

## ***Izvenhospitalno uvajanje klozapina***

---

**Franci Štupar, dr. med., spec. psih.**

Center za izvenbolnišnično psihiatrijo, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

e-naslov: [franci.stupar@psih-klinika.si](mailto:franci.stupar@psih-klinika.si)

## IZVLEČEK

Terapevtsko rezistentna shizofrenija se pojavlja pri približno 30 % pacientov s shizofrenijo. Klozapin poznamo že več kot 60 let, vendar še vedno predstavlja edino zdravilo z dokazano učinkovitostjo pri zdravljenju terapevtsko rezistentne shizofrenije. Dovolj zgodnja uvedba klozapina predstavlja ključni dejavnik pri sami učinkovitosti zdravila. Klozapin se v večini primerov uvaja hospitalno, kar je tudi bolj priročno z vidika spremljanja neželenih učinkov, vendar ima sama uvedba zdravila z vidika dolgoročnega izhoda bolezni prednost pred pomisleki glede nadzora nad neželenimi učinki. Izven-hospitalno uvajanje klozapina po vzoru klozapinskih klinik iz tujine lahko predstavlja uspešno strategijo zgodnje uvedbe zdravila za paciente, ki iz različnih razlogov niso primerni za hospitalno uvedbo ali le-te ne želijo.

**Ključne besede:** terapevtsko rezistentna shizofrenija, ambulantno uvajanje klozapina, klozapinska klinika, stranski učinki, lestvica GASS-C

## UVOD

Sintetiziran leta 1958, sicer pa že več kot pol stoletja v klinični uporabi, klopazin ostaja edino zdravilo z dokazano učinkovitostjo pri zdravljenju terapevtsko rezistentne shizofrenije (TRS). Učinkovit je pri samomorilnosti in heteroagresiji ob shizofreniji, psihozi ob Parkinsonovi bolezni, psihogeni polidipsiji in terapevtsko rezistentni maniji. Zmanjšuje smrtnost (zaradi naravnih in drugih vzrokov) ter število hospitalizacij (1).

V retrospektivi lahko opazimo dve točki preloma uporabe klopazina. Prva, žal tragična, je smrt osmih pacientov na Finskem leta 1975 zaradi nevtropenije (2,3). Prvi »atipik« je bil tako potisnjen na klinično periferijo. V nekaterih primerih je bil klopazin umaknjen s tržišča, v ZDA pa se je proizvajalec sam (Sandoz) odločil, da zaustavi proces registracije zdravila (2). V Sloveniji oziroma na področju bivše Jugoslavije do umika s tržišča ni prišlo (4). V ZDA se je klopazin še vedno lahko uporabljal v primerih t.i. sočutne uporabe zdravil. Dobra posamična klinična pričevanja so privedla do druge točke preloma z znano Kaneovo študijo na pacientih s TRS konec 80. let, ki je prepričljivo pokazala prednost klopazina pred klorpromazinom (5). Če je šlo prej za vprašanje o smiselnosti nadaljnje uporabe klopazina zaradi nevarnosti nevtropenije, se je konsenz tako prevesil v prid klopazinu, ki je bil kmalu zatem tudi uradno registriran v ZDA (2).

Populacija s TRS po svetu in v Sloveniji predstavlja okoli 30 % pacientov s shizofrenijo (6-8). Svetovni podatki uporabe klopazina pri omenjeni populaciji pričajo, da je klopazin predpisan pri premalo pacientih, prepozno, in ne kot tretji antipsihotik po predhodni uporabi dveh antipsihotikov v obliki monoterapije, s čimer bi se sledilo smernicam (1, 9-17). Zanimivo je, da ima danes največji delež pacientov na klopazinu ravno Finska (10).

Diskrepanca med klinično prakso in učinkovitostjo klopazina se ponavadi pojasnjuje v okviru skrbi klinikov glede neželenih učinkov (1). To težavo so skušale nasloviti nacionalne smernice uporabe klopazina, tako da je uporaba le-tega v zadnjih dveh desetletjih v porastu (10). Denimo v Združenem kraljestvu so bile razlike v predpisovanju klopazina med posamičnimi regijami tudi 34-kra-

tne, po objavi smernic pa samo še 5-kratne (9).

Klopazin se lahko pod določenimi pogoji varno uvaja tudi ambulantno (18-19). Nemalokrat je to tudi mesto prvega stika psihotičnega pacienta s psihiatom. Če se vrnemo na osnovno izhodišče, da ima slaba tretjina pacientov TRS, bomo v ambulantni gotovo srečali tudi take. Hospitalna uvedba klopazina je priročna, vendar je lahko v navzkrižju z željami pacienta, ki iz takih ali drugačnih razlogov ne želi v bolnico. Z ambulantno uvedbo klopazina lahko pacientu še vedno nudimo strokovno obravnavo, ki veleva zgodnjo uvedbo le-tega (1,11).

## UNIKATNOST KLOZAPINA

Zgodovina klopazina je zanimiva. Sprva je bil predviden kot antidepresiv, saj ga je švicarsko podjetje Wander AG sintetiziral na podlagi tricikličnega antidepresiva imipramina. Kasneje se je izkazalo, da ima antipsihotični učinek, vendar je farmakološko razumevanje tedanjega časa (60. leta) narekovalo, da so »pravi« antipsihotiki neolčljivo povezani z ekstrapiramidno simptomatiko. Tako je bil sprva deležen mlačnega odziva strokovne javnosti, vendar je sčasoma pridobival na veljavi - seveda do znanega zapleta z nevtropenijo na Finskem, kar je ponovno zasejalo dvom o smiselnosti njegove uporabe (2).

Ravno klopazin je v 90. letih zaradi svoje učinkovitosti pri pacientih s TRS vplival na razvoj drugih atipikov, denimo olanzapina, risperidona itd., vendar brez primerljivega učinka pri slednjih (1-2, 19). Mogoče velja posebej omeniti, da zmanjšanje agresivnosti in samomorilnosti pri zdravljenju s klopazinom ni posledica antipsihotičnega učinka samega, ampak gre za neodvisen učinek, ki zaenkrat ostaja nepojasnen (1). Enako velja za anti-manični učinek (1).

Tako klopazin ostaja unikum in neznanka. Jasno je, da učinkovitosti le-tega pri TRS ne moremo pojasniti v okviru neposrednega delovanja na dopaminske D2 receptorje (19-20). Predlaganih mehanizmov je več. V zadnjih dvajsetih letih je v ospredju učinek klopazina na normalizacijo glutamatergičnega prenosa na hipofunkcionalnih NMDA glutamatnih receptorjih, pri čemer je več predlaganih mehanizmov, kako natanko to deluje (19-23).

Delovanje klopazina se prekriva s t.i. glutamatno hipotezo nastanka shizofrenije, kjer hipofunkcija NMDA receptorjev na GABA interneuronih, posredno, prek dezinhibicije oz. hiperaktivacije glutamatnih nevronov, vpliva na deregulacijo mezolimbicnih in mezokortikalnih dopaminskih poti in posledično klinično sliko pozitivne, negativne ter kognitivne simptomatike (20).

Učinek klopazina pri psihozi pri Parkinsonovi bolezni se pripisuje antagonizmu na 5HT<sub>2A</sub> receptorjih. Poleg izgube dopaminskih nevronov, prihaja pri Parkinsonovi bolezni tudi do prizadetosti drugih nevronskega sistema. Tako propad serotonergičnih nevronov z izgubo serotoninskega signaliziranja rezultira v senzitivaciji postsinaptičnih 5HT<sub>2A</sub> receptorjev, kar naj bi bilo odgovorno za nastanek značilne psihotične simptomatike (1). Zaradi velike vezavne afinitete klopazina na 5HT<sub>2A</sub> receptorjih se zato pri Parkinsonovi bolezni uporabljajo izrazito nizki dnevni odmerki (do 50 mg dnevno) (1).

### TERAPEVTSKO REZISTENTNA SHIZOFRENIJA (TRS)

TRS je definirana kot vztrajanje simptomov navkljub zdravljenju z vsaj dvema antipsihotikom v primernem odmerku in trajanju zdravljenja ob potrjeni adherenci. Navadno imamo v mislih pozitivno simptomatiko, čeprav bi lahko rezistenco opredelili tudi na podlagi negativne ali kognitivne simptomatike (24).

Vemo, da se lahko TRS razvije sčasoma, torej pri pacientih, ki so v preteklosti že bili uspešno zdravljeni z neklopazinskimi antipsihotiki, lahko pa gre za rezistenco že od prve psihotične epizode dalje. Gre za pomembno distinkcijo, ki pravzaprav kaže na različne nevrobiološke substrate rezistence. V prvem primeru govorimo o hiperdopaminergičnem stanju, ki je sprva odzivno na zdravljenje in nato pojav rezistence, ki se razvije postopoma - senzitivacija D<sub>2</sub> receptorjev. V drugem primeru pa je bolj izražena glutamatergična deregulacija brez hiperdopaminergičnega stanja v striatumu (25-28). Tako nekateri avtorji predlagajo uvedbo klopazina že kot drugega antipsihotika, če je zdravljenje s prvim neuspešno, saj so možnosti za uspeh drugega pičle (29-31).

Časovno okno uvedbe klopazina je ključnega pomena pri sami učinkovitosti zdravila (1). Japonska

študija ugotavlja, da se znotraj slabih treh let (2,8 let) po nastopu TRS na klopazin odzove 81,6 % bolnikov, po izteku tega obdobja pa samo še 30,8 % (32). Podobno so pokazale tudi druge študije (33).

Okrnjen uvid je inherentno povezan s shizofrenijo in tudi napovedni dejavnik teže bolezni (34). Vodi v slabšo adherenco in pogostejše relapse (35). Tako se psihopatološkim fenomenom, kot so denimo nanašalnost, paranoidna nastrojenost, nezaupljivost in nerazkrivanje, žal, velikokrat pridružuje tudi ambivalenca glede potrebnosti zdravljenja samega. Z drugo besedo, pogosto ravno najbolj prizadeti posamezniki najtežje poiščejo pomoč. Vemo, da je dobra terapevtska navezava povezana z bolj rednim jemanjem zdravil, vztrajanjem v procesu zdravljenja, manjšim številom hospitalizacij in boljšim izhodom bolezni (36-39).

Kot že omenjeno, se lahko v ambulantni srečamo s pacientom, ki izpolnjuje kriterije za TRS, vendar hospitalizacije ne želi, in hkrati sprejem v bolnišnico ni indiciran ali terapevtsko smotrno. Če se navežemo na prejšnji odstavek, so lahko tudi take okoliščine, kjer pri načrtu zdravljenja upoštevamo želje pacienta, pravzaprav priložnost za krepitev terapevtske navezave pred uvedbo klopazina in dolgoročno boljši obet za dobro adherenco.

### IZVENHOSPITALNO UVAJANJE KLOZAPINA

V tujini (ZDA, Združeno kraljestvo in drugje) poznajo t.i. klopazinske klinike, ki služijo spremljanju pacientov na klopazinu, s ciljem omogočiti enako varno uvajanje zdravila kot v bolnici. Ustanovljene so bile z namenom vzpodbujanja predpisovanja klopazina (40, 41). V tujini večinoma poznajo tudi državne registre pacientov na klopazinu, pri čemer je registracija pacienta pogoj za uvedbo zdravila (1). V Sloveniji podobnega registra nimamo (8).

Klopazinske klinike so specializirane enote, ki delujejo po vnaprej določenem protokolu uvedbe. Uporabniku je dodeljen koordinator obravnave, ponavadi posebej usposobljena medicinska sestra, ki skrbi za sledenje protokolu - laboratorijske preiskave, druge meritve, vpoklic psihiatra v primeru zapletov ipd. Pred uvajanjem se opravi *ocena kontraindikacij* (11, 40):

- Zgodovina epileptičnih napadov, srčnih obo-

lenj, neurejene sladkorne bolezni, paralitičnega ileusa, krvnih obolenj, nevroleptičnega malignega sindroma v preteklosti ali drugega stanja, ki lahko potencira stranske učinke klopazina;

- Hudo izraženi stranski učinki ob uvajanju klopazina ali drugih antipsihotikov v preteklosti;
- Nezanestljivost oziroma neurejene življenjske razmere, ki lahko vplivajo na adherenco in spremljanje po protokolu;
- Zgodovina zlorabe alkohola ali drugih psihoaktivnih substanc;

Pred uvajanjem se opravi ocena primernosti izvenhospitalnega uvajanja (11, 40):

- Ali lahko sklepamo na adherenco in sodelovanje pri spremljanju?
- Ali se pacient zaveda potrebnosti krvnih preiskav in ostalega spremljanja?
- Ali je pacient seznanjen z morebitnimi stranskimi učinki in kako ukrepati v primeru le-teh?
- Ali lahko pacienta hitro kontaktiramo?
- Ali lahko pacienta spremljamo vsak delovni dan na samem začetku uvajanja?
- Ali lahko sklepamo, da bo pacient poiskal primerno pomoč v primeru zapletov (povišana telesna temperatura, bolečina v prsih ipd.)?

Uvedba klopazina je primerna, če odgovorimo na vsa vprašanja pritrdilno ob odsotnosti kontraindikacij.

Pred uvedbo opravimo sledeče preiskave (1, 11):

- Telesni pregled z usmerjeno anamnezo (kajenje, zgodovina epileptičnih napadov, zaprtje, srčno popuščanje ipd.);
- Telesna temperatura;
- Krvni pritisk;
- Telesna teža, ITM;
- Hemogram in diferencialna krvna slika;
- Hepatogram;
- Ledvični retenti in elektroliti;
- Lipidi;
- Glukoza, HbA1c (glikiran hemoglobin);
- EKG.

Po presoji dodatno izmerimo/opravimo (1,11):

- Obseg pasu (zaradi nezanesljivosti meritev ni uvrščen med obvezne meritve);
- Troponin;
- CRP in sedimentacija eritrocitov;
- NT-proBNP;
- UZ srca;
- RTG abdomna (izključitev zaprtja ob nezanesljivi anamnezi).

Pacient obiskuje enoto enkrat tedensko in takrat opravi kontrolo pri psihiatru ter krvne preiskave. Glede na laboratorijske izvide tistega dne prejme zalogo klopazina za naslednji teden. Med kontrolami je deležen obiskov na domu za spremljanje vitalnih parametrov. Obiski na domu se izvajajo do doseženega ciljnega odmerka (40).

Hitrost uvajanja klopazina prilagajamo pacientu glede na prenašanje zdravila in klinično sliko (1,11). Oceno hitrosti titracije lahko naredimo glede na starost, kajenje, prisotnost induktorjev oz. inhibitorjev encima CYP1A2 ipd.

**Tabela 1**  
**Shema izvenhospitalnega uvajanja klozapina (1, 11)**

Dan	Dan v tednu	Odmerek (mg)*	Spremljanje	Odmerek prejšnjega antipsihotika (%)**
1	PON	12,5	A***	100
2	TOR	12,5	A	
3	SRE	12,5	A	
4	ČET	12,5	A, B, H	
5	PET	25	A	
6	SOB	25	x	
7	NED	25	x	
8	PON	37,5	A	75
9	TOR	37,5	A	
10	SRE	50	A	
11	ČET	62,5	A, B, H	
12	PET	62,5	A	
13	SOB	62,5	x	
14	NED	62,5	x	
15	PON	75	A	50
16	TOR	75	x	
17	SRE	87,5	A	
18	ČET	87,5	x	
19	PET	100	A, B, H	
20	SOB	100	x	
21	NED	100	x	
22	PON	125	A	25
23	TOR	125	x	
24	SRE	150		
25	ČET	150	x	

26	PET	175		
27	SOB	175	x	
28	NED	175	x	

Nadaljnje višanje odmerkov 25-50 mg/dan do ciljnega odmerka.

A. Temperatura, pulz in krvni pritisk (leže in stoje) pred in eno uro po odmerku.

B. Psihično stanje, prisotnost neželenih učinkov, telesna teža.

H. Hemogram in diferencialna krvna slika.

x Brez predvidenih preiskav oz. meritev.

\* Shema uvajanja je zastavljena previdno in dopušča veliko hitrejše uvajanje, če prenosljivost to omogoča. Odmerki pri kadicah se uvajajo po enaki shemi z dvakratnimi dnevnimi odmerki. Odmerki v shemi niso razdeljeni na jutranji in večerni odmerek, ker lahko odmerke do vsaj 200 mg (pri kadicah 400 mg) pacient prejema samo v večernem odmerku (1).

\*\* Dodatno lahko prilagodimo glede na stranske učinke in psihično stanje.

\*\*\* Prvi dan uvajanja lahko začnemo z jutranjim odmerkom in spremljamo vitalne funkcije pacienta vsako uro prvih šest ur. V primeru uvajanja z večernim odmerkom tovrstno spremljanje ni potrebno.

Tekom uvajanja lahko pričakujemo predvsem sedacijo, hipersalivacijo, hipotenzijo in zaprtje. Slednjemu se posveča premalo pozornosti in bolj pogosto privede do smrti (zaradi ileusa) kot pa sama nevtropenija (1, 19). Zelo priporočljiva je uporaba standardiziranega vprašalnika, denimo Glasgowska lestvica stranskih učinkov antipsihotikov za klopazapin (GASS-C) (glej Priloga 1) (42). Po doseženem ciljnem odmerku sledimo enakim priporočilom kot sicer veljajo za paciente na klopazapinu.

**Pri uvajanju smo posebej pozorni na (11):**

- Telesna temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ ;
- Pulz  $>100/\text{min}$ ;
- Ortostatski padec krvnega pritiska  $>30\text{ mmHg}$ ;
- Prekomerna sedacija;
- Zaprtje;
- Simptomi, podobni virozi (oslabelost, slabost, utrujenost itd.);
- Bolečina v prsih, dispneja, tahipneja;
- Drugi neželeni učinki, ki jih pacient slabo prenaša;
- Sprememba kadilskih navad;

Uvedba zdravila ima prednost pred idealnimi pogoji, ki jih nudi obravnava po protokolu klopazapinskih klinik. Ključnega pomena je pacientovo oz. skrbnikovo razumevanje neželenih učinkov in ta-

kojšnja možnost sporočanja le-teh zdravniku. Meritve krvnega pritiska in temperature se lahko ustrezno opravljajo tudi pod nadzorom odgovornega skrbnika. Ni podatkov, ki bi pričali o slabšem izhodu uvajanja, kadar dnevni stik ni možen in se del bremena spremljanja preloži na skrbnika (1).

## ZAKLJUČEK

Priporočila glede uvedbe klopazapina so jasna. Po postavitvi diagnoze TRS se priporoča čim zgodnejša uvedba, kar ima prednost pred idealnimi pogoji uvajanja, saj tako pacient prejme klopazapin v obdobju, ko je možnost dobrega odziva nanj največja. Pomembnosti tega ne gre podcenjevati, saj je klopazapin edino zdravilo z uradno indikacijo za TRS. V Sloveniji programov za izvenhospitalno uvajanje po vzoru klopazapinskih klinik ne poznamo, vendar vseeno lahko s prilagoditvami sledimo priporočilom. V poštev pride sodelovanje z dnevnimi oddelki bolnišnic, aktivacija službe za obravnavo v skupnosti, aktivacija svojcev ali edukacija pacienta za lastno spremljanje vitalnih parametrov in neželenih učinkov. Poleg spremljanja vitalnih parametrov lahko nadzor nad neželenimi učinki močno izboljšamo z uporabo usmerjenih vprašalnikov. Velja tudi omeniti, da so tedenske kontrole s polstrukturiranim pregledom (pregled neželenih učinkov v uvodu) odlično izhodišče za krepitev terapevtske navezave in vzpodbuda za nadaljnje razodevanje doživljanja pacienta.

**PRILOGA 1****GASS-C lestvica**

Ime in priimek:

Kava: DA/NE..... skodelic/dan.

Datum:

Kajenje: DA/NE .....cigaret/dan

Nedavna sprememba v kadilskih navadah:

Več/Manj..... cigaret/dan.

V preteklem tednu*: *Izrazi v moški slovnični obliki so uporabljeni kot nevtralni za ženski in moški spol		Nikoli	Enkrat	Včasih	Vsak dan	Povzročila mi pomembno prizadetost
1	Čez dan sem bil zaspan.					
2	Počutil sem se drogiran ali kot zombi.					
3	Vrtelo se mi je, ko sem vstal ali izgubil zavest.					
4	Srce mi je bilo nenavadno hitro ali brez ritma.					
5	Čutil sem trzanje mišic ali udov.					
6	Prekomerno sem se slinil.					
7	Imel sem moten vid.					
8	Imel sem suha usta.					
9	Čutil sem slabost ali bruhal.					
10	Imel sem zgago, pekoč občutek v prsih.					
11	Imel sem težave z zaprtjem.					
12	Ponoči mi je uhajala voda.					
13	Bolj pogosto sem uriniral.					
14	Bil sem pogosto žejen.					
15	Bil sem bolj lačen kot ponavadi ali se zredil.					
16	Imel sem težave v spolnosti.					
17	Ostale težave:					

**IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV**

Avtor nima navzkrižja interesov.

## VIRI

1. Stahl SM, Meyer JM. The clozapine handbook. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.
2. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market. *History of Psychiatry*. 2007;18(1):39-60.
3. Idänpää-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet*. 1975;306(7935):611.
4. Mimica N. Novi antipsihotici i sigurnost pri liječenju. *Psychiatria Danubina*. 2003;15(1):33-6.
5. Kane J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Archives of General Psychiatry*. 1988;45(9):789.
6. Agid O, Arenovich T, Sajeew G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(11):1439-44.
7. Juarez-Reyes MG. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatric Services*. 1995;46(8):801-6.
8. Terzič T, Dolžan V, Kastelec M, Kores Plesničar B. Terapevtsko neodzivna shizofrenija v slovenski populaciji. *Zdravniški vestnik*. 2014;83(9):573-80.
9. Downs J, Zinkler M. Clozapine: National review of postcode prescribing. *Psychiatric Bulletin*. 2007;31(10):384-7.
10. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: A study in 17 countries. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(1):37-51.
11. Taylor D, E. BTR, Young A. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2021.
12. Schumacher JE, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(7-8):951-5.
13. Stahl SM. Nuevas Guías para el Uso de la Polifarmacia antipsicótica. *Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy*. 2013;6(3):97-100.
14. Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(1):30-4.
15. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *British Journal of Psychiatry*. 2012;201(6):481-5.
16. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(5):318-78.
17. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology*. 2009;19(7):520-32.
18. Gonzales C, Kodimela K, Poynton A. Clozapine initiation in crisis teams. *British Journal of Medical Practitioners*. 2013;6(3).
19. Bleakley S, Taylor D. Clozapine Handbook. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications; 2013.
20. Stahl SM, Muntner N. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
21. Fukuyama K, Kato R, Murata M, Shiroyama T, Okada M. Clozapine normalizes a glutamatergic transmission abnormality induced by an impaired NMDA receptor in the thalamocortical pathway via the activation of a group III metabotropic glutamate receptor. *Biomolecules*. 2019;9(6):234.
22. Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(5):1543-55.
23. Xi D, Li Y-C, Snyder MA, Gao RY, Adelman AE, Zhang W, et al. Group II metabotropic glutamate receptor agonist ameliorates MK801-induced dysfunction of NMDA receptors via the AKT/GSK-3B pathway in adult rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1260-74.
24. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry*. 2017;174(3):216-29.
25. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, Kapur S, Howes OD, Stone JM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biological Psychiatry*. 2014;75(5).
26. Jauhar S, Veronese M, Hathway P, Rogdaki M, Egerton A, Stone J, et al. Determinants of treatment response in first episode psychosis: A prospective 18F-DOPA pet study. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26.
27. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(11):1203-10.
28. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer J-P, Agid O, Marder SR, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: Paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *FOCUS*. 2020;18(4):456-65.
29. Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EA, Hasan A, Sommer IE, Leucht S, Kahn RS, et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;138(4):281-8.
30. Agid O, Arenovich T, Sajeew G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(11):1439-44.
31. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and Schizophreniform Disorder (optimise): A three-phase switching study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(10):797-807.
32. Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Research*. 2017;250:65-70.
33. Üçök A, Çikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2015;30(5):290-5.
34. Joseph B, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Insight in schizophrenia: Relationship to positive, negative and neurocognitive dimensions. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2015;37(1):5-11.
35. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of Combined Catie and EUFEST studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(8):1158-66.

36. Frank AF. The role of the Therapeutic Alliance in the treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47(3):228.
37. McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, Rössler W, et al. The therapeutic relationship and adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *PLoS ONE*. 2012;7(4).
38. Priebe S, Richardson M, Cooney M, Adedeji O, McCabe R. Does the therapeutic relationship predict outcomes of psychiatric treatment in patients with psychosis? A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2010;80(2):70-7.
39. Svensson B, Hansson L. Therapeutic alliance in cognitive therapy for schizophrenic and other long-term mentally ill patients: Development and relationship to outcome in an in-patient treatment programme. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999;99(4):281-7.
40. Drug and Therapeutics Group. Clozapine policy [Internet]. [pridobljeno: 26.7.2022]. Dostopno na: <https://www.kmptformulary.nhs.uk/media/1009/clozapine-policy-kmptclig13202.pdf>
41. Mennitto D. Clozapine Clinic at the Johns Hopkins Bayview Medical Center [Internet]. Clozapine Clinic at The Johns Hopkins Bayview Medical Center. 2018 [pridobljeno: 26.7.2022]. Dostopno na: [https://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/specialty\\_areas/schizophrenia/patient\\_information/treatment\\_services/clozapine\\_clinic.html](https://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/specialty_areas/schizophrenia/patient_information/treatment_services/clozapine_clinic.html)
42. Hynes C, Keating D, McWilliams S, Madigan K, Kinsella A, Maidment I, et al. Glasgow antipsychotic side-effects scale for clozapine – development and validation of a clozapine-specific side-effects scale. *Schizophrenia Research*. 2015;168(1-2):505-13.