

Tomasz Sobów

Received: 02.07.2015  
Accepted: 10.07.2015  
Published: 31.07.2015

## Klozapina: między skutecznością a bezpieczeństwem

### Clozapine: between efficacy and safety

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Tomasz Sobów, prof. nadzw., Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

#### Streszczenie

Klozapina, choć uważana za bardzo skuteczny lek przeciwpsychotyczny, jest stosowana rzadziej, niż wynikałoby z przesłanek klinicznych wspierających jej stosowanie. Co najmniej 1/3 chorych ze schizofrenią spełnia kliniczne kryteria lekooporności, charakteryzuje się wysokim ryzykiem samobójstwa lub reaguje nasilonymi objawami pozapiramidowymi na inne leki przeciwpsychotyczne. Możliwym powodem relatywnie rzadkiego sięgania po klozapinę w praktyce klinicznej jest postrzeganie leku jako obciążonego poważnymi objawami niepożądanymi. Agranulocytoza i inne dyskracje krwi są dobrze znane, a zasady prewencji – uporządkowane zaleceniami. O innych objawach niepożądanych, również tych potencjalnie niebezpiecznych (kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego, niedrożność jelit czy drgawki) wiadomo mniej. Ryzyko wystąpienia groźnych powikłań kuracji klozapiną można jednak zminimalizować, a same powikłania – wykrywać i leczyć, pod warunkiem zachowania czujności diagnostycznej. Świadomość ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem klozapiny to warunek konieczny skutecznego i bezpiecznego użycia tego leku oraz pełnego wykorzystania jego niezwykłych właściwości.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, leczenie, klozapina, skuteczność, objawy niepożądane

#### Abstract

Although clozapine is considered to be an effective antipsychotic agent, it is used less frequently than dictated by its properties and supported by clinical trials. At least 1/3 of schizophrenia patients are treatment-resistant, carry a high risk of suicide or suffer from severe extrapyramidal symptoms related to other antipsychotics. A possible reason for the relative underuse of clozapine in clinical practice is its perception as a drug burdened with serious side effects. Agranulocytosis and other blood dyscrasias are well known, and the principles of prevention are established in recommendations. Other side effects, including potentially dangerous ones, such as cardiomyopathy and myocarditis, intestinal obstruction or convulsions, are less known. These side effects can be prevented, detected and treated provided that clinical vigilance is maintained. The awareness of benefits and risks associated with the use of clozapine is a prerequisite for efficient and safe use of this medication and for taking full advantage of its unique properties.

**Key words:** schizophrenia, treatment, clozapine, efficacy, side effects

## WPROWADZENIE

**K**lozapina została zsyntetyzowana po raz pierwszy w 1956 roku (choć odpowiednie publikacje i patenty pojawiły się w domenie publicznej ponad 10 lat później) (Hunziker *et al.*, 1967) i od samego początku wzbudzała kontrowersje. Jej działanie przeciwpyschotyczne okazało się bowiem niezwiązane z wywoływaniem katalepsji u zwierząt laboratoryjnych, co obalało ówczesny paradygmat dotyczący ogólnych własności neuroleptyków. Zgodnie z obserwacjami na zwierzętach klozapina w dawkach przeciwpyschotycznych nie wywoływała objawów pozapiramidowych, a w późniejszych badaniach klinicznych wykazano nawet jej dobrą tolerancję u pacjentów z chorobą Parkinsona i otępieniem z ciałami Lewy'ego, reagujących zwykle znacznym nasileniem parkinsonizmu na niskie dawki klasycznych neuroleptyków (Bürki *et al.*, 1977). Biologiczny mechanizm tych atypowych właściwości leku został wyjaśniony dopiero w latach 90. ubiegłego stulecia, kiedy to po raz pierwszy zasugerowano, że brak objawów pozapiramidowych wynika z szybkiego dysocjowania cząsteczki z połączenia z receptorem D2 (Kapur i Seeman, 2001; Seeman i van Tol, 1995). Obecnie podobną charakterystykę receptorową udokumentowano w przypadku większości tzw. atypowych neuroleptyków (nazywanych dziś lekami przeciwpyschotycznymi drugiej generacji), zwłaszcza kwetiapiny (Seeman, 2014).

Drugi mechanizm, któremu przypisuje się niewywołanie przez klozapinę objawów pozapiramidowych, to wysoka (względem receptorów D2) selektywność wiązania się leku z receptorem serotoninowym (5HT<sub>2A</sub>). Mechanizm ten ma być odpowiedzialny również za skuteczność klozapiny w zakresie negatywnych i depresyjnych objawów schizofrenii (Meltzer, 1999; Seeman, 2014).

Opisane wyżej zjawiska nie wyczerpują skomplikowanej farmakodynamiki klozapiny, zaliczanej do leków wieloreceptorowych. Znane działania, którym przypisuje się skuteczność przeciwpyschotyczną klozapiny (także w odniesieniu do objawów innych niż wytwórcze), obejmują wpływ na układ glutaminianergiczny i cholinergiczny (Seeman, 2014; Wenthur i Lindsley, 2013).

Mimo unikalnych własności farmakologicznych i bardzo pozytywnych wczesnych obserwacji klinicznych rozwój klozapiny jako leku przeciwpyschotycznego został zahamowany w połowie lat 70. W 1975 roku opublikowano dane z Finlandii, z których wynikało, że u 16 z 2206 (0,7%) chorych leczonych klozapiną stwierdzono poważne powikłanie – agranulocytozę. Co więcej, u 8 chorych (spośród 16) rozwinęły się wtórne infekcje i doszło do zgonów (Griffith i Saameli, 1975; Idänpää-Heikkilä *et al.*, 1977). Choć nie opublikowano żadnych podobnych raportów, Sandoz (podmiot ówczynie odpowiedzialny za marketing i badania nad klozapiną) zdecydował o wycofaniu leku z rynku (Crilly, 2007). Powrót klozapiny do praktyki klinicznej nastąpił dopiero na początku lat 90. ubiegłego stulecia, kiedy to – w następstwie

opublikowania pozytywnych wyników badań klinicznych (Kane *et al.*, 1988) – lek uzyskał rejestrację do leczenia schizofrenii odpornej na inne leki.

## KLINICZNA EFEKTYWNOŚĆ KLOZAPINY

Klozapina jest dziś powszechnie uważana przez psychiatrów za lek bardzo skuteczny, także w przypadkach **opornych na leczenie**. Jej przewagę nad klasycznym neuroleptykiem (chlorpromazyną) wykazano po raz pierwszy w podwójnie zaślepionym, randomizowanym i kontrolowanym placebo badaniu US Clozaril Trial (Kane *et al.*, 1988). Stwierdzono, że chorzy na schizofrenię niereagujący wcześniej na leczenie (w większości instytucjonalizowani) odpowiadają na klozapinę nie tylko w zakresie objawów pozytywnych (omamów i urojeń), lecz także, co potwierdzało wczesne obserwacje europejskie, w zakresie objawów negatywnych. W licznych badaniach z kolejnych lat konsekwentnie wykazywano przewagę klozapiny nad klasycznymi neuroleptykami (Wahlbeck *et al.*, 1999) w leczeniu schizofrenii (w tym odpornej na wcześniejsze próby leczenia), choć gwoli kronikarskiej rzetelności należy przywołać opracowania kwestionujące jej dużą przewagę przynajmniej w części przypadków (Moncrieff, 2003). Kolejne badania, również porównawcze z użyciem leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji, ugruntowały pozycję klozapiny jako leku pierwszego wyboru w schizofrenii odpornej na standardowe leczenie i skuteczniejszego w tym wskazaniu od przynajmniej niektórych leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji (Asenjo *et al.*, 2010; Dold i Leucht, 2014; Fakra i Azorin, 2012).

Oprócz skuteczności w schizofrenii lekoopornej zwraca się uwagę na inne własności kliniczne klozapiny. To obecnie jedyny lek przeciwpyschotyczny z zarejestrowanym przez Food and Drug Administration (i rekomendowanym przez American Psychiatric Association) wskazaniem w przypadku **zachowań suicydalnych i prewencji samobójstw** u chorych ze schizofrenią (APA, 2003). W szeregu badań klinicznych i analiz epidemiologicznych baz danych wykazano istotną redukcję zachowań samobójczych u osób przyjmujących klozapinę (Hennen i Baldessarini, 2005; Meltzer i Okayli, 1995). Co więcej, w dużym badaniu przeprowadzonym w Finlandii wykazano, że klozapina, bez względu na towarzyszące jej ryzyka i objawy niepożądane, najsilniej ze wszystkich leków przeciwpyschotycznych redukuje ryzyko śmiertelności u pacjentów ze schizofrenią (Tiihonen *et al.*, 2009).

Inną klinicznie istotną przewagą klozapiny nad pozostałymi lekami przeciwpyschotycznymi może być jej efektywność w zakresie **zachowań gwałtownych i agresji**. To specyficzne działanie stwierdzano zwłaszcza u chorych opornych na leczenie oraz w przypadkach złożonych (np. z towarzyszącą inną niż schizofrenia patologią psychiatryczną, zwłaszcza uzależnieniami) (Frogley *et al.*, 2012).

Wiele badań poświęcono wpływowi klozapiny na poszczególne domeny kliniczne (wymiary) schizofrenii.

W niedawno opublikowanej dużej metaanalizie aż 212 badań klinicznych oceniono klozapinę jako lek ogólnie najskuteczniejszy, bez względu na profil kliniczny, w tym lekooporność (Leucht *et al.*, 2013). Istnieją ponadto sugestie dotyczące szczególnej skuteczności leku pod względem **objawów poznawczych** (Nielsen *et al.*, 2015) i **negatywnych** (Buchanan *et al.*, 1998; Kane *et al.*, 1988), warto jednak podkreślić znaczną heterogeniczność wyników badań klinicznych i ostrożną postawę gremiów eksperckich, jeśli chodzi o różnice między lekami (w tym klozapiną) w zakresie odpowiedzi klinicznej w poszczególnych domenach schizofrenii (Tandon *et al.*, 2008).

## RYZYKO TOWARZYSZĄCE LECZENIU KLOZAPINĄ

Agranulocytoza była pierwszym klinicznie istotnym problemem związanym z leczeniem klozapiną. Dziś, po czterech dekadach od pierwszych raportów na ten temat, wiemy, że zagrożenie wskazanym powikłaniem (podobnie jak innymi powikłaniami hematologicznymi) jest raczej rzadkie, a szczegółowe zasady monitoringu znacznie je redukują (Latif *et al.*, 2011).

Inne poważne i nierzadko zagrażające życiu powikłania są znacznie słabiej poznane, nie opracowano co do nich zasad monitorowania. W tym numerze „Psychiatrii i Psychologii Klinicznej” zaproszeni polscy eksperci odnoszą się do tych pomijanych problemów. Warto podkreślić, że Food and Drug Administration oprócz ostrzeżenia dotyczącego dyskracji krwi wprowadziło w przypadku klozapiny aż cztery inne, związane z ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego, kardiomiopatii i innych problemów kardiologicznych (por. artykuł Wierzbickiego w tym tomie), drgawek (por. artykuły Zwyrtak i Rymaszewskiej oraz Żukowicz i Cudała w tym tomie) oraz podwyższonego ryzyka zgonu u chorych z zaburzeniami zachowania w przebiegu demencji (to ostrzeżenie wspólne dla wszystkich leków przeciwpsychotycznych, nie istnieją szczególne odrębności dotyczące klozapiny; przeprowadzono bardzo niewiele badań). Ponadto klozapina niesie szczególne, być może najwyższe spośród wszystkich leków przeciwpsychotycznych, ryzyko powikłań metabolicznych (por. artykuł Urban i wsp. w tym tomie) oraz potencjalnie zagrażających życiu objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym niedrożności jelit i ostrej niewydolności wątroby (por. artykuł Wysokińskiego w tym tomie). Wreszcie warto pamiętać o niedocenianym problemie toksyczności klozapiny, wynikającym z możliwych interakcji (por. artykuł Siwek w tym tomie).

## KLOZAPINA: CZY RYZYKO PRZEWYŻSZA EFEKTYWNOŚĆ?

Klozapinę uważa się powszechnie za jednocześnie najskuteczniejszy i najbardziej niebezpieczny lek przeciwpsychotyczny. Głównie z powodu postrzeganego ryzyka wielu

klinicystów unika przepisywania klozapiny nawet w tych sytuacjach, w których jej zastosowanie ma najsilniejsze wsparcie w wynikach badań klinicznych (lekooporność, znaczne ryzyko samobójstwa, nietolerancja innych leków przeciwpsychotycznych z powodu objawów pozapiramidowych, w tym późnych dyskinez). Według amerykańskich szacunków około 30% chorych ze schizofrenią spełnia kryteria lekooporności, około 10% ma znaczne ryzyko samobójstwa, a około 20% reaguje objawami pozapiramidowymi o znacznym nasileniu. Nawet jeśli te grupy częściowo się pokrywają, można ocenić, że około 1/3 chorych ma wskazania do leczenia klozapiną (Meltzer, 2012). Populacja leczonych klozapiną jest bez wątpienia znacznie mniejsza od tego odsetka potencjalnych beneficjentów. Moim zdaniem pogłębienie wiedzy na temat ryzyka leczenia klozapiną i strategii prewencyjnych może przyczynić się do zmiany pozycjonowania tego leku z pożytkiem dla większej niż dotąd grupy chorych. Wyrażam nadzieję, że lektura serii artykułów w tym tomie przyczyni się do realizacji powyższego celu.

### Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

- American Psychiatric Association: Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (Suppl): 1–60.
- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C *et al.*: Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD006633.
- Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B *et al.*: Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 751–760.
- Bürki HR, Sayers AC, Ruch W *et al.*: Effects of clozapine and other dibenzo-epines on central dopaminergic and cholinergic systems. Structure–activity relationships. *Arzneimittelforschung* 1977; 27: 1561–1565.
- Crilly J: The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007; 18: 39–60.
- Dold M, Leucht S: Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health* 2014; 17: 33–37.
- Fakra E, Azorin JM: Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1923–1935.
- Frogley C, Taylor D, Dickens G *et al.*: A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 1351–1371.
- Griffith RW, Saameli K: Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975; 2: 657.
- Hennen J, Baldessarini RJ: Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 73: 139–145.
- Hunziker F, Fischer E, Schmutz J: 11-Amino-5H-dibenzo[b, e]-1, 4-diazepine. 10. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen. *Helv Chim Acta* 1967; 50: 1588–1599.
- Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M *et al.*: Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 193–198.

- Kane J, Honigfeld G, Singer J *et al.*: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–796.
- Kapur S, Seeman P: Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360–369.
- Latif Z, Jabbar F, Kelly BD: Clozapine and blood dyscrasia. *Psychiatrist* 2011; 35: 27–29.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L *et al.*: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–962.
- Meltzer HY: Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6: 134–144.
- Meltzer HY: The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (Suppl): 106S–115S.
- Meltzer HY, Okayli G: Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 183–190.
- Moncrieff J: Clozapine *v.* conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 161–166.
- Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Tellés G *et al.*: Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131: 185–196.
- Seeman P: Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem Neurosci* 2014; 5: 24–29.
- Seeman P, Van Tol HHM: Deriving the therapeutic concentrations for clozapine and haloperidol: the apparent dissociation constant of a neuroleptic at the dopamine D<sub>2</sub> or D<sub>4</sub> receptor varies with the affinity of the competing radioligand. *Eur J Pharmacol* 1995; 291: 59–66.
- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF *et al.*: Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association: World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 100: 20–38.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K *et al.*: 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620–627.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A *et al.*: Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 990–999.
- Wenthur CJ, Lindsley CW: Classics in chemical neuroscience: clozapine. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 1018–1025.