

PISMO UREDNIKU

S klozapinom povzročeni delirij

Klozapin naj bi se v vsakodnevni praksi uporabljal v monoterapiji, zaradi možnega razvoja stranskih učinkov, predvsem agranulocitoze. Pri rezistentni shizofreniji ali pri komorbidnosti je treba klozapin večkrat kombinirati z zdravili, ki vplivajo na centralni živčni sistem (1, 2).

Nevrotoksični stranski učinki so se pri pacientu, ki ga bomo predstavili, razvili v manj kakor 24 urah po ukinitvi terapije z risperidonom in uvedbi klozapina in fluvoksamina. Dogodek opozarja na nujnost pravilnega titriranja ter kombiniranja zdravil in razvoja delirija zaradi s fluvoksaminom povzročene povišano koncentracije klozapina v krvi.

43 let star moški s kronično obliko shizofrenije in z leti vse bolj izraženimi negativnimi simptomi je bil po več hospitalizacijah nastanjen v zavod. Redno je prejemal 8 mg risperidona dnevno.

Dan pred sprejemom v bolnišnico mu je lečeči psihiater v zavodu ukinitel risperidon in mu predpisal klozapin 50 mg 3 krat dnevno in fluvoksamin 100 mg 2krat dnevno. Prvi odmerek klozapina 50 mg je dobil ob 13^h, drugih 50 mg in fluvoksamin 100 mg pa ob 20^h. Ponoči je nemirno spal, se prebujal, pojavili so prividi in prisluhi. Ob 7^h zjutraj je ponovno dobil klozapin 50 mg in fluvoksamin 100 mg, nakar je postal zmeden, nemiren, časovno in krajevno neorientiran, prisluhi in prividi so postali izrazitejši. V bolnišnico je bil pripeljan 24 ur po prejemu prvega odmerka klozapina.

Ob sprejemu je tožil nad nezmožnostjo uriniranja ter prisluhi in prividi. Izražena je bila značilna slika delirija z agitacijo, zaznavnimi motnjami, dezorientiranostjo, ki jih je spremljala nezanesljiva hoja.

Vitalni znaki so bili sledeči: telesna temperatura 36,8°C, pljuča čista, srčna akcija aritmična, pulz 120/min, RR 115/70, trebuh mehak, palpatorno neboleč, brez ekstrapiramidnih znakov.

Laboratorijski izvidi: eritrociti $4,93 \times 10^{12}/L$, levkociti $10,8 \times 10^9/L$, hemoglobin 168g/L, hematokrit 0,45, MCV 92, trombociti $355 \times 10^9/L$, sedimentacija 23 mm/h, glukoza 5,1 mmol/L, AST 0,33 ukat/L, ALT 0,27 ukat/L, GGT 0,82 ukat/L, sečnina 2,3 mmol/L, kreatinin 79 umol/L, izvid urina je bil v fizioloških mejah.

Takoj po sprejemu so ukiniteli vso dotedanjo terapijo. Dobil je hipertonično raztopino glukoze in vitamine B1, B6 in C intravenozno v enkratnem odmerku. Sediran je bil s klozapinom 800 mg v 4^h.

Naslednje jutro (40 ur po prvem odmerku klozapina) je bil za dogodke prejšnjega dne amnestičen. Znaki delirija so bili še prisotni, a v izzvenenju.

Halucinacije, ataktična hoja in težave z uriniranjem so izzvenele v naslednjih 24^h. Znaki delirija so ponehali po 48 urah, ko so se prvič pojavili. Bolnik je ostal amnestičen za čas delirantne epizode.

Po tednu dni so bili vitalni znaki v fizioloških mejah, psihotičnih simptomov ni bilo, prevladovali so negativni simptomi, kakor pred menjavo zdravil. Kasnih posledic tudi ni bilo.

Pomemben je hiter razvoj delirija, že po 100 mg klopazina in 100 mg fluvoksamina. Zdravstveno osebje zavoda ga ni prepoznalo, tako je zjutraj dobil še dodaten odmerek obeh zdravil. Mišične rigidnosti in zvišane telesne temperature oziroma ekstrapiramidnih stranskih učinkov ni bilo. V tem primeru ni moč sklepati na razvoj nevroleptičnega malignega sindroma.

Agitacija kot stranski učinek terapije se lahko pojavi pri risperidonu, klopazinu in fluvoksaminu (3), vendar je bila agitiranost zgolj eden od simptomov.

V literaturi opisani primeri razvoja delirija po klopazinu se pojavijo šele po nekajdnevnem ali nekajtedenskem uživanju klopazina (4, 5, 6, 7, 8). Fluvoksamin lahko zviša serumske vrednosti klopazina od 3 - 9 krat in ne povzroča hujših neželjenih učinkov razen, da povdari stranske učinke klopazina (1, 9, 10).

Manj je opisanih zapletov pri dodajanju risperidona klopazinu. Pojavita se agranulocitoza in zvišana koncentracija klopazina v serumu (11, 12).

V opisanem primeru so se razvili akutni znaki antiholinergičnega sindroma pri običajnih odmerkih klopazina in fluvoksamina. Prvi znaki so se pričeli javljati cca. 12 ur po aplikaciji. Takratni odmerek je bil 100 mg klopazina in 100 mg fluvoksamina. V naslednjih 6-ih urah se je pojavila značilna klinična slika delirija. Ekstrapiramidnih simptomov, distonij ali nevroleptičnega malignega sindroma nismo opažali.

Z opisom našega pacienta potrjujemo predvidevanja, da fluvoksamin povzroča dvig serumskih koncentracij klopazina (9, 10) do meje, ko je zaradi acetilholinskega antagonizma možen razvoj delirija že v fazi uvajanja klopazina. Priporočamo postopno in previdno titracijo klopazina, brez dodatnih zdravil, posebno ne tistih ki zvišujejo serumsko koncentracijo klopazina z inhibicijo podenote CYP1A2 (CYP 3A4) citokroma P450 in zdravil z antagonističnim učinkom na acetilholinske receptorje, kot je fluvoksamin (3, 13).

1. Buckley, P.; Miller, A.; Olsen, J.; Garver, D.; Miller, Del D. and Csernansky, J. When Symptoms Persist: Clozapine Augmentation Strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 27(4):615-628, 2001
2. Conley, RC. Optimizing Treatment With Clozapine. *J Clin Psychiatry*, 59(suppl)3:44-48, 1998
3. Shinloh, R; Nutt, D. and Weizman, A: Antidepressants and mood stabilizers;

- Antipsychotics. In: *Essentials in Clinical Psychiatric Pharmacotherapy*. Martin Dunitz Ltd, 2001. pp.46-63.
4. Viner, M.; Escobar, J.: An Apparent Neurotoxicity Associated With Clozapine. *J Clin Psychiatry* 55(1): 38-39, 1994
 5. Szymanski, S.; Jody, D.; Leipzig, R.; Masair, S.; and Lieberman, J. Anticholinergic Delirium Caused by Retreatment With Clozapine. *Am J Psychiatry*, 148(12): 1752, 1991
 6. Freeman, DJ.; Oyewumi, LK. Will routine therapeutic drug monitoring have place in Clozapine therapy? *Clin Pharmacokinet*, 32(2):93-100, 1997
 7. Gaertner, HJ.; Fischer, E. and Hoss, J. Side Effects of Clozapine, *Psychopharmacology (Berl)*, suppl., 97-100, 1989;99
 8. Schuster, P.; Gabriel, E.; Kuefferle, B. and Karobath, M. Reversal by Physostigmine of Clozapine-induced Delirium. *Lancet* (1):37-38, 1976
 9. Dequardo, JR. And Roberts, M. Elevated Clozapine Levels after Fluvoxamine initiation. *AM J Psychiatry*, 153(6):840-841, 1996
 10. Armstrong, SC. and Stephans, JR. Blood Levels Elevated by Fluvoxamine: Potential for Side Effects and Lower Clozapine Dosage. *J Clin Psychiatry*, 58(11):499, 1997
 11. Tyson, SC.; Devane, CL. And Risch, SC. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine.. *Am J Psychiatry*, 152(9):1401-2, 1995
 12. Godleski, SC. and Sernyak, MJ. Agranulocytosis after additio of Risperidone to Clozapine treatment. *Am J Psych*, 153(5):735-6, 1996
 13. Stahl, S: Classical Antidepressants, Serotonin Selective Reuptake Inhibitors, and Noradrenergic Reuptake Inhibitors. In: *Essential Psychopharmacology (Second edition)*, Cambridge University Press, 2000. pp.199-243

Matej Kravos, dr. med, psihiater
Psihiatrična bolnišnica Ormož