

Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce drgawek indukowanych klozapiną. Przegląd literatury

The use of antiepileptic drugs in the prevention of clozapine-induced seizures. Literature review

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Klinika Psychiatrii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: +48 58 349 26 50, faks: +48 58 349 27 48, e-mail: wioletta.zukowicz@gmail.com

Streszczenie

Klozapinę, będącą atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, stosuje się w leczeniu schizofrenii lekoopornej. Ze względu na profil bezpieczeństwa i ryzyko silnych działań niepożądanych nie jest to lek pierwszego wyboru. Do najważniejszych działań niepożądanych należą supresja szpiku kostnego, prowadząca do agranulocytozy (definiowanej jako spadek stężenia neutrofilii poniżej 500/mm³), i zapalenie mięśnia sercowego. W trakcie leczenia odnotowuje się zwiększone ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej, bradykardii, omdleń czy zatrzymania akcji serca. Z tego względu zaleca się ostrożne prowadzenie terapii klozapiną w grupach podwyższonego ryzyka – szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i chorobami naczyń mózgowych, jak również stanami predysponującymi do niedociśnienia (odwodnienie, przyjmowanie leków hipotensyjnych). Do poważnych działań niepożądanych należy ponadto zwiększone ryzyko napadów drgawkowych. Klozapina obniża próg drgawkowy bardziej niż jakikolwiek inny lek przeciwpsychotyczny. Ryzyko drgawek jest szczególnie wysokie przy dawce dobowej ≥ 600 mg oraz w przypadku szybkiego zwiększania dawki. Trzeba zachować ostrożność podczas leczenia osób obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka drgawek, takimi jak zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, epilepsja w wywiadzie, choroba alkoholowa, zażywanie leków obniżających próg drgawkowy. Do tej pory nie ustalono jednoznacznych wytycznych wskazujących na konieczność równoczesnego podawania leków przeciwpadaczkowych z myślą o zapobieganiu drgawkom indukowanym klozapiną. W niniejszej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat wpływu różnorodnych czynników na stężenie klozapiny w surowicy, szacowania ryzyka wystąpienia drgawek w przebiegu leczenia oraz stosowania leków przeciwpadaczkowych w ich profilaktyce.

Słowa kluczowe: klozapina, drgawki indukowane klozapiną, profilaktyka drgawek, leki przeciwdrgawkowe, walproiniany

Abstract

Clozapine is an atypical antipsychotic used in the treatment of drug-resistant schizophrenia. Due to its safety profile and the risk of severe adverse effects clozapine is not a first-choice medication. The most crucial adverse effects include bone marrow suppression leading to agranulocytosis (defined as neutrophil level drops below 500/mm³) and cardiomyositis. An increased risk of orthostatic hypotonia, bradycardia, syncope or cardiac arrest has been observed during therapy. Therefore, it is recommended that clozapine should be used with caution in high-risk patient populations, particularly in patients with cardiovascular disorders and cerebrovascular diseases, as well as those predisposed to hypotension (dehydrated patients, patients receiving hypotensive agents). Serious adverse effects further include an increased risk of seizures. Among all antipsychotic drugs clozapine has the greatest potential to decrease the threshold for seizures. The risk of seizures is particularly high when clozapine is administered at a daily dose of ≥ 600 mg and in the case of rapid dose increases. Caution should be exercised when treating patients with additional seizure risk factors, such as central nervous system disorders, medical history of epilepsy, alcoholism or receiving medications that decrease the threshold for seizures. So far, no clear guidelines have been set indicating the necessity of a simultaneous use of antiepileptic drugs to prevent clozapine-induced seizures. This paper reviewed the literature on the influence of various factors on clozapine serum levels, risk assessment of seizures in the therapeutic process as well as the use of antiepileptic drugs in seizure prevention.

Key words: clozapine, clozapine-induced seizures, seizure prevention, anticonvulsants, valproate

WSTĘP

Klozapina – atypowy lek przeciwpsychotyczny – jest zarejestrowana w farmakoterapii schizofrenii, a ponadto znajduje zastosowanie w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Działa głównie przez blokowanie receptorów dopaminergicznych i serotoniner-gicznych. Wywołuje też silny efekt cholinolityczny, przeciw-histaminowy i α -adrenolityczny. Podobnie jak inne atypowe leki przeciwpsychotyczne, klozapina powoduje znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych niż klasyczne leki neuroleptyczne. Nie zwiększa także wydzielania prolaktyny. Pełne spektrum działania leku rozwija się dopiero po 1–3 tygodniach kuracji, przy czym początkowo dominuje działanie uspokajające, a dopiero później działanie przeciwpsychotyczne.

W zaleceniach eksperckich dotyczących leczenia preparatami klozapiny jako główne wskazania do użycia leku podaje się: wymagające farmakoterapii zaburzenia psychotyczne – w przypadku braku efektu innych leków przeciwpsychotycznych; sytuacje, gdy inne leki przeciwpsychotyczne powodują ciężkie i trudne do opanowania objawy neurologiczne; uporczywe zachowania impulsywne, agresywne i samobójcze. Klozapina wykazuje dużą skuteczność w farmakoterapii lekoopornej postaci schizofrenii.

Najpowszechniejsze powikłania kuracji wiążą się z działaniem antycholinergicznym klozapiny. Są to szczególnie suchota w jamie ustnej, zaparcia i senność. Często obserwuje się przyrost masy ciała i nadmierne wydzielanie śliny. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zalicza się przede wszystkim supresję szpiku kostnego, prowadzącą do agranulocytozy, a także zapalenie mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca.

Do stosunkowo częstych powikłań należą drgawki, mioklonie i napady padaczkowe. Prowadzenie profilaktyki tych ostatnich jest sprawą dyskusyjną. Literatura dostarcza wielu – niejednokrotnie sprzecznych – danych odnoszących się do ewentualnego wprowadzania leków przeciwpadaczkowych.

ZNACZENIE PROBLEMU DRGAWEK INDUKOWANYCH KLOZAPINĄ

Zdecydowana większość leków przeciwpsychotycznych obniża próg drgawkowy. Klozapina powoduje największe ryzyko drgawek, mioklonii i napadów padaczkowych.

Częstość działań niepożądanych związanych z obniżeniem progu drgawkowego szacuje się na 1–5% (Caetano, 2014); ryzyko rośnie wraz ze wzrostem dawki powyżej 600 mg na dobę (Bazire, 2010; Devinsky *et al.*, 1991; Iqbal *et al.*, 2004) i wzrostem stężenia leku w surowicy powyżej 1300 ng/ml (Dumortier *et al.*, 2001; Funderburg *et al.*, 1994; Simpson i Cooper, 1978). Istotny wzrost ryzyka napadów drgawkowych obserwuje się już przy dawkach dobowych przekraczających 450 mg.

Najlepsze kliniczne efekty leczenia występują przeważnie przy dawce 600 mg na dobę (Simpson *et al.*, 1999)

lub przy stężeniu leku w surowicy >350 ng/ml (Byerly i DeVane, 1996; Hasegawa *et al.*, 1993; Kronig *et al.*, 1995; Perry *et al.*, 1998; Taylor *et al.*, 2010). Za maksymalną dawkę dobową uważa się 900 mg. Wobec braku dostępności terapii monitorowanej leczenie klozapiną w Polsce jest istotnym wyzwaniem terapeutycznym. W przypadku niemożności oznaczania stężenia klozapiny w osoczu zalecenia ekspertów wskazują na zasadność stosowania minimalnej dawki leku – 450 mg na dobę. Pozwala to uniknąć zjawiska pseudolekooporności, związanego z zastosowaniem nieadekwatnej dawki leku w leczeniu przeciwpsychotycznym (Lane *et al.*, 1999).

Stwierdzono, że dawka dobową leku koreluje z częstotliwością występowania powikłań w postaci drgawek. U chorych przyjmujących klozapinę w dawce 600–900 mg na dobę częstość napadów wynosi 4,4%, przy 300–599 mg jest to 2,7%, a dawkom mniejszym niż 300 mg towarzyszy ryzyko rzędu 1% (Caetano, 2014; Iqbal *et al.*, 2004).

Obecnie zwraca się coraz większą uwagę na znaczenie stężenia klozapiny w surowicy (Remington *et al.*, 2013). Na tę wartość wpływa nie tylko wielkość dawki, lecz także m.in. płeć, wiek, nikotynizm, interakcje z innymi lekami, różnorodność genotypów izoenzymów 1A2, 2D6, 3A4 (Caetano, 2014; Meyer, 2001; Perry *et al.*, 1998; Skogh *et al.*, 1999; Touw, 1997). Stężenia klozapiny w osoczu są niższe u palaczy, osób młodszych, mężczyzn i Azjatów (Varma *et al.*, 2011). Ryzyko epizodów drgawkowych wzrasta również podczas szybkiego zwiększania dawek i u pacjentów długo leczonych klozapiną.

INTERAKCJE LEKOWE I ZMIENNOŚĆ STĘŻENIA KLOZAPINY W SUROWICY

Metabolizm klozapiny zależy przede wszystkim od izoenzymów CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4 (Caetano, 2014; Varma *et al.*, 2011). Leki będące inhibitorami tych cytochromów stosowane razem z klozapiną mogą spowalniać jej metabolizm i zwiększać stężenie w surowicy, a co za tym idzie – prowadzić do nasilenia toksyczności omawianego leku.

Do inhibitorów izoenzymu CYP1A2 należą m.in. flukloksaminy i erytromycyna (Caetano, 2014). Mogą one przyczynić się do wzrostu stężenia klozapiny we krwi. Za sprawą hamowania CYP1A2 toksyczność klozapiny może również nasilać kofeina – ilość spożywanej kawy przekłada się niekiedy na konieczność modyfikacji leczenia klozapiną. Stężenie neuroleptyku rośnie ponadto po zaprzestaniu palenia tytoniu (Meyer, 2001; Skogh *et al.*, 1999). Paroksetyna, fluoksetyna, sertralina i risperidon są inhibitorami CYP2D6. Azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, inhibitory proteazy i norfluoksetyna wpływają na CYP3A4 (Caetano, 2014). Również lamotrygina może zwiększać stężenie klozapiny we krwi (van Kammen i Marder, 2005; Kossen *et al.*, 2001; Sparshatt *et al.*, 2008). Fenytoina i fenobarbital, jako induktory CYP1A2, oraz karbamazepina – poprzez indukcję 3A4 – potencjalnie zmniejszają stężenie

klozapiny w surowicy (Bazire, 2010; Miller, 1991; Raitasuo *et al.*, 1993).

Z innych doniesień wynika, że nikotynizm może obniżyć stężenie klozapiny nawet o 50% (Meyer, 2001; Skogh *et al.*, 1999), a zaprzestanie palenia tytoniu – zmieniać poziom neuroleptyku we krwi. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, iż substancje zawarte w dymie tytoniowym mogą tworzyć kompleksy wpływające na zwiększenie transkrypcji genów dla izoenzymu CYP1A2 (Quattrochi i Tukey, 1989).

Stężenie klozapiny w surowicy zależy od płci i wieku. Po 55. roku życia następuje gwałtowny spadek metabolizmu leku (Touw, 1997). U mężczyzn stężenie klozapiny w surowicy jest często niższe niż u kobiet (Touw, 1997). Infekcje i stany zapalne także wpływają na omawianą wartość.

Wysokość dobowej dawki klozapiny stanowi klinicznie ważny parametr służący do szacunkowej oceny stężenia leku w surowicy. Ponieważ jednak na to stężenie wpływa wiele innych czynników – płeć, wiek, palenie tytoniu, interakcje lekowe i zmienność genotypów CYP450 – dawka dobową (jako odizolowany czynnik) nie jest najlepszym parametrem w przewidywaniu ryzyka drgawek.

PROFILAKTYKA PIERWOTNA DRGAWEK

Nie ma zgodności co do stosowania leków przeciwpadaczkowych w celu zapobiegania drgawkom indukowanym klozapiną. Wytyczne eksperckie wskazują na celowość wdrażania profilaktyki farmakologicznej, gdy dawka dobową klozapiny wynosi ≥ 600 mg (Devinsky *et al.*, 1991). W wielu publikacjach (Caetano, 2014; Dumortier *et al.*, 2001; Funderburg *et al.*, 1994; Simpson i Cooper, 1978) podkreśla się znaczenie stężenia leku w surowicy (≥ 1300 ng/ml) i zwraca uwagę na jego zmienność, zależną od licznych czynników. Jak już wspomniano, na poziom klozapiny we krwi wpływają przede wszystkim płeć, wiek, nikotynizm, interakcje z innymi lekami, a także zmienność genetyczna izoenzymów CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4 (Caetano, 2014; Perry *et al.*, 1998; Quattrochi i Tukey, 1989; Touw, 1997).

Dodanie leków przeciwpadaczkowych zwiększa ryzyko interakcji lekowych i może nasilać działania niepożądane leku przeciwpsychotycznego.

Leki o działaniu przeciwdrgawkowym potencjalnie wpływają na stężenie klozapiny. Fenytoina i fenobarbital przez indukcję CYP1A2, a karbamazepina przez indukcję CYP3A4 mogą zmniejszyć stężenie leku w surowicy i pogarszać efektywność jego działania (Bazire, 2010; Miller, 1991; Raitasuo *et al.*, 1993). Uzyskanie optymalnej klinicznej odpowiedzi na leczenie wymaga zwykle stężenia klozapiny równego co najmniej 350 ng/ml (Byerly i DeVane, 1996; Hasegawa *et al.*, 1993; Kronig *et al.*, 1995; Perry *et al.*, 1998; Taylor *et al.*, 2010).

Jednym z najważniejszych powikłań leczenia klozapiną jest supresja szpiku kostnego, prowadząca do agranulocytozy. Nie wdraża się jednak profilaktyki pierwotnej tego powikłania za pomocą GM-CSF (*granulocyte-macrophage*



Ryc. 1. Schemat optymalizacji leczenia klozapiną

colony-stimulating factor, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) – poprzestaje się na regularnym monitorowaniu stanu klinicznego pacjenta i morfologii krwi. Podobnie zapobieganie drgawkom indukowanym klozapiną powinno ograniczać się do obserwacji chorego i regularnej oceny stężenia klozapiny w surowicy, bez włączania leków przeciwdrgawkowych. Stężenie leku przy dawce dobowej 600 mg osiąga wartości 423–916 ng/ml, w zależności od płci i palenia tytoniu; to zakres znacznie niższy od poziomu ≥ 1300 ng/ml, który zdecydowanie zwiększa ryzyko napadu (Caetano, 2014). Do najistotniejszych działań prewencyjnych należy leczenie klozapiną zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Zaleca się rozpoczynanie terapii od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie w odpowiednich odstępach czasowych. Z uwagi na zmniejszony metabolizm klozapiny szczególnie ostrożnie trzeba wprowadzać lek u osób starszych. Najczęściej rekomendowane jest rozpoczynanie terapii od dawki 12,5 mg na dobę, a następnie stopniowe jej zwiększanie o maksymalnie 25 mg.

Wielu autorów (Bazire, 2010; Caetano, 2014; Devinsky *et al.*, 1991; Haller i Binder, 1990; van Kammen i Marder, 2005) jako najważniejszy czynnik prewencji pierwotnej rekomenduje monitorowanie stężenia leku w surowicy i obrazu klinicznego pacjenta. Przede wszystkim trzeba uwzględnić współpracę i zaangażowanie chorego i jego rodziny w proces leczenia. Duże znaczenia ma także selekcja chorych z istotnie podwyższonym ryzykiem incydentów padaczkowych, wynikającym z wcześniejszej historii choroby czy dodatkowych obciążeń, takich jak występowanie drgawek gorączkowych w dzieciństwie, przebyty uraz głowy, nieprawidłowości w zapisie EEG. W trakcie leczenia konieczne są współpraca pacjenta i regularne monitorowanie obrazu klinicznego – mowa nie tylko o sprawdzaniu stężenia leku we krwi, lecz także o uwzględnianiu obserwacji samego chorego. Należy zwrócić szczególną uwagę

Dawka ≥ 600 mg na dobę
Stężenie klozapiny w surowicy ≥ 1300 ng/ml
Wiek – ryzyko rośnie z wiekiem
Płeć – ryzyko większe u kobiet
Szybkie zwiększanie dawek
Osoby długo leczone klozapiną
Zaprzestanie palenia tytoniu
Kofeina
Nieprawidłowości w zapisie EEG
Równoczesne stosowanie leków obniżających próg drgawkowy
Interakcje lekowe – leki zwiększające stężenie klozapiny w surowicy:
• inhibitory izoenzymu CYP1A2 (fluoksamina, erytromycyna)
• inhibitory izoenzymu CYP2D6 (paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, risperidon)
• inhibitory izoenzymu CYP3A4 (azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, inhibitory proteazy, norfluoksetyna)
Dodatkowe obciążenia: występowanie drgawek gorączkowych w dzieciństwie, przebyte urazy głowy, nieprawidłowości w zapisie EEG i inne

Tab. 1. Czynniki ryzyka wystąpienia drgawek w przebiegu leczenia klozapiną

na pojawienie się nowych, wcześniej nieobecnych objawów, m.in. w postaci mioklonii, mimowolnych szarpnięć czy parestezji. Objawy te mogą bowiem poprzedzać uogólniony, toniczno-kloniczny napad drgawkowy. Nie bez znaczenia jest możliwość współistnienia epilepsji jako niezależnej jednostki chorobowej u osób wymagających terapii klozapiną. Wskazane jest unikanie leków obniżających próg drgawkowy albo wchodzących w istotne interakcje, zwłaszcza spowalniające metabolizm klozapiny (np. przez hamowanie cytochromów).

Niektórzy zalecają włączanie leków przeciwpadaczkowych wtedy, gdy występują nieprawidłowości w zapisie EEG, a także gdy w trakcie leczenia pojawiają się napady padaczkowe lub mioklonie bądź równocześnie stosuje się leki epileptogenne.

Zdaniem autorów użycie leków przeciwpadaczkowych trzeba rozważyć również w przypadku rozpoczynania terapii klozapiną u chorych z wcześniejszymi zaburzeniami neurologicznymi oraz gdy w przebiegu terapii wystąpią zaburzenia mowy, w tym jąkanie się (Varma *et al.*, 2011).

Jeśli chory odnosi wyraźne korzyści z kuracji klozapiną, epizod drgawkowy nie powinien być czynnikiem decydującym o zaprzestaniu farmakoterapii tym lekiem – zwłaszcza że zamiana klozapiny na inny lek nie spowoduje redukcji ryzyka podobnych działań niepożądanych i prawdopodobnie nie poprawi efektów leczenia choroby podstawowej.

LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Podjęcie decyzji o włączeniu farmakologicznej profilaktyki epizodów padaczkowych – czy to w prewencji pierwotnej, czy to w prewencji wtórnej – również wymaga uwzględnienia szeregu czynników potencjalnie wpływających na efektywność leczenia. Nie ma jednoznacznych zaleceń co do wyboru konkretnego leku przeciwdrgawkowego. Przy wyborze farmakoterapii należy wziąć pod uwagę przede wszystkim ryzyko interakcji z klozapiną oraz innymi lekami zażywanyymi przez chorego, a także spektrum działań niepożądanych danego farmaceutyku. W wielu pracach

poleca się pochodne walproinianów (Bazire, 2010; Devinsky *et al.*, 1991; Foster i Olajide, 2005; Ghaznavi *et al.*, 2008; Haller i Binder, 1990; Simpson i Cooper, 1978). Równie często rekomendowane jest stosowanie gabapentyny, topiramatu i lamotryginy (Bazire, 2010; van Kammen i Marder, 2005; Landry, 2001; Navarro *et al.*, 2001; Taner *et al.*, 1998; Usiskin *et al.*, 2000).

Za leki pierwszego wyboru w profilaktyce i leczeniu drgawek indukowanych klozapiną najczęściej uznaje się walproinian i lamotryginę (Varma *et al.*, 2011). Najwięcej danych potwierdzających skuteczność dotyczy walproinianów (Varma *et al.*, 2011).

Wielu autorów podziela pogląd, że karbamazepina nie powinna być stosowana w profilaktyce napadów drgawkowych w przebiegu leczenia klozapiną (Bazire, 2010; Devinsky *et al.*, 1991; Ghaznavi *et al.*, 2008; Haller i Binder, 1990; van Kammen i Marder, 2005; Simpson i Cooper, 1978). W uzasadnieniu zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko supresji szpiku. Karbamazepina – za sprawą aktywacji CYP3A4 – może jednak zmniejszać stężenie klozapiny, co miałoby stanowić pewien kompromis dotyczący ryzyka poszczególnych działań niepożądanych (Caetano, 2014).

Leki przeciwdrgawkowe powinny być szczególnie zalecane w prewencji wtórnej napadów padaczkowych. Walproinian wykazują niskie ryzyko interakcji z klozapiną, a także supresji szpiku kostnego. Z tego powodu tradycyjnie uważa się je za leki pierwszego wyboru w profilaktyce napadów drgawkowych (Varma *et al.*, 2011). Walproinian wykazują działanie stabilizujące nastrój, co dodatkowo optymalizuje terapię. Ponadto na ogół jest to lek dość dobrze tolerowany. Niestety, podobnie jak klozapina, walproinian mogą indukować neutropenię, a nawet agranulocytozę. Z tego względu równoczesne przyjmowanie tych leków wymaga regularnego kontrolowania morfologii krwi. Wśród powikłań wymienia się jeszcze niedokrwistość, limfopenię, małopłytkowość, pancytopenię. Inne poważne ograniczenie to teratogenność leku. Walproinian nie powinny być przyjmowane przez ciężarne i kobiety w wieku rozrodczym, zwłaszcza gdy możliwe jest włączenie innych leków.

Często poleca się też lamotryginę, wykazującą – podobnie jak walproinian – działanie stabilizujące nastrój. Ponadto lamotrygina korzystnie wpływa na antypsychotyczny efekt klozapiny w leczeniu schizofrenii, nie powoduje zwiększenia masy ciała i nie działa sedatywnie. Inaczej niż w przypadku kwasu walproinowego (kategoria D klasyfikacji FDA), w odniesieniu do lamotryginy (kategoria C) nie potwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych podczas stosowania leku u kobiet w ciąży. Zasadniczymi wadami lamotryginy są jednak: konieczność stopniowego wprowadzania i powolnego zwiększania dawki oraz uzyskiwanie efektu terapeutycznego dopiero po kilku tygodniach. Może to być istotnym ograniczeniem, szczególnie gdy oczekuje się szybkiego efektu leczenia drgawek indukowanych klozapiną. Paradoksalnie lamotrygina może zwiększać stężenie klozapiny w surowicy, a tym samym ryzyko toksyczności i napadów drgawkowych.

PODSUMOWANIE

Nie ma jednoznacznych rekomendacji dotyczących leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce drgawek indukowanych klozapiną. Stężenie leku w surowicy uchodzi za najczulszy parametr mogący wskazywać na podwyższone ryzyko napadu. Uzyskanie efektu klinicznego wymaga najczęściej stężenia >350 ng/ml, a stężenie \geq 1300 ng/ml zwiększa ryzyko drgawek.

Nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce pierwotnej. Bardziej wartościowe wydaje się monitorowanie obrazu klinicznego i stężenia leku we krwi. W razie braku możliwości prowadzenia terapii monitorowanej profilaktykę drgawek należy rozważyć u chorych otrzymujących lek w dawce z górnego zakresu dawek zarejestrowanych – z uwzględnieniem leczenia współistniejącego i współchorobowości.

Gdy rozważa się włączenie leków przeciwpadaczkowych w prewencji drgawek indukowanych klozapiną, trzeba wziąć pod uwagę zarówno wielkość dawki oraz stężenie klozapiny w surowicy, jak i obraz kliniczny, w tym przede wszystkim dodatkowe obciążenia chorego, obecność drgawek w wywiadzie, potencjalne interakcje z innymi lekami. Za leki pierwszego wyboru uznawane są walproinian i lamotrygina, mające najkorzystniejszy profil działania.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają 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

Bazire S: Psychotropic Drug Directory 2010: The Professionals' Pocket Handbook and Aide Memoire. HealthComm Ltd, UK 2010.

Byerly MJ, DeVane CL: Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: a review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 177–187.

Caetano D: Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry* 2014; 22: 78–83.

Devinsky O, Honigfeld G, Patin J: Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991; 41: 369–371.

Dumortier G, Mahé V, Pons D *et al.*: Clonic seizure associated with high clozapine plasma level. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 302–303.

Foster R, Olajide D: A case of clozapine-induced tonic-clonic seizures managed with valproate: implications for clinical care. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 93–96.

Funderburg LG, Vertrees JE, True JE *et al.*: Seizure following addition of erythromycin to clozapine treatment [letter]. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1840–1841.

Ghaznavi S, Nakic M, Rao P *et al.*: Rechallenge with clozapine following neutropenia: treatment options for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 813–818.

Haller E, Binder RL: Clozapine and seizures. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1069–1071.

Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L *et al.*: Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 383–390.

Iqbal MM, Aneja A, Rahman A *et al.*: Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced adverse effects. *J Pharm Technol* 2004; 20: 155–164.

van Kammen DP, Marder SR: Serotonin-dopamine antagonists (atypical or second-generation antipsychotics). In: Sadock BJ, Sadock VA (eds.): *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed., Vol. 2, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 2922–2923.

Kossen M, Selten JP, Kahn RS: Elevated clozapine plasma level with lamotrigine [letter]. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1930.

Kronig MH, Munne RA, Szymanski S *et al.*: Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 179–182.

Landry P: Gabapentin for clozapine-related seizures [letter]. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1930–1931.

Lane HY, Chang YC, Chang WH *et al.*: Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 36–40.

Meyer J: Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 569–574.

Miller DD: Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 23–25.

Navarro V, Pons A, Romero A *et al.*: Topiramate for clozapine-induced seizures [letter]. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 968–969.

Perry PJ, Bever KA, Arndt S *et al.*: Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 733–738.

Quattrochi LC, Tukey RH: The human cytochrome CYP1A2 gene contains regulatory elements responsive to 3-methylcholanthrene. *Mol Pharmacol* 1989; 36: 66–71.

Raitasuo V, Lehtovaara R, Huttunen MO: Carbamazepine and plasma levels of clozapine [letter]. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 169.

Remington G, Agid O, Foussias G *et al.*: Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225: 505–518.

Simpson GM, Cooper TA: Clozapine plasma levels and convulsions. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 99–100.

Simpson GM, Josiassen RC, Stanilla JK *et al.*: Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1744–1750.

Skogh E, Bengtsson F, Nordin C: Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 580–582.

Sparshatt A, Whiskey E, Taylor D: Valproate as prophylaxis for clozapine-induced seizures: survey of practice. *Psychiatr Bull* 2008; 32: 262–265.

Taner E, Coşar B, İşik E: Clozapine-induced myoclonic seizures and valproic acid. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998; 2: 53–55.

Taylor D, Paton C, Kapur S: *The Maudsley Prescribing Guidelines*. 10th ed., Informa Healthcare, UK 2010: 62–65.

Touw DJ: Clinical implications of genetic polymorphisms and drug interactions mediated by cytochrome P-450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact* 1997; 14: 55–82.

Usiskin SI, Nicolson R, Lenane M *et al.*: Gabapentin prophylaxis of clozapine-induced seizures [letter]. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 482–483.

Varma S, Bishara D, Besag FM *et al.*: Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011; 1: 47–66.