

# Objawy obsesyjno-kompulsyjne po podaniu klozapiny

Ashish Aggarwal, MD, Dinesh Dutt Sharma, MD, Ravi C. Sharma, MD, Ramesh Kumar, MD

- Klozapina jest lekiem z wyboru u chorych na schizofrenię lekooporną.
- Objawy obsesyjno-kompulsyjne (OCS) mogą występować w przebiegu schizofrenii.
- Klozapina może powodować OCS u chorych na schizofrenię.
- Ważne jest wyjaśnienie zależności między OCS a stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym klozapiny, u chorych na schizofrenię.
- OCS indukowane przez klozapinę należy leczyć poprzez zmniejszenie dawki lub dołączenie leku o działaniu przeciwoobsesyjnym, np. z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny.

## Streszczenie

*Klozapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym w leczeniu chorych na schizofrenię lekooporną. Stosowana była również w innych zaburzeniach, np. zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym, szczególnie jako lek potencjalizujący. Pojawiały się nieliczne doniesienia o występowaniu indukowanych przez klozapinę paradoksalnych objawów obsesyjno-kompulsyjnych (obsessive-compulsive symptoms, OCS). Autorzy opisują chorego na schizofrenię, u którego po wprowadzeniu klozapiny wystąpiły OCS, a po zmniejszeniu dawki leku obserwowano pozytywną reakcję.*

## Wprowadzenie

Klozapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym w leczeniu chorych na schizofrenię lekooporną. W przeciwieństwie do innych leków przeciwpsychotycznych wywiera silne działanie antagonistyczne wobec receptorów serotoninowych (5-HT)<sub>2</sub> i charakteryzuje się mniejszym powinowactwem wobec receptorów dopaminowych D<sub>2</sub>. W piśmiennictwie opisywano rozwój objawów obsesyjno-kompulsyjnych (OCS) przy stosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym klozapiny.<sup>1,2</sup> W sprzeczności z tym stoi to, że atypowe leki przeciwpsychotyczne były stosowane w terapii lekoopornego zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego (obsessive-compulsive disorder, OCD).<sup>3,4</sup> W dużym przeglądzie retrospektywnym<sup>5</sup> nie stwierdzono nasilenia lub pojawienia się OCS/OCD podczas leczenia klozapiną. Autorzy opisują chorego na schizofrenię, u którego po zastosowaniu klozapiny wystąpiły OCS, a po zmniejszeniu dawki leku obserwowano pozytywną reakcję.

## Opis przypadku

20-letni nieżonaty mężczyzna zgłosił się z gwałtownymi agresywnymi zachowaniami w wywiadzie, mamrotaniem i uśmiechaniem się do siebie, podejrzliwością, skróceniem snu i zaniedbywaniem się przez ostatnie 2 lata.

Wcześniejszy wywiad – rodzinny i osobisty – nie dostarczył istotnych informacji. W okresie przedchorobowym pacjent był dobrze przystosowany. Na podstawie kryteriów ICD-10 rozpoznano u niego schizofrenię nieodróżnioną.<sup>6</sup> Chory był leczony przez ostatnie 1,5 roku, jednak przeważnie nie stosował się do zaleceń. Obecnie doszło do zaostrzenia objawów choroby, po tym jak 2 miesiące wcześniej odstawił leki. Nie było dostępu do żadnej dokumentacji dotyczącej terapii. Rozpoczęto leczenie olanzapiną w dawce 10 mg/24 h, którą następnie zwiększono do dawki 20 mg/24 h, łącznie z chlorpromazyną 200 mg/24 h. W ciągu 3 tygodni nie stwierdzono żadnej poprawy.

Ze względu na nasiloną agresję, upór i wrogość chorego zastosowano klozapinę w dawce 25 mg/24 h, którą stopniowo zwiększano w ciągu 2 tygodni do 250 mg/24 h; jednocześnie stopniowo odstawiając w ciągu tygodnia inne leki. Po pięciu dniach stosowania klozapiny w dawce 250 mg zauważono, że do wcześniejszych objawów pacjenta doszło powtarzanie przez niego niektórych czynności. Wielokrotnie dotykał niektórych przedmiotów, np. szklanek i drzwi, stawał się rozdrażniony, kiedy proszono go, żeby tego nie robił. Kładł się na podłodze i po kilku minutach wstawał. Powtarzał ten cykl 4-5 razy, zanim ostatecznie kładł się do łóżka. Pytany odpowiadał, że czuł się zmuszony

Dr Aggarwal, senior resident; dr D. D. Sharma, assistant professor; dr R. C. Sharma professor and head, dr Kumar, associate professor; wszyscy na wydziale psychiatrii, Indira Gandhi Medical College, Shimla, India.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Ashish Aggarwal, MD, Senior Resident, Department of Psychiatry, Indira Gandhi Medical College, Shimla (171001), Himachal Pradesh, Indie; e-mail: drashish1980@gmail.com.

do powtarzania tych czynności, chociaż wiedział, że są one irracjonalne. Twierdził, że postępuje tak bez jakiegos zewnętrznego wpływu. W Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale uzyskał 20 punktów. Przegląd dokumentacji z wcześniejszego leczenia wykazał, że 8 miesięcy wcześniej rozpoczęto u niego leczenie klozapiną, ponieważ nie reagował na haloperidol i risperidon stosowane w odpowiednich dawkach i przez odpowiednio długi czas. U chorego wystąpiły podobne OCS, kiedy przyjmował klozapinę w dawce 250 mg/24 h, jednak uznano je za związane z psychozą i zwiększono dawkę leku do 400 mg/24 h, co doprowadziło do zwiększenia nasilenia OCS. Dołączono kapsułkę fluoksetyny 40 mg, bez istotnego złagodzenia objawów. Ponieważ u chorego wystąpiła wyraźna sedacja i nasilone OCS, klozapinę odstawiono i rozpoczęto stosowanie trifluoperazyny i amisulpridu. OCS ustąpiły w ciągu 3 tygodni.

Ze względu na pojawianie się OCS przy dawce klozapiny 250 mg/24 h w obydwu przypadkach zdecydowano o zmniejszeniu dawki klozapiny do 200 mg/24 h. Dołączono amisulprid w dawce do 400 mg/24 h. Objawy obsesyjno-kompulsyjne zmniejszyły się i ustąpiły w ciągu tygodnia od zmniejszenia dawki.

## Omówienie

U tego pacjenta w obydwu przypadkach objawy wystąpiły, kiedy dawka klozapiny wynosiła powyżej 200 mg/24 h, i ustąpiły po jej zmniejszeniu. Chociaż w pierwszej sytuacji dołączono również fluoksetynę, nie spowodowało to istotnej poprawy, natomiast po odstawieniu klozapiny doszło do zmniejszenia nasilenia OCS. U tego chorego OCS były jednoznacznie związane z klozapiną, a ich nasilenie było zależne od dawki tego leku. Przedstawiany przypadek różni się od opisywanych wcześniej przypadków OCS indukowanych przez klozapinę, ponieważ u tego pacjenta OCS wystąpiły po krótkim okresie leczenia klozapiną (<3 tygodnie) i przy dawce 250 mg/24 h.

Wcześniejsze doniesienia na temat indukowanych przez klozapinę OCS dotyczyły jej stosunkowo większych dawek

(300-900 mg/24 h)<sup>2,7,8</sup> i dłuższych okresów stosowania tego leku (od 10 tygodni do 2 lat).<sup>2,7,9</sup> U opisywanego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia klozapiną nie występowały ponadto żadne OCS. Pojawiały się natomiast doniesienia o zaostrzaniu przez klozapinę już istniejących OCS.<sup>2</sup>

W przeprowadzonym niedawno badaniu,<sup>10</sup> które dotyczyło OCD u leczonych klozapiną chorych na schizofrenię lub zaburzenie schizoaafektywne, wykazano, że rozpowszechnienie istotnych klinicznie OCS wynosiło 24%. Nie ustalono natomiast czasowych zależności między wystąpieniem objawów obsesyjnych a objawami schizofrenii i leczeniem klozapiną. Mniej więcej u 50% tych chorych OCS występowały przed leczeniem klozapiną.

Proponowano wiele hipotez, które miały wyjaśnić rozwój OCS w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego. W przypadku OCS indukowanych przez klozapinę postulowano znaczenie antagonistycznego działania wobec receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>.<sup>11</sup> Wśród innych mechanizmów wymieniano znaczenie dopaminy w patogenezie OCS oraz serotonergiczną modulację układu dopaminergicznego.<sup>12,13</sup>

Ważne, aby podczas badania chorego na schizofrenię, u którego występują OCS, ocenić ewentualny wpływ leków przeciwpsychotycznych. Ma to duże znaczenie w leczeniu tych chorych. W piśmiennictwie opisywano przypadki samoistnej remisji indukowanych przez klozapinę OCS w ciągu 1-3 tygodni.<sup>14</sup> Inne możliwości w przypadku indukowanych przez klozapinę OCS obejmują zmniejszenie dawki leku (jak w omawianym przypadku) lub dołączenie inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny. Inną możliwością jest zmiana leku przeciwpsychotycznego na inny, należy jednak uważać na możliwość zaostrzenia objawów psychozy, ponieważ klozapina przeważnie jest stosowana u pacjentów lekoopornych.

## Podsumowanie

Biorąc pod uwagę paradoksalną skuteczność klozapiny w opornych przypadkach OCD, nakładanie się neurobiologicznego

podłoża OCD i psychozy oraz coraz częstsze stosowanie klozapiny u chorych na schizofrenię lekooporną, zaleca się zachowanie czujności i ostrożności podczas stosowania klozapiny. Do właściwej terapii, a także w celu uniknięcia politerapii, konieczne jest właściwe zebranie wywiadu dotyczącego leczenia i określenie związku objawów ze stosowanymi lekami.

## Piśmiennictwo

1. Khullar A, Chue P, Tibbo P. Quetiapine and obsessive compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotics induced OCS. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(1):55-59.
2. Chong SA, Wong KE. Clozapine and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia. *Hong Kong Journal of Psychiatry*. 1996;6(1):45-47.
3. Young CR, Bostic JQ, McDonald CL. Clozapine and refractory obsessive compulsive disorder. A case report. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(3):209-211.
4. Keuneman RJ, Pokos V, Weerasundera R, et al. Antipsychotic treatment in obsessive compulsive disorder: a literature review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(5):336-343.
5. Ghaemi SN, Zarate CA, Popli AP, Pillay SS, Cole JO. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: a retrospective chart review. *Compr Psychiatry*. 1995;36(4):267-270.
6. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. 10th rev. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
7. Patel B, Tandon R. Development of obsessive compulsive symptoms during clozapine treatment. *Am J Psychiatry*. 1993;150(5):836.
8. Rahman MS, Grace JJ, Pato MT, Priest B. Sertraline in the treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive behavior. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1629-1630.
9. Levkovitch Y, Kronenberg Y, Gaoni B. Can clozapine trigger OCD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(3):263.
10. Mukhopadhyaya K, Krishnaiah R, Taye T, et al. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern. *J Psychopharmacol*. 2009; 23(1):6-13.
11. Dursun SM, Reveley MA. Obsessive-compulsive symptoms and clozapine. *Br J Psychiatry*. 1994; 165(2):267-268.
12. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, et al. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive-compulsive disorder? *J Clin Psychiatry*. 1990;51(suppl):36-43.
13. Dewey SL, Smith GS, Logan J, et al. Serotonergic modulation of striatal dopamine measured with positron emission tomography (PET) and in vivo microdialysis. *J Neurosci*. 1995;15(1 pt 2):821-829.
14. Patil, VJ. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Am J Psychiatry*. 1992;149(2):272.

# Komentarz

**Dr n. med. Tomasz Szafrński**  
**III Klinika Psychiatrii IPiN**  
**Warszawa**

Opis przypadku przedstawiony przez Aggarwala i wsp. zwraca uwagę na trudny problem kliniczny, jakim jest pojawienie się lub nasilenie objawów obsesyjno-kompulsyjnych (OCS) u leczonych klozapiną chorych na schizofrenię.

Samo zjawisko zostało szerzej nagłośnione w latach 90. XX wieku, kiedy opublikowano wiele opisów klinicznych. Obecnie przyjmuje się, że objawy OCS występują u jednego na czterech, jednego na pięciu chorych leczonych klozapiną – są więc zjawiskiem powszechnym, choć nie zawsze będą od początku zgłaszane przez pacjenta. Należy więc monitorować ich obecność. Podobne obserwacje dotyczące występowania OCS dotyczą olanzapiny.

Patomechanizm wywołania lub zaostrożenia objawów OCS przez klozapinę nie jest dokładnie poznany, ale wydaje się, że u większości chorych pojawienie się OCS jest zależne od dawki leku (stężenia klozapiny i jej metabolitów).<sup>1</sup> Objawy OCS indukowane przez klozapinę ustępują po jej odstawieniu – zwykle jednak mamy do czynienia z sytuacją, w której chory jest leczony klozapiną po wyczerpaniu innych możliwości i odstawienie leku może wiązać się z pogorszeniem objawów schizofrenii. W takiej sytuacji próba zmniejszenia dawki klozapiny powinna być pierwszym krokiem w przypadku wystąpienia lub nasilenia objawów OCS.

Jeżeli zmniejszenie dawki nie jest możliwe lub nie przynosi efektu, kolejnym sugerowanym krokiem jest próba zastosowania inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub klomipraminy. Praktycznie nie ma kontrolowanych badań dotyczących tej strategii postępowania. Należy pamiętać o możliwych interakcjach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Fluoksamina, fluoksetyna, paroksetyna

i sertralina mogą zwiększać stężenie klozapiny i jej metabolitów (opisywano toksyczne powikłania, a nawet zgony!). Bezpieczniejsze wydają się citalopram, escitalopram, chociaż FDA ostrzega także przed zwiększaniem stężenia klozapiny obserwowanym u chorych, u których stosowano citalopram. Z uwagi na interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne należy także zachować ostrożność, stosując klomipraminę. Zwiększenie stężenia klozapiny i jej metabolitów po dołączeniu leków z grupy SSRI może wyjaśniać dlaczego ta strategia często nie przynosi żadnego efektu wobec objawów OCS u chorych leczonych klozapiną.

Jeszcze mniej wiadomo o innych strategiach postępowania. Ostatnio pojawiły się opisy poprawy objawów OCS po dołączeniu do klozapiny aripiprazolu. Nietety własne obserwacje kliniczne na razie nie potwierdzają, by takie leczenie skojarzone przynosiło istotną i trwałą poprawę.

Należy podkreślić, że objawy OCS u chorych leczonych klozapiną cechują się własną, niezależną od stosowanego leczenia, dynamiką i czasami dochodzi do spontanicznych popraw. Wielu chorych, którzy odnieśli wymierne korzyści z leczenia klozapiną, toleruje objawy OCS. W radzeniu sobie z objawami pomocna może okazać się edukacja i elementy terapii poznawczo-behawioralnej.

Opracowanie skuteczniejszych metod postępowania farmakologicznego wymaga jednak dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. Lin SK, Su SF, Pan CH. Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. *Ther Drug Monit.* 2006 Jun; 28(3):303-7.
2. Englisch S, Esslinger C, Inta D, Weinbrenner A, Peus V, Gutschalk A, Schirmbeck F, Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with aripiprazole. *Clin Neuropharmacol.* 2009 Jul-Aug; 32(4):227-9.