

Drgawki indukowane klozapiną

Clozapine-induced seizures

Zakład Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Neurobiologicznych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Zakład Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Neurobiologicznych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wybrzeże L. Pasteura 10, 50-367 Wrocław

Streszczenie

Klozapina pozostaje jednym z najskuteczniejszych leków stosowanych w psychiatrii. Jest lekiem pierwszego rzutu w schizofrenii lekoopornej oraz w przypadku późnych dyskinez u pacjentów uprzednio leczonych innymi lekami przeciwpsychotycznymi i uciążliwych zachowań agresywnych. Dodatkowo wyraźnie redukuje ryzyko zachowań samobójczych i poprawia jakość życia. Wśród działań niepożądanych klozapiny wymienia się m.in. agranulocytozę i granulocytopenię, drgawki, zapalenie mięśnia sercowego, zespół metaboliczny, ślinotok, sedację. Pomimo licznych działań niepożądanych śmiertelność wśród osób leczonych klozapiną jest niższa niż wśród ogółu pacjentów chorujących na schizofrenię. Klozapina obniża próg drgawkowy oraz indukuje drgawki. Ryzyko ich wystąpienia zależy od dawki leku i wynosi około 4,4%. Najczęściej opisywane są drgawki toniczno-kloniczne, następnie mioklonie i napady atoniczne. Trudności w mówieniu, mioklonie, upadki w przebiegu napadów atonicznych mogą być zwiastunami drgawek toniczno-klonicznych. Monitorowanie poziomu klozapiny w surowicy i elektroencefalografia, chociaż pomocne w prowadzeniu terapii, nie wykazały skuteczności w ocenie ryzyka wystąpienia drgawek. W przypadku politerapii warto zwrócić uwagę na możliwość interakcji klozapiny z licznymi lekami. Po pierwszym napadzie drgawek rekomenduje się zmniejszenie dawki klozapiny, a w razie wystąpienia kolejnych napadów – wprowadzenie leku przeciwdrgawkowego. Lekami pierwszego rzutu w leczeniu drgawek indukowanych klozapiną są kwas walproinowy i lamotrygina. Warto zauważyć, że lamotrygina nie wchodzi w interakcje z metabolizmem klozapiny oraz potencjalizuje jej działanie przeciwpsychotyczne. Z myślą o profilaktyce napadów drgawkowych zaleca się stopniowe zwiększanie i stopniową redukcję dawek klozapiny.

Słowa kluczowe: klozapina, drgawki, działania niepożądane

Abstract

Clozapine remains one of the leading antipsychotic medications to date. It is a first-line drug in treatment-resistant schizophrenia, tardive dyskinesia in patients previously receiving other antipsychotics as well as in patients with aggressive behaviour. Furthermore, clozapine therapy significantly reduces suicidal behaviour and improves the quality of life. Clozapine-related adverse effects include, among other things, agranulocytosis and granulocytopenia, seizures, myocarditis, metabolic syndrome, sialorrhea, sedation. Despite the numerous adverse effects, the mortality among clozapine-treated patients is lower compared to the overall schizophrenic population. Clozapine lowers the seizure threshold and induces seizures. The risk of seizures is dose-dependent and is approximately 4.4%. Tonic-clonic seizures are most commonly reported, followed by myoclonus and atonic seizures. Difficulty in speaking, myoclonus and falls during atonic seizures may be signs of approaching tonic-clonic seizures. Although the monitoring of clozapine serum levels and electroencephalography were shown to be an effective aid in the therapy, they failed to show efficacy in assessing the risk of seizures. In the case of combination therapy, potential interactions between clozapine and a number of other drugs should be considered. When a first seizure occurs, it is recommended that the dosage of clozapine be reduced. If a second seizure occurs, an anticonvulsant drug should be initiated. Valproic acid and lamotrigine are first-line anticonvulsants for clozapine-induced seizures. It is worth noting that there is no metabolic interaction between lamotrigine and clozapine and that lamotrigine potentiates the antipsychotic effects of clozapine. Gradual increasing and decreasing clozapine doses is recommended for the prevention of seizures.

Key words: clozapine, seizures, adverse effects

WSTĘP

Klozapina, lek z grupy atypowych leków przeciwpsychotycznych, wykazuje działanie normotymiczne. Nie należy do leków pierwszego wyboru – ze względu na liczne i niebezpieczne działania niepożądane, do których można zaliczyć agranulocytozę, drgawki, zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatię, zespół metaboliczny, nadmierną sedację, ślinotok i nasilony przyrost masy ciała.

Podstawowym wskazaniem do wprowadzenia klozapiny jest schizofrenia oporna na leczenie, o której mówi się w przypadku braku skuteczności leczenia dwoma innymi lekami przeciwpsychotycznymi, stosowanymi odpowiednio długo i w odpowiednich dawkach. Uważa się, że wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi, 30% uzyska poprawę już po 6 tygodniach od wprowadzenia klozapiny, kolejne 20% – po 3 miesiącach, a następne 10–20% – po 6 miesiącach terapii klozapiną (Werner i Coveñas, 2014). Dodatkowo lek ten wyraźnie redukuje ryzyko zachowań samobójczych w przebiegu schizofrenii, zmniejsza liczbę hospitalizacji i poprawia jakość życia. Jako lek pierwszego rzutu może zostać użyty w przypadku wysokiego ryzyka samobójstwa, wystąpienia późnych dyskinez u chorych na schizofrenię uprzednio leczonych innymi lekami przeciwpsychotycznymi i uciążliwych zachowań agresywnych (Łoza, 2005). Wśród innych wskazań są: niepoddające się leczeniu zaburzenia schizoafektywne, choroba afektywna dwubiegunkowa, pobudzenie psychoruchowe w przebiegu demencji i psychoza w przebiegu zespołu Parkinsona. Inne korzystne efekty działania klozapiny to poprawienie jakości snu i samopoczucia po przebudzeniu przez zwiększenie liczby faz snu wolnofalowego.

Klozapina, razem z kwetiapiną i olanzapiną, należy do grupy dibenzoksazepin. Działa na receptory wielu neuroprekaźników – wykazuje działanie antagonistyczne na receptory dopaminowe, serotoninowe, adrenergiczne, histaminowe i muskarynowe. Cechuje się wysokim powinowactwem do receptorów dopaminowych D4 w korze przedczołowej i układzie limbicznym oraz niskim wobec receptorów D2 w prążkowie. Jest częściowym agonistą receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, dzięki czemu wpływa na poprawę w zakresie objawów depresyjnych i lękowych oraz funkcji poznawczych. Wysokie powinowactwo do receptorów histaminowych H₁ stanowi komponentę sedatywną działania klozapiny; antagonizm receptorów α_1 -adrenergicznych powoduje hipotonię ortostatyczną, odruchową tachykardię i zawroty głowy oraz działa uspokajająco; działanie na receptory muskarynowe prowadzi do nadmiernego wydzielania śliny i ślinotoku. Cholinolityczne działanie klozapiny może się objawiać zastojem moczu, zaparciami, splątaniem, upośledzeniem funkcji poznawczych, majaczeniem. Ponadto lek ma niewielki wpływ na wzrost sekrecji prolaktyny i rzadko powoduje uboczne objawy pozapiramidowe w postaci wczesnych czy

późnych dyskinez. Klozapina zmniejsza częstość i nasilenie późnych dyskinez, więc skutecznie je leczy.

Lek jest metabolizowany głównie z udziałem cytochromu CYP1A2 i w blisko 95% związany z białkami osocza, co ma duże znaczenie w powstawaniu zagrażających życiu interakcji między lekami. Konieczne bywają zmniejszenie dawki klozapiny przy jednoczesnym stosowaniu fluwoksaminy i zwiększenie dawki w przypadku palenia tytoniu. Z kolejnego palenia może prowadzić do wzrostu stężenia klozapiny we krwi, a co za tym idzie – do wystąpienia działań niepożądanych, w tym drgawek. Kofeina może zwiększać stężenie klozapiny. U pacjentów z przerostem prostaty i jaskrą klozapinę trzeba stosować ostrożnie. Nie należy łączyć jej z lekami mogącymi powodować agranulocytozę lub zmniejszenie progu drgawkowego ani stosować u chorych z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi, źle kontrolowaną padaczką czy granulocytopenią.

DRGAWKI INDUKOWANE KLOZAPINĄ

Klozapina obniża próg drgawkowy najsilniej ze wszystkich neuroleptyków atypowych. Działania niepożądane w postaci drgawek są częstsze niż granulocytopenia.

Ryzyko wystąpienia drgawek zależy od dawki: wynosi 1% przy dawkach mniejszych od 300 mg/dzień, 2,7% przy dawkach 300–600 mg oraz 4,4% przy dawkach powyżej 600 mg. W badaniach średnia dawka klozapiny wywołująca napad drgawkowy była niższa od 600 mg/dzień (Wong i Delva, 2007). Najczęściej pojawiają się drgawki toniczno-kloniczne. Mioklonie i napady atoniczne stanowią łącznie blisko 25% zgłaszanych drgawek, aczkolwiek uważa się, że wartość ta może być zaniżona. Mioklonie, napady atoniczne i wcześniej nieobecne jękanie bywają zwiastunami drgawek toniczno-klonicznych.

Szczególnej uwagi wymagają upadki w przebiegu napadów atonicznych, które są trudne do rozpoznania. Do znanych czynników ryzyka wystąpienia drgawek należą: zbyt szybkie zwiększanie dawki leku, drgawki w wywiadzie, stosowanie innych leków obniżających próg drgawkowy lub o działaniu indukującym drgawki.

MONITOROWANIE STĘŻENIA LEKU W SUROWICY

Stężenie leku w surowicy jest związane z nasileniem toksyczności klozapiny i może wpływać na występowanie działań niepożądanych. Nie zauważono jednak wyraźnej korelacji między stężeniem klozapiny w surowicy a drgawkami (Varma *et al.*, 2011). Monitorowanie poziomu leku w surowicy bywa przydatne w terapii – zwłaszcza w przypadku stosowania leków mogących zmieniać jej stężenie – ale nie istnieje bezpieczny poziom terapeutyczny, wolny od działań niepożądanych. Nie istnieje też szeroko przyjęty przedział terapeutyczny umożliwiający ocenę skuteczności i konieczności modyfikacji dawki, a stężenie leku nie musi się przekładać na efekt terapeutyczny.

Opisywano występowanie drgawek przy stężeniu leku w surowicy wynoszącym 200 ng/ml, przy czym wartość powyżej 350 ng/ml uważa się za optymalną, związaną z pełnym efektem klinicznym klozapiny (Muzyk *et al.*, 2010).

ELEKTROENCEFALOGRAFIA

Dostępnym badaniem pozwalającym na ocenę penetracji klozapiny do ośrodkowego układu nerwowego jest elektroencefalografia (EEG). Charakterystyczne dla klozapiny zmiany zapisu czynności bioelektrycznej mózgu to fale wolne i zwolnienie czynności bioelektrycznej mózgu (Grochowski, 2005). Dodatkowo zmiany zapisu EEG są proporcjonalne do stężenia klozapiny w surowicy.

Dotychczas wykazano ograniczone możliwości EEG w przewidywaniu wystąpienia drgawek. Kikuchi i wsp. (2014) badali grupę pacjentów leczonych klozapiną z powodu schizofrenii lekoopornej. U 38,5% chorych – przy średniej dawce leku 305 mg/dzień – zaobserwowali nieprawidłowości w zapisie EEG, ujawniające się średnio po 14,6 tygodnia. Drgawki pojawiły się u 23,1% pacjentów przy średniej dawce klozapiny 383,3 mg/dzień – średnio po 12,3 tygodnia. Ponadto wykazano, że zmiany zapisu EEG mogą mieć związek z dobrą odpowiedzią na leczenie.

Goyal i wsp. (2011) odnotowali nieprawidłowości w badaniu EEG u 63,2% pacjentów otrzymujących klozapinę; w 41,4% przypadków były to fale wolne. Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic w częstości zmian zapisu EEG w zależności od dawki i przyjmowania dodatkowych leków; u żadnego pacjenta nie wystąpiły drgawki.

Jak podają Schneider i wsp. (2014), klozapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii lekoopornej o wczesnym początku u młodszych chorych. Zmiany zapisu EEG dotyczyły do 60% pacjentów, a ryzyko wystąpienia drgawek było najwyższe po pierwszym roku stosowania leku i wynosiło mniej niż 4%.

Zmiany zapisu EEG są najczęstsze podczas stosowania klozapiny (47%), rzadsze – w trakcie leczenia olanzapiną (38%), risperidonem (28%) i typowymi lekami przeciwpsychotycznymi (14%) (Centorrino *et al.*, 2002). Zmiany w EEG charakterystyczne dla epilepsji – w postaci iglic i fal ostrych – powinny wzbudzić czujność.

MECHANIZM POWSTAWANIA DRGAWEK

Mechanizm powstawania drgawek w przebiegu leczenia klozapiną nie jest jasny. Pod uwagę bierze się działanie leku na receptory D4 zlokalizowane w korze przedczołowej i układzie mezolimbicznym, nierzadko będącym punktem wyjścia drgawek. Większość leków przeciwpsychotycznych działa głównie na receptory D2 w prążkowie. Selektywność działania klozapiny na receptory dopaminowe w układzie mezolimbicznym może tłumaczyć większe niż w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych obniżenie prądu drgawkowego. Innym przypuszczalnym mechanizmem powstawania drgawek w przebiegu leczenia klozapiną jest

jej działanie na receptory inne niż dopaminowe: receptor GABA_A, nikotynowy, serotoninowy 5-HT_{2A}, wrażliwy na strychninę receptor glicynowy, receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA).

INTERAKCJE KLOZAPINY Z INNYMI LEKAMI

Wiele leków wpływa na metabolizm i stężenie klozapiny w surowicy, jak również niezależnie obniża próg drgawkowy.

Do leków podnoszących stężenie omawianego leku w surowicy, a co za tym idzie – zwiększających ryzyko wystąpienia drgawek, należą m.in. fluwoksamina, fluoksetyna i erytromycyna. Warto pamiętać, że kofeina i nikotyna zmieniają stężenie klozapiny w surowicy, a rezygnacja z palenia wiąże się z ryzykiem drgawek (opisywano napady drgawkowe u pacjentów leczonych klozapiną, którzy rzucili palenie). Jednoczesne stosowanie klozapiny i benzodiazepin podnosi ryzyko depresji układu oddechowego – zwłaszcza u osób starszych.

Do leków mogących niezależnie zwiększać ryzyko drgawek należą: maprotylina, escitalopram, bupropion, chlorproksten, amoksapina, donepezil, rywastygmina, kwetiapina i trimipramina (Kumlien i Lundberg, 2010). Modyfikacja dawki klozapiny bywa konieczna w przypadku jednoczesnego stosowania paroksetyny, fluoksetyny, fluwoksaminy, kwasu walproinowego, fenytoiny. Sertralina i citalopram nie zmieniają stężeń klozapiny w surowicy. Podczas terapii klozapiną nie należy stosować karbamazepiny – ze względu na ryzyko supresji szpiku (Meltzer, 2012). Nie wykazano zwiększenia ryzyka drgawek po wprowadzeniu litu do terapii klozapiną (Bender *et al.*, 2004). Klozapina może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych. U starszych pacjentów istnieje niekiedy potrzeba modyfikacji jej dawki. Ponadto poziom leku w surowicy może wzrosnąć w przebiegu poważnych infekcji układu oddechowego i moczowego (Bishara i Taylor, 2014).

POSTĘPOWANIE

Po pierwszym epizodzie drgawek w przebiegu leczenia klozapiną schemat postępowania zakłada redukcję dawki o 40–50% oraz identyfikację i eliminację innych czynników ryzyka, takich jak stosowanie leków obniżających próg drgawkowy czy zwiększających stężenie klozapiny w surowicy. W razie wystąpienia kolejnych napadów drgawkowych należy rozważyć włączenie leku przeciwdrgawkowego lub odstawienie klozapiny.

Do leków pierwszego rzutu w leczeniu drgawek indukowanych klozapiną należą kwas walproinowy i lamotrygina. Istnieje ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji między klozapiną a lekami przeciwdrgawkowymi. Kwas walproinowy zmniejsza poziom klozapiny w surowicy i może zaburzać jej efekt kliniczny. Ponadto po odstawieniu kwasu walproinowego stężenie klozapiny może wzrosnąć, przez co rośnie ryzyko wystąpienia drgawek.

Lamotrygina nie wchodzi w interakcje z klozapiną i stanowi skuteczną terapię drgawek nią indukowanych (w połączeniu ze zmniejszeniem dawki klozapiny), dzięki czemu zapobiega konieczności odstawienia leku. Dodatkowo lamotrygina potencjalizuje działanie przeciwpsychotyczne klozapiny (Tiihonen *et al.*, 2009).

Do innych leków należą gabapentyna, która również nie wchodzi w interakcje z klozapiną, klonazepam i fenytoina, zmniejszająca stężenie omawianego leku w surowicy. W leczeniu drgawek indukowanych klozapiną nie stosuje się karbamazepiny – z powodu zwiększonego ryzyka supresji szpiku. Gdy pojawiają się mioklonie albo jękanie, warto rozważyć włączenie leku przeciwdrgawkowego u pacjentów z drgawkami w wywiadzie oraz przyjmujących inne leki zmniejszające próg drgawkowy lub indukujące drgawki. Kwas walproinowy zaleca się u chorych z zaburzeniami schizofektywnymi bądź współistniejącymi zaburzeniami afektywnymi, natomiast lamotryginę lub topiramát – u pacjentów ze wzrostem masy ciała po stosowaniu klozapiny. Istnieją doniesienia mówiące o skuteczności terapii elektrowstrząsami u osób z drgawkami indukowanymi klozapiną (Park i Lee, 2014). Warto zauważyć, że skojarzenie terapii elektrowstrząsami z klozapiną jest uznawane za skuteczne i bezpieczne u pacjentów ze schizofrenią lekooporną, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię klozapiną, a powikłania w postaci przedłużonych czy opóźnionych drgawek są rzadkie (Grover *et al.*, 2015).

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA KLOZAPINY

Z myślą o bezpieczeństwie stosowania klozapiny i profilaktyce drgawek przed wprowadzeniem terapii warto zebrać dokładny wywiad w kierunku zwiększonego ryzyka pojawienia się działań niepożądanych. Istotne są m.in.: występowanie w przeszłości drgawek i urazów głowy, zażywanie leków obniżających próg drgawkowy, indukujących drgawki lub wchodzących w interakcje z klozapiną. Leczenie klozapiną wymaga stopniowego zwiększania dawki dobowej i jej powolnej redukcji. Nagłe odstawienie leku może prowadzić do nawrotu dolegliwości. Należy podkreślić, że ryzyko drgawek istnieje przy każdej dawce klozapiny i rośnie wraz ze zwiększaniem dawki. EEG i monitorowanie stężenia leku w surowicy bywają pomocne w prowadzeniu terapii klozapiną, jednak mają ograniczone zastosowanie w ocenie ryzyka wystąpienia drgawek. Warto zwrócić uwagę na mioklonie, upadki w przebiegu napadów atonicznych i jękanie – potencjalne zwiastuny drgawek toniczno-klonicznych.

PODSUMOWANIE

Klozapina to jeden z najskuteczniejszych leków stosowanych w terapii schizofrenii lekoopornej. Do innych wskazań należą: wysokie ryzyko samobójstwa, późne dyskinezy u chorych na schizofrenię uprzednio leczonych innymi

lekami przeciwpsychotycznymi, uciążliwe zachowania agresywne, niepoddające się leczeniu zaburzenia schizofektywne, choroba afektywna dwubiegunowa, pobudzenie psychoruchowe w przebiegu demencji i psychoza w przebiegu zespołu Parkinsona.

Pomimo wysokiej efektywności, redukcji ryzyka zachowań samobójczych i wyraźnej poprawy jakości życia klozapina nie jest lekiem pierwszego rzutu – ze względu na liczne działania niepożądane, do których zalicza się agranulocytozę, drgawki, zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatię, zespół metaboliczny, nadmierną sedację, ślinotok i nasilony przyrost masy ciała.

Klozapina obniża próg drgawkowy najsilniej spośród neuroleptyków atypowych. Ryzyko wystąpienia drgawek nią indukowanych zależy od dawki i wynosi do 4,4% przy dawce dobowej ponad 600 mg. Najczęściej opisuje się drgawki toniczno-kloniczne, następnie mioklonie i napady atoniczne. Trudności w mówieniu, mioklonie i upadki w przebiegu napadów atonicznych mogą być zwiastunami drgawek toniczno-klonicznych. Zmiany zapisu elektroencefalogramu są częste i nie mają związku ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się drgawek. Nie zauważono wyraźnej korelacji stężenia klozapiny w surowicy z częstością występowania drgawek. Wiele leków wpływa na zmianę stężenia klozapiny w surowicy; modyfikacja dawki może okazać się konieczna w przypadku jednoczesnego stosowania fluwoksaminy, paroksetyny, fluoksetyny, kwasu walproinowego, fenytoiny. Mechanizm powstawiania drgawek nie jest jasny – pod uwagę bierze się selektywność klozapiny wobec receptorów D4 w układzie limbicznym i jej działanie na receptory inne niż dopaminowe. Po pierwszym napadzie drgawek w przebiegu leczenia klozapiną zalecane jest zmniejszenie dawki, a w razie kolejnych napadów konieczne bywa włączenie leku przeciwdrgawkowego lub odstawienie klozapiny. Lekami przeciwdrgawkowymi pierwszego wyboru pozostają kwas walproinowy i lamotrygina. Warto zauważyć, że lamotrygina nie wchodzi w interakcje z klozapiną i potencjalizuje jej działanie – prowadzi do poprawy w zakresie objawów zarówno pozytywnych, jak i negatywnych.

Konflikt interesów

Autorki 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

- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C *et al.*: Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD006633.
- Bender S, Linka T, Wolstein J *et al.*: Safety and efficacy of combined clozapine-lithium pharmacotherapy. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 59–63.
- Bishara D, Taylor D: Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging* 2014; 31: 11–20.
- Centorrino F, Price BH, Tuttle M *et al.*: EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 109–115.
- Devinsky O, Pacia SV: Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B: 153–156.
- Fink M: EEG changes with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1439.
- Godlewska BR: Objawy niepożądane związane ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2006; 3: 137–147.
- Goyal N, Prahara SK, Desarkar P *et al.*: Electroencephalographic abnormalities in clozapine-treated patients: a cross-sectional study. *Psychiatry Investig* 2011; 8: 372–376.
- Grochowski M: Gdy klozapina nie wystarcza. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2005; 14: 343–352.
- Grover S, Hazari N, Kate N: Combined use of clozapine and ECT: a review. *Acta Neuropsychiatr* 2015; 27: 131–142.
- Herceg M, Muzinić L, Jukić V: Can we prevent blood dyscrasia (leucopenia, thrombocytopenia) and epileptic seizures induced by clozapine. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 85–89.
- Ifteni P, Nielsen J, Burtea V *et al.*: Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 25–29.
- Kikuchi YS, Sato W, Ataka K *et al.*: Clozapine-induced seizures, electroencephalography abnormalities, and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 1973–1978.
- Kumlien E, Lundberg PO: Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure* 2010; 19: 69–73.
- Lally J, MacCabe JH: Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull* 2015; 114: 169–179.
- Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J *et al.*: Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? *Seizure* 2013; 22: 141–143.
- Łoza B: Zakres działań klinicznych klozapiny. *Psychiatria* 2005; 2: 33–39.
- Meder J, Tyszkowska M, Jarema M *et al.*: Leki przeciwpsychotyczne w praktyce lekarza psychiatry. Leczenie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej. *Psychiatr Pol* 2008; 42: 859–873.
- Meltzer HY: Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6: 134–144.
- Muzyk A, Gala G, Kahn DA: Use of lamotrigine in a patient with a clozapine-related seizure. *J Psychiatr Pract* 2010; 16: 125–128.
- Pacia SV, Devinsky O: Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994; 44: 2247–2249.
- Park S, Lee MK: Successful electroconvulsive therapy and improvement of negative symptoms in refractory schizophrenia with clozapine-induced seizures: a case report. *Psychiatr Danub* 2014; 26: 360–362.
- Rzewuska M: Działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 3: 233–248.
- Schneider C, Corrigan R, Hayes D *et al.*: Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014; 29: 1–10.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V: The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109: 10–14.
- 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.
- Werner FM, Coveñas R: Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1031–1042.
- Wong J, Delva N: Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 457–463.