyjny, ciąża i poślóg, otyłość ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) (Freudenreich i McEvoy), a także trombofilie nabyte (głównie zespół antyfosfolipidowy), wiek > 40 lat, przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej związanej z przyjmowaniem klozapiny jest 28-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej (Paciullo 2008). Częstość występowania określa się na 1:2000–6000 u pacjentów przyjmujących lek przez rok (Haag i wsp. 2000). Z opublikowanych danych wynika, że śmiertelność w przypadku wystąpienia tego powikłania wynosi 44% (Paciullo 2008).

Z uwagi na niespecyficzne objawy kliniczne pojawienie się na przykład duszności powinno skłaniać do dalszej diagnostyki u omawianej grupy pacjentów (Parkin i wsp. 2003).

Chociaż nie badano skuteczności profilaktycznego podawania aspiryny i statyn w prewencji zatorowości płucnej u pacjentów przyjmujących klozapinę, według niektórych badaczy ich podawanie u pacjentów bez medycznych przeciwwskazań mogłoby znacząco zmniejszyć ryzyko (Freudenreich i McEvoy). Decyzja o przerwaniu leczenia klozapiną po wystąpieniu epizodu zatorowości płucnej powinna być podejmowana po rozważeniu potencjalnych konsekwencji. Objawy nawrotu powinny zawsze skłaniać do odstawienia leku (Nielsen i wsp. 2013).

Inne częste działania niepożądane

a. Przyrost masy ciała

Zwiększenie masy ciała jest problemem związanym z przyjmowaniem wielu leków przeciwpsychotycznych, jednak klozapina wykazuje szczególnie duży potencjał powodowania istotnego wzrostu masy ciała, którego częstość występowania szacuje się między 5 a 35% (Orsolini i wsp. 2016). W badaniu przeprowadzonym przez Hendersona i wsp. (2005) średni przyrost masy ciała w ciągu 10 lat stosowania klozapiny oszacowano na około 13 kg. We wcześniej opublikowanym badaniu Umbricht i wsp. (1994) wykazali, że u prawie połowy pacjentów może wystąpić wzrost masy ciała o 20% i więcej w stosunku do wartości wyjściowej. Największy przyrost masy ciała występuje w pierwszych 6–12 miesiącach leczenia, jednak u niektórych pacjentów tendencja ta utrzymuje się również w późniejszym okresie leczenia.

Wśród czynników ryzyka wymienia się długość leczenia, wyjściowy brak nadwagi (Gentile 2006), siedzący

tryb życia, polifarmakoterapię, w pewnym stopniu także wysokość dawki klozapiny (Correl i wsp. 2011; De Hert i wsp. 2012).

W związku z tym u chorych leczonych klozapiną, masa ciała powinna być regularnie monitorowana, a w przypadku jej wzrostu należy podjąć interwencje behawioralne. Dostępne są również dane na temat korzystnego wpływu dołączenia metforminy, aripiprazolu, topiramantu, orlistatu oraz fluwoksaminy na zmniejszenie masy ciała u pacjentów leczonych klozapiną (Fakra i wsp. 2012; Nielsen i wsp. 2013; Whitney i wsp. 2015).

b. Insulinooporność/cukrzyca

Opublikowano wiele doniesień na temat związku klozapiny z hiperglikemią, zaostrzeniem przebiegu już istniejącej cukrzycy, nowymi przypadkami cukrzycy oraz kwasicy ketonową (Newcomer i wsp. 2002). W przeprowadzonym przez Hendersona i wsp. badaniu podczas 5-letniej obserwacji odsetek nowych zachorowań na cukrzycę typu 2 u pacjentów leczonych klozapiną wynosił 36,6% (Henderson i wsp. 2000). W pracy innych badaczy rozpowszechnienie cukrzycy oszacowano na poziomie 12%, a nieprawidłowej tolerancji glukozy na około 10% (Devinsky i wsp. 1991). Mechanizm, za pośrednictwem którego klozapina prowadzi do rozwoju cukrzycy, nie jest do końca poznany, poza diabetogennym wpływem zwiększonej masy ciała i otyłości, postuluje się udział zmniejszonej sekrecji insuliny z komórek beta trzustki, insulinooporności lub upośledzenia utylizacji glukozy (Henderson i wsp. 2000).

Z tego powodu u pacjentów leczonych klozapiną przed włączeniem leczenia należy sprawdzić stężenie glukozy, a w trakcie terapii powinni być ściśle monitorowani pod kątem rozwoju cukrzycy (regularny pomiar glikemii na czczo, oznaczenie poziomu glikowanej hemoglobiny). Konieczne jest również ograniczenie wpływu innych czynników o działaniu diabetogennym, między innymi leków (np. beta-blokerów, kortykosteroidów, diuretyków tiazydowych), nadczynności tarczycy, otyłości, a w przypadku rozwoju cukrzycy odpowiednie leczenie hipoglikemizujące.

Dobrze kontrolowana cukrzyca nie powinna być powodem przerwania terapii klozapiną, natomiast w przypadku utrzymujących się wysokich wartości glikemii powyżej 350 mg% lub wystąpienia objawów klinicznych (np. zawrotów głowy, omdlenia, senności, dezorientacji) konieczne może być wstrzymanie stosowania klozapiny do czasu normalizacji stężenia glukozy. W razie wystąpienia zagrażających życiu powikłań pod postacią kwasicy ketonowej lub cukrzycowej śpiączki hiperosmolarnej konieczne jest natychmiastowe odstawienie leku i ich intensywne leczenie. Ponowne, ostrożne włączenie klozapiny może być rozważone po uzyskaniu stabilnej kontroli cukrzycy i pod warunkiem ścisłego monitorowania glikemii (Nielsen i wsp. 2013).

c. Drgawki

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, klozapina obniża próg drgawkowy, co związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych podczas leczenia. W przeprowadzonym przez Devinsky'ego i wsp. badaniu wystąpienie co najmniej jednego napadu drgawek opisano u 2,8% pacjentów, a skumulowane ryzyko podczas 3,8 roku leczenia oszacowano na poziomie 10% (Devinsky i wsp. 1991). W pracach innych badaczy rozpowszechnienie drgawek oceniano na poziomie 4–6% (Conca i wsp. 2000), 20% Welch i wsp. 1994) do 22% (Kohlrausch i wsp. 2013). Ryzyko wystąpienia drgawek zależy od stosowanej dawki klozapiny i oceniane jest na poziomie 4,4% u chorych leczonych dawkami powyżej 600 mg/dobę, 2,7% u przyjmujących lek w dawce 300–600 mg/dobę i 1% w przypadku dawki poniżej 300 mg/dobę (Devinsky i wsp. 1991).

Najczęściej obserwowane są napady toniczno-kloniczne (17,5–70%), napady miokloniczne/atoniczne (25–42,8%), napady częściowe proste i złożone (6–28,6%), a najrzadziej napady nieświadomości (opisano 2 przypadki) (Williams i Park 2015).

Wśród potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych podczas leczenia klozapiną wymienia się: drgawki bądź uraz głowy w wywiadzie, nadużywanie alkoholu, nieprawidłowy zapis EEG, wysokie dobowe dawki klozapiny, jednoczesne stosowanie innych leków obniżających próg drgawkowy (np. erytromycyny, litu, haloperidolu) bądź hamujących metabolizm klozapiny (np. cyprofloksacyny i fluwoksaminy), zaprzestanie palenia tytoniu, polimorfizm izoenzymu CYP1A2 (obecność dwóch alleli *1F). Rozbieżne dane dotyczą ryzyka związanego z szybkim zwiększaniem dawki leku oraz wysokim stężeniem leku w surowicy (Ifteni i wsp. 2014; Williams i Park 2015).

Nie zaleca się rutynowego podawania leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce pierwotnej napadów indukowanych klozapiną (Caetano 2014). W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zmniejszenie dawki klozapiny o 50% i wykluczenie obecności innych czynników obniżających próg drgawkowy (np. toksyczności leków, odstawienia benzodiazepin lub leków przeciwpadaczkowych, zaburzeń elektrolitowych, kwasicy ketonowej, organicznych zmian OUN lub deprywacji snu). Wystąpienie napadu drgawek w przypadku dobrego efektu przeciwpsychotycznego nie powinno automatycznie prowadzić do przerwania terapii klozapiną, zalecane jest raczej zmniejszenie dawki lub stosowanie dawek podzielonych leku, bądź leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (Nielsen i wsp. 2013). Za leki pierwszego wyboru uznawane są walproinian, jednak z dobrym efektem stosowano również lamotryginę, gabapentynę oraz topiramat. Ze względu na ryzyko agranulocytozy nie zaleca się stosowania karbamazepiny (Williams i Park 2015).

d. Nadmierne wydzielanie śliny

Ślinotok jest częstym działaniem niepożądanym towarzyszącym przyjmowaniu klozapiny, częstość jego występowania szacuje się na 31%. Pojawia się na początku terapii, podczas stosowania niskich dawek leku i na ogół jego nasilenie zwiększa się podczas snu (Fakra i Azorin 2012). Ślinotok stanowi czynnik ryzyka zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów leczonych klozapiną (Gurreira i wsp. 2016). Wśród opcji terapeutycznych mających na celu zmniejszenie nasilenia wydzielania śliny wymienia się żucie bezcukrowej gumy (Bourgeois i wsp. 1991), stosowanie działających ośrodkowo agonistów receptorów alfa-2, na przykład klonidyny, leków o działaniu antycholinergicznym, na przykład amitriptyliny, atropiny (w postaci kropli do oczu stosowanych podjęzykowo), ipratropium (w postaci sprayu stosowanego podjęzykowo), a także amisulprydu czy iniekcji toksyny botulinowej (Nielsen i wsp. 2011; Praharaj i wsp. 2006).

e. Nietrzymanie moczu

Działania niepożądane klozapiny dotyczące układu moczowo-płciowego dotyczą 6% pacjentów (Fakra i Azorin 2012). Nietrzymanie moczu często występuje pod postacią moczenia nocnego i zazwyczaj rozwija się w ciągu pierwszych kilku dni od rozpoczęcia terapii, niekiedy może również pojawić się po upływie tygodni lub miesięcy (De Fazio i wsp. 2015). W przypadku przewlekłego utrzymywania się objawów wykazano skuteczność agonistów alfa-adrenergicznych: efedryny i pseudofedryny, a także oksybutyniny, amitriptyliny oraz stosowanej donosowo desmopresyny (Harrison-Woolrych i wsp. 2011).

f. Zaparcia

W związku z antycholinergicznymi właściwościami cząsteczki klozapiny, a także jej antagonizmem wobec receptorów serotoninowych (głównie 5-HT₃) i histaminowych (H₁) podczas terapii często odnotowuje się występowanie zaparć. W metaanalizie przeprowadzonej przez Shirazi i wsp. wykazano, że zaparcia związane ze stosowaniem klozapiny występują u 31,2% leczonych pacjentów. W porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi klozapina wywoływała zaparcia trzykrotnie częściej (Shirazi i wsp. 2016). Zaparcia mogą prowadzić do stanów zagrażających życiu: niedrożności porażennej i mechanicznej jelit, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, martwicy jelit, *megacolon toxicum*, perforacji oraz zachłystowego zapalenia płuc (Palmer i wsp. 2008; Shirazi i wsp. 2016). Wśród prawdopodobnych czynników ryzyka ich wystąpienia zidentyfikowano niedawne rozpoczęcie leczenia, wysokie dawki klozapiny bądź jej wysokie stężenie we krwi, jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu antycholinergicznym oraz

choroby współistniejące i gorączkę (Palmer i wsp. 2008). Sugeruje się, że działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego odpowiadają za 50% nagłych zgonów związanych z terapią klozapiną, a śmiertelność w przypadkach związanych ze zmniejszoną motoryką przewodu pokarmowego sięga 28% (Remington i wsp. 2016). Z tego powodu pacjenci powinni być monitorowani pod kątem częstości wypróżnień, konieczne jest też zalecenie diety bogatobłonnikowej, odpowiednie nawodnienie, ćwiczenia fizyczne, a w przypadku braku skuteczności wskazane jest zastosowanie środków o działaniu przeczyszczającym (Nielsen i wsp. 2013). W sytuacji nagłego pojawienia się u pacjentów leczonych klozapiną ostrego bólu brzucha, wzdęć, wymiotów, zaparć, biegunki, utraty łaknienia, nudności, konieczne jest wykluczenie poważnych, zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (Palmer i wsp. 2008).

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Niektóre działania niepożądane klozapiny opisywane są bardzo rzadko, co powoduje, że w codziennej praktyce bywają przeoczone. Tymczasem niektóre z nich potencjalnie zagrażają życiu. Najistotniejsze z nich dotyczą przewodu pokarmowego, układu moczowego i skóry (Tabela 1). Szczegółowy przegląd tych objawów oraz ich przyczyn został omówiony niedawno przez De Fazio i wsp. (2015).

Zasady ordynacji klozapiny w różnych krajach oraz dostępne postaci leku

Nielsen i wsp. (2016) dokonali analizy przeglądu zasad dystrybucji klozapiny w różnych krajach.

W większości krajów lek występuje tylko w postaci tabletek, w niektórych w postaci zawiesiny doustnej (Chiny, Dania, Irlandia, Holandia, Nowa Zelandia i Wielka Brytania), tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (USA, Chiny) oraz w formie roztworu do iniekcji domięśniowej (Holandia). Są kraje, w których prawo do przepisania klozapiny mają nawet lekarze ogólni (Holandia, Wielka Brytania, USA, Nowa Zelandia). W Japonii klozapinę mogą przepisywać tylko lekarze, którzy odbyli 2–3-godzinne szkolenie internetowe (e-learning), ale rozpoczęcie jej

Tabela 1 Rzadkie i bardzo rzadkie działania niepożądane klozapiny

Przewód pokarmowy	Refluks żołądkowo-przełykowy Zapalenie przełyku Krwiste wymioty Obrzęk ślinianek Niedrożność porażenna jelit Niedrożność kałowa jelit Stłuszczenie / zwłóknienie / marskość / Martwica wątroby Zapalenie ślinianki przyusznej
Układ moczowy	Priapizm
Skóra	Zespół Stevensa-Johnsona Toksyčna nekroliza naskórka Uogólnione ostre reakcje osutkowe Łupież różowy Rumień wielopostaciowy Wyprzenia w fałdach skórnych Obrzęk naczyńioruchowy

ordynowania możliwe jest wyłącznie podczas hospitalizacji. W niektórych krajach klozapina wydawana jest wyłącznie przez apteki szpitalne. W Wielkiej Brytanii i Nowej Zelandii apteka musi zarejestrować się w systemie monitorowania wyników badań krwi i sprawdzić liczbę limfocytów i neutrocytów u zgłaszającego się po lek pacjenta.

Podsumowanie

Jak wynika z powyższego opracowania, działania niepożądane mogą występować u niektórych chorych leczonych klozapiną, przy czym niekiedy może dojść do powikłań zagrażających życiu. Świadomość tych niebezpieczeństw powoduje, że u chorych na schizofrenię, u których nieskuteczne okazały się inne leki przeciwpsychotyczne, decyzja o zastosowaniu klozapiny jest odwlekana. Z drugiej strony zastosowanie tego leku wiąże się z dużą szansą uzyskania poprawy w zakresie objawów wytwórczych i negatywnych oraz poprawą funkcjonowania chorego, a także rokowania. Z niniejszego opracowania wynika, że leczenie klozapiną może być bezpieczne pod warunkiem starannego monitorowania stanu podmiotowego, przedmiotowego chorego oraz wykonywania stosownych badań laboratoryjnych. Zasadne wydaje się zatem opracowanie standardów monitorowania leczenia klozapiną oraz postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts

submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Author's contributions / Wkład autorów: Authors have equal contributions to the article / Wkład autorów w powstanie artykułu jest równy.

References / Piśmiennictwo

- Ariyaratnam V, Shaikh N, Garber PJ *et al*. Cardiovascular magnetic resonance in mild to moderate clozapine-induced myocarditis: is there a role in the absence of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities? *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 1473–1476.
- Baptista T, Rojas N, Davila DF. Heterogeneity of clozapine-associated myocarditis: an opportunity for novel preventing strategies. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 1068.
- Bastiampilla T, Gupta A, Chan SKW, Allison S. Changes for clozapine monitoring in the United States. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 858–860.
- Bourgeois JA, Drexler KG, Hall MJ. Hypersalivation and clozapine. *Hosp. Community Psychiatry* 1991; 42: 1174.
- Bray A, Reid R. Successful clozapine rechallenge after acute myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 90.
- Caetano D. Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry* 2014; 22: 78–82.
- Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS Sr, Wang R, Steinbook R, Tuason V *et al*. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 377–384.
- Conca A, Beraus W, König P, Waschgl R. A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 234–235.
- Correl CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011; 17: 97–107.
- Coulter DM, Bate A, Meyboom RH *et al*. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *Br Med J* 2001; 322 (7296): 1207–1209.
- Curto M, Girardi N, Lionetto L, Ciavarella GM, Ferracuti S, Baldessarini RJ. Systematic Review of Clozapine Cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18: 68.
- De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A *et al*. Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1995–2003.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 114–126.
- Degner D, Bleich S, Grohmann R *et al*. Myocarditis associated with clozapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 880.
- Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991; 41: 369–371.
- Fakra E, Azorin JM. Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1923–1935.
- Farah RE, Makhoul NM, Shai MD. Fatal venous thrombembolism associated with antipsychotic therapy. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1435.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Eng. J Med* 2000; 343: 1388–1398.
- Freudenreich O, McEvoy J. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia. <http://www.uptodate.com/contents/guidelines-for-prescribing-clozapine-in-schizophrenia?topicKey=PSYCH%2F14772&elapsedTimeMs=6&view=print&displayedView=full>.
- From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc* 2001; 86: 1095–1102.
- Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain. *Drug Saf* 2006; 29: 303–319.
- Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D *et al*. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun* 2014; 5: 4757.
- Gurrera RJ, Parlee AC, Perry NL. Aspiration Pneumonia: An Underappreciated Risk of Clozapine Treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 174–176.
- Haas SJ, Hill R, Krum H *et al*. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993–2003. *Drug Saf* 2007; 30: 47–57.
- Hagg S, Jonsson AK, Spigset O. Risk of venous thrombembolism due to antipsychotic drug therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 537–547.
- Hagg S, Spigset O, Soderstrom TG. Association of venous thrombembolism and clozapine. *Lancet* 2000; 355(9210): 1155–1156.
- Harrison-Woolrych M, Skegg K, Ashton J, Herbison P, Skegg DCG. Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *Br J Psychiatry* 2011; 199: 140–144.
- Hatton JL, Bhat PK, Gandhi S. Clozapine-induced myocarditis: recognizing a potentially fatal adverse reaction. *Tex Heart Inst J* 2015; 42: 155–157.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA *et al*. Clozapine, Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Lipid Abnormalities: A Five-Year Naturalistic Study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975–981.
- Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM *et al*. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1116–1121.
- Hill GR, Harrison-Woolrych M. Clozapine and myocarditis: a case series from the New Zealand Intense Medicines Monitoring Programme. *N Z Med J* 2008; 121(1283): 68–75.
- Hippius H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psych* 1999; 60: 22–23.
- http://leki.urpl.gov.pl/files/Klozapol_25mg_100mg_tabletki.pdf
- <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm>
- <https://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/remss/pdf/resources/>
- Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva IP. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 193–198.
- Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva IP. Letter: clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975; 2: 611.
- Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, Correll CU, Kane JM, Manu P. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 25–29.
- Jaracz J, Tetera-Rudnicka E, Kujath D, Raczynska A, Stoszek S, Czernaś W *et al*. The prevalence of antipsychotic polypharmacy in schizophrenic patients discharged from psychiatric units in Poland. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 613–617.
- Jarema M. Leczenie farmakologiczne schizofrenii. In: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M (ed.) Via Medica, Gdańsk 2015.
- Jayathilake I, Singh AK. Clozapine rechallenge after myocarditis. *Australas Psychiatry*. 2009; 17: 421–422.
- Jonsson AK, Spigset O, Hagg S. Venous thrombembolism in recipients of antipsychotics: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2012; 26: 649–662.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psych* 1988; 45: 789–796.
- Kohlrausch FB, Severino-Gama C, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Carracedo A, Hutz MH. The CYP1A2 -163C>A polymorphism is associated with clozapine-induced generalized

- tonic-clonic seizures in Brazilian schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2013; 209: 242–245.
43. Lambert TJR, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust* 2003; 178: S67–S70.
 44. Lang UE, Willbring M, von Golitschek R *et al.* Clozapine-induced myocarditis after long-term treatment: case presentation and clinical perspectives. *J. Psychopharmacol* 2008; 22: 576–580.
 45. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res* 2012; 134: 180–186.
 46. Manu P, Sarvaiya N, Rogozia LM, Kane JM, Correll CU. Benign Ethnic Neutropenia and Clozapine Use: A Systematic Review of the Evidence and Treatment Recommendations. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: e909–16; DOI: 10.4088/JCP.15r10085.
 47. Merrill DB, Ahmari SE, Bradford JM, Lieberman JA. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 204–208.
 48. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32–41.
 49. Munro J, O’Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 576–580.
 50. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP *et al.* Abnormalities in Glucose Regulation During Antipsychotic Treatment of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 337–345.
 51. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 603–613.
 52. Nielsen J, Damkier P, Lublin M, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 411–422.
 53. Nielsen J, Young C, Ifteni P, Kishimoto T, Xiang YT, Schulte PF *et al.* Worldwide Differences in Regulations of Clozapine Use. *CNS Drugs* 2016; 30: 149–161.
 54. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, Vecchiotti R, Matarazzo I, Vellante F *et al.* An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1329–1347.
 55. Ostrowski M. Stany nagłe związane z leczeniem farmakologicznym zaburzeń psychicznych – postępowanie interwencyjne oraz dalsze leczenie. Część 5. Ostre zatrucie litem. Powikłania hematologiczne w trakcie leczenia klozapiną. *Med Prakt Psychiatria* 2015; 5: 67–71.
 56. Paciullo CA. Evaluating the association between clozapine and venous thrombembolism. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1825–1829.
 57. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 759–768.
 58. Parkin L, Skegg DC, Herbison GP, Paul C. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 647–652.
 59. Pawełczyk T, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Hematologiczne działania niepożądane leków psychotropowych – wskazówki dla lekarza praktyka. *Psychiatria* 2011; 8(3): 97–109.
 60. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhoea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 185: 265–273.
 61. Remington G, Lee J, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Hahn M *et al.* Clozapine’s critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1193–1203.
 62. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 231–243.
 63. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Evolution of troponin, C-reactive protein and eosinophil count with the onset of clozapine-induced myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015; 49: 486–487.
 64. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ *et al.* Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res*. 2012 a; 141: 173–178.
 65. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, McNeil JJ. Continuation of clozapine following mild myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 910–911.
 66. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, McNeil JJ. Observation from 8 cases of clozapine rechallenge after development of myocarditis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 252–254.
 67. Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB *et al.* Diagnostic characteristics of clozapine-induced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J Clin. Psychiatry* 2010; 71: 976–981.
 68. Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2011a; 45: 458–465.
 69. Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB, Topliss DJ, McNeil JJ. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 of surviving cases. *Schizophr Res* 2011; 128: 161–165.
 70. Rybakowski J, Jarema M. Zalecenie dotyczące stosowania klozapiny. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007, 3, 153–154.
 71. Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ *et al.* Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 863.
 72. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016 Jul; bjp.bp.115.177261; DOI: 10.1192/bjp.bp.115.177261.
 73. Tan LH, Suetani S, Clark S, Wilson D. Late onset myocarditis with clozapine use. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 295.
 74. Tham JC, Dickson RA. Clozapine-induced fevers and 1-year clozapine discontinuation rate. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 880–884.
 75. Umbricht DS, Pollack S, Kane JM. Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl. B): 157–160.
 76. Vesterby A, Pedersen JH, Kaempe B, Thomsen NJ. Sudden death during treatment with clozapine (Leponex). *Ugeskr Laeger* 1980; 142: 170–171.
 77. Welch J, Manschreck T, Redmond D. Clozapine-induced seizures and EEG changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 250–256.
 78. Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 389–401.
 79. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 2015; 29: 101–111.
 80. Yang TY, Chung KJ, Huang TL, Kung CT. Massive pulmonary embolism in a young patient on clozapine therapy. *J Emerg Med* 2004; 27: 27–29.