

Adam Wysokiński

Received: 24.06.2015
Accepted: 12.07.2015
Published: 31.07.2015

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego w trakcie leczenia klozapiną

Gastrointestinal adverse effects of clozapine therapy

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Centralny Szpital Kliniczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr n. med. Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Centralny Szpital Kliniczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 72, faks: +48 42 675 77 29, e-mail: adam.wysokinski@umed.lodz.pl

Streszczenie

Klozapina jest ostateczną opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie. Podczas terapii często występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego: ślinotok, zaparcia, niedrożność jelit, niewydolność wątroby (również o piorunującym przebiegu), nudności i wymioty, wzmoczenie apetytu. W pracy podsumowano informacje na temat częstości występowania, mechanizmów oraz metod profilaktyki i leczenia ślinotoku, zaparć i niedrożności jelit w przebiegu leczenia klozapiną. Gdy występuje ślinotok, stosuje się klonidynę, amitryptylinę, pirenzepinę i glikopiroolan. W przypadku zaparć i niedrożności szczególne znaczenie mają: właściwa profilaktyka (dieta, aktywność fizyczna) oraz identyfikowanie pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy przyjmujący klozapinę są narażeni na szereg powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Niektóre z nich (ślinotok) mogą niekorzystnie wpływać na nastawienie do leczenia i powodować jego przerywanie, a inne (niedrożność przewodu pokarmowego) – zagrażać życiu i wymagać intensywnego leczenia chirurgicznego. Należy więc podejmować działania mające na celu wykrywanie modyfikowalnych czynników ryzyka, wczesne diagnozowanie powikłań i wdrażanie właściwego leczenia.

Słowa kluczowe: klozapina, ślinotok, zaparcia, niedrożność jelit

Abstract

Clozapine is the ultimate therapeutic option for patients with treatment-resistant schizophrenia. Treatment with clozapine is often associated with gastrointestinal adverse reactions, such as: sialorrhea, constipations, bowel obstruction, liver failure (including fulminant hepatic failure), nausea and vomiting, increased appetite. This paper summarizes data on the incidence, mechanisms as well as preventive and therapeutic methods for sialorrhea, constipations and intestinal obstruction during treatment with clozapine. Several options may be used for the management of sialorrhea: clonidine, amitriptyline, pirenzepine and glycopyrrolate. Regarding constipations and obstruction, proper prevention (diet, physical activity) and the identification of patients at increased risk of these complications are particularly important. Patients receiving clozapine are exposed to a variety of gastrointestinal complications. Some of these (sialorrhea) may adversely affect the attitude towards treatment and lead to non-compliance. Other (e.g. intestinal obstruction) can be life-threatening and require intensive surgical treatment. For this reason, efforts should be made to detect modifiable risk factors, provide an early diagnosis of these complications and implement appropriate treatment.

Key words: clozapine, sialorrhea, constipation, bowel obstruction

WPROWADZENIE

Ponad 50 lat od wprowadzenia do praktyki klinicznej klozapina pozostaje ostateczną opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie (*treatment-resistant schizophrenia*, TRS) (Kane, 2012). Dużej skuteczności tego leku, przewyższającej skuteczność innych leków przeciwpsychotycznych, towarzyszy niski potencjał wywoływania objawów pozapiramidowych, w tym późnych dyskinez. Jednak terapia klozapiną wiąże się ze wzmożonym ryzykiem wystąpienia szeregu potencjalnie poważnych działań niepożądanych ze strony licznych układów (m.in. krwiotwórczego i krążenia). Istnieją także niekorzystne dla zdrowia zmiany metaboliczne indukowane klozapiną (Newcomer, 2005), mogące wpływać na dramatycznie (dwu-, a nawet trzykrotnie) większą umieralność pacjentów chorych na schizofrenię (Auquier *et al.*, 2006). Dość częstym i ważnym z perspektywy klinicznej problemem pojawiającym się podczas leczenia klozapiną są działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Zalicza się do nich: ślinotok, zaparcia, niedrożność jelit, niewydolność wątroby (również o piorunującym przebiegu), nudności i wymioty, zaburzenia łaknienia – zwykle w postaci wzmożonego apetytu. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zwięzłego podsumowania informacji na temat częstości występowania, mechanizmów oraz metod profilaktyki i leczenia ślinotoku, zaparc i niedrożności jelit w przebiegu leczenia klozapiną.

ŚLINOTOK

Epidemiologia

Ślinotok definiuje się jako nadmierny wyciek śliny z jamy ustnej. Powodują go zaburzenia połykania lub nadprodukcja przez gruczoły ślinowe. Częstość występowania ślinotoku u pacjentów przyjmujących klozapinę (*clozapine-induced hypersalivation*, CIH) szacuje się na 30% (Marinkovic *et al.*, 1994). Ślinotok często jest dla chorych bardzo uciążliwym działaniem niepożądanym, w związku z czym bywa powodem przerwania leczenia. Opisywano również przypadki aspiracyjnego zapalenia płuc wskutek wzmożonego ślinienia u pacjentów zażywających klozapinę (Hinkes *et al.*, 1996).

Mechanizm

Biorąc pod uwagę duży potencjał antycholinergiczny klozapiny (w związku z którym lek powinien powodować suchotę w ustach), ślinotok w przebiegu leczenia jest niezwykle ciekawym problemem. Wydaje się, że u jego podłoża leżą dwa mechanizmy farmakologiczne.

Po pierwsze klozapina to antagonist receptorów adrenergicznych α_1 i α_2 . Zablokowanie tych receptorów w śliniankach prowadzi do zwiększenia przepływu krwi przez gruczoły i wzmożonej produkcji śliny (Mandel *et al.*, 1975).

Po drugie klozapina jest antagonistą czterech z pięciu podtypów receptora muskarynowego (M1, M2, M3, M5) i agonistą receptora M4. Receptor M4 znajduje się w gruczołach ślinowych, a jego pobudzenie wzmagają wydzielanie śliny (Zorn *et al.*, 1994). Jak się wydaje, drugi mechanizm w większym stopniu odpowiada za pojawianie się ślinotoku w przebiegu leczenia klozapiną, gdyż inne leki przeciwpsychotyczne wykazujące powinowactwo do receptorów adrenergicznych, ale pozbawione antagonistycznego działania wobec receptora M4 (np. kwetiapina) nie powodują tego objawu.

Należy pamiętać, że inne leki przeciwpsychotyczne mogą wywoływać ślinotok wtórny do objawów pozapiramidowych – w szczególności dotyczących mięśni gardła i krtani – utrudniających połykanie śliny. W przypadku klozapiny mechanizm ten nie występuje.

Postępowanie

Nie ma w pełni skutecznego sposobu leczenia ślinotoku spowodowanego klozapiną. W farmakologicznym leczeniu CIH stosuje się klonidynę, amitryptylinę, pirenzepinę i glikopirrolan. Opublikowano szereg opisów przypadków poprawy po podjęzykowym podaniu bromku ipratropium, jednak randomizowane badanie kliniczne nie potwierdziło jego skuteczności (Sockalingam *et al.*, 2009). Powstało również kilka opisów korzystnego działania okulistycznych kropli z siarczanem atropiny podawanych podjęzykowo (Mustafa *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2004).

Klonidyna jest działającym ośrodkowo agonistą receptora α_2 . Praharaj i wsp. (2005) opisali 12 pacjentów z CIH, u których po zastosowaniu klonidyny w dawce do 0,1 mg na dobę uzyskano istotne zmniejszenie ślinotoku przy dobrej tolerancji leczenia. Trzeba pamiętać o hipotensyjnym działaniu klonidyny, mającym istotne znaczenie przy łączeniu jej z klozapiną.

Amitryptylina – trójcykliczny lek przeciwdepresyjny o wysokim powinowactwie do receptorów muskarynowych i adrenergicznych – stosowana w dawce do 100 mg na dobę może być skuteczną metodą leczenia CIH (Copp *et al.*, 1991). Metoda ta jest najczęściej stosowana w ośrodku klinicznym, w którym pracuje autor niniejszego opracowania, oceniający jej skuteczność jako przeciętną (poprawa u mniej niż 30% pacjentów). Jednoczesne przyjmowanie klozapiny i amitryptyliny wiąże się z nasileniem ośrodkowego działania antycholinergicznego, negatywnym wpływem na funkcje poznawcze, zwiększonym ryzykiem hipotonii ortostatycznej, sedacji i drgawek.

Pirenzepina (preparat Gastrozepin) to selektywny antagonist receptorów M1 i M4. Na terenie Unii Europejskiej lek jest zarejestrowany w leczeniu choroby wrzodowej, w Polsce jednak dostępny wyłącznie na import docelowy. Pirenzepina stosowana w dawce do 100 mg na dobę wydaje się skuteczną i bezpieczną opcją w leczeniu CIH (Schneider *et al.*, 2004). Trzeba jednak pamiętać, że ze względu na właściwości antycholinergiczne może

Chlorpromazyna (Fenactil) Promazyna (Promazin) Perazyna (Pernazinum) Olanzapina (Zyprexa i liczne generyki) Kwetiapina (Seroquel i liczne generyki) Amitriptylina (Amitriptylinum) Klomipramina (Anafranil) Doksepina (Doxepin) Paroksetyna (Seroxat i liczne generyki) Karbamazepina (Tegretol i liczne generyki) Hydroksyzyna (Hydroxyzinum, Atarax) Cyproheptadyna (Peritol) Dimenhydrinat (Aviomarin)	Tropikamid (Tropicamidum) Hioscyyna (Buscolysin, Buscopan, Scopolan) Atropina (Atropinum Sulf., Reasec) Prydynol (Pridinol) Biperyden (Akineton) Bromek ipratropium (Berodual, Atrovent) Bromek glikopirionium (Seebri, Ultibro) Oksybutynina (Driptane, Ditropan) Tolterodyna (Detrusitol, Uroflow) Fezoterodyna (Toviaz) Daryfenacyna (Emselex) Solifenacyna (Vesicare)
---	--

Tab. 1. Leki o działaniu antycholinergicznym

nasilać niekorzystny wpływ klozapiny na perystaltykę przewodu pokarmowego (zjawisko omówione w dalszej części artykułu).

Glikopirolan stosuje się przed zabiegiem operacyjnym w celu zmniejszenia wydzielania w drzewie oskrzelowym i przewodzie pokarmowym. Lek ma właściwości antycholinergiczne, ale ponieważ nie penetruje przez barierę krew-mózg, nie powinien nasilać ośrodkowego działania antycholinergicznego klozapiny. Nie powinien też wzmacniać jej działania hipotensyjnego, gdyż jest pozbawiony aktywności wobec receptorów adrenergicznych. Istnieje kilka pozytywnych opisów zastosowania glikopirolanu w leczeniu CIH (Blissit *et al.*, 2014).

ZAPARCIA I NIEDROŻNOŚĆ JELIT

Zaparciem nazywamy zbyt małą częstotliwość wypróżnień (≤ 2 na tydzień) oraz inne powszechnie zgłaszane przez pacjentów dolegliwości: trudności w zapoczątkowaniu codziennej defekacji z koniecznością nadmiernego parcia i towarzyszącym uczuciem niepełnego wypróżnienia lub oddawanie suchego, zbitego stolca. Niedrożność jelit to stan, w którym dochodzi do zatrzymania fizjologicznego pasażu treści pokarmowej. Niedrożność prowadzi do rozwoju ostrego brzucha, będącego stanem zagrożenia życia.

Epidemiologia

U pacjentów przyjmujących klozapinę zaparcia występują dość często – szacuje się, że problem dotyczy od 14% do 60% tych chorych (Pelizza *et al.*, 2007). Istnieją doniesienia o zgonach wskutek niedrożności jelit spowodowanej zaparciami w przebiegu leczenia klozapiną (Hibbard *et al.*, 2009). Z przeglądu systematycznego (Palmer *et al.*, 2008) wynika, że nieco większe ryzyko zaparcia obserwowano u mężczyzn, a w połowie przypadków pierwszy epizod tego typu wystąpił w pierwszym roku przyjmowania klozapiny.

Mechanizm

Zaparcia i niedrożność jelit w przebiegu leczenia klozapiną są spowodowane spowolnieniem motoryki przewodu

pokarmowego (*clozapine-induced gastrointestinal hypomotility*, CIGH). Mechanizm tego zjawiska został dość dobrze poznany (Perrott, 2009). Perystaltyka przewodu pokarmowego jest regulowana za pośrednictwem układu cholinergicznego i układu serotonergicznego (przez receptory 5-HT₃). Klozapina zaś ma silne właściwości antycholinergiczne, a ponadto należy do silnych antagonistów receptorów serotoninowych (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇). Te dwie właściwości odpowiadają za hamowanie perystaltyki. Wyróżniono szereg czynników ryzyka wystąpienia CIGH (Palmer *et al.*, 2008). Są to:

- przyjmowanie klozapiny w wysokiej dawce (>428 mg na dobę);
- wysokie stężenie klozapiny w surowicy (>500 ng/ml);
- jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu antycholinergicznym (tab. 1);
- jednoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu CYP1A2 cytochromu P450 (tab. 2) – w kontekście produktów spożywczych należy pamiętać, że często nie jest znana dawka, której spożycie powoduje zmianę aktywności cytochromu P450, a w przypadku części substancji dawka ta znacznie przekracza standardowo spożywane ilości, przykładowo: grejpfruty – co najmniej 375 ml na dobę (Ozdemir *et al.*, 2001), kofeina – co najmniej 400 mg na dobę (Hägg *et al.*, 2000), kurkuma – co najmniej 8 g na dobę (Volak *et al.*, 2008);
- choroby współwystępujące, w szczególności te dotyczące przewodu pokarmowego;
- gorączka;
- resekcja przewodu pokarmowego, patologia przewodu pokarmowego lub zaparcia w wywiadzie.

Cymetydyna Fluwoksamina Fluorchinolony Werapamil Amiodaron Grejpfruty Dziurawiec Kofeina Kumin Kurkuma
Czcionką pogrubioną podano substancje mające silny wpływ hamujący.

Tab. 2. Inhibitory izoenzymu CYP1A2

Postępowanie

Przed rozpoczęciem leczenia klozapiną trzeba nie tylko wykonać wymagane badania, lecz także zebrać wywiad w kierunku chorób przewodu pokarmowego i przeprowadzić badanie fizykalne (ze szczególnym uwzględnieniem badania brzucha) oraz poinformować pacjenta o ryzyku zaparc, udzielić mu informacji na temat diety, aktywności fizycznej i konieczności przyjmowania określonej ilości płynów. Przed włączeniem leku należy dążyć do wyeliminowania zaparc już występujących. Pacjentów przyjmujących klozapinę trzeba regularnie pytać o częstość wypróżnień – zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia, ale zaparcia mogą pojawić się nawet po wielu latach terapii. Powolne (do 25 mg na dobę i do 100 mg na tydzień) zwiększanie dawki klozapiny może zmniejszać ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

W zapobieganiu zaparciom i ich leczeniu ważna jest odpowiednia dieta (suszone śliwki, rodzynki, daktyle, figi, nasiona lnu i słonecznika, pokarmy bogate w błonnik; należy pamiętać o spożywaniu wystarczającej ilości płynów, aby błonnik mógł działać), wzmoczenie aktywności fizycznej (ruch wzmacnia perystaltykę jelit, dzięki czemu masy kałowe szybciej przemieszczają się w stronę odbytnicy).

Farmakologiczne leczenie zaparc obejmuje:

- **leki poślizgowe** (parafina ciekła i dokuzan sodu) – środki te pokrywają ściany jelita i kał cienką śliską warstwą, dzięki czemu masy kałowe łatwiej przemieszczają się ku odbytnicy; parafinę ciekłą można stosować wyłącznie krótkotrwale, gdyż dłuższe leczenie prowadzi do hipowitaminozy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i zaburzeń trawiennych;
- **leki pobudzające** (antranoidy, bisakodyl) – preparaty wpływające na perystaltykę jelit, działające na ich mięśnie;
- **leki pęczniące** – nieulegające strawieniu polisacharydy, naturalne lub półsyntetyczne (np. nasiona babki płesznika czy babki lancetowatej), które pęcznią i rozciągają jelita, dzięki czemu pobudzają perystaltykę; należy pamiętać o zwiększonej podaży płynów, ponieważ są one wchłaniane przez wymienione środki;
- **leki osmotyczne** (siarczan magnezu i siarczan sodu, makrogole, alkohole cukrowe: mannitol, sorbitol, laktitol, a także cukry: laktoza i laktuloza) – środki te ściągają wodę, zwiększając masę stolca i pobudzają perystaltykę jelit; dłuższe przyjmowanie środków zawierających jony sodowe może jednak wywołać retencję płynów i nadciśnienie;
- **wlewki doodbytnicze** (wodorofosforan sodu) – substancje podawane doodbytniczo, które pomagają w wydalaniu twardego stolca.

Typowe, najczęściej zgłaszane symptomy niedrożności tworzą triadę objawów: ból brzucha (początkowo kolkowy i napadowy, w późniejszym etapie stały i tępy; w miejscu przeszkody mogą występować bolesność uciskowa i obrona mięśniowa), nudności i wymioty oraz zatrzymanie

gazów i stolca. Zdarzają się również paradoksalne biegunki i brak łaknienia. Pacjenci prezentujący te objawy wymagają pilnego skierowania na konsultację chirurgiczną.

W diagnostyce niedrożności wykorzystuje się przede wszystkim przeglądowe zdjęcie radiologiczne jamy brzusznej w pozycji stojącej lub bocznej, które uwidacznia poziomy płynu w rozdętych pętlach jelitowych. Podanie wlewu kontrastowego może wykazać miejsce niedrożności. Z powodu rozdęcia jelit badanie ultrasonograficzne jest utrudnione. W przypadku wątpliwości diagnostycznych przeprowadza się laparotomię zwiadowczą albo laparoskopię.

PODSUMOWANIE

Pacjenci przyjmujący klozapinę są narażeni na szereg powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Niektóre z nich (ślinotok) mogą niekorzystnie wpływać na nastawienie do leczenia i powodować jego przerywanie, inne (niedrożność przewodu pokarmowego) – zagrażać życiu i wymagać intensywnego leczenia chirurgicznego. Należy więc podejmować działania mające na celu wykrywanie modyfikowalnych czynników ryzyka, wczesne diagnozowanie powikłań i wdrażanie właściwego leczenia.

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.

Źródło finansowania

Publication supported within the framework of Healthy Ageing Research Centre (REGPOT-2012-2013-1, 7FP).

Piśmiennictwo / References

- Auquier P, Lançon C, Rouillon F *et al.*: Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 873–879.
- Blissit KT, Tillery E, Latham C *et al.*: Glycopyrrolate for treatment of clozapine-induced sialorrhoea in adults. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 1282–1287.
- Copp PJ, Lament R, Tennent TG: Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhoea [letter]. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 166.
- Hägg S, Spigset O, Mjörndal T *et al.*: Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 59–63.
- Hibbard KR, Propst A, Frank DE *et al.*: Fatalities associated with clozapine-related constipation and bowel obstruction: a literature review and two case reports. *Psychosomatics* 2009; 50: 416–419.
- Hinkes R, Quesada TV, Currier MB *et al.*: Aspiration pneumonia possibly secondary to clozapine-induced sialorrhoea. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 462–463.
- Kane JM: Addressing nonresponse in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: e07.
- Mandel ID, Zengo A, Katz R *et al.*: Effect of adrenergic agents on salivary composition. *J Dent Res* 1975; 54 Spec No B: B27–B33.
- Marinkovic D, Timotijevic I, Babinski T *et al.*: The side-effects of clozapine: a four year follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 537–544.

- Mustafa FA, Khan A, Burke J *et al.*: Sublingual atropine for the treatment of severe and hyoscine-resistant clozapine-induced sialorrhea. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)* 2013; 16: 242.
- Newcomer JW: Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 Suppl 1: 1–93.
- Ozdemir V, Kalow W, Okey AB *et al.*: Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C → A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 603–607.
- Palmer SE, McLean RM, Ellis PM *et al.*: Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 759–768.
- Pelizza L, De Luca P, La Pesa M *et al.*: Clozapine-induced intestinal occlusion: a serious side effect. *Acta Biomed* 2007; 78: 144–148.
- Perrott J: Serious gastrointestinal adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology Newsletter* 2009: 1–5.
- Praharaj SK, Verma P, Roy D *et al.*: Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? *J Psychopharmacol* 2005; 19: 426–428.
- Schneider B, Weigmann H, Hiemke C *et al.*: Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 43–45.
- Sharma A, Ramaswamy S, Dahl E *et al.*: Intraoral application of atropine sulfate ophthalmic solution for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1538.
- Sockalingam S, Shammi C, Remington G: Treatment of clozapine-induced hypersalivation with ipratropium bromide: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1114–1119.
- Volak LP, Ghirmai S, Cashman JR *et al.*: Curcuminoids inhibit multiple human cytochromes P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferase (UGT), and sulfotransferase (SULT) enzymes, whereas piperine is a relatively selective CYP3A4 inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 1594–1605.
- Zorn SH, Jones SB, Ward KM *et al.*: Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1994; 269: R1–R2.