

# ***S klozapinom povzročena perikarditis – prikaz primera***

## **Alenka Špes**

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana

## **Nuša Šegrec**

Center za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva 48, 1000 Ljubljana

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za psihiatrijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca:

*nusa.segrec@psih-klinika.si*

---

## Povzetek

Klozapin je atipični antipsihotik, indiciran pri bolnikih s terapevtsko rezistentno shizofrenijo. Kljub številnim prednostim zdravljenja s klozapinom je njegova uporaba omejena zaradi tveganja nastanka resnih neželenih učinkov, kot so agranulocitoza, epileptični napadi in srčno-žilni zapleti. Prispevek predstavlja primer bolnika s paranoidno shizofrenijo, pri katerem se je ob zdravljenju s klozapinom pojavil perikarditis s perikardialnim izlivom.

**Ključne besede:** klozapin, perikarditis, perikardialni izliv, neželeni učinek, shizofrenija

## Abstract

Clozapine is an atypical antipsychotic, indicated for treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. Despite many advantages of treatment with clozapine, its use is limited due to the risk of serious adverse effects, such as agranulocytosis, seizures and cardiovascular complications. The paper presents a clinical case of a patient with paranoid schizophrenia, who developed pericarditis with pericardial effusion during the treatment with clozapine.

**Key words:** clozapine, pericarditis, pericardial effusion, adverse effect, schizophrenia

## Uvod

Klozapin je zdravilo izbora pri zdravljenju terapevtsko rezistentne shizofrenije (1). Znana je ne samo večja učinkovitost klozapina pri zdravljenju pozitivnih in negativnih simptomov v primerjavi z drugimi antipsihotiki, temveč zdravljenje s klozapinom pomembno izboljša tudi nekatere vidike kognitivne disfunkcije, socialno funkcioniranje in kakovost življenja. Prav tako zmanjša pogostnost relapsov bolezni in število ponovnih hospitalizacij. Je edini antipsihotik, ki dokazano zmanjšuje tveganje za samomorilno vedenje (2). V primerjavi z drugimi antipsihotiki skoraj ne povzroča ekstrapiramidnih neželenih učinkov, tardivnih diskinezij in le malo ali sploh ne zvišuje serumske ravni prolaktina (1). Obstajajo tudi podatki, da lahko vpliva na zmanjšanje uživanja psihoaktivnih snovi pri pacientih s shizofrenijo in pridruženo motnjo, vezano na uživanje psihoaktivnih snovi (3).

Kljub številnim koristim se klozapin ne uporablja kot antipsihotik prve izbire zaradi nekaterih redkih, vendar resnih neželenih učinkov, izmed katerih je najbolj znana agranulocitoza. V zadnjih letih je obvezno spremljanje krvnih preiskav znatno zmanjšalo incidenco agranulocitoze in z njo povezano umrljivost (4). Vendar agranulocitoza ni edini življenjsko ogrožajoči neželeni učinek klozapina. V literaturi se pojavlja vse več opisov s klozapinom povezanih srčno-žilnih neželenih učinkov, ki variirajo od pogostejših, kot sta tahikardija in spremembe v elektrokardiogramu (5), do redkejših, vendar potencialno smrtnih, kot so miokarditis, perikarditis in miokardiopatija (6). Izmed slednjih je miokarditis najpogostejše opisan zaplet zdravljenja, medtem ko obstaja le malo poročil o perikarditisu, povzročeni s klozapinom.

## Prikaz primera

25-letni moški z diagnosticirano paranoidno shizofrenijo, zadnjih pet mesecev v zadovoljivi remisiji bolezni ob terapiji s klozapinom, je bil obravnavan v urgentni internistični ambulanti zaradi zbadajoče bolečine za prsnico, ki se je pojavila pred tremi dnevi.

Bolnik se je zadnjih pet let zdravil zaradi psihotične motnje in sočasno pridružene odvisnosti od kanabinoidov. V tem času je bil štirikrat hospitaliziran v psihiatrični bolnišnici zaradi poslabšanja bolezni, katere glavni simptomi so bili paranoidne blodnje ter blodnje vplivanja in kontroliranja. Prisotna je bila tudi negativna simptomatika z nezadovoljivim socialnim in poklicnim funkcioniranjem v obdobju zadnjih petih let. Prve tri hospitalizacije je bil zdravljen z različnimi antipsihotiki, vključno z dvema ločenima daljšima obdobjema zdravljenja s kvetiapiinom v dnevnem odmerku do 800 mg in risperidonom v dnevnem odmerku do 13 mg. Kljub vsakokratnemu zadovoljivemu odzivu na akutno bolnišnično zdravljenje popolna remisija bolezni nikoli ni bila dosežena, sicer ob vprašljivem sodelovanju bolnika v zdravljenju (v smislu rednega jemanja terapije) in nezmožnosti vzpostavitve popolne abstinence od kanabinoidov.

Pet mesecev pred nastankom bolečine v prsah je bil med četrto hospitalizacijo bolniku v terapijo prvič uveden klozapin, ki ga je od takrat redno prejemal v dnevnem vzdrževalnem odmerku 350 mg. Ob tem je zadnjih šest mesecev prejemal še risperidon v skupnem dnevnom odmerku 8 mg. V tem času je vzdrževal abstinenco od kanabinoidov in je bil brez psihoproduktivne simptomatike bolezni. V diferencialni krvni sliki ob zadnjem odpustu iz bolnišnice je izstopala levkocitoza ( $13,8 \times 10^9/L$ ) z eozinofilijo ( $2,28 \times 10^9/L$ ), kar se je do kontrolnega ambulantnega pregleda dva

meseca pred nastankom bolečine normaliziralo. Sicer je bila njegova pretekla anamneza morebitnih telesnih boleznih brez posebnosti, vključno z odsotnostjo srčno-žilnih obolenj ali tveganj ter preobčutljivostnih reakcij na zdravila.

Ob prihodu v urgentno internistično ambulanto je navajal zbadajočo bolečino za prsnico, jakosti 8/10, v trajanju treh dni, ki se ni nikamor širila in se je poslabšala pri ležanju ter ob globokem vdihu. Pred začetkom bolečine ni bil prehlajen, ni kašljal, zanikal je palpitacije, izgube zavesti, otekanje okončin ter bolečine v mišicah in sklepih. Pri telesnem pregledu je bil neprizadet, afebrilen s telesno temperaturo 36,2°C in izmerjenim krvnim tlakom 124/82 mmHg. Pljuča so bila avskultatorno čista, s frekvenco dihanja 22/min. Srčna akcija je bila tahikardna s frekvenco 120/min, srčna tona primerno poudarjena, okončine so bile brez edemov. Elektrokardiografija je pokazala sinusno tahikardijo, rentgensko slikanje pljuč pa poudarjen intersticij obojestransko, nakazano izraziteje desno, z možnostjo nastajajočega vnetnega infiltrata. V osnovnih laboratorijskih izvidih krvi so izstopale povišane vrednosti C-reaktivnega proteina (124 mg/mL) in levkocitoza (16,9 x 10<sup>9</sup>/L). Vrednosti jetrnih testov, amilaze, lipaze kakor tudi troponina so bile v mejah normale. Od mikrobioloških preiskav je bil v brisu nazofarinksa pozitiven PCR za rinoviruse ter negativen na ostale pogoste virusne povzročitelje dihalnih okužb (respiratorni sincicijski virus, koronavirus, adenoviruse, viruse parainfluence in influence, enteroviruse). Prav tako niso dokazali topnega antigena legionele v urinu in atipičnih povzročiteljev pljučnice v brisu žrela (*M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae*). Rezultati dveh hemokultur so bili negativni. Ehokardiografija je pokazala blag perikardialni izliv okrog vseh srčnih votlin, ob desnem ventriklu do 0,6 cm, ob spodnji in zadnji steni levega ventrikla pa do 1 cm.

Bolnik je bil sprejet na oddelek za kardiologijo zaradi perikarditisa. Empirično mu je bilo v terapijo uvedeno antibiotično zdravljenje z azitromicinom, po katerem so se vnetni parametri normalizirali. Prav tako sta bolečina in tahikardija drugi dan bolnišničnega zdravljenja izzveneli. Tretji dan je bil opravljen kontrolni elektrokardiogram, ki je pokazal repolarizacijske spremembe v smislu bifaznih valov T v področju sprednje lateralne stene srca (V2–V6). Četrty dan hospitalizacije so s kontrolnim ehokardiografskim pregledom srca še vedno ugotavljali perikardialni izliv, brez znakov vtočnih motenj ter motenj

krčenja srca. Med bolnišničnim zdravljenjem je bolnik ob nespremenjeni psihiatrični medikamentozni terapiji prejemal še nesteroidni antirevmatik ibuprofen in zaviralec protonske črpalke pantoprazol.

Zaradi suma na povzročitev perikarditisa s klozapinom je bil v sklopu diferencialne diagnostike deveti dan hospitalizacije konzultiran psihiater, ki je svetoval takojšnjo, sicer postopno ukinitve klozapina – po shemi 100–50–100 mg tri dni, nato 50–0–50 mg tri dni – v bolnišničnem okolju zaradi možnosti razvoja agitacije in akutnega poslabšanja psihoze. Čez dva dni je bil bolnik brez začetnega ukinjanja klozapina odpuščen z internistične klinike, z navodilom o takojšnjem obisku ambulantnega psihiatra za ureditev menjave terapije, s priporočilom, da se to opravi v bolnišničnem okolju. Kontrolni ultrazvok srca je na dan odpusta pokazal zmanjšanje perikardialnega izliva. V zaključku zdravljenja so opisali verjetno prebolelo desnostransko pljučnico in možnost povzročitve perikardialnega izliva s klozapinom.

Bolnik je bil po dogovoru, v roku treh tednov, sprejet v psihiatrično bolnišnico za zamenjavo antipsihotične terapije. V naslednjih dveh tednih mu je bil klozapin postopoma ukinjen iz terapije in zamenjan za kvetiapin v dnevnem vzdrževalnem odmerku 800 mg. Ves čas bolnišničnega zdravljenja je bil brez kliničnih znakov poslabšanja psihoze. Mesec dni po odpustu je opravil kontrolni pregled pri kardiologu, kjer po besedah bolnika niso ugotavljali posledic prebolelega perikarditisa. Več kot pol leta po zamenjavi antipsihotične terapije je bolnik še vedno v redni ambulantni obravnavi pri izbranem psihiatru, psihotična motnja je v zadovoljivi remisiji (je brez produktivnih simptomov, prisotna pa je negativna simptomatika) in vzdržuje abstinenco od prepovedanih psihoaktivnih snovi.

Pred pregledom dokumentacije za objavo opisa kliničnega primera smo od bolnika pridobili informirano soglasje.

### Razprava

Čeprav je klozapin znan povzročitelj miokarditisa in kardiomiopatije, je v literaturi opisanih malo kliničnih primerov s klozapinom povzročene perikarditisa in/ali perikardialnega izliva. V Povzetku glavnih značilnosti zdravila je perikarditis naveden kot redek ( $\geq 1:1,000$ ,  $\leq 1:10,000$ ) in resen neželeni učinek zdravljenja s klozapinom (7).

Natančen mehanizem kardiotoksičnosti klopapina še ni podrobno raziskan. Vodilna hipoteza je, da gre za z IgE posredovano preobčutljivostno reakcijo (6). Podprta je s pogosto opaženo periferno eozinofilijo in prisotnimi eozinofilnimi vključki v endomiokardu biopsijskih vzorcev prizadetih bolnikov (8). Eozinofilija je sicer od odmerka neodvisen neželeni učinek klopapina, ki se pojavlja pri 1–10% vseh bolnikov, ki ga prejema (7). Običajno se razvije v štirih tednih po začetku zdravljenja in nato spontano preide. V nekaterih primerih pa lahko napoveduje sledeče vnetje srčne mišice in perikarda (9). V opisanem kliničnem primeru je bila eozinofilija prisotna dva tedna po uvedbi klopapina, pri čemer ni presegala vrednosti, nad katero je priporočena prekinitve zdravljenja s klopapinom ( $> 3,0 \times 10^9/L$ ) (7). Ob kasnejši kontroli je bilo število eozinofilcev v okviru referenčnih vrednosti, kar kaže na verjeten prehodni neželeni učinek klopapina. Iz izvidov internistične obravnave ni podatka o takratnih vrednostih diferencialne krvne slike, zato ni mogoče sklepati, ali je bila eozinofilija prisotna tudi neposredno ob klinično izraženem perikarditisu.

Klinična slika perikarditisa lahko variira od blage oblike z gripi podobnimi simptomi, do fulminantne oblike, ki se lahko konča s smrtjo v nekaj urah. Značilna bolečina pri perikarditisu je ostra, zbadajoča plevritična bolečina v prsnem košu, ki se lahko širi ter se pogosto okrepi z dihanjem ali ležanjem na hrbtu. Prisotni so lahko še zvišana telesna temperatura, tahikardija, dispneja s tahipnejo in utrujenost. Kadar je perikarditisu pridružen perikardialni izliv, lahko ob hitrem nabiranju že manjše količine tekočine v perikardu nastane tamponada srca, z možnostjo smrtnega izida (10, 11). Pri predstavljenem kliničnem primeru bolnika je bila v klinični sliki prisotna tipična plevritična bolečina, zaradi česar je usmerjena ultrazvočna preiskava srca hitro vodila do ugotovitve perikardialnega izliva in posledično postavitve diagnoze perikarditisa. Posebna pozornost pa je potrebna v primerih, kjer so prisotni samo nespecifični klinični znaki perikarditisa, kot so zvišana telesna temperatura, vztrajna tahikardija in eozinofilija, saj se jih lahko napačno pripiše pogosto prisotnim pojavom ob začetnem odmerjanju klopapina, ki so prehodni in benigni.

Perikarditis lahko nastane kot posledica zdravljenja z obsevanjem, miokardnega infarkta, rakavih obolenj, uremije pri ledvični odpovedi, avtoimunskih bolezni, kot je sistemski lupus eritematosus, virusnih

in bakterijskih okužb ter jemanja različnih zdravil (prokainamid, hidralazin, fenitoin, izoniazid) (10). V prikazanem kliničnem primeru z izjemo virusne okužbe niso ugotavljali drugega potencialnega vzroka perikarditisa. Ob perikarditisu so s slikanjem prsnega koša ugotavljali vnetne filtrate, ki so jih pripisovali desnostranski pljučnici, vendar le-te etiološko niso opredelili. Glede na literaturo sta lahko obe stanji povzročeni z istim povzročiteljem, kot posledica virusne okužbe (10,12). V prikazanem primeru tako obstaja verjetnost povzročitve perikarditisa in domnevne pljučnice z izoliranim rinovirusom.

Glede na Naranjo lestvico za oceno verjetnosti pojava neželenega učinka zdravila je v predstavljenem kliničnem primeru klopapin mogoč (dosežene 3 točke) povzročitelj perikarditisa (13). V prid slednjemu govorita časovna povezanost med pričetkom zdravljenja in pojavom neželenega učinka ter že obstoječa predhodna poročila o povzročitvi perikarditisa s klopapinom. V opisanem primeru je bolnik v času razvoja perikarditisa sočasno prejemal klopapin in risperidon, vendar je slednji kot povzročitelj perikarditisa manj verjeten. Pri iskanju literature o povezavi med antipsihotiki in perikarditisom so rezultati skoraj izključno omejeni na primere s klopapinom povzročene perikarditisa (14–18). Opisan je primer konstrikativnega perikarditisa, ki se je pojavil med zdravljenjem s kvetiapiinom (19) in primer s paliperidonom povezanim nastankom perikardialnega izliva (20). Risperidona kot povzročitelja perikarditisa v literaturi ni zaslediti, so pa poročali o povezavi risperidona z nastankom miokarditisa (21).

Simptomi in znaki perikarditisa so se pri predstavljenem bolniku, kot tudi v nekaterih drugih opisanih primerih (16,18), kljub nadaljnji rabi klopapina hitro izboljšali. V večini pregledanih poročil pa je bilo zdravljenje s klopapinom ob pojavu kliničnih znakov perikarditisa takoj ali postopno ukinjeno. Smernice pri sumu na miokarditis in kardiomiopatijo svetujejo takojšnjo prekinitve zdravljenja s klopapinom, pri čemer ukrepi pri perikarditisu in/ali perikardialnem izlivu niso specifično opredeljeni (22, 23). Kljub navodilu v Povzetku glavnih značilnosti zdravila, da bolniki, pri katerih pride do miokarditisa ali kardiomiopatije zaradi klopapina, kasneje te učinkovine ne smejo več prejemati (7), obstajajo številna poročila o ponovni uspešni uvedbi klopapina po prebolelem miokarditisu (24). Opisan je tudi primer ponovnega zdravljenja s klopapinom po perikarditisu, povzročeni s tem zdravilom (17).

**Zaključek**

Opisan je primer 25-letnega bolnika s paranoidno shizofrenijo, pri katerem se je ob terapiji s klozapinom pojavil perikarditis s perikardialnim izlivom. Čeprav je zelo malo opisanih primerov s klozapinom povzročene perikarditisa, gre v predstavljenem primeru za mogoč neželeni učinek klozapina. Srčno-žilni neželeni učinki klozapina so lahko življenjsko ogrožajoči, zato je za preprečitev resnih posledic nujna njihova zgodnja prepoznavna. Pri bolnikih, ki prejemajo klozapin, je tako poleg rednega spremljanja krvne slike potrebna posebna pozornost tudi pri pojavu znakov in simptomov, ki lahko kažejo na nastanek perikarditisa. Ob sumu na srčno-žilni zaplet se svetuje čimprejšnja prekinitev zdravljenja s klozapinom in takojšnja napotitev bolnika h kardiologu.

---

## Literatura

1. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge University Press. 2013. 626 p.
2. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012 Oct;6(3):134–44.
3. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat*. 2008 Jan;34(1):61–71.
4. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry*. 2000 Jan;61 Suppl 8:14–7; discussion 18–9.
5. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2000 Jun;61(6):441–6.
6. Layland JJ, Liew D, Prior DL. Clozapine-induced cardiotoxicity: a clinical update. *Med J Aust*. 2009 Feb 16;190(4):190–2.
7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. 2014. Available from: <https://mediately.co/si/drugs/S0apx2yzt52LapNDpwD9hE27teM/leponex-100-mg-tablete#warnings>
8. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet (London, England)*. 1999 Nov 27;354(9193):1841–5.
9. Kadiyala PK, Ahmed MA, Pinto DA, Mathai JP. Clozapine induced eosinophilia: An often neglected important adverse effect. *Indian J Psychiatry*. Jan;57(4):429–30.
10. Cossio MLT, Giesen LF, Araya G, Pérez-Cotapos MLS, VERGARA RL, Manca M, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition. In: Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition. 2015. p. 1842–3.
11. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, Seventh Edition. Shock. 2011. 2208 pages.
12. Tapparel C, L'Huillier AG, Rougemont A-L, Beghetti M, Barazzone-Argiroffo C, Kaiser L. Pneumonia and pericarditis in a child with HRV-C infection: a case report. *J Clin Virol*. 2009 Jun;45(2):157–60.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
14. Markovic J, Momcilov-Popin T, Mitrovic D, Ivanovic-Kovacevic S, Sekuli S, Stojisic-Milosavljevic A. Clozapine-Induced Pericarditis. *Afr J Psychiatry*. 2011;14(3):236–8.
15. Imon Paul MD, Basavaraju V, Narayanaswamy JC, Bada Math S. Clozapine Induced Pericarditis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014 Feb 4;1–6.
16. Catalano G, Catalano MC, Frankel Wetter RL. Clozapine induced polyserositis. *Clin Neuropharmacol*. 1997 Aug;20(4):352–6.
17. Crews MPK, Dhillon GS, MacCabe JH. Clozapine rechallenge following clozapine-induced pericarditis. *J Clin Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press, Inc.; 2010 Jul 15;71(7):959–61.
18. Kay SE, Doery J, Sholl D. Clozapine associated pericarditis and elevated troponin I. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002 Feb 1;36(1):143–4.
19. Chen K-CJ, Goela A, Teefy P, Guo LR. Constrictive pericarditis associated with atypical antipsychotics. *Case reports Cardiol*. 2012 Jan;2012:805939.
20. M. Sahpolat, Z. Kucukdurmaz, O. Kavakci RK. Paliperidone: as a possible cause of pericardial effusion. *Arch Neuropsychiatry*. 2014 Jun 5;51(2):169–71.
21. Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ*. 2001 May 19;322(7296):1207–9.
22. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Aug;161(8):1334–49.
23. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley. Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th Edition. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2015. 742 p.
24. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res*. 2012 Feb;134(2-3):180–6.