

## Ciężkie zatrucie klozapiną – opis przypadku

Severe clozapine poisoning – case presentation

Magdalena Majewska, Jarosław Szponar

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie  
Regionalny Ośrodek Toksykologii Klinicznej

---

### Streszczenie

Klozapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, należącym do grupy tzw. atypowych neuroleptyków, stosowanym w leczeniu schizofrenii. Klozapina jest bardzo skutecznym lekarstwem, jednak z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych zastosowanie klozapiny zaleca się jedynie u chorych, którzy nie reagują na inne leki lub ich nie tolerują. W pracy przedstawiono przypadek 29-letniego mężczyzny, hospitalizowanego w Regionalnym Ośrodku Toksykologii Klinicznej w Lublinie, który w celach samobójczych zażył kilkadziesiąt tabletek klozapiny. Pacjent był leczony klozapiną z powodu schizofrenii paranoidalnej. W chwili przyjęcia do szpitala chory znajdował się w stanie ogólnym ciężkim, był przytomny, pozostawał bez logicznego kontaktu z otoczeniem. U pacjenta stwierdzono cechy kwasicy mleczanowej, będącej w obrazie zatrucia klozapiną, ponadto obserwowano nasilające się objawy ostrej niewydolności oddechowej oraz cechy zespołu rhabdomyolizy. Chory przez 6 kolejnych dni wymagał troskliwej pielęgnacji i intensywnego leczenia, w tym okresowo respiratoroterapii. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano z oddziału w 13 dobie od zatrucia oraz skierowano i przewieziono do dalszego leczenia w Szpitalu Neuropsychiatrycznym w Lublinie. U pacjenta rozpoznano w przebiegu zatrucia klozapiną: śpiączkę toksyczną, kwasicę mleczanową, ostrą niewydolność oddechową, powikłaną zapaleniem płuc oraz zespół rhabdomyolizy.

*Słowa kluczowe:* zatrucie klozapiną, ostra niewydolność oddechowa, kwasica mleczanowa

### Abstract

Clozapine is an antipsychotic drug, which belongs to the group of atypical antipsychotic agents for the treatment of schizophrenia. Clozapine is a very effective medicine, but because of the possibility of inducing severe side effects, clozapine should be recommended only for patients who do not respond to other treatments or do not tolerate other drugs. Case presentation: a young 29-year-old man was hospitalized in the Regional Centre of Clinical Toxicology in Lublin, because of suicidal overdose of dozens of clozapine pills. The patient was taking clozapine due to paranoid schizophrenia. At the time of admission to hospital the patient was in severe general condition and there was no logical contact with him. In the laboratory test we observed severe features of lactic acidosis, which could be typical for clozapine poisoning. In addition the patient developed acute respiratory failure and rhabdomyolysis. For the next 6 days, the patient required intensive treatment and care, including periodic respiratory therapy. The patient was discharged from the hospital in good general condition after 13 days of treatment and he was referred to Neuropsychiatric Hospital in Lublin. The patient was diagnosed in the course of clozapine poisoning with: toxic coma, lactic acidosis, acute respiratory failure, pneumonia and rhabdomyolysis.

*Keywords:* clozapine poisoning, acute respiratory failure, lactic acidosis

---

### Wstęp

Klozapina należy do grupy atypowych neuroleptyków (tzw. neuroleptyków drugiej generacji). Jest silnym lekiem przeciwpsychotycznym, stosowanym w leczeniu schizofrenii. Klozapina została wprowadzona na rynek w Stanach Zjednoczonych w 1990 roku, jako pierwszy atypowy lek przeciwpsychotyczny [1]. Jest pochodną dibenzodiazepiny. Praktycznie nie wpływa na układ pozapiramidowy, natomiast działa silnie cholinolitycznie, przeciwhistaminowo, antyserotoninergicznie, ale słabiej niż inne typowe neuroleptyki blokuje receptory D2. Klozapina uznawana jest za bardzo skuteczny lek, jednak z uwagi na możliwe ciężkie działania niepożądane, powinna być stosowana jedynie u pacjentów niereagujących

na inne leczenie lub nietolerujących innych środków. Chorzy przyjmujący klozapinę, z uwagi na możliwość leukopenii, powinni systematycznie mieć kontrolowaną morfologię krwi. Ponadto klozapina może szkodliwie wpływać na serce (opisywano przypadki zapalenia mięśnia serca, zaburzeń rytmu serca), powodować zaburzenia metaboliczne (zaburzenia gospodarki cukrowej, lipidowej, kwasicy mleczanowej) czy ślinotok. Zatrucia klozapiną mogą mieć ciężki, powikłany zgonem przebieg. Celem naszej pracy jest przedstawienie przypadku pacjenta hospitalizowanego w Regionalnym Ośrodku Toksykologii w Lublinie z powodu samobójczego zatrucia klozapiną, u którego w przebiegu zatrucia wystąpiły ciężkie powikłania m.in. ślinotok, ostra niewydolność oddechowa,

kwasicą mleczanową oraz zespół rhabdomyolizy. Praca podkreśla, że w razie przedawkowania klozapiny u chorych występują również powikłania spoza OUN.

### Opis przypadku

Pacjent lat 29, leczony klozapiną z powodu schizofrenii paranoidalnej, przywieziony został do Regionalnego Ośrodka Toksykologii w Lublinie przez zespół „S” Pogotowia Ratunkowego w dniu 25.05.2011r o godz. 15<sup>40</sup>. Z wywiadu od PR i rodziny chorego wynikało, że pacjent ok. godz. 14-tej w celach samobójczych przyjął nieznaną dokładnie, dużą liczbę tabletek klozapiny (nawet ok. 60 sztuk). W chwili przyjęcia do oddziału pacjent znajdował się w stanie ogólnym ciężkim, był przytomny, lecz pozostawał bez logicznego kontaktu z otoczeniem. U chorego obserwowano narastające cechy niewydolności oddechowej. Z dróg oddechowych odsysano duże ilości wydzieliny, okresowo u chorego występowały drgawki. W badaniach laboratoryjnych obserwowano ciężką kwasicę z pH 7,022, z niedoborem zasad (-22,5mmol/l), saturacja w trakcie tlenoterapii biernej utrzymywała się w granicach 90-95%. Ciśnienie tętnicze wynosiło 90/40mmHg przy utrzymującej się tachykardii 120/min. Ponadto w badaniach laboratoryjnych stwierdzono: kwas mlekowy – 24,56mmol/l, leukocytoza – 10,9K/uL, pozostałe parametry: elektrolity, białko całkowite, transaminazy, CRP pozostawały w normie. Badania toksykologiczne (trójcykliczne antydepresanty, etanol, metanol, glikol) były ujemne. Pomimo intensywnego leczenia narastały cechy niewydolności oddechowej, saturacja zmniejszała się do 80%, pomimo podawania tlenu w dużych stężeniach przez maskę tlenową. Chorego zaintubowano, odesano duże ilości gęstej śluzowej wydzieliny, zastosowano oddech zastępczy respiratorowy. W leczeniu stosowano min. analgosedację, Natrium bicarb., Hydrocortison, Deksametason, Acetylocysteinę, Omeprazol oraz płynoterapię. W drugiej dobie zatrucia stan chorego poprawił się. Odłączono respirator, usunięto rurkę intubacyjną, pacjent pozostawał przytomny, spełniał proste polecenia. Pacjent nie gorączkował, jednak nad polami płucnymi stwierdzono liczne furczenia. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych znormalizowały się parametry gazometryczne oraz zmniejszyło się stężenie mleczanów, natomiast obserwowano wzrost parametrów zapalenia (leukocytoza – 23,2 K/uL, CRP – 41,8mg/l) oraz wzrost stężenia kinazy kreatynowej do 8592 U/L oraz stężenia transaminaz (AST-97 U/L, ALT – 75 U/L). W wykonanym przyłóżkowo usg jamy brzusznej nie stwierdzono patologii. Z uwagi na cechy zespołu rhabdomyolizy oraz objawy rozwijającego się zapalenia płuc, zmodyfikowano leczenie oraz wdrożono antybiotykoterapię (Cefuroxim, Metronidazol) i nebulizację z Fenoterolu, Bromku ipratropium, Budesonidu i Ambroxolu. Pomimo intensywnego leczenia stan chore-

go pogorszył się. W 3 dobie zatrucia z powodu masywnego zalegania w drogach oddechowych, niemożności odksztuszania wydzieliny przez pacjenta oraz zmniejszenia saturacji do 80%, chorego ponownie zaintubowano, wdrożono analgosedację oraz respiratoroterapię, a do leczenia dołączono Gentamycynę. Respiratoroterapię kontynuowano przez kolejne dwie doby, podczas których odsysano duże ilości wydzieliny z drzewa oskrzelowego. W szóstej dobie od zatrucia pacjenta ponownie rozintubowano. Chory był przytomny, odpowiadał na zadawane pytania, spełniał proste polecenia. W wykonanym w siódmej dobie zatrucia rtg kłp opisano obustronne zagęszczenia miąższowe w polach dolnych i środkowych obu płuc. W posiewie z rurki intubacyjnej wyhodowano szczep *E. cloacae*, kontynuowano antybiotykoterapię wg antybiogramu. Z pozostałych posiewów (z moczu oraz z wkłucia dożylnego) nie wyhodowano drobnoustrojów. Przez kolejne doby zatrucia stan pacjenta poprawiał się, a w badaniach laboratoryjnych obserwowano normalizację parametrów biochemicznych. Podczas hospitalizacji chorego konsultowano psychiatrycznie (ze wskazaniem dalszego leczenia w oddziale psychiatrycznym) oraz dwukrotnie neurologicznie (bez stwierdzenia objawów patologicznych i bez zaleceń). W kontrolnym rtg kłp wykonanym w ostatniej dobie pobytu w ROTK opisano regresję zmian zapalnych. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano z oddziału w 13-stej dobie od zatrucia oraz skierowano i przewieziono do dalszego leczenia w Szpitalu Neuropsychiatrycznym w Lublinie. U pacjenta rozpoznano w przebiegu zatrucia klozapiną: śpiączkę toksyczną, kwasicę mleczanową, ostrą niewydolność oddechową powikłaną zapaleniem płuc oraz zespół rhabdomyolizy.

### Dyskusja

Coraz częstsze stosowanie klozapiny w terapii psychiatrycznej skutkuje zwiększoną ilością zatruć tym lekiem. Jednocześnie należy pamiętać, że objawy niepożądane mogą dotyczyć nie tylko OUN. Wśród tych efektów niepożądanych pojawia się często nadmierne wydzielanie śliny. Wzmoczone ślinienie może dotyczyć nawet połowy chorych przyjmujących klozapinę. Ślinotok może być spowodowany zarówno pobudzeniem receptorów muskarynowych M4, jak również blokowaniem presynaptycznych alfa-2-adrenoreceptorów oraz upośledzeniem odruchu połykania [2]. W zmniejszeniu ślinotoku pomocne może być: żucie gumy, czy stosowanie leków o działaniu antycholinergicznym [3] lub stosowanie agonistów alfa-2-adrenoreceptorów [4]. Warto podkreślić, że wydzielanie śliny podczas terapii klozapiną zwiększa się podczas snu i odpoczynku, spada natomiast podczas posiłków [5]. Czynniki sprzyjającymi wystąpieniu zachyłstowego zapalenia płuc u zatrutych klozapiną mogą być, oprócz ślinotoku, również osłabienie odruchu połykania, spowodowanego rozszerzeniem przełyku

i upośledzeniem jego motoryki, a także bezpośredni efekt prozapalny, poprzez działanie metabolitów klozapiny na cytokiny prozapalne [6]. U opisywanego przez nas chorego doszło do ostrej niewydolności oddechowej, m.in. z powodu zalegania dużej ilości wydzieliny w drogach oddechowych z niemożnością odkrztuszenia jej przez pacjenta. U chorego konieczne było zastosowanie respiratoroterapii i odsysanie zalegającej wydzieliny. Mimo intensywnego leczenia u chorego rozwinęło się zapalenie płuc, wymagające skojarzonej antybiotykoterapii. Na podstawie obrazu klinicznego nie możemy wykluczyć etiologii zachłystowej pneumonii. Ponowne załamanie się stanu chorego w 3 dobie zatrucia może być związane zarówno z rozwijającym się zachłystowym zapaleniem płuc, wzmożonym ślinieniem z powodu zatrucia, jak również dalszym stłumieniem odruchu kaszlowego zastosowaną wcześniej analgesacją. Kwasica metaboliczna jest również jednym z powikłań zatrucia klozapiną [7,8,9]. U zatrutego obserwowaliśmy ciężką kwasicę z bardzo wysokim stężeniem mleczanów i obecnością ciał ketonowych w moczu. Wpływ neuroleptyków na metabolizm glukozy i ryzyko rozwoju cukrzycy jest jednym z działań niepożądanych tej grupy leków. Atypowe neuroleptyki zarówno zwiększają insulinooporność tkanek, jak również mogą upośledzać wydzielanie insuliny. Rozwój kwasicy ketonowej u chorych stosujących w/w leki prawdopodobnie ma związek z brakiem odpowiedniej podaży insuliny. Z kolei obserwowana u pacjenta kwasica mleczanowa mogła wynikać zarówno z rozwijającej się niewydolności oddechowej i niedotlenienia tkanek (nasilenie metabolizmu beztlenowego i wzrost uwalniania mleczanów), jak również z możliwego wpływu klozapiny na procesy biochemiczne powodujących hamowanie eliminacji kwasu mlekowego z ustroju. Uszkodzenie wątroby oraz uwalnianie kinazy kreatynowej z mięśni u opisywanego przez nas chorego również mogło wynikać z zatrucia klozapiną. W literaturze opisywano przypadki uszkodzenia wątroby i mięśni w zatruciach klozapiną [10,11].

## Wnioski

Klozapina z uwagi na swoją dużą skuteczność ma ugruntowaną pozycję w leczeniu odpornej na inne leki schizofrenii. Jednak z powodu dużej toksyczności powinien być stosowany jedynie u tych chorych, u których inne sposoby leczenia okazały się nieskuteczne lub nie były możliwe. Ważne jest poinformowanie pacjenta i jego rodziny o możliwych działaniach niepożądanych. Być może należy rozważyć, w trakcie pierwszych miesięcy terapii, wzmożony nadzór nad pacjentem przez jego

opiekunów w celu uniknięcia zatrucia klozapiną, które może mieć dramatyczny przebieg. W czasie terapii pacjentów zatrutych klozapiną należy pamiętać o zabezpieczeniu dróg oddechowych przed zalewaniem i ewentualnym zachłyśnięciem śliną, której wydzielanie jest w tym zatruciu bardzo intensywnie stymulowane. Równoczesne stosowanie respiratoroterapii i leków sedujących może sprzyjać dużemu zaleganiu wydzielanej w nadmiarze śliny. Konieczne jest częstsze niż u innych chorych odsysanie i gimnastyka oddechowa początkowo bierna, a następnie czynna.

## Piśmiennictwo

1. Demler T.L., Trigoboff E. Are clozapine blood dyscrasia associated with concomitant medications? *Innv. Clin. Neurosci.*, 2011; 8(4): 35-41.
2. Davydov L., Botts S.R. Clozapine-induced hypersalivation, *Ann. Pharmacother.*, 2000; 34(5): 662-665.
3. Calderon J., Rubin E., Sobota W. L. Potential use of ipatropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2000; 15(1):49-52
4. Bird A.M., Smith T.L., Walton A.E. Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhoea. *Ann. Pharmacother.*, 2011; 45(5): 667-675.
5. Ekstrom J., Godoy T., Riva A. Clozapine: agonist and antagonist salivary secretory actions. *J. Dent. Res.*, 2010; 89(3): 276-280.
6. Abdelmawla N. Clozapine and risk of pneumonia. *Br. J. Psychiatry*, 2009;194: 468-469.
7. Pillai L., Husainy S., Ramchandani K. Diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotic drug, clozapine treatment: report of a case and review of literature. *IJCCM*, 2006;10(3): 193-196.
8. Koren W., Kresis Y., Duchowiczny K., Prince T., Sancovici S., Sidi Y., et al. Lactic acidosis and fatal myocardial infarction due to clozapine. *Ann. Pharmacother.*, 1997; 31: 168-170.
9. Liamis G., Haralampos J., Elisaf M., Elisaf M. Pharmacologically-Induced Metabolic Acidosis A Review. *Drug Saf.*, 2010; 33(5): 371-391.
10. 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. *Gastroenterology*, 1997; 112(5): 1707-1709.
11. Koren W., Koren E., Nacasch N., Ehrenfeld M., Gur H. Rhabdomyolysis associated with clozapine treatment in a patient with decrease calcium-dependent potassium permeability of cell membranes. *Clin. Neuropharmacol.*, 1998; 21(4): 262-264.

## Correspondence address

Magdalena Majewska  
SPSzw im. Jana Bożego w Lublinie  
Regionalny Ośrodek Toksykologii Klinicznej  
ul. Biernackiego 9  
20-089 Lublin  
tel. 81 740-89-83  
e-mail: magdam13@o2.pl