

Klozapina – jak zwiększyć bezpieczeństwo terapii? Problem zaparć



mgr farm. Beata Rychlewska-Kłaput

ORCID: 0009-0008-5877-1920

Nr art. Lek.202305.06 © P

■ **Słowa kluczowe:** klozapina, leki przeciwpsychotyczne, schizofrenia lekooporna, działania niepożądane, zaparcia, interakcje lekowe.

■ **Streszczenie:** Klozapina, lek z wyboru w przypadku schizofrenii opornej na leczenie, ma wiele skutków ubocznych, które w pewnych przypadkach mogą być poważne, a nawet zagrażać życiu. Nadal zgłaszane są ciężkie następstwa zaparć, wtórne do zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego wywołanych przez klozapinę (nieδροżność jelit, niedokrwienie jelit, martwica przewodu pokarmowego, toksyczne rozdęcie okrężnicy i śmierć). Zmniejszona motoryka przewodu pokarmowego wywołana przez klozapinę jest znacznie częstsza niż dyskrazje krwi i ma wyższy wskaźnik śmiertelności. Artykuł ma na celu przedstawienie wskazówek, jak zapewnić bezpieczeństwo pacjentom podczas przyjmowania klozapiny; promuje wczesną identyfikację i leczenie zaparć wywołanych przez klozapinę.

■ **Keywords:** clozapine, antipsychotics, treatment-resistant schizophrenia, side effects, constipation, drug interactions.

■ **Abstract:** Clozapine, a drug of choice for treatment-resistant schizophrenia, has many side effects, which can be serious or even life-threatening in some cases. Severe sequelae of constipation, secondary to clozapine-induced gastrointestinal hypomotility (ileus, intestinal obstruction, bowel ischemia, gastrointestinal necrosis, toxic megacolon, and death) continue to be reported. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility is significantly more common than blood dyscrasias and has a higher fatality rate. This article guides health care professionals to ensure patient safety when taking clozapine; promotes early identification and management of clozapine-induced constipation.

■ Wprowadzenie

Schizofrenia to przewlekła choroba psychiczna, która dotyka ok. 24 mln ludzi na świecie (0,32%) i jest jedną z czołowych przyczyn niepełnosprawności osób w młodym wieku. Leczenie wymaga kompleksowego podejścia, którego podstawą jest terapia farmakologiczna umożliwiająca części chorym powrót do normalnego funkcjonowania [1].

Wśród leków przeciwpsychotycznych klozapina przez wiele lat zajmowała wyjątkowe miejsce, ze względu na jej skuteczność w schizofrenii lekoopornej oraz wpływ na objawy pozytywne, negatywne,

jak i myśli samobójcze [2]. Z uwagi na swoją toksyczność może być stosowana tylko wtedy, gdy leczenie pierwszego rzutu okazuje się nieskuteczne. Szacuje się, że schizofrenia lekooporna stanowi ok. 34% wszystkich przypadków schizofrenii [2].

■ Toksyczność klozapiny – problem zaparć

W literaturze znaleźć można liczne doniesienia na temat negatywnego wpływu klozapiny na wiele narządów. Do najcięższych działań niepożądanych należą m.in.: agranulocytoza, zapa-

lenie mięśnia sercowego, napady padaczkowe i niedrożność jelit. Są one potencjalnie zagrażające życiu [3-6]. W związku z tym w wielu krajach opracowano wytyczne bezpiecznego stosowania klozapiny czy systemy monitorujące przebieg leczenia. Dzięki regularnym badaniom np. liczby białych krwinek i całkowitej liczby neutrofilii częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się [5-7].

Zaparcie związane ze stosowaniem klozapiny przez lata było postrzegane jako łagodne działanie niepożądane. Obecnie wiemy, że zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego wywołane przez klozapinę mogą doprowadzić do poważnych konsekwencji, jak np. niedokrwienia jelit, porażenna niedrożność jelit, martwica przewodu pokarmowego czy ostre rozdęcie okrężnicy. Ponadto okazuje się, że terapia klozapiną częściej powoduje zaparcia niż dyskrazje krwi i zaparcia mają większy współczynnik śmiertelności [8].

W pracy opublikowanej w 2017 r. przedstawiono wyniki analizy *pharmacovigilance* z Nowej Zelandii i Australii, z której wynika, że częstość przypadków poważnych powikłań gastrologicznych jest wyraźnie niedoszacowana i wynosi 37/10 000, a współczynnik śmiertelności jest wysoki, rzędu 20% [9].

W ostatnim komunikacie bezpieczeństwa dotyczącym klozapiny Światowa Organizacja Zdrowia (FDA) przedstawiła wyniki analizy raportów działań niepożądanych, wskazując na fakt, że klozapina może doprowadzić do fatalnych w skutkach zaparć, nawet w monoterapii. Inne leki przeciwpsychotyczne (np. olanzapina) również mogą być odpowiedzialne za taki efekt, ale tylko w połączeniu z innymi środkami o działaniu przeciwocholinergicznym [10].

Biorąc pod uwagę częstość i powagę działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, wydaje się, że w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających klozapinę brakuje dostatecznego ostrzeżenia w tym zakresie. Problem zaparć poruszony jest jedynie w sekcji

dotyczącej działania antycholinergicznego klozapiny, a ryzyko ciężkich powikłań gastrologicznych określone jest jako „rzadkie” (< 1/10 000) [5,6].

■ Mechanizm powstawania zaparć i czynniki ryzyka

Wykazano, że u 80% pacjentów przyjmujących klozapinę dochodzi do spowolnienia perystaltyki jelit, która może być bezpośrednią przyczyną ciężkiego zaparcia, z niedrożnością jelit łącznie. Klozapina średnio 4-krotnie wydłuża czas pasażu jelitowego (z ok. 23 godz. do ok. 104 godz.) [9,11].

Ryzyko zaparć najprawdopodobniej związane jest z silnym działaniem antycholinergicznym klozapiny, ale również możliwy jest wpływ na receptory serotoninowe i histaminowe [12].

Do czynników ryzyka rozwoju zaparcia związanego z terapią klozapiną należą [11]:

- choroby przewodu pokarmowego, zaparcia wcześniej istniejące;
- otyłość;
- płeć żeńska;
- mała aktywność fizyczna;
- dieta uboga w błonnik;
- początek terapii klozapiną (największe ryzyko występuje w pierwszych 4 miesiącach leczenia);
- wysoka dawka klozapiny (stężenie we krwi koreluje z nasileniem dolegliwości);
- choroby przewlekłe predysponujące do obniżonej perystaltyki jelit (np. choroba Parkinsona, cukrzyca, niedoczynność tarczycy);
- wiek (osoby powyżej 60. r.ż.);
- przyjmowanie innych leków mogących wywołać zaparcia (np. opioidy, leki antycholinergiczne);
- odwodnienie.

■ Jak zwiększyć bezpieczeństwo stosowania klozapiny?

Analiza czynników ryzyka może wspomóc lekarza w decyzji o tempie wprowadzania dawki początkowej klozapiny czy zastosowaniu leczenia przeczyszczającego.

Edukacja pacjenta ma kluczowe znaczenie. Zaleca się zwiększenie ilości błonnika w diecie,

Zadbaj
o swoje jelita!

Floradix OCHRONA JELIT

Zawiera wyciągi ziołowe posiadające właściwości żółciopędne i żółciotwórcze. Wspomagają wydzielanie soków trawiennych, przez co wpływają na prawidłowy przebieg procesów metabolicznych w organizmie.



Suplement diety

Kompozycja ziół jest tak dobrana, że wpływa na prawidłowe działanie układu pokarmowego, pobudza perystaltykę jelit, zmniejsza obciążenie wątroby po zjedzeniu ciężkostrawnych pokarmów.

- Rozmaryn, kurkuma i karczoch zawierają składniki ułatwiające wydzielanie i przepływ żółci.
- Mięta, imbir i rozmaryn pobudzają wydzielanie soków trawiennych.
- Ekstarkt jabłkowo-śliwkowy i przecier śliwkowy wspomagają perystaltykę jelit.
- Magnez wiąże wodę w stolcu, co wspomaga wydalanie zbędnych produktów przemiany materii.

**Naturalne toniki Floradix® 100 lat zaufania w Niemczech.
Teraz także w Polsce.**

Salus
Naturalna ochrona zdrowia od 1916 roku



fb.com/floradixpolska
infolinia: 881 21 21 84

www.floradix.pl
www.salus-haus.com
www.naszazielnia.pl

przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów (1,5–2 l/dobę) oraz regularną aktywność fizyczną [10]. Zasadne wydaje się również monitorowanie przez pacjenta ilości i jakości wypróżnień zgodnie ze skalą bristolską i zgłaszanie lekarzowi wszelkich zmian i nieprawidłowości, jednak badania pokazują, że skuteczność takiej praktyki może okazać się niska. W eksperymencie przeprowadzonym przez Every-Pamler *et al* wykazano, że w wyniku samoobserwacji pacjenta udało się zidentyfikować zaledwie 1/3 przypadków zaparć [13]. Obecnie podkreśla się możliwość podawania profilaktycznie wszystkim chorym środka przeczyszczającego [9,11,14].

Niestety analiza Cochrane nie wykazała wyższości któregoś preparatu nad innymi. Dostępne

badania są słabej jakości i nie pozwalają sformułować bardziej ogólnych wytycznych [15]. Ciekawą opcją wydaje się być zaproponowany przez Every-Palmer *et al* Protokół Porirua (tab. 1), który znacznie obniżył częstość poważnych zaparć u pacjentów stosujących klozapinę [16].

Preparaty stosowane w leczeniu zaparć, które dostępne są w Polsce, przedstawiono w tab. 2 [17].

Analiza wszystkich leków przyjmowanych przez pacjenta może także przyczynić się do zwiększenia bezpieczeństwa terapii, gdyż klozapina wchodzi w liczne interakcje, zarówno farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne.

Interakcje farmakokinetyczne (dotyczące zmiany stężenia leku we krwi) związane są

Tabela 1. Protokół Porirua dla pacjentów stosujących klozapinę [16]

Farmakoterapia		Zalecenia
1	Dokuzynian sodowy 100 mg + sennozydy 15 mg na noc Stała kontrola wypróżnień zgodnie ze skalą bristolską. Obserwacja w kierunku objawów alarmujących.	<p>Pilna konsultacja lekarska w razie wystąpienia objawów alarmowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowany bądź silny ból brzucha trwający ponad 1 godz.; • jakikolwiek dyskomfort w obrębie jamy brzusznej połączony z jednym lub kilkoma poniższymi objawami: wzdęcie brzucha, biegunka, wymioty, brak lub wysokie tony perystaltyczne; kwasica metaboliczna, niestabilność hemodynamiczna lub inne objawy sepsy.
2	Kontrola po 48 godz. Jeśli nadal zaparcia – zwiększenie dawek leków co 2 dni, aż do uzyskania regularnych wypróżnień lub maksymalnych dawek leków (dokuzynian sodowy 2 x 100 mg i sennozydy 2 x 15 mg).	
3	Kontrola po 48 godz. Jeśli nadal zaparcia – wykluczenie zaklinowania stolca i kontynuacja leczenia. W przypadku stwierdzenia zaklinowania – konsultacja celem wykonania lewatywy bądź ręcznego wydobycia stolca.	
4	Kontrola po 48 godz. Jeśli nadal zaparcia – dodanie makrogolu w dawce 10 mg na noc.	W przypadku pojawienia się biegunki na jakimkolwiek etapie należy stopniowo odstawiać leki w odwrotnej kolejności niż były włączane.
5	Kontrola po 48 godz. Jeśli nadal zaparcie – konieczna konsultacja u specjalisty i ustalenie indywidualnego planu działania.	Do oceny jakości wypróżnień zaleca się stosowanie bristolskiej skali stolca.

Tabela 2. Preparaty stosowane w leczeniu zaparcí, dostępne w Polsce

Grupa preparatów	Mechanizm działania	Preparaty	Dawka początkowa	Dawka maksymalna	Uwagi praktyczne
Środki osmotyczne	Aktywnie ściąągają wodę do światła jelita, rozluźniają masy kałowe i ułatwiają pasaż jelitowy.	lactuloza	10 ml raz dziennie	30 ml dwa razy dziennie	Nie działają szybko, efekt pojawia się do 72 godz. od rozpoczęcia terapii. Wymagają dostatecznej podaży płynów (2–3 l). Niektórzy pacjenci mają problem z wypiciem przepisanej ilości preparatu makrogoli.
		makrogole 3350	10 g raz dziennie	10 g dwa razy dziennie	
Środki drażniące	Pobudzają podśluzówkowe sploty nerwowe w ścianie jelita grubego, wywołując ruchy perystaltyczne; zwiększają sekrecję wody i elektrolitów do światła jelita oraz pobudzają produkcję śluzu.	surowce antachinonowe w przeliczeniu na zawartość sennozydu B	7,5 mg na noc	30 mg na noc	Działają szybko (po 6–10 godz.).
		bisacodyl	5 mg na noc	10 mg na noc	Występuje również w postaci czopków, efekt działania po 20–45 min.
Środki zmiękczające	Związki powierzchniowo czynne zmniejszają napięcie powierzchniowe cieczy na granicy nabłonka przewodu pokarmowego i mas kałowych, ułatwiając przenikanie wody i tłuszczów w głąb mas kałowych.	dokuzynian sodu	50 mg	200 mg	

Uwaga: nie zaleca się stosowania preparatów błonnika, gdyż nie są one skuteczne w zaparciach związanych ze spowolnieniem pasażu jelitowego, a w przypadku niedostatecznej podaży płynów mogą zwiększyć ryzyko niedrożności jelit [18].

głównie z fazą metabolizmu. Klozapina podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (głównie CYP1A2, w mniejszym stopniu CYP3A4 i CYP2D6). Równoczesne stosowanie klozapiny z lekami będącymi inhibitorami enzymatycznymi może skutkować zwiększeniem jej stężenia i wzrostem toksyczności. Zahamowanie funkcji CYP450 pojawia się przeważnie wkrótce po podaniu inhibitora, kiedy osiągnięte odpowiednie stężenie w tkankach, i utrzymuje się jeszcze po jego odstawieniu (do momentu gdy zostaną zsyntetyzowane nowe białka enzymatyczne). Do inhibitorów CYP450 wywołujących klinicznie istotne interakcje z klozapiną należą:

- fluorochinolony – ciprofloksacyna, norfloksacyna;
- makrolidy – erytromycyna;
- amiodaron;
- azole przeciwgrzybicze;
- werapamil, diltiazem;
- inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny – fluwoksamina, paroksetyna; sertralina (w dawce powyżej 150 mg);
- leki przeciwretrowirusowe [19,20].

Interakcje farmakodynamiczne związane są z samym mechanizmem działania równocześnie przyjmowanych leków i sumowaniem się ich działań niepożądanych. Ze względu na możliwy efekt addycyjny konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas jednoczesnego podawania substancji o działaniu przeciwocholinergicznym. W tab. 3 przedstawiono przykłady grup leków mogących wywołać zaparcia na drodze różnych mechanizmów.

W niektórych przypadkach fluktuacje stężenia klozapiny są trudne do przewidzenia. Czynniki indywidualne pacjenta, np. infekcje, inne choroby przewlekłe, nagłe zaprzestanie palenia, mogą doprowadzić do nasilenia toksyczności klozapiny. W tych sytuacjach, w miarę dostępności, zaleca się terapię monitorowaną stężeniem leku we krwi [21].

■ Podsumowanie

Terapia klozapiną, mimo wielu niebezpieczeństw, jakie ze sobą niesie, nadal pozostaje złotym standardem w leczeniu schizofrenii lekoopornej.

Większa świadomość zarówno pacjentów, ich opiekunów, jak i klinicystów dotycząca moż-

Tabela 3. Przykłady leków zwiększających ryzyko zaparc [17]

Leki opioidowe	morfina (np. MST Continus) tramadol (np. Poltram, Doreta) oksykodon (np. Oxycontin, Oxydolor) kodeina (np. Thiocodin, Solpadeine)
Leki przeciwcholinergiczne	hioscyna (np. Scopolan, Buscopan) oksybutynina (Driptane) tolterodyna (np. Uroflow, Tolzurin) solifenacyna (np. Beloflow, Solifurin)
Leki psychotropowe	trojcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina) leki przeciwpsychotyczne (np. chlorpromazyna)
Leki zawierające jony metali	sole aluminium w lekach zobojętniających (np. Alugastrin), sole wapnia i żelaza w suplementach (np. Actiferol, Ascofer; Calperos)
Blokery kanału wapniowego	werapamil, diltiazem

W HARMONII Z NATURĄ!

Manna*-figa syrop



PRODUKT
EKOLOGICZNY



*Manna wspomaga pasaż jelitowy

- Manna - figa syrop to wysokiej jakości świeży produkt roślinny wytwarzany przez specjalną metodę wyciskania roślin, dzięki której uzyskuje się najbardziej aktywną i dostępną ich formę biologiczną.
- Manna - figa syrop to wyjątkowe połączenie soku z jesionu mannowego i ekstarktu wodnego z suszonych fig. Syrop wspomaga pracę jelit i wpływa pozytywnie na komfort trawienia.

Produkt naturalny bez dodatku cukru z upraw ekologicznych. Nie zawiera glutenu i laktozy, alkoholu oraz substancji konserwujących. Jest odpowiedni dla wegetarian i wegan.

Salus
Naturalna ochrona zdrowia od 1916 roku



fb Infolinia: 881 21 21 84
fb.com/floradixpolska



www.floradix.pl
www.salus-haus.com
www.naszazielnia.pl

Suplement diety

liwych działań niepożądanych w zakresie przewodzenia pokarmowego przyczyni się do bezpieczniejszego stosowania tego leku. Dodatkowo ważną rolę mogą odegrać farmaceuci poprzez: edukowanie na temat profilaktyki zaparc i rozpoznawania objawów alarmowych; zwracanie uwagi na konieczność regularnego monitorowania jakości wypróżnień; analizę interakcji czy wsparcie w zakresie rzucania palenia.

Nadesłano: 27-03-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

Piśmiennictwo:

- World Health Organization. Schizophrenia [Internet]. [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
- Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer JP, Agid O, Marder SR, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr. Nature Research*; 2020.
- De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf. SAGE Publications Ltd* 2018;9:237-56.
- Hibbard KR, Propst A, Frank DE, Wyse J. Fatalities Associated With Clozapine-Related Constipation and Bowel Obstruction: A Literature Review and Two Case Reports. *Psychosomatics. Elsevier* 2009;50:416-9.
- Klozapol. Charakterystyka Produktu Leczniczego [Internet]. Available from: <https://pl.egis.health/rx/klozapol-clozapinum-pl>.
- Symcloza. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [cited 2023 Mar 10]; Available from: https://www.symphar.com/wp-content/uploads/2019/07/Symcloza_Informacja-dla-osoby-wykonujacej-zawod-medyczny_-cz-1.pdf.
- World Health Organization. Information on Clozapine. [Internet]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-clozapine>.
- Cohen D, Bogers JPAM, Van Dijk D, Bakker B, Schulte PFJ. Beyond white blood cell monitoring: Screening in the initial phase of clozapine therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* [Internet]. Physicians Postgraduate Press Inc. 2012 [cited 2023 Mar 9];73:1307-12. Available from: https://www.researchgate.net/publication/233392870_Beyond_White_Blood_Cell_Monitoring_Screening_in_the_Initial_Phase_of_Clozapine_Therapy.
- Every-Palmer S, Ellis PM. Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility: A 22-Year Bi-National Pharmacovigilance Study of Serious or Fatal 'Slow Gut' Reactions, and Comparison with International Drug Safety Advice. *CNS Drugs. Springer International Publishing* 2017;31:699-709.
- Food and Drug Administration. FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems.
- Templeton Lorna. NHS.UK. Advice for the Management of Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility (CIGH) [Internet]. Available from: [https://nhs.uk/guidelines.scot.nhs.uk/media/2028/advice-for-the-management-of-clozapine-induced-gastrointestinal-hypomotility-cigh-apr-22-v1.pdf](https://nhs.uk/guidelines/scot.nhs.uk/media/2028/advice-for-the-management-of-clozapine-induced-gastrointestinal-hypomotility-cigh-apr-22-v1.pdf).
- West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. *Gen Hosp Psychiatry* 2017 [cited 2023 Mar 8];46:32-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622812/>.
- Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: A diagnostic accuracy study. *Schizophr Res. Elsevier B.V.* 2020;220:179-86.
- Attard A, Iles A, Attard S, Atkinson N, Patel A. Clozapine: why wait to start a laxative? *BJPsych Adv. Royal College of Psychiatrists* 2019;25:377-86.
- Every-Palmer S, Newton-Howes G, Clarke MJ. Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. John Wiley and Sons, Inc. and the Cochrane Library; 2017 [cited 2023 Mar 8];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27826741/>.
- Every-Palmer S, Ellis PM, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, et al. The Porirua Protocol in the Treatment of Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility and Constipation: A Pre- and Post-Treatment Study. *CNS Drugs* [Internet]. *CNS Drugs* 2017 [cited 2023 Mar 9];31:75-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27826741/>.
- Pharmindex – Lista leków [Internet]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://pharmindex.pl/listalekow#start=10>.
- Voderholzer W, Schatke W, Mühlendorfer B, Klausner A, Birkner B, Müller-Lissner S. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. [Internet]. 1997 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8995945/>.
- Food and Drug Administration. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions [Internet]. [cited 2023 Mar 10]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/preventable-adverse-drug-reactions-focus-drug-interactions>
- Siwiek M. Potencjalna toksyczność klozapiny wynikająca z interakcji. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna. Medical Communications* 2015;15:86-91.
- GOV.UK. Clozapine: reminder of potentially fatal risk of intestinal obstruction, faecal impaction, and paralytic ileus - GOV.UK [Internet]. [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/clozapine-reminder-of-potentially-fatal-risk-of-intestinal-obstruction-faecal-impaction-and-paralytic-ileus>.