

# Klozapina: niebezpieczny wyrzutek czy zaniedbany przyjaciel?

Saeed Farooq, Mark Taylor

*The British Journal of Psychiatry* (2011) 198, 247–249

Dowody dotyczące większej skuteczności i efektywności klozapiny nie w pełni przeniknęły do codziennej praktyki klinicznej. Prawdopodobnie wynika to z przekonania, że klozapina jest lekiem niebezpiecznym. Jej stosowanie może wpływać na wydłużenie przeżycia. Wcześniejsze zastosowanie tego leku w odpowiednich dawkach jest zaniedbywaną możliwością terapeutyczną w epoce застоju w innowacjach dotyczących leków przeciwpsychotycznych.

W pracach nad lekami przeciwpsychotycznymi obecnie panuje zastój. Lekooporna psychoza jest częstym problemem klinicznym, który wiąże się ze znaczną niesprawnością i kosztami dla społeczeństwa. Klozapina pozostaje jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia schizofrenii lekoopornej. Można uznać ją za formę chemioterapii w schizofrenii – najskuteczniejszą, ale również postrzeganą jako być może najbardziej toksyczna w tej grupie leków. Autorzy są przekonani, że nadszedł czas, żeby przeanalizować nie tylko zalety klozapiny, ale również zagrożenia związane z jej opóźnionym i zbyt rzadkim stosowaniem.

## Czy klozapina ma przewagę pod względem skuteczności i efektywności?

Przewaga klozapiny pod względem skuteczności i efektywności została potwierdzona w wielu badaniach. W metaanalizie<sup>1</sup> wykazano, że klozapina lepiej łagodziła objawy niż leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (LPPI) i niektóre (choć nie wszystkie) leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPPII). Wielkość efektu pod względem redukcji objawów (*g* Hedgesa) dla klozapiny wynosiła -0,52, co oznaczało jej przewagę nad innymi lekami: amisulprydem (*g* = -0,31), olanzapiną (*g* = -0,28) i rysperydonem (*g* = -0,13).<sup>1</sup> W bezpośrednich porównaniach z LPPII,<sup>2</sup> które obejmowały tylko badania z podwójnie ślepej próbą, klozapina przewyższała zotepinę i ryspe-

rydon (w dawkach >400 mg/24 h), nie wykazywała natomiast przewagi nad olanzapiną i kwetiapiną, jakkolwiek mogło to wynikać z przyjętych w tych badaniach założeń, zgodnie z którymi dawka klozapiny nie mogła przekraczać 400 mg/24 h.

Większą skuteczność klozapiny potwierdzono w dwóch dużych, niesponsorowanych przez przemysł badaniach.<sup>3,4</sup> W II fazie badania CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness)<sup>3</sup> uczestnicy byli ponownie losowo dzieleni na grupy – w jednej z nich stosowano klozapinę (grupa otwarta), natomiast w pozostałych (spełniających warunki podwójnie ślepej próby) stosowano rysperydon, olanzapinę lub kwetiapinę, kierując się przede wszystkim brakiem skuteczności w I fazie. Czas do odstawienia leku z dowolnej przyczyny, będący pierwszorzędnym badaniem parametrem, był znacznie dłuższy w przypadku klozapiny w porównaniu z wszystkimi innymi badanymi lekami, z wyjątkiem olanzapiny. Wartość NNT (liczba osób, którą należy leczyć, aby wykazać określony efekt) dla odstawienia leków z dowolnej przyczyny w przypadku klozapiny wynosiła 4 w porównaniu z rysperydonem i 3 w porównaniu z kwetiapiną. Klozapina miała istotną przewagę nad olanzapiną, kwetiapiną i rysperydonem pod względem czasu, jaki upływał do odstawienia leku z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego. W badaniu CULASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)<sup>4</sup> 136 uczestników charakteryzujących się słabą odpowiedzią na co najmniej 2 leki psychotyczne zostało losowo przydzie-

Saeed Farooq, MCPS (Psych), FCPS (Psych), Wolverhampton City Primary Care Trust, Wolverhampton; Mark Taylor, FRCPsych, FRANZCP, NHS Lothian, Edynburg, Wielka Brytania

Adres do korespondencji: Mark Taylor, NHS Lothian, Ballenden House, Edinburgh EH8 9HL, UK. E-mail: marktaylor2@nhs.net

Konflikt interesów: S.F. otrzymywał wynagrodzenia za wystąpienia na konferencji organizowanej przez producenta klozapiny. Nie otrzymał żadnych funduszy w związku z tym artykułem oraz badaniami dotyczącymi poruszanego tematu. M.T. otrzymuje dofinansowanie i wynagrodzenia od różnych firm farmaceutycznych, wśród których nie ma producenta klozapiny.

Saeed Farooq jest psychiatrą konsultantem w Wolverhampton City Primary Care Trust. Jest profesorem wizytującym w Staffordshire University w Wielkiej Brytanii i Postgraduate Medical Institute Peshawar w Pakistanie. Mark Taylor pracuje dla NHS Lothian w Edynburgu, na stanowisku konsultanta w zespole intensywnej opieki domowej.

lonych do grupy otrzymującej klozapinę lub inny LPPII. Po 12 miesiącach porównywano jakość ich życia. Stwierdzono, że klozapina znacznie przewyższała inne LPPII pod względem poprawy objawowej. Wykazano tendencję do większej poprawy jakości życia ( $p=0,08$ ). W dużym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Finlandii<sup>2</sup> również wykazano, że po pierwszej hospitalizacji w przebiegu schizofrenii, osoby leczone klozapiną charakteryzowało najmniejsze ryzyko odstawienia leku i ponownej hospitalizacji w porównaniu z osobami leczonymi innymi, zastosowanymi po raz pierwszy doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Wydaje się również, że klozapina jest lekiem przeciwpsychotycznym o szerokim zakresie działania. Uzyskano mocne dowody na jej skuteczność w przypadku tendencji samobójczych, agresywnych i nadużywania substancji psychoaktywnych. W Stanach Zjednoczonych klozapina jest zarejestrowana przez FDA do leczenia chorych ze schizofrenią i zaburzeniami schizoafektywnymi przejawiających tendencje samobójcze. Wykazano ponadto, że stosowanie klozapiny zmniejsza skłonność do agresji. Na przykład Krakowski i wsp.<sup>6</sup> przeprowadzili randomizowane badanie kontrolowane dotyczące chorych na schizofrenię, która nie była uznawana za lekooporną. Osoby te w ciągu 12 miesięcy hospitalizacji dopuszczały się napaści na inne osoby i przejawiały utrzymujące się skłonności do agresji. Klozapina okazała się lepsza od olanzapiny i haloperidolu pod względem zmniejszania liczby i nasilenia napaści oraz zmniejszania ogólnego poziomu agresji.<sup>6</sup> Klozapina może mieć również znaczenie w ograniczaniu nadużywania substancji. Brunette i wsp.<sup>7</sup> stwierdzili, że po 10 latach prospektywnej obserwacji osób leczonych klozapiną w tej grupie obserwowano mniejszą częstość nawrotów nadużywania substancji w porównaniu z osobami leczonymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

### Czy klozapina jest niebezpieczna?

Stosowanie klozapiny ogranicza wiele kłopotliwych działań niepożądanych, w tym ślinotok, senność i zaparcia. Zagrożające życiu działania niepożądane, takie jak zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia, agranulocytoza, obniżenie progu drgawkowego i zespół metaboliczny, mogą być związane z większą śmiertelnością. Tiihonen i wsp. porównywali śmiertelność w grupie 66 881 Finów systematycznie stosujących leki przeciwpsychotyczne z częstością zgonów w całym fińskim społeczeństwie (52 miliony) w ciągu 11 lat. Stwierdzili, że ryzyko przedwczesnego zgonu było najmniejsze u osób systematycznie przyjmujących klozapinę w porównaniu z osobami leczonymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi i osobami nieprzyjmującymi regularnie leków.<sup>8</sup> To ochronne działanie klozapiny będzie częściowo wynikać z opisanych wcześniej właściwości zapobiegania samobójstwom. Mimo dobrze znanych metabolicznych działań niepożądanych, nie stwierdzono różnicy w częstości zgonów z powodu choroby niedokrwiennej

serca u osób leczonych klozapiną lub przyjmujących jakikolwiek inny z badanych leków przeciwpsychotycznych. Ostatnio Kelly i wsp.<sup>9</sup> w retrospektywnym kohortowym badaniu również stwierdzili, że ryzyko śmierci z powodu chorób układu krążenia przez 8-10 lat obserwacji nie różniło się istotnie u badanych leczonych od początku klozapiną ( $n=1084$ ) w porównaniu z badanymi od początku stosującymi rysperydon ( $n=602$ ), mimo że przyrost masy ciała po klozapinie jest większy niż po rysperydonie.

Dzięki monitorowaniu wyników badań ryzyko indukowanych klozapiną dyskrazji krwi utrzymuje się na akceptowalnym poziomie. Ryzyko indukowanej klozapiną leukopenii lub agranulocytozy zmniejsza się wykładniczo wraz z upływem czasu, a po 12 miesiącach leczenia częstość występowania agranulocytozy jest prawie taka sama jak przy stosowaniu pochodnych fenotiazyny. Na podstawie danych z 30 badań Merrill i wsp.<sup>10</sup> doszli do wniosku, że stosowanie klozapiny wiąże się z niewielkim (wynoszącym w przybliżeniu 0,1%) ryzykiem potencjalnie śmiertelnego zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii.

### Stosowanie klozapiny w praktyce klinicznej

Szacuje się, że rozpowszechnienie schizofrenii lekoopornej różni się w zależności od wykorzystywanej definicji, ale między jedną piątą a jedną trzecią osób ze schizofrenią charakteryzuje się suboptymalną odpowiedzią na adekwatne próby stosowania leków przeciwpsychotycznych. Badania opierające się na analizowaniu sposobu przepisywania leków w rutynowej praktyce prawie zawsze wykazują, że recepty na klozapinę otrzymuje o wiele mniejszy odsetek osób ze schizofrenią, nawet, jeżeli uwzględni się potencjalne bariery, takie jak niewystarczający dostęp do opieki zdrowotnej. Opisano na przykład, że częstość przepisywania klozapiny ustalona na podstawie dużych baz danych pochodzących z amerykańskiej Veterans Health Administration wynosiła między 1 a 1,8%.<sup>11</sup> We Włoszech częstość przepisywania klozapiny wynosiła 1,5%,<sup>12</sup> natomiast dane z 41 okręgów zdrowia psychicznego wykazały, że klozapinę otrzymywało zaledwie 30% osób spełniających kryteria do stosowania tego leku.<sup>13</sup> Niewielka częstość przepisywania klozapiny sugeruje, że jest ona stosowana tylko u pacjentów z tendencjami samobójczymi lub tych z najbardziej lekoopornymi postaciami choroby, co oczywiście wpłynie na wyniki leczenia w tej populacji. Często alternatywą wobec klozapiny jest jednoczesne stosowanie kilku leków przeciwpsychotycznych, co może tylko nasilać lekooporność i zwiększać obciążenie działaniami niepożądanymi.

Jeszcze ważniejszym problemem wydaje się opóźnienie w rozpoczynaniu leczenia klozapiną. Wytczne National Institute for Health and Clinical Excellence z 2009 roku<sup>14</sup> zalecają, że lekarze powinni „proponować klozapinę chorym na schizofrenię, u których nie uzyskano wystarczającej reakcji na leczenie, mimo stosowania kolejno co najmniej dwóch róż-

nych leków przeciwpsychotycznych w odpowiednich dawkach.<sup>7</sup> Rzadko uświadomiamy sobie, że to powszechnie cytowane zalecenie nie jest oparte na dowodach naukowych. Wynika ono ze względów bezpieczeństwa, być może wywodzących się w kryteriów wyjściowych przyjmowanych we wcześniejszych randomizowanych badaniach kontrolowanych dotyczących klozapiny. Jeżeli jednak potraktujemy te wytyczne jako obowiązujące, oznaczałoby to, że można by było zastosować klozapinę u chorych na schizofrenię lekooporną w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia podawania jakichkolwiek leków przeciwpsychotycznych. Wheeler<sup>15</sup> oszacował, że średni odstęp czasu między pierwszym kontaktem z lekarzem a rozpoczęciem leczenia klozapiną u 2796 osób wynosił 9,7 roku; natomiast Taylor i wsp.<sup>16</sup> obliczyli, że wśród osób przyjmowanych do szpitali w Londynie średnie opóźnienie w zastosowaniu klozapiny wynosiło 5 lat.

Do zbyt rzadkiego wykorzystywania i opóźnionego rozpoczęcia leczenia klozapiną może dołączać się suboptymalne dawkowanie tego leku. W badaniach, w których oznaczano stężenie leku w osoczu, przeważnie stwierdzano, że większe stężenia klozapiny są skorelowane z bardzo dobrą reakcją kliniczną, natomiast mniejsze – ze słabą reakcją na leczenie, co sugeruje, że u wielu chorych niezbędne są dawki klozapiny przekraczające 400 mg/24 h. Sytuację może dodatkowo komplikować duże rozpowszechnienie palenia tytoniu w tej grupie, wpływające potencjalnie na stężenie leku w surowicy.

### Klozapina – ostatnia deska ratunku?

W medycynie czasem najpoważniejsze i najbardziej obciążające choroby wymagają terapii, które są potencjalnie toksyczne i trudne do prowadzenia. Przykład stanowi metotrekstat, który może powodować wiele działań niepożądanych, jednak po uświadomieniu, że może zapobiegać nieodwracalnym uszkodzeniom we wczesnym, krytycznym okresie choroby, został uznany za lek pierwszego rzutu w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Klozapina nie może być proponowana jako lek pierwszego rzutu, szczególnie w świetle braku dowodów na jej skuteczność w pierwszym epizodzie psychozy. Agid i wsp.<sup>17</sup> przeprowadzili próbę leczenia klozapiną już po 25 tygodniach terapii, po tym jak uczestnicy badania nie zareagowali na dwie próby leczenia LPPII w ramach standaryzowanego programu leczenia pierwszego epizodu psychozy. W tym badaniu u chorych uznanych za opornych na leczenie, którzy otrzymali klozapinę, stwierdzono poprawę objawową (zmniejszenie średniego wyniku w BPRS z 53,5 do 34,5). Natomiast u lekoopornych chorych, którzy nie wyrazili zgody na leczenie klozapiną i kontynuowali leczenie LPPII, stwierdzono zwiększenie wyniku w skali BPRS o dwa punkty (z 53 do 55). Autorzy<sup>17</sup> doszli do wniosku, że klozapina odgrywa dużą rolę u chorych z pierwszym epizodem psychozy, którzy nie zareagowali na LPPII w pierwszym miesiącu leczenia.

Innym, słabiej przebadanym zagadnieniem jest stosunek personelu i samych chorych do klozapiny. Taylor i wsp.<sup>18</sup> prze-

prowadzili badanie sondażowe u pacjentów leczonych klozapiną i stwierdzili, że 87% z nich uważało, że zalety leczenia przewyższają wszelkie niedogodności z nim związane. Kiedy natomiast Nielsen i wsp.<sup>19</sup> przeprowadzili systematyczne wywiady ze stoma psychiatrami dotyczące ich stosunku do klozapiny odkryli, że wielu z nich unikało przepisywania tego leku, ponieważ uważali, że pacjenci go nie zaakceptują. Twierdzili, że u osób opornych na leczenie wolą raczej zastosować jednocześnie dwa różne leki przeciwpsychotyczne. Nielsen i wsp.<sup>19</sup> sugerowali, że te negatywne przekonania mogą wiązać się z ograniczonym doświadczeniem i wiedzą, szczególnie że klozapina jest obecnie dostępna jako lek generyczny i w związku z tym mniej dostępna na rynku. Powstaje błędne koło, w którym osoby szkolące się nie widzą korzyści wynikających z leczenia klozapiną i nie nabierają doświadczenia w jej stosowaniu.

### Podsumowanie

Klozapina bez wątpienia charakteryzuje się większą skutecznością i efektywnością niż inne leki przeciwpsychotyczne. Jest przydatna w sytuacji zagrożenia tendencjami samobójczymi, agresją, czy współwystępowaniem nadużywania substancji psychoaktywnych. Wiele czynników, w tym niepokojący profil działań niepożądanych i wtórne do tego ograniczenia rejestracyjne, negatywne przekonania lekarzy i możliwe trudności z dostępem do leczenia, wspólnie doprowadziło do opóźnionego i zbyt rzadkiego wykorzystywania klozapiny. Dodatkowo klozapina jest została zepchnięta na margines, nie podlegając promocji ani aktywnej sprzedaży. Mimo to pozostaje istotną opcją terapeutyczną, a jej stosowanie może czasami zmienić życie chorego. Klozapina nie powinna być traktowana jako ostatnia deska ratunku, lek pierwszego wyboru po wykazaniu braku reakcji na leki pierwszego rzutu.

From the British Journal of Psychiatry (2011) 198, 247–249. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2011 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

### Piśmiennictwo

1. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31–41.
2. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152–63.
3. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer H Y, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600–10.
4. Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715–23.
5. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukaa T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 2230 patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow up study. *BMJ* 2006;333:224.

6. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:622–9.
7. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006; 32:637.
8. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620–7.
9. Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim JC, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010;71: 304–11.
10. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:32–41.
11. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration – New York metropolitan region. *Schizophr Bull* 2002;28: 31–42.
12. Tognoni G. Pharmacoeconomics of psychotropic drugs in patients with severe mental disorders in Italy. Italian Collaborative Study Group on the Outcome of Severe Mental Disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:685–90.
13. Downs J, Zinkler M. Clozapine: national review of postcode prescribing. *Psychiatr Bull* 2007;31:384–7.
14. National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (Updated Edition) (NICE Clinical Guideline CG82). National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
15. Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand. *Ann Pharmacother* 2008;42:852–60.
16. Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review. *J Clin Psychiatry* 2003;64:30–4.
17. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky R. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharm* 2007;27:369–73.
18. Taylor D, Shapland L, Laverick G, Bond J, Munro J. Clozapine – a survey of patient perceptions. *Psychiatr Bull* 2000;24:450–2.
19. Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacology* 2010;24:965–71.

## KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.  
Janusz Rybakowski**

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM  
w Poznaniu

W swoim artykule na temat klozapiny Farooq i Taylor zwracają uwagę na to, czym ten lek jest, a czym powinien być w percepcji i praktyce współczesnych psychiatrów. Główne tezy artykułu to przedstawienie dowodów na istotnie większą skuteczność klozapiny w leczeniu schizofrenii w porównaniu z innymi typowymi i atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa tego leku oraz zjawisko jego niedostatecznego stosowania u chorych na schizofrenię.

Klozapina może być uznana za pierwszy atypowy neuroleptyk. Lek został zsyntetyzowany w 1959 roku i wprowadzony do lecznictwa w Europie w latach 70. XX w. jako pierwszy niepowodujący objawów pozapiramidowych lek przeciwpsychotyczny. Stosowanie klozapiny w Europie zostało wstrzymane na kilka lat z powodu „endemii” leukopenii w Finlandii w 1975 roku. Ponownie uznano klozapinę za skuteczny lek w schizofrenii lekoopornej w Stanach Zjednoczonych na przełomie lat 80 i 90 ubiegłego wieku.

Z farmakologicznego punktu widzenia klozapina jest lekiem o działaniu wieloreceptorowym, wpływającym na receptory dopaminowe  $D_1$ ,  $D_2$  i  $D_4$ , serotoninowe  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_3$ ,  $5HT_6$ , adrenergiczne  $\alpha_1$ , histaminowe  $H_1$  i muskarynowe  $M_1$ - $M_5$ . W schizofrenii zasadnicze znaczenie ma działanie na receptory  $D_2$  i  $5-HT_2$ , chociaż swoisty profil receptorowy klozapiny może być odpowiedzialny za jej od-

rębność kliniczną w porównaniu z innymi neuroleptykami. Brak objawów pozapiramidowych po zastosowaniu klozapiny jest prawdopodobnie związany z szybką dysocjacją leku z receptorem dopaminowym  $D_2$ .<sup>1</sup>

Jak piszą autorzy artykułu, spośród wszystkich leków przeciwpsychotycznych typowych i atypowych klozapina jest najskuteczniejsza w terapii schizofrenii. Obok skuteczności klinicznej w odniesieniu do objawów psychopatologicznych przewyższa inne leki pod względem wpływu na zachowania samobójcze, zachowania agresywne, jak również na zmniejszenie przyjmowania substancji psychoaktywnych. W obecnych wytycznych postępowania monoterapia klozapiną jest złotym standardem postępowania w leczeniu schizofrenii lekoopornej. Ponieważ u części chorych stwierdza się wyższy stopień lekooporności w postaci braku zadowalającego działania klozapiny, ostatnio wskazuje się na możliwości potencjalizacji jej działania w lekoopornej schizofrenii przez dodanie innych leków.<sup>2</sup> Co natomiast ciekawe, leki tzw. glutaminergiczne, modulujące miejsce glicynowe receptora NMDA, w terapii schizofrenii wzmacniają efekt kliniczny (głównie w odniesieniu do objawów deficytowych) różnych neuroleptyków, ale nie klozapiny.<sup>3</sup>

W artykule autorzy wskazują na możliwe, oprócz neutropenii, powikłania terapii klozapiną, takie, jak zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia, obniżenie progu drgawkowego i zespół metaboliczny. Z drugiej strony natomiast przytaczają niedawno opublikowaną pracę, w której badacze z Finlandii, czyli z regionu, w którym pamięta się endemię agranulocytozy, wykazali, że ryzyko zgonu przy długotrwałym stosowaniu klozapiny jest mniejsze niż u chorych leczonych innymi neuroleptykami i u osób niestosujących regularnie leków. Należy również wspomnieć wyniki ostat-

niego badania, przeprowadzonego na Tajwanie, w którym wykazano, że stosowanie klozapiny w odróżnieniu od innych leków neuroleptycznych zapobiega demineralizacji kości u chorujących na schizofrenię kobiet.<sup>4</sup>

Autorzy artykułu wskazują na niedostatecznie częste stosowanie klozapiny u chorych na schizofrenię lekooporną. Dotyczy to zarówno zbyt późnego włączenia klozapiny (5-10 lat od rozpoczęcia leczenia), jaki i podawania zbyt małych dawek. Uważają, że zastosowanie klozapiny można rozważać już po dwóch nieudanych próbach farmakologicznego leczenia schizofrenii. Podobny sposób myślenia towarzyszył autorom europejskiego projektu OPTIMISE (Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe), w którym uczestniczy Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. W tym projekcie u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii klozapinę można zastosować po dwóch nieudanych próbach leczenia (amisulprydem i olanzapiną). Wydaje się, że w Polsce istotnym czynnikiem powodującym traktowanie klozapiny jako leku ostatniego wyboru jest konieczność systematycznego monitorowania układu białokrwinkowego. Wydaje się, że powoli nadchodzi czas, aby te zasady nieco złagodzić.

Klozapina była pierwszym lekiem przeciwpsychotycznym, w przypadku którego zauważono działanie normotymiczne.<sup>5</sup> Zresztą już w początku lat 80. ubiegłego wieku w Klinice Psychiatrii w Poznaniu wykazano znakomite działanie klozapiny w leczeniu zespołów maniakałnych.<sup>6</sup> Skuteczność profilak-

tyczną klozapiny w ciężkich postaciach choroby afektywnej dwubiegunowej stwierdzono głównie w badaniach typu naturalnej obserwacji,<sup>7</sup> ponieważ ze względu na traktowanie jej jako leku ostatniego wyboru nie ma danych pochodzących z randomizowanych badań kontrolowanych. Uwzględniając jednak wyniki obserwacji klinicznych, w ostatnio opracowanych polskich standardach leczenia chorób afektywnych znajduje się informacja, że podawanie klozapiny można zalecać w ciężkich postaciach stanów maniakałnych i w profilaktyce trudnej do leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej.<sup>8</sup>

### Piśmiennictwo

1. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286-293.
2. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Jimmi N. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2011, Nov 12, e-pub ahead of print.
3. Sing SP, Sing V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011; 25: 859-885.
4. Lin CH, Huang KH, Chang YC, et al. Clozapine protects bone mineral density in female patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011, Oct 10, e-pub ahead of print.
5. Zarate CA. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 108-112.
6. Strzyżewski W, Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M, Czerwiński A. Klozapina w leczeniu stanów maniakałnych. *Psychiatr. Pol.* 1981; 15: 331-332.
7. Ciaparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 451-458.
8. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica*, Gdańsk, 2011, 47-115.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 65

33. Torta R, Keller R (1999) Behavioral, psychotic and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia* 40 (suppl 10): S2-20.
34. Sachdev P (1998) Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *American Journal of Psychiatry* 155: 325-36.
35. Toone BK (2000) The psychoses of epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 69: 1-3.
36. Landolt H (1953) Some clinical EEG correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 5: 121.
37. Tellenbach H (1965) Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose: über alternative Psychosen paranoider prägung bei "forcierter Normalisierung" (Landolt) des Elektroencephalogramms Epileptischer. *Der Nervenarzt* 36: 190-202.
38. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JWAS, et al (2002) Forced normalisation at the interface between neurology and Psychiatry. *Epilepsy and Behavior* 3: 303-8.
39. Alper RK, Barry JJ, Balabanov AJ (2002) Treatment of psychosis, aggression, and irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 3: S13-8.
40. Edch J, Toone B (1987) Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *British Journal of Psychiatry* 151: 95-101.
41. Forsgren L (1992) Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia* 33: 450-8.
42. Lopez-Rodriguez E, Altshuler L, Kay J, et al (1999) Personality disorders among medically refractory epileptic patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 11: 464-9.
43. Gates JR (2002) Nonepileptic seizures: classification, coexistence with epilepsy, diagnosis, therapeutic approaches and consensus. *Epilepsy and Behavior* 3: 28-33.
44. Szaflarski JP, Ficker DM, Cahill WT, et al (2000) Four year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in Hamilton County, OH. *Neurology* 55: 1561-3.
45. Benbadis SR, Allen HW (2000) An estimate of the prevalence of psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure* 9: 280-1.
46. Shen W, Bowman ES, Markand ON (1990) Presenting the diagnosis of pseudoseizure. *Neurology* 40: 756-9.
47. Gaynor D, Cock H, Agrawal N (2009) Psychological treatments for functional nonepileptic attacks: a systematic review. *Acta Neuropsychiatrica* 21: 158-68.
48. Foong J, Flugel D (2007) Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy Research* 75: 84-96.
49. Groves DA, Brown VJ (2005) Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29: 493-500.
50. Ropper AH, Brown RH (2005) Adams and Victor's Principles of Neurology (8th edn). McGraw-Hill.