

Ειδικό άρθρο Special article

Ανάπτυξη και εφαρμογή πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια στην Ελλάδα

Μ. Νυσταζάκη,¹ Μ. Καρανικόλα,² Β. Γκαρτζώνη,¹ Α. Γεώργου,³
Στ. Τόλια,³ Χρ. Λιάπης,¹ Μ. Ψωμιάδη,⁴ Γ. Αλεβιζόπουλος¹

¹Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, ΓΟΝΚ, Οι Άγ. Ανάργυροι,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας,

²Τμήμα Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου,

³Κοινωνικό Κέντρο Ψυχικής Υγείας Ζωγράφου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθήνας,

⁴Τμήμα Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης και Αυτοδιοίκησης, Αθήνα

Ψυχιατρική 2020, 31:70–81

Η κλοζαπίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας ανθεκτικού τύπου με σημαντικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες. Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης είναι ιδιαίτερα υψηλή στους πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια ως προς τη βελτίωση των αρνητικών και θετικών ψυχωτικών συμπτωμάτων. Παράλληλα, ο κίνδυνος πρόκλησης εξωπυραμυδικών συμπτωμάτων είναι χαμηλότερος συγκριτικά με άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα. Ωστόσο, η λήψη της κλοζαπίνης παραμένει περιορισμένη από τους πάσχοντες ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένειας, ακόμη και όταν τα άτομα αυτά δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η περιγραφή ενός πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και παρακολούθησης πασχόντων από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, οι οποίοι βρίσκονται σε αγωγή με κλοζαπίνη. Επιπλέον, στόχος είναι να περιγραφούν οι διαδικασίες ελέγχου και παρακολούθησης πασχόντων υπό αγωγή με κλοζαπίνη που εφαρμόζονται στην Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), που εδράζεται στο ΓΟΝ-Κ «Άγ. Ανάργυροι». Για τη δημιουργία του πρωτοκόλλου παρακολούθησης θεραπευομένων υπό κλοζαπίνη εφαρμόστηκε βιβλιογραφική αναζήτηση προκειμένου να εντοπιστούν πρωτόκολλα ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και πρωτόκολλα αξιολόγησης θεραπευομένων υπό αγωγή με κλοζαπίνη. Η

αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων Medline, CINAHL, Scopus και Google Scholar και στις υπάρχουσες οδηγίες του Ελληνικού Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων με τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: "clozapine", "clozapine protocol", "clozapine monitoring", "clozapine guidelines". Βάσει της ανωτέρω διαδικασίας, το πρωτόκολλο Victorian Consensus View που εφαρμόζεται στην Αυστραλία, κρίθηκε ως το καταλληλότερο καθώς περιλαμβάνει: (α) παρεμβάσεις και ελέγχους σε πολλαπλά οργανικά συστήματα συγκριτικά και στοχεύει στην προάσπιση του συνολικού επιπέδου υγείας, και (β) τη συστηματική παρακολούθηση των καρδιολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, απαραίτητη συνθήκη δεδομένης της αυξημένης επίπτωσης μυοκαρδίτιδας στην Ελλάδα. Ειδικότερα, στο πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε βάσει της παρούσας μελέτης περιλαμβάνεται, πριν και μετά την έναρξη της αγωγής, αιματολογικός, καρδιολογικός, μεταβολικός, γαστρεντερικός, ηπατικός και νευρολογικός έλεγχος και παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντίστοιχα συστήματα. Η κλινική αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων διαχείρισης της θεραπείας με κλοζαπίνη σε εξειδικευμένα κέντρα, όπως Κλινικές Κλοζαπίνης, είναι αρκετά υψηλή, καθώς περιορίζεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενίας, ακοκκιοκυτταραιμίας, μεταβολικών και καρδιολογικών επιπλοκών. Επιπλέον, τα δομημένα προγράμματα παρακολούθησης της θεραπείας κλοζαπίνης έχουν σχετιστεί με χαμηλότερη συχνότητα αυτοκτονικής συμπεριφοράς και χρήσης ουσιών και διακοπή επιβλαβών για την υγεία συνθηκών, όπως χρήση νικοτίνης και καθιστική ζωή. Η ανάπτυξη και εφαρμογή πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης στοχεύει στην παροχή ενός πλαισίου ορθής και ασφαλούς εφαρμογής της θεραπείας με κλοζαπίνη. Απευθύνεται σε επαγγελματίες ψυχικής υγείας με στόχο την ενδυνάμωση των πασχόντων από σχιζοφρένεια μέσω της προαγωγής της ανεξαρτησίας και της βελτίωσης της ποιότητας της ζωής τους.

Λέξεις ευρητηρίου: Σχιζοφρένεια, κλοζαπίνη, πρωτόκολλο, παρενέργειες.

Εισαγωγή

Η κλοζαπίνη είναι ένας χημικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας ανθεκτικού τύπου με σημαντικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες.¹⁻⁵ Ως πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια θεωρούνται τα άτομα που δεν έχουν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπευτικές προσπάθειες με αντιψυχωτικά, είτε πρώτης είτε δεύτερης γενιάς.^{5,6} Ειδικότερα, προκειμένου να θεωρηθεί ότι κάποιος δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία με αντιψυχωτικά αναμένεται ότι παραμένουν τα κλινικά συμπτώματα, και κυρίως χρόνια επίμονη επιθετική συμπεριφορά και χρόνιος επίμονος αυτοκτονικός ιδεασμός/αυτοκτονική συμπεριφορά, παρά το γεγονός ότι έχει γίνει ο ενδεδειγμένος έλεγχος αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.⁶ Ειδικότερα, κατά τον έλεγχο αντοχής στη θεραπεία με αντιψυχωτικά αξιολογούνται: η ορθότητα της διάγνωσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επιβαρύνουν ή περιπλέκουν την ανταπόκριση στη

θεραπεία, όπως η ακαθισία, η καταλληλότητα της θεραπευτικής δόσης και η επάρκεια του χρονικού διαστήματος χορήγησης της αγωγής (τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες υπό πλήρη θεραπευτική δόση), ο βαθμός στον οποίο έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικές μορφές/οδοί χορήγησης φαρμάκου επί υποψίας μη ορθής εφαρμογής της αγωγής (π.χ. διάλυμα, μακράς δράσης σκευάσματα, σταγόνες, διασπειρόμενα, depot μορφές) και παράλληλα έχουν ελεγχθεί τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα (επαρκή) και η περίπτωση πολυμορφισμού του κυτοχρώματος P450 ή αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων.⁶

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης είναι ιδιαίτερα υψηλή στους πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια όσον αφορά τη βελτίωση όχι μόνο των αρνητικών ψυχωτικών συμπτωμάτων αλλά και της συνολικής παθολογίας συμπεριλαμβανομένων και των θετικών συμπτωμάτων.¹ Την ίδια στιγμή ο κίνδυνος πρόκλησης εξωπυραμυδικών συμπτωμάτων (ΕΠΣ) είναι χαμηλότερος συγκριτικά με άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα.¹ Για τον

λόγο αυτόν θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής για την ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, διεθνώς.³ Συνολικά, μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 30–60% των πασχόντων από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, των οποίων τα συμπτώματα δεν υποχωρούν με φαρμακοθεραπεία πρώτης γενιάς αντιψυχωτικών, εμφανίζουν κλινικά σημαντική βελτίωση όταν λαμβάνουν κλοζαπίνη.^{2,4}

Παρά την αποτελεσματικότητά της, η λήψη της κλοζαπίνης παραμένει περιορισμένη για τους πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, ακόμη και όταν τα άτομα αυτά δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα. Οι λόγοι αφορούν: (α) στη διακοπή της θεραπείας από τους πάσχοντες εξαιτίας μη ανεκτών παρενεργειών, όπως σιαλόρροια και αύξηση του σωματικού βάρους ή άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με την ασφάλεια κατά τη λήψη της, όπως είναι ο κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενίας, και (β) στην ανάγκη συστηματικής και δομημένης διαδικασίας παρακολούθησης της χορήγησής της.⁴ Μάλιστα, αυτή η διαδικασία φαίνεται να είναι επιβαρυντική όχι μόνο για τους χρήστες των υπηρεσιών ψυχικής υγείας, αλλά και για τους επαγγελματίες υγείας.⁷

Η ασφαλής χορήγηση της κλοζαπίνης στη συγκεκριμένη ομάδα πασχόντων απαιτεί σαφή και τεκμηριωμένη γνώση από πλευράς κλινικών, καθώς και εκπαίδευση των πασχόντων αναφορικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη λήψη της.⁷ Θα πρέπει να αναφερθεί, ότι αν και στις υπάρχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνονται παρεμβάσεις για την πρόληψη των αιματολογικών προβλημάτων που συνδέονται με τη χρήση της κλοζαπίνης, δεν δίνεται επαρκής έμφαση στα δυσμενή καρδιολογικά και μεταβολικά συμβάντα.^{7–10}

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η περιγραφή των βασικών σημείων ενός πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και παρακολούθησης πασχόντων από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, οι οποίοι βρίσκονται σε αγωγή με κλοζαπίνη. Επιπλέον, στόχος είναι να περιγραφούν οι διαδικασίες ελέγχου και παρακολούθησης πασχόντων υπό αγωγή με κλοζαπίνη που εφαρμόζονται στην Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

(ΕΚΠΑ), η οποία εδράζεται στο Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς (ΓΟΝΚ) «Οι Άγιοι Ανάργυροι».

Επισημαίνεται ότι στην Ελλάδα δεν υπάρχει συγκεκριμένο νομικό πλαίσιο ενταγμένο στην πολιτική περί Ψυχικής Υγείας για τη χορήγηση κλοζαπίνης. Την ίδια στιγμή, βάσει ανέκδοτων αναφορών, έχει αναγνωριστεί ότι συχνά νοσηλεύονται στο δημόσιο σύστημα υγείας άτομα με σκοπό τον έλεγχο της πορείας της αγωγής με κλοζαπίνη, χωρίς να συντρέχουν άλλες ανάγκες ή ανάγκες αποκατάστασης. Το γεγονός αυτό ενδέχεται να επιβαρύνει τη διαδικασία κοινωνικής αποκατάστασης των θεραπευομένων λόγω κοινωνικού στιγματισμού από τη μακροχρόνια νοσηλεία σε δομές ψυχικής υγείας αλλά και λόγω της απουσίας τους από τις καθημερινές δραστηριότητές τους, καθώς και τη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας λόγω του κόστους της νοσηλείας σε οικονομικό επίπεδο και σε επίπεδο ανθρώπινου δυναμικού.

Μεθοδολογία δημιουργίας πρωτοκόλλου

Το παρόν άρθρο συστάθηκε κατόπιν συναινετικής συμφωνίας μεταξύ των συγγραφέων και μετά από ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας. Επιπρόσθετα, συζητήθηκε με ειδικούς κλινικούς επιστήμονες έχοντες εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση κλοζαπίνης, καθώς επίσης και με αιματολόγους, καρδιολόγους και διαβητολόγους για τις αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες, και τις αντίστοιχες διαδικασίες εφαρμογής των κλινικών κατευθυντηρίων οδηγιών.

Ειδικότερα, αρχικά έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση με στόχο να εντοπιστούν πρωτόκολλα ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και πρωτόκολλα αξιολόγησης θεραπευομένων υπό αγωγή με κλοζαπίνη. Η αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων Medline, CINAHL, Scopus και Google Scholar και στις υπάρχουσες οδηγίες του Ελληνικού Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων με τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: “clozapine”, “clozapine protocol”, “clozapine monitoring”, “clozapine guidelines”. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε το γεγονός ότι σε κανένα από τα άρθρα που εντοπίστηκαν δεν περιλαμβάνονταν πληροφορίες που να αφορούσαν σε εφαρμογή πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης στην Ελλάδα.

Πρωτόκολλο ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης

Βάσει της ανωτέρω διαδικασίας, το πρωτόκολλο Victorian Consensus View, το οποίο εφαρμόζεται στην Αυστραλία,¹¹ κρίθηκε ως το αρτιότερο τεχνικά για να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη του πρωτοκόλλου της Πανεπιστημιακής Ψυχιατρικής Κλινικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΕΚΠΑ. Επομένως, το παρόν πρωτόκολλο αποτελεί προϊόν τροποποίησης και προσαρμογής του πρωτοκόλλου Victorian Consensus View.¹¹

Ειδικότερα, οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκε το πρωτόκολλο Victorian Consensus View είναι οι παρακάτω: (α) το εν λόγω πρωτόκολλο περιλαμβάνει παρεμβάσεις και ελέγχους σε πολλαπλά οργανικά συστήματα συγκριτικά με άλλα πρωτόκολλα [για παράδειγμα εκείνα των United States Food and Drug Administration (USA FDA),¹² Maudsley Guidelines,¹³ The British Association for Psychopharmacology (BAP)¹⁴], καθώς προσβλέπει στην προάσπιση του συνολικού επιπέδου υγείας των θεραπευομένων, και (β) στον ελληνικό πληθυσμό έχει φανεί από πρόσφατη μελέτη αυξημένη επίπτωση μυοκαρδίτιδας βάσει ανάλυσης του αρχείου μυοκαρδίτιδων της χώρας.⁹ Βάσει αυτού, κρίθηκε ότι για την ασφαλή χορήγηση της κλοζαπίνης στην Ελλάδα απαιτείται συστηματική παρακολούθηση των καρδιολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, απαίτηση την οποία καλύπτει κατά τον αρτιότερο τρόπο το πρωτόκολλο Victorian Consensus View.¹¹

Αιματολογικός έλεγχος και παρακολούθηση συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η θεραπεία με κλοζαπίνη είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρή ουδετεροπενία¹⁵ και ακοκκιοκυτταραιμία,¹⁵ τα οποία θεωρούνται σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες. Ως σοβαρή ουδετεροπενία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα είναι μικρότερος από $2 \times 10^9/L$. Αντίστοιχα, ως ακοκκιοκυτταραιμία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα είναι μικρότερος από $1 \times 10^9/L$ ή ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων μικρότερος από $0,5 \times 10^9/L$.¹⁵

Τα ποσοστά θνητότητας ως αποτέλεσμα ακοκκιοκυτταραιμίας και σοβαρής ουδετεροπενίας είναι περίπου 3–4% επί των αναγνωρισμένων περιπτώσεων και με αιτία θανάτου την ουδετεροπενική σηψαιμία.¹⁵ Ο κίνδυνος ακοκκιοκυτταραιμίας φαίνεται ότι αυξάνεται με την ηλικία, ενώ επιπλέον παράγοντες κινδύνου θεωρούνται το γυναικείο φύλο και η ταυτόχρονη λήψη και άλλων φαρμάκων.^{16,17}

Ο τακτικός αιματολογικός έλεγχος κρίνεται απαραίτητος σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κατά τη χορήγηση κλοζαπίνης, και ειδικότερα κατά τους πρώτους 6 μήνες από την έναρξή της.^{18,19} Η εφαρμογή της οδηγίας αυτής είναι απαραίτητη, καθώς τα επεισόδια ακοκκιοκυτταραιμίας παρατηρούνται συχνότερα κατά το πρώτο εξάμηνο, με ακόμη πιο κρίσιμο το χρονικό διάστημα μεταξύ των πρώτων 3 μηνών.^{16–18} Βάσει του πρωτοκόλλου ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης, όπως εφαρμόζεται στο ΗΒ, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία ο αιματολογικός αυτός έλεγχος γίνεται μόνο από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας.^{11–14}

Έλεγχος πριν την έναρξη αγωγής με κλοζαπίνη

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο ορίζεται πως 10 ημέρες πριν την έναρξη της αγωγής γίνεται έλεγχος λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετεροφίλων και ανάλογα με τα αποτελέσματα αποφασίζεται εάν θα πραγματοποιηθεί έναρξη αγωγής με κλοζαπίνη. Ως εκ τούτου, οι πάσχοντες με τιμές λευκών αιμοσφαιρίων υψηλότερες από $3,5 \times 10^9/L$ και ουδετεροφίλων από $2,0 \times 10^9/L$ ξεκινούν άμεσα τη λήψη της αγωγής. Οι πάσχοντες με τιμές λευκών αιμοσφαιρίων μεταξύ $3,0 - 3,5 \times 10^9/L$ και ουδετεροφίλων χαμηλότερες από $1,5 \times 10^9/L$ επανεκτιμώνται μία εβδομάδα αργότερα. Άτομα με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων χαμηλότερο από $3,0 \times 10^9/L$ και ουδετεροφίλων χαμηλότερο από $1,5 \times 10^9/L$ δεν εντάσσονται σε αγωγή κλοζαπίνης.

Το πρωτόκολλο ελέγχου μετά την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη ορίζει τα παρακάτω για την παρακολούθηση του απολύτου αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των ουδετεροφίλων:

- Έλεγχος 2 φορές την εβδομάδα για τις πρώτες 18 εβδομάδες μετά την πρώτη λήψη του φαρμάκου.^{11,18,19}

- Έλεγχος εβδομαδιαίος για διάστημα 12 εβδομάδων, μετά το διάστημα των 18 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής.¹⁹
- Έλεγχος μία φορά κάθε 28 ημέρες μετά τις 30 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής.¹¹

Έλεγχος μετά την έναρξη της αγωγής

Οι ίδιοι περιορισμοί αναφορικά με τις τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετεροφίλων που ισχύουν πριν την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη εφαρμόζονται και κατά την περίοδο της αγωγής με κλοζαπίνη. Επομένως, εάν παρατηρηθούν επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων χαμηλότερα από $3,0 \times 10^9/L$ και ουδετεροφίλων από $1,5 \times 10^9/L$ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η λήψη κλοζαπίνης πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Επισημαίνεται ότι η παρακολούθηση αυτών των τιμών συνεχίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή.^{11,19}

Βάσει των ανωτέρω, οι πάσχοντες οι οποίοι λαμβάνουν κλοζαπίνη πρέπει να ενημερώνονται από τους εξειδικευμένους επαγγελματίες ψυχικής υγείας για την έγκαιρη διάγνωση πρώιμων συμπτωμάτων ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας, τα οποία έχουν συνήθως τη μορφή συμπτωμάτων κοινού κρυολογήματος, όπως εμπύρετο, ρινοφαρυγγικό άλγος ή έλκη στη στοματική κοιλότητα.^{11,17,18}

Καρδιολογικός έλεγχος

Οι κυριότερες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοζαπίνη είναι η μυοκαρδίτιδα, η μυοκαρδιοπάθεια η περικαρδίτιδα, καθώς επίσης και η ταχυκαρδία και η ορθοστατική υπόταση.²⁰ Μάλιστα, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης προτείνεται η σταδιακή έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη. Ωστόσο, η μυοκαρδίτιδα θεωρείται η πιο συχνά αναφερόμενη καρδιακή επιπλοκή συγκριτικά με τη μυοκαρδιοπάθεια και την περικαρδίτιδα. Ειδικότερα, αν και η μυοκαρδίτιδα μπορεί να εμφανιστεί καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, η περίοδος των τεσσάρων πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της αγωγής θεωρείται η περισσότερο επικίνδυνη. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας παρατηρούνται τις πρώτες τρεις εβδομάδες, κατά τις οποίες και γίνεται η τιτλοποίηση του φαρμάκου.^{20,21} Μάλιστα, μία πρόσφατη προ-

οπτική μελέτη σε 503 θεραπευόμενους με ανθεκτική σχιζοφρένεια υπό κλοζαπίνη έδειξε ότι ο μέσος χρόνος εμφάνισης μυοκαρδίτιδας μετά την έναρξη της αγωγής ήταν 15 ± 7 ημέρες.²² Η επίπτωση της μυοκαρδίτιδας σε πάσχοντες που λαμβάνουν κλοζαπίνη, είναι 0,7–3%^{20,21} Η μυοκαρδίτιδα εκδηλώνεται με προκάρδιο πόνο, δύσπνοια προσπάθειας, μειωμένη ανοχή στην κόπωση και αίσθημα παλμών. Επίσης, παρατηρούνται ανωμαλίες στο ST διάστημα και στο T-κύμα του ΗΚΓ. Επιπρόσθετα, παρατηρείται μείωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα της τάξης του $12 \pm 2\%$.^{22–24}

Η μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια χρόνια διαταραχή του μυοκαρδίου, η οποία αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε φάση της θεραπείας, συνήθως παρατηρείται μετά από τουλάχιστον 8 εβδομάδες θεραπείας, χρονικό σημείο το οποίο αντιστοιχεί στη φάση τιτλοποίησης της κλοζαπίνης.²⁵ Επισημαίνεται ότι η μυοκαρδιοπάθεια ενδέχεται να έχει κεραυνοβόλο έναρξη στο πλαίσιο οξείας μυοκαρδίτιδας, και για τον λόγο αυτόν οι διαδικασίες προληπτικού ελέγχου θεωρούνται απαραίτητες.²⁰ Συνολικά, όταν οι κλινικοί εξετάζουν το ενδεχόμενο μυοκαρδιοπάθειας στους θεραπευόμενους πρέπει να αξιολογούν την παρουσία σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας, όπως εύκολη κόπωση, δύσπνοια κατά την προσπάθεια, αίσθημα παλμών, περιφερικά οιδήματα και διάταση σφαγίτιδων.¹¹

Η περικαρδίτιδα εμφανίζεται πιο σπάνια. Οι κλινικές της εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πυρετό, και γενικά ποικίλλουν από απλό πλευριτικό πόνο και πόνο στο στήθος έως καρδιακό επιπωματισμό. Μπορεί να συνοδεύεται από περικαρδιακή συλλογή υγρού με ή χωρίς υπεζοκωτική συλλογή.²⁰

Μία επιπλέον επιπλοκή στο πλαίσιο της καρδιοτοξικότητας λόγω λήψης κλοζαπίνης είναι και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, ο οποίος εμφανίζεται σε λιγότερο από 2% των θεραπευόμενων.^{20–24} Επισημαίνεται ότι ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε θεραπευόμενους με κλοζαπίνη λόγω ανθεκτικής σχιζοφρένειας σχετίζεται με συνυπάρχουσα χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών και μεταβολικό σύνδρομο.²⁰

Παρόλο που η μυοκαρδίτιδα και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος θεωρούνται σπάνια συμβάντα, παραμένουν σοβαρές επιπλοκές για τις οποίες απαιτείται συστηματική παρακολούθηση των θεραπευόμενων βάσει πρωτοκόλλου.²⁰ Επομένως, για την πρόληψη των καρδιακών επιπλοκών ή/και την έγκαιρη διάγνυσή τους απαιτείται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με κλοζαπίνη να εκτελείται συστηματικός καρδιολογικός έλεγχος. Στον έλεγχο αυτόν περιλαμβάνονται εξέταση ηλεκτροκαρδιογραφήματος, υπερηχοκαρδιογραφήματος, καρδιακού ρυθμού και βιοχημικών δεικτών καρδιακής λειτουργίας.²⁴

Στην περίπτωση που διαγνωστεί μυοκαρδιοπάθεια, η κλοζαπίνη πρέπει να διακόπτεται άμεσα και αν κρίνεται απαραίτητο το άτομο να παραπέμπεται για νοσηλεία στην κατάλληλη νοσοκομειακή δομή, ώστε να λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή.²⁴ Ένα συχνό ερώτημα στο οποίο καλούνται να απαντήσουν οι εμπλεκόμενοι επαγγελματίες υγείας, είναι εάν είναι θεραπευτικά και ηθικά ορθό να διακόπτεται η αγωγή με κλοζαπίνη σε πάσχοντες με ήπια μορφή μυοκαρδιοπάθειας. Προκειμένου να απαντηθεί αυτό το ερώτημα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εγγενείς κίνδυνοι λόγω ανεπαρκούς θεραπείας της ανθεκτικής σχιζοφρένειας και οι συναφείς επιπτώσεις, όπως ο κίνδυνος αυτοκτονίας, η χαμηλή ποιότητα ζωής, η διαρκής ανάγκη για ιδρυματική φροντίδα και η σοβαρότητα της νοσηρότητας. Συνολικά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες πάνω στο ερώτημα αυτό, ώστε η διακοπή ή η συνέχιση της θεραπείας υπό συνθήκες ήπιας μυοκαρδιοπάθειας να βασιζέται σε τεκμηριωμένη κλινική γνώση.²⁵⁻²⁷

Καρδιολογικός έλεγχος πριν την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη

- Πραγματοποίηση ΗΚΓ. Σε περίπτωση που διαπιστωθούν σημεία στο ΗΚΓ που υποδεικνύουν καρδιακές επιπλοκές, εφαρμόζεται και ηχωκαρδιογραφία τριών διαστάσεων (3D- ECHO).¹¹
- Καταγραφή αρτηριακής πίεσης και σφίξεων.¹¹

Καρδιολογικός έλεγχος πριν την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη

Μετά την έναρξη της αγωγής εφαρμόζονται τα παρακάτω:

- Πραγματοποίηση ΗΚΓ και αξιολόγησή τους έξι μήνες μετά από την έναρξη της αγωγής, και στη συνέχεια σε ετήσια βάση. Βέβαια, εάν οι πάσχοντες εμφανίσουν συμπτώματα που να υποδηλώνουν ανώμαλη καρδιοαναπνευστική λειτουργία απαιτείται πιο τακτική παρακολούθηση.
- Καταγραφή αρτηριακής πίεσης και σφίξεων μία φορά την ημέρα, και ειδικότερα κατά τη φάση της τιτλοποίησης του φαρμάκου.
- Έλεγχος φλεγμονωδών δεικτών (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, κ.λπ.) και επιπέδων κρεατινίνης και τροπονίνης όταν υπάρχει υποψία μυοκαρδιοπάθειας. Έλεγχος με ηχωκαρδιογραφία τριών διαστάσεων όταν υπάρχει υποψία μυοκαρδιοπάθειας.¹¹

Έλεγχος μεταβολικής λειτουργίας και συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η λήψη κλοζαπίνης ενδέχεται να προκαλέσει μεταβολικές διαταραχές στους πάσχοντες. Ειδικότερα, η λήψη κλοζαπίνης έχει συσχετιστεί με αύξηση σωματικού βάρους, υπερλιπιδαιμία, δυσανεξία στη γλυκόζη και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.²⁸ Επίσης, σε πάσχοντες που βρίσκονται υπό αγωγή με κλοζαπίνη έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης, υπεργλυκαιμία, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβητική κετοξέωση.²⁹ Επισημαίνεται ότι τα άτομα που πάσχουν από κάποια νευρο-νοητική/νευρο-βιολογική (ψυχική) νόσο, παρουσιάζουν υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου συγκριτικά με τα άτομα του γενικού πληθυσμού. Ο Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) υποστηρίζει ότι η μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη σε αυτή την ομάδα πασχόντων συμβαίνει κατά τους πρώτους έξι μήνες της θεραπείας, εφιστώντας την προσοχή των κλινικών για την εφαρμογή μέτρων πρόληψης αναφορικά με τον κίνδυνο αυτόν, με ιδιαίτερη έμφαση κατά το διάστημα αυτό.¹²

Παρακολούθηση μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών

Για τον έλεγχο των μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών εφαρμόζονται τα παρακάτω:

- Λήψη ιστορικού και αξιολόγηση πιθανών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους

διαβήτη πριν την έναρξη της χορήγησης κλοζαπίνης και στη συνέχεια ανά εξάμηνο. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που αξιολογούνται, είναι: ηλικία, οικογενειακό ιστορικό μεταβολικού συνδρόμου, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ιστορικό διαβήτη κυήσεως, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παχυσαρκία, ελλείμματα στη διατροφή, απουσία σωματικής άσκησης, εθνικότητα.¹¹

- Αξιολόγηση του Δείκτη Μάζας Σώματος και της αναλογίας διαμέτρου περιφέρειας προς μέση σε κάθε επίσκεψη ή κάθε 3 μήνες, ανάλογα.¹¹
- Μέτρηση επιπέδων γλυκόζης αίματος (τυχαία λήψη και νηστείας) αμέσως πριν την έναρξη της αγωγής με κλοζαπίνη και στη συνέχεια έλεγχος επιπέδων γλυκόζης αίματος κάθε 3 με 6 μήνες. Για τους πρώτους έξι μήνες η ιδανική συχνότητα μέτρησης είναι μία φορά κάθε μήνα. Η χαμηλότερη συχνότητα είναι 2 φορές τον χρόνο. Όταν παρατηρηθεί απότομη αύξηση βάρους, πολυδιψία ή πολυουρία οι μετρήσεις γίνονται με μεγαλύτερη συχνότητα.¹¹
- Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και λιπιδαιμικών δεικτών μία φορά κάθε 6 μήνες.¹¹

Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας και συναφών επιπλοκών

Έχει παρατηρηθεί ότι ποσοστό έως και 60% των πασχόντων που λαμβάνουν κλοζαπίνη, εμφανίζει αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων έως και 2 με 3 φορές συγκριτικά με τις φυσιολογικές τιμές.^{30,31} Αν και η αύξηση αυτή συχνά είναι παροδική και ασυμπτωματική, έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη λήψη κλοζαπίνης, καθώς επίσης και περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας ακόμη και υπό αγωγή χαμηλής δοσολογίας.^{32,33} Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες ή ειδικά πρωτόκολλα που να αναφέρουν αναλυτικά οδηγίες για τον ηπατικό έλεγχο σε άτομα που λαμβάνουν κλοζαπίνη. Γενικά, ο ηπατικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται μία φορά κάθε 6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, ενώ η κλοζαπίνη πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ηπατίτιδας ή διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας.¹²⁻¹⁴

Αναλυτικά, ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Αιματολογικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας κάθε 6 μήνες κατά τον πρώτο χρόνο λήψης του φαρμάκου. Αρχικά αναμένεται αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων, η οποία όμως είναι παροδική και αναμένεται να υποχωρήσει σε διάστημα συνήθως 13 εβδομάδων. Βέβαια, σε κάθε περίπτωση τα αποτελέσματα αξιολογούνται κλινικά από τους θεράποντες, καθώς έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οξείας ηπατίτιδας που εξελίσσονται σε ηπατική ανεπάρκεια.¹¹
- Αιματολογικός έλεγχος των παρακάτω ενζύμων: τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, γ-γλουταμινο-τρανσπεπτιδάση και αλκαλική φωσφατάση. Εάν τα επίπεδα των ενζύμων αυτών βρεθούν αυξημένα, διακόπτεται η λήψη του φαρμάκου. Επισημαίνεται ότι το φάρμακο χορηγείται εκ νέου όταν τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων στο πλάσμα επανέλθουν στις φυσιολογικές τιμές. Επομένως, στην περίπτωση αυτή πραγματοποιείται συχνότερα έλεγχος ηπατικών ενζύμων.¹¹

Έλεγχος γαστρεντερικής λειτουργίας και συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λήψη κλοζαπίνης, είναι συχνές, όπως συμβαίνει άλλωστε με τη λήψη όλων των αντιψυχωτικών φαρμάκων. Στην περίπτωση της κλοζαπίνης, οι παρενέργειες αυτές κυμαίνονται από ήπια δυσκοιλιότητα έως και θανατηφόρο εντερική απόφραξη ή/και ισχαιμία του εντέρου. Η δυσκοιλιότητα παρατηρείται σε ποσοστό έως και 60% των θεραπευόμενων με κλοζαπίνη,^{34,35} ενώ το ποσοστό αυτό είναι ελαφρώς χαμηλότερο σε άτομα που λαμβάνουν άλλου τύπου αντιψυχωτικά, και συγκεκριμένα της τάξης του 50%.³³ Για τον λόγο αυτόν, παρατηρούνται υψηλά ποσοστά συνταγογράφησης καθαρτικών σε πάσχοντες που λαμβάνουν κλοζαπίνη.³⁴ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτών των διαταραχών φαίνεται να σχετίζεται με τον αντιχολινεργικό αποκλεισμό των γαστρεντερικών συσπάσεων των λείων μυών και την αναστολή της περισταλσης.³⁵ Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων σεροτονίνης πιθανόν επιδεινώνει το πρόβλημα αυτό,³² δεδομένου ότι η σεροτονίνη παίζει κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο της

γαστρεντερικής κινητικότητας.^{33,35} Συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν αργή διάβαση του εντέρου είναι η χαμηλή συχνότητα κενώσεων, η απουσία έπειξης προς αφόδευση, η παρουσία κοιλιακού άλγους, ο κοιλιακός τυμπανισμός και η κοιλιακή δυσφορία.³¹⁻³⁵

Συνολικά, από τους 1.000 πάσχοντες που λαμβάνουν κλοζαπίνη, περίπου 300 με 600 άτομα αναμένεται να αναπτύξουν δυσκοιλιότητα, τέσσερα άτομα αναμένεται να αναπτύξουν σοβαρές γαστρεντερικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου ειλεού, απόφραξης εντέρου, ισχαιμίας εντέρου και νέκρωσης εντέρου, ενώ ένας αναμένεται να καταλήξει λόγω των επιπλοκών αυτών.³⁴

Οι παρεμβάσεις για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας και της γαστρεντερικής υποκινητικότητας που συνδέεται με τη λήψη κλοζαπίνης, συμπεριλαμβάνουν:

- Κλινική αξιολόγηση των θεραπευομένων για δυσκοιλιότητα και γαστρεντερική υποκινητικότητα αμέσως πριν την έναρξη της αγωγής και ανά τακτά διαστήματα καθόλη την πορεία της αγωγής.¹¹
- Εκπαίδευση των θεραπευομένων για επαρκή ενυδάτωση, δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες και σωματική άσκηση.¹¹
- Χορήγηση καθαρτικών και μαλακτικών κοπράνων για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας ή/και της γαστρεντερικής υποκινητικότητας.¹¹
- Επαναξιολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής για μείωση των δόσεων και του αριθμού των αντιχολινεργικών φαρμάκων βάσει της κλινικής συμπτωματολογίας των πασχόντων.¹¹

Έλεγχος και παρακολούθηση νευρολογικών επιπλοκών

Η αντιψυχωτική αγωγή έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.³⁶ Τα δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σπασμών σε σχέση με τα πρώτης γενιάς. Οι Centorino et al εντόπισαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ηλεκτροεγκεφαλικών ανωμαλιών σε ασθενείς που λάμβαναν άτυπα αντιψυχωτικά, σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν κλασικά νευροληπτικά σε μία μελέτη 323 νοσοκο-

μειακών ασθενών.³⁷ Η κλοζαπίνη έχει συσχετισθεί δοσοεξαρτώμενα με την πρόκληση επιληπτικών σπασμών και σε σχέση με άλλα δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά εμφανίζει τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης.³⁸

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται στο 1/5 των ασθενών που λαμβάνουν κλοζαπίνη, και μάλιστα σχετίζονται σε μεγάλο ποσοστό σε αλληλεπιδράσεις της κλοζαπίνης με σεροτονινεργικούς παράγοντες τους οποίους οι ασθενείς τυχόν λαμβάνουν ταυτόχρονα.^{36,37}

Απαιτείται λοιπόν προσεκτική προσέγγιση κατά τη συνταγογράφηση άτυπων αντιψυχωτικών και όχι μόνο κλοζαπίνης σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για χαμηλή επιληπτική ουδό.^{38,39} Επίσης, ίδια προσοχή πρέπει να δίνεται στις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση των αντιψυχωτικών με άλλα σκευάσματα καθώς και παρακολούθηση των μεταβολών στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ως μέρος του πρωτοκόλλου παρακολούθησης.³⁹

Η συχνότητα των τονικοκλονικών σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοζαπίνη, κυμαίνεται περίπου στο 1,3% των περιπτώσεων.⁴⁰ Η συχνότητα εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων είναι δοσοεξαρτώμενη. Σπασμοί τείνουν να εμφανίζονται κατά την ανοδική φάση τιτλοποίησης του δοσολογικού σχήματος ή και σε δόσεις μεγαλύτερες από 600 mg ανά ημέρα.³⁸⁻⁴⁰ Αν συμβεί μία κρίση, θα πρέπει να διενεργείται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και να λαμβάνεται η άποψη νευρολόγου.⁴⁰

Για τον έλεγχο των νευρολογικών επιπλοκών πραγματοποιούνται τα παρακάτω:

- Πραγματοποίηση Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) πριν την έναρξη της χορήγησης κλοζαπίνης.^{11,40}
- Η χορηγούμενη δόση καλό είναι να αυξάνεται σταδιακά και ταυτόχρονα να αξιολογείται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης-στόχου. Τα επίπεδα κλοζαπίνης στο αίμα μπορούν να βοηθήσουν τον κλινικό να καθορίσει τη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να σχετίζονται με κορύφωση των επιπέδων της μητρικής ουσίας και του μεταβολίτη στο αίμα

να κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή μιας στρατηγικής χορήγησης σε διηρημένες δόσεις ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης σπασμών.^{11,39}

- Ένα αντισπασμωδικό είναι δέον να χορηγείται ως προφύλαξη έναντι των επιληπτικών κρίσεων. Το βαλπροϊκό είναι λιγότερο πιθανό από ό,τι η φαινοτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη να επιδράσει στον μεταβολισμό της κλοζαπίνης. Επιπλέον, η καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς η τρικυκλική δομή της σχετίζεται με την εμφάνιση ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας και μπορεί να αυξήσει την αιματολογική τοξικότητα της κλοζαπίνης.^{11,39}

Συζήτηση

Η κλοζαπίνη υπήρξε μεταξύ των πρώτων αντιψυχωτικών παραγόντων για τους οποίους αναπτύχθηκαν και εφαρμόστηκαν ειδικές διατάξεις συνταγογράφησης και παρακολούθησης της χορήγησής της, δεδομένης της σοβαρότητας και του εύρους των παρενεργειών και των ανεπιθύμητων δράσεων που ενδέχεται να εμφανιστούν στους θεραπευόμενους κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Η Κλινική Κλοζαπίνης αποτελεί ειδική δομή-κόμβο για την παρακολούθηση της θεραπείας με κλοζαπίνη και την εποπτεία της κλινικής πορείας των ατόμων με τυπική και ανθεκτικές μορφές σχιζοφρένειας.⁴¹ Επίσης, μία Κλινική Κλοζαπίνης αποτελεί εκτός από κέντρο παρακολούθησης, και κέντρο καταγραφής και επεξεργασίας δεδομένων που απευθύνονται εκτός από επαγγελματίες υγείας σε πάσχοντες και φροντιστές υγείας.

Η αποτελεσματική και ασφαλής διαχείριση ενός προγράμματος θεραπείας με κλοζαπίνη αποτελεί ένα καίριο ζήτημα για την κλινική και ψυχοφαρμακολογική κοινότητα και οι απαιτήσεις της επεξηγούν επαρκώς την υπο-συνταγογράφηση της κλοζαπίνης στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. Ειδικότερα, ο εξαμήνος εβδομαδιαίος αιματολογικός έλεγχος, και ιδιαίτερα των ουδετεροφίλων και λευκών αιμοσφαιρίων, δημιουργεί σοβαρά προβλήματα στην ποιότητα ζωής και ελευθερίας κινήσεων των πασχόντων κατά τη διάρκεια της θε-

ραπείας, με συχνά αρνητικό αντίκτυπο στην ορθή εφαρμογή της και στη δέσμευση των πασχόντων σ' αυτή.⁴²

Επισημαίνεται ότι η κλινική αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων διαχείρισης της θεραπείας με κλοζαπίνη στις Κλινικές Κλοζαπίνης είναι αρκετά υψηλή, καθώς περιορίζεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας, καθώς και μεταβολικών και καρδιολογικών επιπλοκών, δεδομένου ότι τυχόν μεταβολές στο αιματολογικό, γλυκαιμικό και καρδιολογικό προφίλ των θεραπευόμενων αξιολογούνται έγκυρα και έγκαιρα. Επιπλέον, τα προγράμματα παρακολούθησης της θεραπείας κλοζαπίνης έχουν συσχετισθεί με χαμηλότερη συχνότητα αυτοκτονικής συμπεριφοράς και περιορισμό της παράλληλης χρήσης ψυχοδραστικών ουσιών. Επίσης, η παρακολούθηση των πασχόντων στις Κλινικές Κλοζαπίνης έχει συσχετισθεί με τη διακοπή επιβλαβών για την υγεία συνηθειών, όπως είναι η χρήση νικοτίνης (κάπνισμα) ή η καθιστική ζωή, και οι οποίες επηρεάζουν δυσμενώς την συνολική υγεία των πασχόντων.⁴³

Επομένως, η ορθή και συστηματική εφαρμογή πρωτοκόλλου παρακολούθησης της θεραπείας με κλοζαπίνη αναδεικνύεται σε όχι μόνο μία αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής και μη σχιζοφρένειας, αλλά σε ένα μέσο ενίσχυσης της δέσμευσης και αφοσίωσης των πασχόντων στις επιταγές της ενδεδειγμένης θεραπευτικής μεθόδου.^{42,43}

Συμπέρασμα

Η θεραπεία με κλοζαπίνη και η υπαγωγή των πασχόντων στο θεραπευτικό πρωτόκολλο κλοζαπίνης συνιστά μια κλινική πρακτική βασισμένη σε ενδείξεις και συνεπακόλουθα ένα ισχυρό θεραπευτικό μέσο απέναντι στην ανθεκτική σχιζοφρένεια και στα χρόνια προβλήματα υγείας που την ακολουθούν. Ωστόσο, πρακτικές που δεν βασίζονται σε ενδείξεις, καθώς και ζητήματα κουλτούρας των επαγγελματιών ψυχικής υγείας καθιστούν ακόμη και σήμερα τη χρήση της κλοζαπίνης περιορισμένη σε αρκετές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας και της Κύπρου.

Development and implementation of clozapine protocol in patients with schizophrenia in Greece

M. Nystazaki,¹ M. Karanikola,² V. Gartzoni,¹ A. Georgou,³
St. Tolia,³ Chr. Liapis,¹ M. Psomiadi,⁴ G. Alevizopoulos¹

¹*Department of Psychiatry, Aghioi Anargyroi Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece,*

²*Department of Nursing, Cyprus University of Technology, Cyprus,*

³*Zografou Mental Health Centre, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,*

⁴*Department of Health Service Management, National School of Public Administration and Local Government, Athens, Greece*

Psychiatriki 2020, 31:70–81

Clozapine is an atypical antipsychotic used for the treatment of resistant schizophrenia, exhibiting significant advantages over other antipsychotic agents. Clozapine efficacy is well established in people diagnosed with schizophrenia via reducing both positive and negative symptoms. Also, is associated with a low risk of extrapyramidal side effects compared to other antipsychotics. Despite the above, clozapine is an unpopular therapeutic option for patients not previously responded to other antipsychotics, because of adverse side effects, such as hyper-salivation and weight gain or critical side effects, i.e., risk for developing neutropenia and agranulocytosis and the need for a systematic and vigilant patients' monitoring, causing discomfort to them and increased expenses to the healthcare system. The aim of the present article is to describe (a) the development of a "clozapine treatment monitoring protocol", and (b) the monitoring process applied at the Department of Psychiatry of Aghioi Anargyroi Cancer Hospital in patients under clozapine treatment. For the protocol development a systematic review of the existing literature was conducted. An advanced search in Medline, CINAHL, Scopus and Google Scholar was conducted, as well as at the National Organization of Greece for Medicines database, with the following key- words: "clozapine", "clozapine protocol", "clozapine monitoring", "clozapine guidelines". Based on this procedure, the Victorian Consensus View protocol applied in Australia was evaluated as the most appropriate since it encompasses: (a) monitoring of multiple systems based on a holistic healthcare approach towards patients, and (b) Intense cardiovascular functioning monitoring, highly relevant to the Greek population due to increased incidence of myocarditis. Overall, the necessary interventions prior and after clozapine treatment initiation are, monitoring of hematological and cardiovascular function and related side effects, metabolic monitoring and related side effects, monitoring of metabolic adverse effects, gastrointestinal and neurological adverse effects, hepatic function monitoring and related side effects. Clozapine treatment monitoring protocol applied at special settings, e.g., Clozapine Clinics, is highly beneficial, since the risk of neutropenia, agranulocytosis is minimized, while suicidal behavior and substance use are reduced along with risky health behaviors, i.e., nicotine use and sedentary lifestyle. The current protocol may be applied by mental healthcare professionals aiming to empower individuals with schizophrenia through promoting their independency and quality of life.

Key words: Schizophrenia, clozapine, protocol, side effects.

Βιβλιογραφία

1. Stroup S, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2016, 173:166–173, doi/10.1176/appi.ajp.2015.15030332
2. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment. *Am J Psychiatry* 1994, 151:1744–1745, doi: 10.1176/ajp.151.12.1744
3. Mortimer A. Using clozapine in clinical practice. *Adv Psych Tr* 2011, 17:256–265, doi: 10.1192/apt.bp.110.008136
4. Krivoy A, Malka L, Weizman A, Vaevski A. Predictors of Clozapine Discontinuation in Patients with Schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2011, 26:311–315, doi 10.1097/YIC.0b013e32834ab34c.
5. Samara M, Leucht S. Clozapine in Treatment Resistant Schizophrenia. *B J Psych* 2017, 210:299, doi: 10.1192/bjp.210.4.299
6. Μαυρέας Β, Σκαπινάκης Π. *Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων για την αντιμετώπιση των ψυχικών διαταραχών*. Ιωάννινα, 2015
7. Clark SR, Wilton L, Baune BT, Procter N, Hustig H. A state-wide quality improvement system utilising nurse-led clinics for clozapine management. *Austr Psychiatry* 2014, 22:254–259, doi: 10.1177/1039856214533395
8. Warnez S, Alessi-Serevini A. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry* 2014, 14:102, doi: 10.1186/1471-244X-14-102
9. Nikolaou M, Miliopoulos V, Lazaros G, Karavidas A, Trikas A, Karvounis CH et al. Diagnosis and Management of Myocarditis: Data from HERMES- the Hellenic Registry on Myocarditis Syndromes. *Eur Heart J* 2017, 38:1, doi: 10.1093/eurheartj/ehx504. P3519
10. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO et al. American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice Guidelines: Practice Guidelines for the treatment of patient with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1–56, PMID: 15000267
11. Berk M, Fitzimons J, Lambert T, Pantelis C, Kulkarni J, Castle D et al. Monitoring the safe use of clozapine, a consensus view from Victoria, Australia. *CNS Drugs* 2007, 21:117–127, doi: 10.2165/00023210-200721020-00003
12. Sultan SR, Olfson M, Correll UC, Duncan JE. Evaluating the Effect of the Changes in FDA Guidelines for Clozapine Monitoring. *J Clin Psychiatry* 2017, 78:e933–e939, doi: 10.4088/JCP.16m11152
13. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines*. 12th edition, InformaHealthcare, London, 2015
14. Barnes RET. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011, 0:1–54, doi: 10.1177/0269881110391123
15. Gerson SL. G-CSF and the management of clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1994, 55:139–42, PMID: 7525542
16. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993, 329:162–167, doi:10.1056/NEJM199307153290303
17. Balda MV, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007–2012). *Int Clin Psychopharmacol* 2015, 30:109–114, doi: 10.1097/YIC.000000000000060.
18. Legge ES, Hamshire M, Hayes DR, Dowsns J, O' Donovan MC, Owen MJ et al. Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment. *Schizophr Res* 2016, 174:113–119, doi:10.1016/j.schres.2016.05.002
19. Capllonch A, de Pablo S, de la Torre A, Morales I. Increase in white cell and neutrophil counts during the first eighteen weeks of treatment with clozapine in patients admitted to a long-term psychiatric care inpatient unit. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2016, 11:94–100, doi: 10.1016/S2215-0366(14)70245-7
20. Ronaldson JK, Fitzgerald BP, Taylor JA, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2011, 45:458–465, doi: 10.3109/00048674.2011.572852
21. Layland J, Liew D, Prior D. Clozapine-included cardiotoxicity a clinical update. *Med J Aust* 2009, 16:190–192, PMID: 19220183
22. Khan AA, Ashraf A, Baker D, Al-Omary MS, Savage L, Ekmejian A et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death - Long term Australian experience. *Int J Cardiol* 2017, 238:136–139, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.013
23. Kontoangelos K, Loizos S, Kanakakis J, Smyrnis N, Economou M, Bergiannaki JD et al. Myocarditis after administration of Clozapine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014, 18:2383–286, PMID: 25219841
24. Datta T, Solomon A. *Clozapine-induced myocarditis*. *Oxf. Med. Case Reports* 2018, 1, doi: 10.1093/omcr/omx080
25. Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A, Alawami M, Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int J Cardiol* 2018, 15:122–129, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.102
26. Merrill D, Ahmari SE, Bradford JM, Lieberman JA. Myocarditis During Clozapine Treatment. *Am J Psychiatry* 2006, 163:204–208, doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.204
27. Rostagno C, Domenichetti S, Pastorelli F, Gensini GF. Clozapine associated cardiomyopathy: a cluster of 3 cases. *Intern Emerg Med* 2011, 6:281–283, doi: 10.1007/s11739-010-0468-4
28. Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 18:114–126, doi: 10.1038/nrendo.2011.156.
29. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008, 7:58–62, doi: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x
30. Gaertner HJ, Fischer E, Hoss J. Side effects of clozapine. *Psychopharmacol* 1989, 99:97–100, doi: 10.1007/BF 00442570

31. Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW. Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997,17:314–317, PMID: 9241012
32. Macfarlane B, Davies S, Mannan K, Sarsam R, Pariente D, Dooley J. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol* 1997,112:1707–1709, PMID: 9136851
33. Kellner M, Wiedemann K, Krieg JC, Berg PA. Toxic hepatitis by clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1993, 150:985–986, doi: 10.1176/ajp.150.6.985b
34. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry* 1995, 152:298a–298, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.037
35. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009, 29:141–146, doi: 10.1097/JCP.0b013e31819a91f1
36. Jackson A, Senevirante U. EEG Changes in Patients on Antipsychotic Therapy: a Systematic Review. *Epilepsy Behav* 2019, 95:1–9, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.02.005
37. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ et al. EEG Abnormalities During Treatment with Typical and Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002, 159:109–115, doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.109
38. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J* 2014, 13:1163–1191, doi: 10.17877/DE290R-7037
39. Kohlrausch FB. Pharmacogenetics in schizophrenia: a review of clozapine studies. *Bras Psiquiat* 2013, 35:305–317, doi: 10.1590/1516-4446-2012-0970
40. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994, 44:2247–2249, doi: 10.1212/wnl.44.12.2247
41. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016, 14:323–329, doi: 10.9758/cpn.2016.14.4.323
42. Jabbar F, Casey P, Schelten SL, Kelly BD. What Do You Think of Us? Evaluating Patient Knowledge of and Satisfaction with a Psychiatric Outpatient Service. *Ir J Med Sci* 2011, 180:195-201, doi: 10.1007/s11845-010-0504-4
43. Freeman D, Oyewumi L. Will Routine Therapeutic Drug Monitoring Have a Place in Clozapine Therapy? *Clin Pharmacokinetics* 1997, 32:93–100, doi:10.2165/00003088-199732020-00001

Αλληλογραφία: Μ. Νυσταζάκη, Νουφάρων & Τιμίου Σταυρού, 145 64
Ν. Κηφισιά, Αθήνα, Τηλ: 210-35 01 459,
e-mail: manystazaki@nurs.uoa.gr