

KLOZAPIN U TERAPIJI TERAPOREZISTENTNE SHIZOFRENIJE

Dr Vukašin Perović
spec.psihijatrije
REKBT psihoterapeut

Shizofrenija

Shizofrenija je hronični poremećaj tipa endogene psihoze koji karakteriše poremećaj testa realiteta odnosno osoba ne razlikuje unutrašnje fantazije od spoljašnje realnosti. Oboljenje pokazuje opštu tendenciju ka dezorganizaciji i deterioraciji ličnosti. Obično su prisutne izražene halucinacije ili sumanute ideje.

Simptomi moraju biti prisutni najmanje mesec dana.

Najčešći simptomi psihoze su odsustvo uvida i kritičnosti

Shizofrenija

- ▣ Postoje tri faze poremećaja-prodromalna, aktivna i rezidualna.
- ▣ Prodromalna faza se odnosi na funkcionalnu deterioraciju pre početka aktivne psihotične faze.
- ▣ Simptomi aktivne faze su halucinacije, sumanute ideje, dezorganizovan govor i ponašanje ili negativni simptomi kao što su zaravljen afekat, abulija, ahormija, alogija.
- ▣ Rezidualna faza sledi posle aktivne faze i odlikuje se funkcionalnim oštećenjem ličnosti i poremećajima emocija, kognitivno-mnestičkih funkcija i govora.

Shizofrenija

- ▣ Na osnovu dominantnih simptoma shizofrenija se može podeliti na nekoliko podtipova-
- ▣ paranoidna
- ▣ simpleks
- ▣ hebefrena
- ▣ katatona
- ▣ nediferencirana
- ▣ postshizofrena depresija
- ▣ rezidualna

Epidemiologija shizofrenije

- ▣ U SAD životna prevalenca shizofrenije iznosi 1% što znači da će 1. od 100 osoba tokom svog života oboleti od shizofrenije.
- ▣ Shizofrenija se podjednako javlja kod muškaraca i žena međutim postoji razlika u početku i toku oboljenja. Početak je raniji kod muškaraca nego kod žena. Naime kod muškaraca se uglavnom javlja u ranim 20.im a kod žena u kasnim 20.im ili u srednjim godinama.
- ▣ Početak shizofrenije pre 10. i posle 60. godine života je jako redak.
- ▣ Uopšteno gledano žene imaju bolje socijalno funkcionisanje nego muškarci pre početka oboljenja uz bolji ishod. Kada je javi nakon 45 godina života onda se karakteriše kao shizofrenija sa kasnim početkom.

Shizofrenija

- ▣ Osobe obolele od shizofrenije imaju viši mortalitet od nesreća i prirodnih uzroka u odnosu na opštu populaciju.
- ▣ Zloupotreba psihoaktivnih supstanci je česta kod osoba obolelih od shizofrenije i povezana je sa lošijim funkcionisanjem. Zloupotreba alkohola povećava rizik od hospitalizacije a kod nekih pacijenata može pojačati psihotične simptome. Upotreba kanabisa povećava rizik od javljanja shizofrenije. Upotreba stimulativnih PAS (kokain, amfetamin) pojačava psihotične simptome.
- ▣ Skoro 90% posto obolelih od shizofrenije mogu biti nikotinski zavisnici. Nikotin smanjuje koncentraciju klopapina u krvi.
- ▣ Kofein podiže koncentraciju klopapina u krvi

Etiologija shizofrenije

- ▣ Postoji genetska predispozicija za shizofreniju koja se javlja češće kod bioloških srodnika pacijenata obolelih od shizofrenije.
- ▣ Od biohemijskih faktora najzastupljenija je dopaminska hipoteza odnosno da je preterana dopaminergička aktivnost povezana sa shizofrenijom. Ova hipoteza se zasniva na dva stanovišta-efikasnost mnogih antipsihotika je povezana sa njihovom osobinom da deluju kao antagonisti na dopaminskim D2 receptorima odnosno da PAS koje povećavaju dopaminergičku aktivnost (najznačajnije kokain i amfetamin) dovode do psihotičnih simptoma.
- ▣ Preterano oslobađanje serotonina dovodi i do pozitivnih i do negativnih simptoma shizofrenije.
- ▣ GABA (gabaaminobuterna kiselina) ima regulatorni efekat na dopaminergičku aktivnost. Gubitak GABA neurona bi mogao da dovede do pojačane aktivnosti dopaminergičkih neurona.

Dijagnoza shizofrenije

- Deseta revizija međunarodne klasifikacije bolesti navodi dve grupe simptoma od kojih svaka sadrži više znakova

U prvoj grupi su:

- emitovanje misli, eho misli, ubacivanje ili oduzimanje misli
- sumanutosti kontrole, uticaja ili pasivnosti ili druge sumanutosti potpuno neverovatne i kulturološki neprimerene
- slušne halucinacije koje komentarišu bolesnikovo ponašanje ili diskutuju između sebe o njemu ili druge vrste glasova koje potiču iz nekog dela tela

U drugoj grupi su:

- negativni simptomi (tupost ili nesklad emocija, apatija, oskudan govor, socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti)
- prekid toka ili interpolacije u misaoni tok (nepovezan govor)
- postojane halucinacija bilo kog modaliteta, kada su praćene prolaznim ili poluuobločenim SI ili precenjenim idejama
- katatono ponašanje (stupor, negativizam, 'voštana' savitljivost, uzbudjenje)
- dosledna promena ukupnog kvaliteta nekih aspekata ličnog ponašanja (gubitak interesa, zaokupljenost sobom, povlačenje od društva)

Dijagnoza shizofrenije

- ▣ Da bi se postavila dijagnoza shizofrenije iz prve grupe simptoma potrebno je da bude samo jedan jasno uočljiv i nedvosmislen u trajanju od najmanje mesec dana, a iz druge grupe potrebno je da budu prisutna dva simptoma takođe u trajanju od mesec dana ili duže.
- ▣ Većina autora se slaže da je za postavljanje dijagnoze najsigurnije praćenje toka poremećaja (vremenski faktor)

Prognoza shizofrenije

- ▣ Dobra prognoza je povezana sa kasnim početkom, prisustvom precipitirajućih faktora, akutnim početkom, dobrim premorbidnim socijalnim, seksualnim i radnim funkcionisanjem, prisustvom simptoma poremećaja raspoloženja, ako je osoba u braku, porodična istorija poremećaja raspoloženja, prisustvo pozitivnih simptoma i socijalne podrške.

Prognoza shizofrenije

- ▣ Loša prognoza je povezana sa ranijim početkom, odsustvom precipitirajućih faktora, postepenim početkom, lošim premorbidnim socijalnim, seksualnim i radnim funkcionisanjem, povučenošću, autističnim ponašanjem, ako je osoba bez partnera, porodična istorija shizofrenije, negativnim simptomima, neurološkim simptomima i znacima, odsustvom socijalne podrške, istorijom perinatalne traume, odsustvo remisije u poslednje 3 godine, mnogo relapsa, istorijom agresivnosti.

Tok shizofrenije

- ▣ Simptomi počinju uglavnom u adolescenciji i praćeni su razvojem prodromalnih simptoma u danima ili mesecima.
- ▣ Socijalne ili promene u sredini kao što su odlazak na školovanje, upotreba PAS ili smrt srodnika, mogu precipitirati pojavu uznemirujućih simptoma i prodromalnog sindroma koji može trajati godinama pre početka izraženih psihotičnih simptoma.
- ▣ Klasičan tok shizofrenije je u remisijama i egzacerbacijama. Posle prve psihotične epizode pacijent se postepeno oporavlja i može funkcionisati relativno normalno međutim uglavnom sledi relaps i tok bolesti u prvih 5 godina od postavljanja dijagnoze određuje tok pacijentove bolesti.
- ▣ Svaki relaps shizofrenije je praćen daljom deterioracijom pacijentovog funkcionisanja. Vremenom pozitivni simptomi postaju manje izraženi ali se zato negativni simptomi pojačavaju što negativno utiče na socijalno funkcionisanje pacijenta.

Terapija shizofrenije

- ▣ Pacijenti oboleli od shizofrenije imaju više koristi od kombinovane upotrebe antipsihotika i psihosocijalnih terapija nego od pojedinačne upotrebe ova dva modaliteta lečenja.
 - ▣ Antipsihotici se mogu podeliti u dve velike grupe:
 - stariji/klasični ili konvencionalni odnosno AP prve generacije (DA antagonisti)
 - noviji ili AP druge generacije odnosno SD (serotonin dopamin)antagonisti
- Lekovi prvog izbora su AP druge generacije osim klopazina koji je lek izbora kod pacijenata sa TRS

Terapijska rezistencija

- ▣ Terapijska rezistencija se definiše kao izostanak zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja uprkos primeni adekvatnih doza, najmanje dva različita antipsihotika, uključujući atipične antipsihotike, koji su primenjivani u dovoljno dugom vremenskom periodu (4-6 nedelja po leku)

Klozapin

- ▣ Klozapin je indikovano za terapiju pacijenata sa shizofrenijom koji su rezistentni na terapiju i kod pacijenata sa shizofrenijom koji imaju teške, neželjene neurološke reakcije na druge antipsihotike, uključujući i atipične antipsihotike
- ▣ 30% pacijenata obolelih od shizofrenije ima TRS
- ▣ Većina TRS pacijenata je rezistentna od prvog napada
- ▣ odlaganje uvođenja klozapina više od 3 godine nakon početka bolesti značajno smanjuje verovatnoću odgovora
- ▣ U poređenju sa ostalim antipsihoticima, pacijenti lečeni klozapinom imaju smanjeni mortalitet od svih uzroka

1Lally J et al, *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2016; 9: 117-129, 2
Yoshimura B et al, *Psychiatry Res* 2017; 250:65-70

Doziranje klozapina

- ▣ Prvog dana 12,5mg jednom ili dva puta dnevno
- ▣ Drugog dana 25mg jednom ili dva puta dnevno
- ▣ Sledeće 2-3nedelje povećavati dozu za 25-50mg dnevno do 300mg/dan
- ▣ Antipsihotični efekat od 200-450mg dnevno
- ▣ Maksimalna dnevna doza do 900mg

Mehanizam dejstva klozapina

- ▣ Deluje na širok spekter receptora
- ▣ Ima visok afinitet i snažno antagonističko dejstvo na dopaminske D1 i D4 receptore, nizak afinitet za D2, D3 i D5 što je odgovorno za efekat na pozitivne i negativne simptome shizofrenije odnosno za odsustvo motornih neželjenih efekata

De Berardis D et al, Ther Adv Drug Saf 2018

Mehanizam dejstva klozapina

- ▣ Deluje na serotoninske receptore 5-HT1A, 5-HT1C, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT6, 5-HT7 preko kojih ostvaruje efekat stabilizacije raspoloženja odnosno deluje na agresiju, afektivne, agresivne i negativne simptome shizofrenije
- ▣ Dejstvom na adrenergičke, histaminske i muskarinske receptore dovodi do neželjenih efekata u vidu sedacije, ortostaze, porasta telesne težine, hipersalivacije, opstipacije, suvoće usta, retencije urina, zamagljenog vida

Klozapin

- ▣ Jedino dokazano efikasna terapija za pacijente sa TRS
- ▣ Jedinstveno efikasan kod shizofrenih pacijenata sa psihogenom polidipsijom.
- ▣ Efikasan kod shizofrenih pacijenata sa suicidalnoću
- ▣ Efikasan u smanjenju agresivnog i neprijateljskog ponašanja
- ▣ Efekat klozapina na suicidalnost i agresiju je nezavisan od antipsihotičnog efekta.
- ▣ Efikasan u smanjenju tardivne diskinezije uzrokovane lekovima
- ▣ Poboljšava kvalitet života pacijenata sa TRS

1 Remington G et al, *Exp Opin Drug Saf* 2016; 15 (9): 1193-1203, 2 De Berardis D et al, *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9 (5): 237-256 3 The clozapine handbook, Stephen M.Stahl (2019).

Klozapin

- ▣ Posle 6 nedelja terapije klozapinom oko 30% pacijenata sa TRS će imati poboljšanje.
- ▣ Nakon 6 meseci terapije klozapinom 60-70% pacijenata sa TRS će imati poboljšanje.
- ▣ Mnogi pacijenti koji su bili značajno onesposobljeni hroničnom psihozom ili negativnim simptomima shizofrenije su doživeli značajnu transformaciju svojih života klozapinom

Pre uvođenja klozapina

- ▣ Pre uvođenja potrebno je uraditi KKS-kada su Le ispod 3500mm³ ili Ne ispod 1500mm³ klozapin ne treba ordinirati.
- ▣ Smanjenje farmakodinamskih interakcija koje mogu dovesti do opstipacije, sedacije ili ortostaze je bitno za poboljšanje uspeha lečenja klozapinom.
- ▣ Ako se koristi zajedno sa benzodijazepinima kombinovani sedativni efekat može dovesti do delirijuma i respiratornog aresta.
- ▣ Klozapin dejuje jako antimuskarinski te je njegova upotreba povezana za opstipacijom i rizikom od ileusa. **Rizik od ileusa je dupliran ako se klozapin koristi zajedno sa lekovima koji deluju jako antiholinergički**

Neželjeni efekti

- ▣ Klozapin ima reverzibilne neželjene efekte
- ▣ **Najčešći neželjeni efekti** su sedacija, vrtoglavica, tahikardija, opstipacija i hipersalivacija.
- ▣ **Najozbiljniji neželjeni efekti** su agranulocitoza, epileptični napadi, kardiovaskularni efekti i groznica.
- ▣ Najozbiljniji kardiološki neželjeni efekat jeste miokarditis koji se najčešće javlja u prvih 6 nedelja i ogleda se novonastaloj slabosti, malaksalosti, bolovima u mišićima, otežanom disanju i gušenju, lupanju i preskakanju srca, bolu i probadanju u grudima. Laboratorijski nalazi koji ukazuju na ovu komplikaciju jesu CRP>100 i troponin >2x maksimalna vrednost.
- ▣ Pojava miokarditisa zahteva prekid terapije klozapinom.

Neželjeni efekti

- ▣ Učestalost granulocitopenije i agranulocitoze iznosi 3 i 0,7%. Najčešće se javljaju na početku uvođenja klopapina usled čega se prvih 18 nedelja Le formula radi jednom nedeljno, potom dvonedeljno do kraja godine a zatim jedanput mesečno.
- ▣ Ako se klopapin isključi iz terapije određuje se Le formula jedanput nedeljno narednih mesec dana

Neželjeni efekti

- ▣ Najčešće se javljaju generalizovani epileptični napadi mada moguća je pojava i miokloničnih ili atoničnih napada bez sekundarne generalizacije.
- ▣ Tretman zavisi od toga da li je napad povezan sa titracijom, povećanjem doze ili skokom u plazma koncentraciji klopazina ili usled drugih faktora (apstinencijalni sindrom kod prekida uzimanja alkohola ili benzodijazepina).
- ▣ *Lek izbora je Na valproat* ako je planirano povećanje doze klopazina iznad one koja je dovela do epi napada ili ako se javi drugi epi napad.
- ▣ Usled niske incidence epi napada profilaktička primena antikonvulziva nije preporučena pošto je nepotrebna kod više od 90% pacijenata.

Neželjeni efekti

- ▣ Početak **groznice** se javlja kod oko 20% pacijenata tokom prvih 8 nedelja terapije klopazinom i često se javlja bez dokaza da je u pitanju reakcija na lek, intersticijalni nefritis ili miokarditis.
- ▣ Potrebno je uraditi KKS i biohemijske analize krvi uz nivo troponina I/T i analizu urina, što pomaže da se isključe miokarditis i intersticijalni nefritis.
- ▣ Benigna groznica nije razlog za ukidanje klopazina.