

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika

Milda Černytė, VI kursas, II grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Klozapino poveikis virškinamojo trakto veiklai – ar laiku atpažįstame ir ar
deramai sureaguojame?**

***Effects of Clozapine on the Activity of the Digestive Tract - Do We Recognize it in
Time and Intervene Appropriately?***

Darbo vadovas

Lekt. Laurynas Bukelskis

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Sigita Lesinskienė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: milda.cernyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	4
SUMMARY	5
SANTRUMPOS	6
ĮVADAS.....	7
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	9
1.1. Klozapino atsiradimas ir jo reikšmė antipsichotinių vaistų raidoje.....	9
1.2. Farmakologinės savybės ir veikimo mechanizmas	10
1.3. Vartojimo indikacijos ir klinikinės gairės	12
1.4. Nepageidaujamo poveikio spektras	13
1.5. Klozapino poveikis virškinamajam traktui.....	16
1.5.1. Patofiziologinis mechanizmas	16
1.5.2. Pagrindiniai pasireiškiantys virškinamojo trakto simptomai.....	17
1.5.3. Virškinamojo trakto komplikacijos	18
1.5.4. Klozapino sukeltų virškinamojo trakto sutrikimų ir jų komplikacijų paplitimas bei mirtingumas	19
1.5.5. Klozapino sukeltų virškinamojo trakto komplikacijų atpažinimo ir diagnostikos problemos	19
1.5.6. Virškinamojo trakto komplikacijų prevencija ir gydymas	20
2. TYRIMO METODAI.....	22
2.1 Tyrimo dizainas, vieta ir eiga	22
2.2 Tiriamoji imtis	22
2.3 Tyrimo etika	22
2.4 Duomenų rinkimo metodai	22
2.5 Duomenų analizės metodai.....	23
2.5.1. Aprašomoji statistika	23
2.5.2. Duomenų paskirstymo normalumo tikrinimas	24
2.5.3. Koreliacijos analizė	24
2.5.4. Dviejų nepriklausomų grupių palyginimas.....	24
3. TYRIMO REZULTATAI.....	24

3.1. Tiriamosios imties aprašymas	24
3.2. Kategorinių kintamųjų dydžiai	25
3.3. Rome IV kriterijų paplitimas	26
3.4. Išmatų tipo ir kitų simptomų pasiskirstymas	26
3.5. Statistinių testų rezultatai.....	27
4. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS	29
4.1. Pagrindinių rezultatų analizė	29
4.2. Virškinamojo trakto sutrikimų paplitimas tiriamojoje grupėje	30
4.3. Simptomų įvairovė ir pasireiškimas	32
4.4. Klozapino dozės įtaka virškinamojo trakto funkcijai	32
4.5. Savijautos ir simptomų ryšys.....	33
4.6. Klinikinė reikšmė ir rekomendacijos.....	34
4.7. Tyrimo ribotumai.....	35
5. IŠVADOS	37
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	38
PRIEDAI	42

SANTRAUKA

Tikslas. Įvertinti klozapino poveikį virškinamojo trakto veiklai ir nustatyti, ar klinikinėje praktikoje su šiuo poveikiu susiję nepageidaujami reiškiniai ir komplikacijos atpažįstami laiku.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atliktas kiekybinis, anoniminis skerspjūvio tyrimas Vilniaus miesto psichikos sveikatos centro Ūmios psichiatrijos skyriuose 2025–2026 m. Tiriamąją imtį sudarė 24 pacientai, sergantys paranoidine šizofrenija (F20.0). Virškinamojo trakto simptomai vertinti remiantis adaptuotu Rome IV kriterijumi, Bristolio išmatų skale, bendra savijauta vertinta skaitinėje skalėje 0-10. Statistinė analizė atlikta naudojant R Commander programinę įrangą, Shapiro-Wilk normalumo testą, Spearman rangų koreliacijos koeficientą ir Mann-Whitney U testą. Statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Rezultatai. Remiantis Rome IV kriterijais, klozapino sukelta obstipacija nustatyta 62,5 % tiriamųjų (15 iš 24). Dažniausi simptomai buvo kietos išmatos (58,3 %), retai pasitaikančios skystos išmatos (54,2 %) ir stangimasis (50,0 %), 29,2 % pacientų turėjo obstipacijai būdingas Bristolio 1–2 tipo išmatas. Dažniausi papildomi virškinamojo trakto simptomai buvo pilvo pūtimas ir pykinimas (33,3 %), pilvo skausmas, rėmuo ir seilėtekis (25,0 %). Tuštinimąsi su krauju nurodė 8,3 % tiriamųjų. Nustatyta stipri neigiama koreliacija tarp klozapino dozės ir Bristolio skalės ($r_s = -0,630$; $p = 0,001$) bei stipri teigiama koreliacija tarp Rome IV simptomų sumos ir savijautos ($r_s = 0,544$; $p = 0,006$). Pacientai, vartojantys laisvinamuosius, pasižymėjo reikšmingai didesne Rome IV simptomų suma ($U = 19,5$; $p = 0,006$) ir prastesne savijauta ($U = 6,0$; $p < 0,001$).

Išvados. Klozapino sukelti virškinamojo trakto sutrikimai yra dažni, įvairialypiai ir tiesiogiai susiję su pacientų savijauta. Didesnės klozapino dozės siejasi su kietesnėmis išmatomis ir didesne simptomų įvairove. Laisvinamieji dažniau skiriami, kai simptomai jau yra sunkūs, o tai rodo, kad aktyvus virškinamojo trakto funkcijos vertinimas, pacientų informavimas ir ankstesnis laisvinamųjų skyrimas turėtų tapti neatsiejama klozapino terapijos dalimi.

Raktažodžiai: klozapinas, obstipacija, klozapino sukeltas virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimas, Rome IV kriterijai, šizofrenija, Bristolio išmatų skalė.

SUMMARY

Aim. To evaluate the effect of clozapine on gastrointestinal function and the prevalence of gastrointestinal symptoms, their associations with clozapine dose and patient wellbeing, and whether these side effects are recognised early enough.

Material and methods. A quantitative, anonymous, cross-sectional study was conducted in the Vilnius City Mental Health Centre between 2025 and 2026. The study sample comprised 24 patients diagnosed with paranoid schizophrenia (F20.0). Gastrointestinal symptoms were assessed using adapted Rome IV criteria, the Bristol Stool Form Scale, and general wellbeing scale (0–10). Statistical analysis was performed using the R Commander program, the Shapiro-Wilk normality test, Spearman rank correlation coefficient, and Mann-Whitney U test. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results. According to Rome IV criteria, clozapine-induced constipation was identified in 62.5% of participants (15 out of 24). The most frequent symptoms were hard stools (58.3%), infrequent loose stools (54.2%), and straining (50.0%). Additionally, 29.2% of patients reported Bristol type 1–2 stools. The most common additional gastrointestinal symptoms were bloating and nausea (both 33.3%), abdominal pain, heartburn, and hypersalivation (all 25.0%). 8.3% of participants reported blood in stools. A strong negative correlation was found between clozapine dose and the Bristol Stool Scale score ($r_s = -0.630$; $p = 0.001$), and a strong positive correlation between the Rome IV symptom sum and patient wellbeing ($r_s = 0.544$; $p = 0.006$). Patients using laxatives had significantly higher Rome IV symptom scores ($U = 19.5$; $p = 0.006$) and poorer wellbeing ($U = 6.0$; $p < 0.001$) compared to those not using laxatives.

Conclusions. Clozapine-induced gastrointestinal disorders are highly prevalent, complex, and directly associated with poor patient wellbeing. Higher clozapine doses are associated with harder stools, constipation and greater overall symptom burden. Laxatives are most likely prescribed reactively rather than prophylactically, suggesting that proactive assessment of gastrointestinal function and earlier laxative treatment should become an integral component of clozapine therapy.

Keywords: clozapine, constipation, clozapine-induced gastrointestinal hypomotility, Rome IV criteria, schizophrenia, Bristol Stool Scale.

SANTRUMPOS

APV – antipsichoziniai vaistai

EPS – ekstrapiramidiniai simptomai

FDA – JAV Maisto ir vaistų administracija

ANK – absoliutus neutrofilų kiekis

VVKT – Valstybinės vaistų kontrolės tarnyba

VT – virškinamasis traktas

CIGH – *clozapine induced gastrointestinal hypomotility*

SD – standartinis nuokrypis

IQR – tarpkvartilinis intervalas

rs – Spearman koreliacijos koeficientas

U – Mann-Whitney U testo statistika

IVADAS

Klozapinas yra vienas efektyviausių antipsichotinių vaistų šiuolaikinėje psichiatrijoje bei yra laikomas veiksmingiausia medikamentine priemone gydant gydymui atsparią šizofreniją. Jis skiriamas pacientams, kuriems bent du gydymo kitais antipsichotiniais preparatais bandymai buvo neveiksmingi. Dėl unikalaus farmakodinaminio profilio, įskaitant poveikį dopaminerginei, serotonerginei, cholinerginei ir histaminerginei receptorių sistemoms, klozapinas turi išskirtinį klinikinį efektyvumą gydant psichozės simptomus, suicidinį elgesį ir mažinant hospitalizacijų dažnį. Nepaisant to, šio vaisto vartojimas siejamas su įvairiais nepageidaujamais reiškiniais, kurie neretai blogina gydymo eigą ir kelia reikšmingų sunkumų pacientams bei klinikinių iššūkių gydytojams.

Paprastai didžiausias dėmesys yra skiriamas hematologinėms klozapino komplikacijoms, ypač agranulocitozei. Kiti kliniškai reikšmingi nepageidaujami poveikiai, įskaitant virškinamojo trakto funkcijos sutrikimus, ilgą laiką buvo tiriami ir stebimi nepakankamai. Pastaruoju metu daugėja mokslinių tyrimų, kurie nurodo, kad dėl klozapino atsiradęs virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimas yra dažnesnis, nei įprasta manyti, ir potencialiai gali būti pavojingas sveikatai ir gyvybei. Šis reiškinys aprašomas kaip klozapino sukeltas virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimas, kuris gali pasireikšti įvairaus sunkumo formomis – nuo vidurių užkietėjimo iki žarnyno nepraeinamumo, paralyžinio žarnų nepraeinamumo ar obstrukcijos ir net perforacijos. Pacientams, vartojantiems klozapiną, gali išsivystyti sutrikimai, kurių klinikinė raiška neretai yra progresuojanti ir ilgą laiką išlieka nepastebima, nes šio vaisto farmakodinaminiai mechanizmai slopina enterinės nervų sistemos aktyvumą ir mažina žarnyno peristaltiką.

Kai kurie nauji tyrimai teigia, kad šios komplikacijos gali pasireikšti dažniau nei agranulocitozė, tačiau jų atpažinimas dažnai būna pavėluotas. Viena iš pagrindinių priežasčių yra ankstyvieji simptomai, tokie kaip pilvo pūtimas, diskomfortas pilve, vidurių užkietėjimas – jie dažnai būna laikomi nereikšmingais ar nepavojingais šalutiniais reiškiniais. Taip pat dėl temos jautrumo pacientai apie šiuos simptomus ne visuomet kalba spontaniškai, todėl jų atpažinimui itin svarbus aktyvus sveikatos priežiūros specialisto įsitraukimas.

Šis tyrimas yra aktualus, nes klozapinas išlieka nepakeičiamu vaistu gydant gydymui atsparią šizofreniją, o jo vartojimas psichiatrinėje praktikoje yra plačiai paplitęs. Tuo pačiu metu literatūroje vis dažniau aprašoma ir pabrėžiama, kad klozapino keliami virškinamojo trakto sutrikimai gali būti reikšminga, bet nepakankamai stebima pacientų sveikatos problema. Ankstyvesnis šių sutrikimų atpažinimas ir tinkama klinikinė strategija gali padėti sumažinti sunkių komplikacijų riziką ir pagerinti klozapino, kaip vaisto, saugumą. Svarbu sistemingai apžvelgti mokslinius straipsnius apie

klozapino poveikį virškinamojo trakto funkcijai ir įvertinti pacientų patiriamus virškinamojo trakto simptomus, jų sunkumą, atpažinimą bei taikomas profilaktines ar gydomąsias priemones.

Darbo tikslas: įvertinti klozapino poveikį virškinamojo trakto veiklai ir nustatyti, ar klinikinėje praktikoje su šiuo poveikiu susiję sutrikimai ir komplikacijos atpažįstami laiku.

Darbo uždaviniai:

1. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie klozapiną, jo poveikį virškinamojo trakto veiklai ir su juo susijusias komplikacijas.
2. Nustatyti virškinamojo trakto sutrikimų paplitimą tarp pacientų, vartojančių klozapiną.
3. Įvertinti pacientų patiriamus virškinamojo trakto simptomus ir jų dažnį.
4. Nustatyti klozapiną vartojančių pacientų virškinamojo trakto simptomų sunkumo ir laisvinamųjų vaistų naudojimo paplitimo sąsajas.

Raktažodžiai: klozapinas, obstipacija, klozapino sukeltas virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimas, Rome IV kriterijai, šizofrenija, Bristolio išmatų skalė.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Klozapino atsiradimas ir jo reikšmė antipsichotinių vaistų raidoje

Antipsichotinių vaistų atsiradimas ir jų raida atspindi reikšmingą žingsnį nuo fizinių intervencijų iki modernių medikamentinių gydymo metodų. Iki XX a. vidurio psichozinių sutrikimų gydymas rėmėsi fizinėmis terapijomis, tokiomis kaip hipoglikeminio šoko terapija, traukulių indukcija ar prefrontalinė leukotomija (1).

Antipsichoziniai vaistai (APV), dar vadinami neuroleptikais ir didžiaisiais trankviliantais, slopina psichomotorinį sujaudinimą ir mažina arba pašalina psichozinius simptomus (1). Gydymo antipsichotiniais vaistais proveržis prasidėjo 1950 metais, kuomet atsitiktinai sintetinant anestetikų poveikį stiprinantį preparatą, buvo atrastas chlorpromazinas (1). Po kelių metų chirurgas Henris Laborit pastebėjo išskirtines šio vaisto raminamąsias savybes, ypač tai, kad pacientai tampa abejingi aplinkai, tačiau sąmonės nepraranda. Vėliau atliktų klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas veiksmingumas slopinant haliucinacijas, kliesdusius bei psichomotorinį susijaudinimą, todėl klinikinėje praktikoje jis pritaikytas kaip pirmasis vadinamasis neuroleptikas (1). 1954 m. belgų farmakologas Paul Janssen sukūrė kitą stiprų tos pačios klasės vaistą – haloperidolį (1). Kartu su kitais pirmosios kartos, arba tipiniais, antipsichotiniais vaistais šie medikamentai iš esmės pakeitė psichozinių sutrikimų gydymą (1,2). Pirmosios kartos antipsichotikų veikimo mechanizmas grindžiamas dopamino D2 receptorių blokada (1). Nustatyta tiesioginė koreliacija tarp šių vaistų afiniteto D2 receptoriams ir klinikinės išraiškos (1,2). Tačiau stiprus poveikis D2 receptoriams sukelia ryškius ekstrapiramidinius simptomus (EPS), tokius kaip raumenų rigidiškumas, tremoras ir vėlyvoji diskinezija (2). Ilgą laiką buvo manoma, jog EPS yra neatsiejama dalis nuo antipsichotikų terapinio poveikio.

Klozapiną 1958 metais pirmą kartą susintetino chemikai J. Schmutz ir E. Eichenberger (3). Pradžioje klozapinas buvo tiriamas kaip galimas antidepresantas, nes pasižymėjo tricikle chemine struktūra (3). Atliekant eksperimentus su gyvūnais pastebėta, jog klozapinas turi panašias į chlorpromazino raminamąsias savybes, tačiau nesukelia APV būdingo raumenų rigidiškumo (2,3). Dėl nepasireiškiančių EPS, tačiau efektyvaus poveikio gydant psichozės simptomus, klozapinas buvo įvardytas kaip „atipinis“ antipsichotikas. Pirmieji klinikiniai tyrimai, atlikti 1962 m., nurodė nepakankamą efektą vartojant mažas klozapino dozes, tačiau tais pačiais metais atliktame tyrime Vienoje 21-o iš 28-ių pacientų gydymas buvo sėkmingas (3). Vėlesni tyrimai patvirtino klozapino veiksmingumą ir nuo 1972 m. vaistas atsirado rinkoje, platinamas „Leponex“ pavadinimu (3).

Gydymas klozapinu greitai buvo sustabdytas, kai 1975 m. Suomijoje buvo užfiksuotas agranulocitozės proveržis. Iš klozapinu gydytų pacientų agranulocitozė nustatyta 17 asmenų, 8 iš jų mirė. Dėl šios priežasties daugelyje Europos šalių vaisto platinimas buvo laikinai nutrauktas, o Šiaurės Amerikoje sustabdyti vykdyti klinikiniai tyrimai (4,5). Tik XX a. devintajame dešimtmetyje vaistas vėl pradėjo susilaukti susidomėjimo pradėjus tirti pacientų rezistentiškumą APV arba reagavimą tik į itin stiprią dopamino D2 receptorių blokadą (3). 1988 m. tyrėjai atrado, jog klozapino poveikis gydymui atspariai šizofrenijai yra daug didesnis nei kitų APV (4). Remiantis duomenimis, 1990 m. JAV vėl įtraukė klozapiną į klinikinę praktiką kaip specifinį vaistą atspariai šizofrenijai gydyti, tačiau vaisto vartojimas buvo susietas su privalomu hematologiniu monitoravimu, siekiant sumažinti agranulocitozės riziką (6). Iki šiol klozapinas yra laikomas auksiniu standartu gydymui atspariai šizofrenijai gydyti bei išlieka vieninteliu antipsichotiku, kuris turi patvirtintą suicidinio elgesio, sergant šizofrenija, rizikos mažinimą (5,7).

1.2. Farmakologinės savybės ir veikimo mechanizmas

Klozapinas pasižymi išskirtiniu ir plačiu farmakodinaminiu profiliu. Klozapinas yra triciklis dibenzodiazepinas ir veikia kaip antagonistas daugeliui neuroreceptorių (8). Priešingai nei pirmos kartos APV, kurių veikimo būdas remiasi D2 receptorių blokada, klozapinas yra palyginti silpnas D2 antagonistas (9). Jis blokuoja mažiau nei 60-70 % D2 receptorių bei labai greitai atsiskiria nuo šių receptorių (7,9). Tačiau jo afinitetas kitiems dopamino receptoriams yra išskirtinai didesnis. Klozapinas pasižymi dideliu afinitetu D4, jungiasi prie D1 ir D3 receptorių, o kai kuriuose tyrimuose nurodoma, jog jis gali veikti net kaip D1 receptorių agonistas, tačiau šis veikimo mechanizmas išlieka diskutuotinas (8–10). Klozapinas taip pat yra stiprus 5-HT_{2A} ir 5-HT_{2C} receptorių antagonistas arba atvirkštinis agonistas. Nustatytas afinitetas D1, D5, M1, M5 receptoriams (8). Klozapinas veikia kaip stiprus alfa-1 ir alfa-2 adrenerginių receptorių antagonistas bei yra histamino H1 receptorių antagonistas (8). Jis taip pat kompleksiskai veikia cholinerginę sistemą. Klozapinas yra stiprus M1 ir M3 muskarininių receptorių antagonistas, tačiau gali veikti ir kaip dalinis M4 receptorių agonistas (9). Jo pagrindinis metabolitas norklozapinas pasižymi stipriu agonistiniu poveikiu M1-M5 (išskyrus M3) muskarininiais receptoriams (3). Pagrindinis klozapino „atipiškumas“ siejamas su stipriu antipsichotiniu poveikiu ir santykinai silpna D2 receptorių blokada.

Tipinių APV efektyvumas grindžiamas dopamino receptorių blokavimu, tačiau klozapino veiksmingumą lemia jo daromas poveikis daugeliui įvairių neurotransmiterių sistemų (9). Toks kompleksinis veikimo mechanizmas labai skiriasi nuo pirmos kartos APV. Naujos hipotezės nurodo, kad klozapino veiksmingumas gali būti susijęs su daliniu agonistiniu poveikiu muskarininiais

receptoriams (9). Taip pat manoma, kad sąveika su NMDA/glicino sistema ir didelis 5-HT_{2A/D2} afiniteto santykis stiprina jo klinikinį poveikį (7). Labai svarbus klopapino poveikis – savižudiško elgesio rizikos sumažėjimas, kuris, manoma, jog yra susijęs su stipriu poveikiu noradrenergeinei sistemai (2,3). Platus klopapino jungimasis prie skirtingų receptorių taip pat nulemia nepageidaujamus šalutinius reiškinius. Klopapinas pasižymi palyginus santykinai maža EPS rizika, tačiau gali pasireikšti svorio didėjimas, padidėjęs apetitas ar ryški sedacija dėl blokuojamų H₁ ir 5-HT_{2C} receptorių (3). Alfa-1 receptorių blokada gali sukelti ortostatinę hipotenziją ir provokuoti sinkopę. Anticholinerginis poveikis gali kelti šlapimo susilaikymą ar nelaikymą (3). Be to, M₃ receptorių blokada lėtina žarnyno motoriką bei sukelia ryškų vidurių užkietėjimą, o M₁ receptorių veikdamas kaip agonistas, klopapinas gali sukelti seilėtekį (3). Klopapinas, priklausomai nuo dozės, reikšmingai mažina traukulių slenkstį (8).

Klopapino farmakokinetika pasižymi dideliu kintamumu, siauru terapiniu indeksu ir metabolizmu, kuris daugiausia priklauso nuo citochromo P450 (CYP) 1A2 fermento (11). Vartojant *per os*, klopapino biologinis prieinamumas siekia 60-70 % (3). Kartu vartojamas maistas įtakos absorbcijai neturi (3). Didžiausia koncentracija kraujyje (T_{max}) pasiekama po maždaug 2,5 val. nuo preparato suvartojimo, vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra apie 12 val., tačiau gali svyruoti plačiame intervale – iki 66 val (3). Tabletės, burnoje tirpstančios tabletės ir geriamoji suspensija yra bioekvivalentiškos, o intramuskulinės klopapino formos pasižymi 100 % biologiniu prieinamumu, jų dozės būna perpus mažesnės nei geriamosios (3). Vis dėlto šios formos nėra registruotos Lietuvoje, čia klinikinėje praktikoje prieinamos tik geriamosios klopapino tabletės. Jungtinėje Karalystėje intramuskulinis klopapinas vartojamas kaip neregistruotas preparatas, o literatūroje aprašomi sėkmingi jo taikymo stacionare atvejai, kai pacientai negali ar atsisako vartoti geriamąjį klopapiną (12). Šio vaisto koncentracija kraujo plazmoje yra tiesiogiai proporcinga dozei. Klopapinas daugiausiai metabolizuojamas kepenyse veikiant CYP1A2 fermentui, kuris yra atsakingas už 30-55 % šio vaisto metabolizmo. Kiti metabolizme dalyvaujantys fermentai: CYP 2C19, 3A4, 2C9, 2D6 (3). Pagrindinis klopapino metabolitas yra N-desmetilklopapinas (norklopapinas) (8). Kitas metabolitas, klopapino-N-oksidas, farmakologiškai nėra aktyvus ir į centrinę nervų sistemą patenka ribotai (3,8).

Klopapino metabolizmą ir pašalinimą iš organizmo gali reikšmingai veikti įvairūs veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti renkantis vaisto dozę. Rūkymas, tiksliau tabako dūmuose esantys policikliniai aromatiniai angliavandeniliai, indukuoja CYP1A2 fermento aktyvumą ir padidina klopapino klirensą 1,66 karto (3). Rūkantiems asmenims dažnai reikalingos didesnės vaisto dozės, kad būtų pasiekta tinkama terapinė koncentracija, tačiau staigiai metus rūkyti, klopapino koncentracija kraujo plazmoje gali padidėti daugiau nei 50 % bei išsivystyti toksinis poveikis (3).

Taip pat moterims ir vyresnio amžiaus žmonėms klopapino klirensas dažnai yra mažesnis, todėl vartojant tą pačią dozę, vaisto koncentracija kraujyje gali būti didesnė nei vyrų ar jaunesnių asmenų (3,5). Azijos ar Amerikos vietinių gyventojų CYP1A2 aktyvumas gali būti mažesnis nei europiečių, todėl šiems asmenims terapinis poveikis gali būti pasiekiamas vartojant mažesnes dozes (5,11). Yra vaistų, kurie veikia klopapino koncentraciją kraujyje, pavyzdžiui, karbamazepinas ar fenitoinas gali sumažinti koncentraciją apie 50 %, o stiprūs CYP1A2 inhibitoriai, tokie kaip fluvoksaminas ar ciprofloksacinas, gali padidinti šio vaisto koncentraciją plazmoje net 5-10 kartų (3). Taip pat koncentracija gali didėti sunkių infekcijų metu, kai išsiskiria citokinai, slopinantys CYP1A2 aktyvumą (5). Nutukusiems asmenims metabolizmas gali vykti lėčiau, nes klopapinas yra lipofiliškas vaistas, besikaupiantis riebaliniame audinyje (5). Dėl didelio farmakokinetinio kintamumo svarbu stebėti vaisto koncentraciją. Teigiamam klinikiniam atsakui rekomenduojama minimali koncentracija plazmoje yra 350-600 ng/mL, o koncentracija, didesnė nei 700-1000 ng/mL, siejama su reikšmingai didesne nepageidaujamų reakcijų rizika (5,13).

1.3. Vartojimo indikacijos ir klinikinės gairės

Klopapinas pasaulyje pripažįstamas kaip farmakologinis „auksinis standartas“ gydant sudėtingus psichozinius sutrikimus, ypač gydymui atsparią šizofreniją, tačiau klinikinėje praktikoje vaistas nepakankamai plačiai naudojamas dėl išskirtinio nepageidaujamų reiškinių profilio ir privalomų laboratorinių tyrimų, nuolatinio pacientų stebėjimo. Pagal tarptautinį susitarimą gydymui atspari šizofrenija apibrėžiama kaip vidutinio ar sunkaus psichozinių simptomų intensyvumo ar funkcinio sutrikimo neišnykimas gydant adekvačiomis vaistų dozėmis ir pakankamai ilgą laiką (skiriant bent du nuoseklius gydymo kursus skirtingais APV) (14). Gydymas laikomas adekvačiu, kai kursas trunka ne trumpiau šešių savaičių, suvartojama bent 80 % paskirto gydymo kurso, o vartojama terapinė dozė yra ekvivalentas, ne mažesnis nei 600 mg chlorpromazino per parą (14). Skaičiuojama, jog apie 20-30 % šizofrenijos atvejų yra gydymui rezistentiškos ligos formos (2,14). Skaičiuojama, jog tarp visų gydymui atsparių pacientų, 84 % yra atsparūs nuo pat ligos pradžios (3). Tokiems pacientams klopapinas yra vienintelis įrodymais pagrįstas gydymo metodas (2). Tačiau klinikinės gairės teigia, kad klopapinas dažnai skiriamas maždaug 4-5-eriais metais per vėlai, todėl vaisto funkciniai rezultatai bei gydymo efektyvumas gali būti prastesni nei pradėjus vartoti laiku (14,15).

Naujausios rekomendacijos siūlo klopapiną skirti tam tikrose klinikinėse situacijose anksčiau. Pirma indikacija – pasikartojantis suicidinis elgesys. Klopapinas yra vienintelis antipsichotikas, turintis JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintą indikaciją mažinti pasikartojančio suicidinio elgesio riziką pacientams, sergantiems šizofrenija ar šizoafektiniu sutrikimu (7,14).

Tyrimai rodo, kad šiuo atveju jis veikia apie 25 % efektyviau nei olanzapinas bei reikšmingai mažina hospitalizacijų skaičių (7). Atlikta meta-analizė, apimanti 1-12 metų stebėjimo laikotarpį, parodė, jog pacientų, vartojančių klozapiną, mirtingumas yra maždaug 44 % mažesnis, nei vartojančių kitus APV (16). Prasminga svarstyti ankstesnį klozapino skyrimą, esant pasikartojančiam agresyviai elgesiui. Tyrimų rezultatai rodo, kad tai gali mažinti žodinius ar fizinius agresijos epizodus sergantiems šizofrenija (3). Taip pat vaistas anksčiau siūlomas pacientams, kuriems, vartojant kitus dopamino receptorių antagonistus, pasireiškia sunkūs EPS ar vėlyvoji diskinezija (2,17).

Klinikinėje praktikoje klozapino vartojimas pradedamas nuo mažos dozės, ją palaipsniui didinant. Paprastai pradinė dozė yra 12,5 mg vieną ar du kartus per parą (nerūkantiems suaugusiems), kuri vėliau didinama atsižvelgiant į individualų klinikinį atsaką (3). Literatūroje nurodoma efektyvi dienos dozė svyruoja nuo 150 iki 900 mg/per dieną (14). Rekomenduojama vartoti mažiausią efektyvią dozę, gydymą parinkti individualiai, priklausomai nuo įvairių vidinių bei išorinių aplinkos faktorių (14). Gydant pacientus, sergančius Parkinsono liga, dienos dozė paprastai yra mažesnė, svyruoja nuo 6,25 iki 50 mg per parą (3).

Norint užtikrinti saugų klozapino vartojimą, pacientams reikalingas griežtas stebėjimas ir kartotiniai kraujo tyrimai, siekiant sumažinti gyvybei pavojingų nepageidaujamų reiškinių riziką. Būtina kontroliuoti agranulocitozės pasireiškimo riziką, privaloma vertinti absoliutų neutrofilų kiekį (ANK). Pagal Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) rekomendacijas: pirmąsias 18 savaičių monitoruoti ANK kas savaitę, vėliau, iki 1 metų – kartą per mėnesį. Jei per pirmuosius metus nepasireiškia neutropenija, ANK tiriamas kas 12 savaičių, o po dviejų metų – kartą per metus (6,14,18). Siekiant sumažinti virškinamojo trakto judesių sulėtėjimą ir vidurių užkietėjimą reikia aktyviai klausti apie pacientų žarnyno funkciją ir dažnai profilaktiškai skirti vidurius laisvinančius vaistus (19). Norint užkirsti kelią miokardito išsivystymui, pirmus du gydymo mėnesius rekomenduojama reguliariai atlikti elektrokardiogramą bei troponino ir C-reaktyvaus baltymo tyrimus (7). Taip pat dėl galimo reikšmingo svorio didėjimo, cukrinio diabeto ir dislipidemijos vystymosi patariama gydymo metu vertinti kūno masės indeksą, lipidus ir gliukozės koncentraciją kraujyje (3,7). Pacientams, vartojantiems dideles dozes arba turintiems aukštą klozapino koncentraciją kraujo plazmoje, reikalingas atidus monitoravimas dėl mioklonijų ar galimų traukulių (20).

1.4. Nepageidaujamo poveikio spektras

Agranulocitozė. Klozapinas siejamas su sunkiomis hematologinėmis komplikacijomis. Jų protrūkis XX a. 8-ajame dešimtmetyje net buvo laikytas epidemija, dėl kurios vaistas buvo pašalintas

iš rinkos. Svarbiausia šalutinė hematologinė komplikacija – agranulocitozė (sunki neutropenija), dažnai pasireiškia ir lengvos neutropenijos formos. Agranulocitozė – tai absoliutaus neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ($ANK < 500/\text{mikroL}$), pasitaikantis 0,4 - 0,8 % pacientų (6,7). Liga dažniausiai būna asimptomė iki kol atsiranda infekcija. Dažni pirmieji simptomai – nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų ir sąnarių skausmas – primena peršalimo ar kitas virusines infekcijas (21). Agranulocitozė dažnai pasireiškia tipine simptomų triada, į kurią patenka karščiavimas, skausmingas ryjimas ir/ar gerklės skausmas bei žaizdos ar pūslelės burnoje (21). Kuo greičiau ši komplikacija nustatoma, tuo geresnės jos išeitys, tačiau nustatyta pavėluotai ir negydoma ankstyvose stadijose liga gali būti mirtina. Šiais laikais klopapino vartojimas atidžiai monitoruojamas, todėl mirtingumas nuo klopapino sukeltos agranulocitozės siekia apie 0,013-0,05 % (4,14). Didžiausia rizika nustatoma pirmosiomis 18-26-tą gydymo klopapinu savaitėmis, po metų ji reikšmingai sumažėja (3,6). Lengvesnės neutropenijos formos ($ANK < 1500/\text{mikroL}$) pasireiškia dažniau, apie 3-4 % pacientų (4,7,15). Manoma, kad šios komplikacijos yra idiosinkrazinės, sukeltos imuninės sistemos reakcijos bei nepriklausančios nuo dozės ar toksinio poveikio (6,21). Patogenezė nėra iki galo aiški, tačiau viena iš pagrindinių hipotezių nurodo, jog klopapinas neutrofiluose, veikiant mieloperoksidazei, yra oksiduojamas iki reaktyvaus tarpinio metabolito, kuris gali sukelti granulocitų apoptozę arba veikti kaip haptenas ir inicijuoti imuninį atsaką (6,15,21). Tyrimuose nustatyta, jog agranulocitozės rizika siejama su žmogaus leukocitų antigenų (ŽLA) genetiniais variantais (3,7). Klinikinėje praktikoje klopapino vartojimas nutraukiamas, kai ANK randamas mažesnis nei $1000/\mu\text{l}$ (6). Po jatrogeninės neutropenijos klopapinas pakartotinai skiriamas retai. Tokiais atvejais, siekiant padidinti leukocitų ir neutrofilų skaičių kraujyje, rekomenduojama kartu skirti ličio preparatus ar granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-CSF), tačiau svarbu, jog kiti nuotaikos stabilizatoriai, pavyzdžiui, valproinė rūgštis, gali didinti neutropenijos riziką (3,6).

Metabolinės komplikacijos. Klopapino vartojimas siejamas su metaboliniais ir kardiologiniais šalutiniais reiškiniais. Didžioji dalis jų yra dažni, laikui bėgant didinantys kardiovaskulinių ir metabolinių ligų riziką, o rečiau atsirandančios komplikacijos gali tapti pavojingos gyvybei. Iš metabolinių sutrikimų dažniausiai pasitaiko svorio didėjimas (22). Klopapinas yra laikomas vienu labiausiai kūno masę didinančių APV (11). Tyrimai rodo, kad apie 60-75 % pacientų per pirmuosius gydymo metus priauga maždaug 4,5 kg (3,14). Atliktas kohortinis tyrimas nurodė svorio priaugį per 10 m siekiantį 13-14 kg (7). Klopapino sukeltas svorio didėjimas siejamas su histamino H1 ir serotonino 5-HT_{2C} receptorių antagonizmu, dėl kurio gali mažėti sotumo jausmas ir didėti apetitas (3). Svorio augimui mažinti vis dažniau klinikinėje praktikoje gretutinais skiriamas metforminas (3,4). Metabolinio sindromo paplitimas tarp vartojančių klopapiną yra 44-61,6 %, pasireiškia pilvinis nutukimas, arterinė hipertenzija, atsparumas insulinui ir dislipidemija (22,23). Klopapinas didina II

tipo cukrinio diabeto riziką, manoma, kad jis gali tiesiogiai veikti gliukozės homeostazę, nepriklausomai nuo svorio didėjimo (22,24). Ilgalaikiuose tyrimuose nustatyta, kad su laiku diabetas gali išsivystyti iki 42,7 % pacientų (3). Dislipidemija nustatoma apie 35 % pacientų (3,23).

Kardiovaskulinės komplikacijos. Kardiovaskulinės komplikacijos pasireiškia rečiau nei metaboliniai sutrikimai, tačiau kai kurios iš jų gali būti kliniškai reikšmingos, kaip, pavyzdžiui, miokarditas, kuris nors pasitaiko retai (0,1-3 % atvejų), tačiau gali būti pavojingas gyvybei (7). Dažniausiai miokarditas išsivysto per pirmąjį vaisto vartojimo mėnesį, pasireiškia karščiavimas, krūtinės skausmas ir tachikardija (3,7). Taip pat apie 5 % pacientų gali išsivystyti kardiomiopatija, tačiau ji dažniausiai pasireiškia po kelių metų (3). Dažniausiai ligos pradžia būna asimptomė, gali pasireikšti nuovargis, dusulys, širdies plakimas ar periferinės edemos. Dažnai vartojant klozapiną pasireiškia tachikardija ir ortostatinė hipotenzija, dėl klozapino poveikio autonominei nervų sistemai (22).

Kitos komplikacijos. Sedacija ir mieguistumas yra vieni dažniausių (32-61,5 %) nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių dažnai gydymas būna nutraukiamas (3,22). Jų atsiradimas siejamas su histamino H1 ir muskarininių receptorių blokada (3,14). Klozapinas reikšmingai mažina traukulių slenkstį, jų pasireiškimo rizika per pirmuosius metus siekia 5 % ir padidėja vartojant dideles vaisto dozes (20). Labai dažnas nepageidaujamas reiškinys, nustatomas apie 30-90 % pacientų, yra padidėjęs seilėtekis (3,22). Manoma, jog seilėtekį didina aktyvus metabolitas norklozapinas, kuris veikia muskarininius receptorius seilių liaukose (9). Dėl muskarininių receptorių blokavimo šlapimo pūslėje gali pasireikšti šlapimo nelaikymas arba naktinė enurezė (3,22).

Skirtinguose literatūros šaltiniuose aprašomas šių šalutinių reiškinių paplitimas pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. Klozapino nepageidaujamų reiškinių paplitimas

Šaltinis	Svorio didėjimas	Seilėtekis	Tachikardija	Vidurių nepraeinamumas / užkietėjimas	Šlapimo nelaikymas	Silpnumas / energijos stoka	Metaboliniai sutrikimai
(22)	N/A	87,7 %	24,6 %	56,6 %	37,7 %	70,5 %	N/A
(25)	79,5 %	22,7 %	35,2 %	35,2 %	10,2 %	13,6 %	17,0 %
(26)	69,3 %	74,6 %	25,2 %	46,8 %	22,6 %	57,7 %	34,0 %
(27)	31,3 %	47,8 %	N/A	25,1 %	6,5 %	45,9 %	3,3 %
(28)	34,1 %	65,9 %	19,3 %	46,6 %	5,7 %	76,1 %	43 %

N/A - duomenų nėra / nepateikta.

1.5. Klozapino poveikis virškinamajam traktui

1.5.1. Patofiziologinis mechanizmas

Metaboliniai ir hematologiniai klozapino nepageidaujami reiškiniai jau ilgą laiką yra plačiai tiriami ir aprašomi, tačiau pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama virškinamojo trakto funkcijos sutrikimams, kurie gali būti kliniškai reikšmingi ir retais atvejais pavojingi gyvybei.

Nustatyta, kad klozapinas veikia virškinamąjį traktą (VT), sukeldamas būklę, vadinamą klozapino sukeltu virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimu (angl. *clozapine-induced gastrointestinal hypomotility, CIGH*), dar literatūroje įvardijamą kaip „lėtas žarnynas“ (angl. *slow gut*) (29,30). VT motorikos sulėtėjimą lemia keletas pagrindinių mechanizmų. Pirmiausia, pagrindinis poveikis VT susijęs su tuo, kad klozapinas pasižymi stipriausiu antimuskarininiu poveikiu tarp neuroleptikų (31). Klozapinas veikia kaip antagonistas M1 ir M3 cholinerginiams receptoriams, kurie yra atsakingi už VT lygiųjų raumenų susitraukimą (32,33). Dėl šio mechanizmo lygiųjų raumenų susitraukimai yra slopinami, o žarnyno autonominė reguliacija tampa sutrikdyta, dėl ko žarnynas pradeda plėstis bei sulėtėja medžiagų judėjimas (32,33). Šis poveikis gali būti grįžtamas muskarininių receptorių agonistų, pavyzdžiui, karbacholio ar betanecholio, pagalba (10,30). Klozapinas taip pat veikia kaip 5-HT₃ serotonino receptorių antagonistas, šis mechanizmas lėtina turinio judėjimą virškinamuoju traktu (32,34).

Kai kurie antipsichotikai, dėl reikšmingos D₂ dopamino receptorių blokados, gali turėti prokinetinį poveikį VT. Tačiau skirtingai nuo jų, klozapinas pasižymi palyginti mažu afinitetu D₂ ir didesniu D₄ receptoriams (10). Taip pat H₁ histamino receptorių blokada VT lygiuosiuose raumenyse slopina jų vykdomą žarnyno peristaltiką (10,32). Norklozapinas, pagrindinis klozapino metabolitas, pasižymi ir stipriu δ-opioidinių receptorių agonistiniu poveikiu, dėl ko storojoje žarnoje slopinamas praeinamumas, galintis priminti opioidų sukeltą vidurių užkietėjimą (32,35). Šių mechanizmų visuma lemia, jog motorika sulėtėja visame storajame žarnyne. Svarbu, kad dėl klozapino sedacinio ir antiserotonerginio poveikio gali sumažėti visceralinio skausmo jautrumas, todėl pacientai gali nejaušti skausmo, susijusio su vidurių užkietėjimu, o būklę gali progresuoti lėtai ir nepastebimai (31,32).

Šių nepageidaujamų reakcijų virškinamajam traktui patofiziologinis mechanizmas pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Klozapino sukulto virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimo mechanizmai (10,31,32)

Receptoriaus tipas / mechanizmas	Klozapino veikimas	Poveikis virškinamajam traktui
-------------------------------------	--------------------	-----------------------------------

Muskarininiai M1, M3 receptoriai	Antagonistas	Slopina lygiųjų raumenų susitraukimus, sukelia žarnyno dilataciją ir prailgina tranzito laiką, kelia obstipaciją
5-HT ₃ (Serotonino receptoriai)	Antagonistas	Lėtina turinio judėjimą storąja žarna ir praeinamumą
5-HT _{2A/2B} (Serotonino receptoriai)	Antagonistas	Mažina visceralinio skausmo jutimą, peristaltiką, lėtina motoriką
D ₂ , D ₃ , D ₄ Dopamino receptoriai	Antagonistas	Gali slopinti VT motoriką
H ₁ Histamino receptorius	Antagonistas	Slopinama lygiųjų raumenų peristaltika, lėtina motoriką
δ-opioidinis receptorius	Agonistas (veikiant norklozapinui)	Slopinamas storosios žarnos praeinamumas, kelia obstipaciją
α-adrenerginis receptorius	Antagonistas	Gali slopinti žarnyno kraujotaką ir prisidėti prie išeminių pažeidimų

1.5.2. Pagrindiniai pasireiškiantys virškinamojo trakto simptomai

Klozapino sukeltas virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimas (CIGH) yra viena dažniausių klozapino sukeltų nepageidaujamų reakcijų, objektyviais tyrimo metodais nustatoma apie 50-80 % atvejų (30,36,37). Pats dažniausias ir anksčiausiai atsirandantis simptomas yra vidurių užkietėjimas, pasireiškiantis pasunkėjusiu tuštinimusi, kietomis išmatomis ar nepilno pasituštinimo jausmu, nurodomas apie 30-60 % pacientų (38,39). Svarbu paminėti, kad CIGH dažnai pasireiškia asimptomiškai, nes pacientai gali nejauti simptomų net esant ryškiam išmatų užsilaikymui dėl sumažėjusio skausmo jutimo (32,40). Tyrimai rodo, kad klozapiną vartojantiems pacientams visos storosios žarnos praeinamumo laikas yra apie keturis kartus ilgesnis, siekiantis vidutiniškai 104,5 val. (neįvartojantiems klozapino šis laikas yra apie 23 val.) (19,41).

CIGH taip pat gali paveikti visą virškinamąjį traktą – ir viršutinį, ir apatinį, todėl gali pasireikšti įvairūs simptomai. Iš viršutinio VT simptomų gali pasireikšti disfagija, dažnai susijusi su seilėtekio, dėl kurio pacientai gali springti (10,42). Kartais gali išsivystyti gastroparezė, pasireiškianti ankstyvu

sotumo jausmu, pykinimu, vėmimu ir pilvo pūtimu. Pacientams, vartojantiems klozapiną, gali atsirasti dispepsijos ir gastroezofaginio reflukso simptomai, sumažėti apetitas (30). Visgi, dažniau pacientams pasireiškia apatinio VT simptomai. Be vidurių užkietėjimo dažnai juntamas pilvo pūtimas, skausmas ar diskomfortas bei stebimas išsipūtęs pilvas, dar vadinamas klozapino pilvu (angl. „*clozapine belly*“) (38,42). Paradoksalu, tačiau kai kuriems pacientams atsiranda viduriavimas, ypač kai kietas išmatas lydi skystos išmatos (31,33). Taip pat gali sumažėti ar dingti noras tuštintis arba atsirasti meteorizmas (32,43).

1.5.3. Virškinamojo trakto komplikacijos

Klozapino sukeltas virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimas gali progresuoti į sunkias, gyvybei pavojingas komplikacijas. Žarnyno nepraeinamumo vietoje prasideda uždegimas, vystosi edema, nekrozė. Vienos dažniausių tokių būklių yra paralyžinis ileusas ir pseudoobstrukcija, kai sutrikusi žarnyno peristaltika stabdo normalų turinio slinkimą žarnynu (33). Dėl klozapino poveikio slopsta žarnyno motorika, kaupiasi išmatos ir dujos, didėja spaudimas žarnyne, gali išsivystyti išemija ir nekrozė. Kliniškai dažniausiai pasireiškia pilvo skausmas, vėmimas ir pilvo išsipūtimas, gali atsirasti viduriavimas (31,42). Kita reta, bet sunki komplikacija yra toksinė storosios žarnos dilatacija ryškus storosios žarnos išsiplėtimas (>6 cm) ir sisteminė intoksikacija (42). Vartojantiems klozapiną ši komplikacija dažniausiai išsivysto dėl ilgalaikio išmatų užsilaikymo ir susidariusio uždegimo. Pasireiškia pilvo pūtimas, karščiavimas, tachikardija ir sąmonės sutrikimas (35,42). Dėl ilgalaikio žarnyno nepraeinamumo spaudžiama žarnos sienelė, susidaro opa, o vėliau audinių nekrozė, todėl gali išsivystyti viena pavojingiausių komplikacijų – žarnos perforacija, žarnos sienelės plyšimas (42). Rizika šiai komplikacijai tampa ypač didelė, kai žarnos spindis išsiplėčia apie 12 cm (42). Žarnos perforacija pasireiškia ūmaus pilvo ir sepsio ar septinio šoko požymiais (hipotenzija, tachikardija, metabolinė acidozė), tačiau dėl sumažėjusio skausmo jutimo peritonitui būdingi simptomai gali būti pastebėti pavėluotai (30,31,42).

CIGH ir galimos komplikacijos priklauso nuo paciento, gydymo strategijos ir gyvenimo būdo veiksnių. Padidėjęs pavojus nustatomas vyresniems pacientams, ypač sergantiems gretutinėmis ligomis ar turintiems genetinį polinkį (19,32). Rizika taip pat didėja didinant klozapino dozes ir vartojant vaistą ilgą laiką (32,38). Įtakos turi ir kartu vartojami kiti vaistai, mažas fizinis aktyvumas, nepakankamas skysčių ir skaidulų vartojimas bei rūkymas arba staigus rūkymo nutraukimas (19,32,42).

Šiems sutrikimams būdingos „raudonos vėliavos“, kurios gali nurodyti gyvybei pavojingas komplikacijas. Vieni pagrindinių klinikinių ženklų yra vidutinio ar stipraus intensyvumo pilvo skausmas (trunkantis >1 val.), pilvo išsipūtimas, vėmimas, viduriavimas ar išmatų nelaikymas,

tuštinimasis krauju, susilpnėjęs žarnyno tonusas bei bendras būklės pablogėjimas (karščiavimas, bendras silpnumas) (30,38). Septinio šoko požymiai (aukštas karščiavimas, sąmonės sutrikimas), hemodinaminis nestabilumas (hipotenzija, tachikardija) ar metabolinė acidozė nurodo gyvybei pavojingą būklę, kuriai reikalinga skubi pagalba (29,38).

1.5.4. Klozapino sukeltų virškinamojo trakto sutrikimų ir jų komplikacijų paplitimas bei mirtingumas

Tyrimai, vertinę klozapiną vartojančių pacientų VT objektyviai, naudojant radiokontrastinius žymenis, rodo, kad 50-80 % pacientų turi VT motorikos sutrikimus (30,36). Tačiau subjektyvūs tyrimai, vertinantys simptomus (dažniausiai vidurių užkietėjimą) nurodo mažesnę, 30-60 %, paplitimą per visą gydymo laikotarpį (43). Kohortiniai tyrimai rodo, kad vidurių užkietėjimo dažnis siekia apie 42,5 atvejo 1000-iui pacientų per metus (44). Literatūroje aprašoma, kad pacientai, vartojantys klozapiną, turi 3-4,5 karto didesnę riziką VT sutrikimams, nei vartojantys kitus APV (32). Sunkių ar gyvybei pavojingų CIGH komplikacijų paplitimas yra apie 37 atvejus 10000-ių pacientų (0,37%), ileuso – 4,4 atvejo 1000-iui pacientų per metus, išeminės žarnyno ligos – 0,1 atvejo 1000-iui asmenų per metus (32,44).

Mirštamumas nuo sunkių CIGH komplikacijų siekia 15-33 % (32,36). Ilgalaikiuose kohortiniuose tyrimuose nustatytas 18 % mirtingumas nuo CIGH komplikacijų, kuris, išsivysčius ileusui, gali siekti iki 43,7 % (29,30,36,45). Mirštamumo nuo CIGH komplikacijų rizika didėja apie 1,21 karto kas dvejus gydymo metus (30). Svarbu pabrėžti, jog nors labiausiai pavojinga klozapino vartojimo komplikacija yra laikoma agranulocitozė, mirtingumas nuo šios būklės yra žymiai mažesnis, siekiantis apie 2,7-3,1 % (6). Tokie tyrimai rodo, kad CIGH gali būti net 5-10 kartų labiau gyvybei pavojinga komplikacija (45).

Nepaisant didelio paplitimo ir mirtingumo, CIGH ir jo sukeltos komplikacijos klinikinėje praktikoje nėra aktyviai stebimos ir dažnai atpažįstamos pavėluotai.

1.5.5. Klozapino sukeltų virškinamojo trakto komplikacijų atpažinimo ir diagnostikos problemos

Klozapino sukeltų VT sutrikimų klinikinį atpažinimą apsunkina pacientų liga, socioekonominė padėtis, klinikinių žinių, budrumo ir požiūrio stoka bei lengvai pasiekiamų diagnostinių priemonių trūkumas. Kaip minima literatūroje, viena pagrindinių problemų yra tai, jog CIGH dažnai pasireiškia asimptomiškai ir nors objektyvūs tyrimai gali parodyti sulėtėjusią žarnyno veiklą, pacientai to nejaučia ir neišsako jokių skundų (36,40). Ligoniai, sergantys šizofrenija, neretai pasižymi padidėjusiu skausmo slenksčiu, o skausmo jautrumas tampa dar labiau apmašintas dėl klozapino antiserotoninerginio poveikio (31,32). Be to, šizofrenijos metu pasireiškianti negatyvi simptomatika

(pavyzdžiui, apatija), kognityviniai sutrikimai ir psichomotorinis sulėtėjimas gali trukdyti adekvačiai atpažinti ar nupasakoti patiriamus fizinius simptomus (29,43). Kai kurie pacientai gali net prarasti suvokimą apie normalią savo žarnyno funkciją ir, pavyzdžiui, ilgą laiką nesituštinti nejausdami jokių neigiamų simptomų (40).

Svarbu atsižvelgti ir į nepakankamą gydytojų klinikinį budrumą. Istoriskai VT sutrikimai, tokie kaip vidurių užkietėjimas ar viduriavimas, buvo laikomi nemaloniais, tačiau nesunkiais, greitai praeinančiais šalutiniais vaistų poveikiais. Tyrimai rodo, kad tik apie 50 % psichiatrijos ligoninėse dirbančių slaugytojų žino apie CIGH, taip pat išlieka ribotos ir pirminės sveikatos priežiūros specialistų žinios (30,32).

Klinikinėje praktikoje didžiausias dėmesys skiriamas agranulocitozės ar kardiovaskulinių ligų rizikai. VT funkcija dažnai lieka nepakankamai arba visiškai neįvertinta. Pacientų išsakyti skundai dažnai būna paaiškinami mitybos ypatumais ir per mažu skysčių vartojimu, o ne siejami su tiesioginiu klopazino poveikiu (42). Pažymėtina, kad CIGH diagnostika yra komplikauta ir ribota, o subjektyviai vertinami sutrikimai sunkiai identifikuojami. Tyrimai rodo, kad standartizuoti klausimynai, pavyzdžiui, Rome IV, gali neatpažinti net pusės CIGH atvejų (40). Egzistuoja objektyvūs (pvz., radiologiniai) tyrimai, tačiau kasdieninėje praktikoje jie yra per brangūs ir jiems atlikti reikia daug laiko bei techninių priemonių, todėl jų naudojimas yra ribotas (29).

Atlikti *in vitro* tyrimai rodo, kad klopazinas gali veikti storąją žarną priklausomai nuo dozės. Mažos dozės galimai slopina neurogeninius, o didelės – miogeninius susitraukimus, reikšmingai trikdydamos žarnyno turinio slinkimą.

1.5.6. Virškinamojo trakto komplikacijų prevencija ir gydymas

Literatūroje pabrėžiama, jog prevencinių priemonių turėtų būti imamasi nuo pat klopazino vartojimo pradžios, nelaukiant, kol išsivystys VT simptomai (19). CIGH valdymas turėtų apimti ne tik paciento stebėjimą, bet ir tinkamos mitybos, pakankamo skysčių vartojimo, fizinio aktyvumo bei medikamentinių intervencijų derinį.

Rekomenduojama užtikrinti pakankamą, iki 25-30 g per parą, skaidulinių medžiagų suvartojimą su maistu (46). Pirmenybė teikiama natūraliems skaidulų šaltiniams, tokiems kaip vaisiai, daržovės ir pilno grūdo produktai. Tačiau augalinės kilmės maistinės skaidulos, pavyzdžiui, balkšvojo gysločio sėklų luobelės, dar kitaip vadinamos *Psyllium*, klopaziną vartojantiems pacientams turi būti rekomenduojamos atsargiai, nes esant sulėtėjusiai žarnyno motorikai šie papildai gali dar labiau didinti vidurių užkietėjimą ir žarnų nepraeinamumo riziką (3). Taip pat labai svarbu yra užtikrinti pakankamą skysčių suvartojimą – dažniausiai 1,5-2 litrus per parą. Kai kuriuose tyrimuose nurodoma, kad klopaziną vartojantiems pacientams reikia išgerti iki 3 litrų vandens per parą (47).

Fizinis aktyvumas taip pat yra reikšminga prevencijos dalis. Klozapinas dažnai slopina pacientus arba sukelia mieguistumą, todėl aktyvumas gali sumažėti, o tai papildomai gali lėtinti žarnyno peristaltiką (47). Todėl pacientai turėtų būti skatinami reguliariai judėti ir, esant galimybei, siekti vidutinio intensyvumo fizinio aktyvumo bent 2,5 val. per savaitę (46). Stacionare gydomi klozapiną vartojantys pacientai gali būti papildomai skatinami dalyvauti mankštose ar eiti pasivaikščioti. Reguliarus judėjimas ne tik teigiamai veikia žarnyno motoriką, bet ir gali padėti mažinti kitų klozapino nepageidaujamų reiškinių, įskaitant svorio augimą ir metabolinius sutrikimus, riziką (3). Taigi CIGH prevencija turėtų būti vertinama holistiškai, atsižvelgiant ne tik į žarnyno funkciją, bet ir į bendrą paciento fizinę būklę.

Gyvensenos korekcija yra laikoma svarbia CIGH prevencijos dalimi, tačiau vien šių priemonių dažnai gali nepakakti. Literatūroje aprašoma, kad dažniausiai gydymo pradžioje skiriami stimuliuojantys, išmatas minkštinantys laisvinamieji ir, esant nepakankamam poveikiui, osmosinio poveikio preparatai. Gali būti skiriamas natrio dokuzatas, senos preparatai, bisakodilis ar makrogolis. Esant rezistentiškam vidurių užkietėjimui kai standartiniai laisvinamieji nepadedą, siūlomi naujesni preparatai, pavyzdžiui, linaklotidas ar prukalopridas, o sunkiais atvejais gali būti svarstomas betanecholis (3,10,38,46).

Svarbi CIGH valdymo dalis yra rizikos veiksnių mažinimas. Manoma, kad žarnyno motorikos sulėtėjimas gali būti susijęs su klozapino koncentracija kraujyje, todėl turėtų būti svarstomas dozės mažinimas iki mažiausios efektyvios (3). Taip pat svarbu vengti papildomų vaistų, galinčių dar labiau slopinti VT motoriką, ypač anticholinerginių preparatų, triciklių antidepresantų ir opioidų (3). Šių vaistų deriniai gali reikšmingai padidinti sunkių gastroenterologinių komplikacijų riziką.

2. TYRIMO METODAI

2.1 Tyrimo dizainas, vieta ir eiga

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus miesto Psichikos sveikatos centre, Ūmios psichiatrijos vyrų ir moterų skyriuose. Atliktas kiekybinis, anoniminis, vienmomentinis skerspjūvio tyrimas (angl. *cross-sectional study*), naudojant tyrėjų paruoštus klausimynus. Duomenys buvo renkami 2025-2026 metais.

Klausimynai buvo pateikiami popierine forma. Pacientai į klausimus atsakinėjo savarankiškai, esant poreikiui buvo teikiama pagalba ir paaiškinimai.

2.2 Tiriamoji imtis

Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų pacientai, gydomi Vilniaus miesto Psichikos sveikatos centro Ūmios psichiatrijos skyriuje. Tyrimo dalyviai buvo atrinkti pagal įtraukimo kriterijus: diagnozuota šizofrenija ar kitas psichozinis sutrikimas, aktyviai gydomas klozapinu ne trumpiau kaip 1 mėnesį, pacientai vyresni nei 18 metų. Visi tiriamieji sirgo paranoidine šizofrenija.

Bendras tiriamųjų skaičius $n = 24$.

2.3 Tyrimo etika

Tyrimui atlikti nebuvo kreiptasi į Vilniaus regiono biomedicininį tyrimų etikos komitetą, nes darbas nėra vertinamas kaip biomedicininis tyrimas. Dalyvavimas tyrime buvo savanoriškas. Visiems gautiems apklausos duomenims garantuojamas saugumas, užtikrinamas iš respondentų gaunamų duomenų anonimiškumas ir konfidencialumas. Duomenys apdoroti anonimiškai (tyrimo dalyviai žymimi tik numeriais). Tiriamųjų asmeninė informacija yra privati ir ja nebus dalijamasi su trečiaisiais asmenimis. Naudoti tarptautiniai instrumentai yra viešai prieinami, jų naudojimui atskiro leidimo nereikia.

2.4. Duomenų rinkimo metodai

Tyrimo metodologija, literatūros apžvalga ir klausimyno sudarymas buvo grindžiami nesistemine mokslinės literatūros analize. Mokslinių publikacijų buvo ieškoma PubMed (Medline) ir ScienceDirect (Elsevier) elektroninėse duomenų bazėse. Literatūros paieškai naudoti raktažodžiai ir jų junginiai anglų kalba: „Clozapine“, „Clozapine induced gastrointestinal hypomotility“, „CIGH“, „Clozapine side effects“. Į literatūros apžvalgą buvo įtraukti anglų kalba publikuoti moksliniai straipsniai, paskelbti per pastaruosius dešimt metų, bei moksliniai vadovėliai.

Galutinai į literatūros apžvalgą įtrauktos 50 mokslinės publikacijos, atitikusios nustatytus atrankos kriterijus. Į analizę įtrauktos sisteminės apžvalgos, meta-analizės ir naratyvinės literatūros apžvalgos, nagrinėjančios klozapiną, jo veikimo mechanizmą, epidemiologiją bei šalutinius poveikius, įskaitant klozapino sukeltą vidurių užkietėjimą ir CIGH.

Klausimyną sudarė kelios dalys:

1. Sociodemografiniai ir medicininiai klausimai
 - a. amžius, lytis;
 - b. vartojama klozapino dozė;
 - c. gydymo trukmė;
 - d. gyvenimo būdo veiksniai (fizinis aktyvumas, skysčių vartojimas, rūkymas).
2. Tuštinimosi įpročiai ir vidurių užkietėjimo požymiai
 - a. tuštinimosi dažnis;
 - b. išmatų konsistencija;
 - c. laisvinamųjų vartojimas;
 - d. vidurių užkietėjimo simptomai.
3. Kiti virškinamojo trakto simptomai
4. Simptomų poveikis bendrai paciento savijautai:

subjektyvus virškinamojo trakto simptomų poveikis savijautai (0-10 balų skaitinė skalė, 0 – neturi poveikio savijautai, 10 – labai neigiamai paveikia savijautą).

Simptomų vertinimui naudoti adaptuoti tarptautiniai instrumentai – Rome IV kriterijai ir jų suma bei Bristol išmatų skalė. Vidurių užkietėjimas vertintas remiantis Rome IV kriterijumi. Pacientai, kuriems pasireiškė 2 ar daugiau simptomų, laikomi atitinkantys klozapino sukulto vidurių užkietėjimo kriterijus (46).

2.5. Duomenų analizės metodai

2.5.1. Aprašomoji statistika

Visiems kiekybiniais kintamiesiems apskaičiuotos aprašomosios statistikos charakteristikos: aritmetinis vidurkis (M), standartinis nuokrypis (SD), mediana, minimali ir maksimali reikšmė, pirmasis ir trečiasis kvartiliai (IQR). Kategoriniai kintamieji pateikiami dažniais (n) ir procentinėmis dalimis (%). Surinktų duomenų statistinė analizė atlikta naudojant Microsoft Excel ir R Commander programines įrangas. Visuose statistiniuose testuose statistinio reikšmingumo riba – $p < 0,05$.

2.5.2. Duomenų pasiskirstymo normalumo tikrinimas

Statistiniai testai buvo pasirenkami po kiekybinių kintamųjų normalumo patikros naudojant Shapiro-Wilk testą, kuris yra tinkamas metodas mažoms imtims ($n < 50$). Normalus pasiskirstymas atmetamas, kai $p < 0,05$. Shapiro-Wilk testo rezultatai parodė, kad amžiaus ($W = 0,934$, $p = 0,122$), Rome IV sumos ($W = 0,932$, $p = 0,107$) ir savijautos ($W = 0,955$, $p = 0,353$) pasiskirstymas statistiškai reikšmingai nuo normalaus nesiskyrė, o klopapino dozė ($W = 0,908$, $p = 0,032$), gydymo trukmė ($W = 0,697$, $p < 0,001$), tuštinimosi dažnis ($W = 0,760$, $p < 0,001$) ir Bristolio skalės įverčiai ($W = 0,911$, $p = 0,038$) skyrėsi. Remiantis šiais rezultatais ir atsižvelgus į mažą imties dydį ($n = 24$), tolesnei analizei naudoti neparametriniai statistikos metodai.

2.5.3. Koreliacijos analizė

Dviejų kiekybinių kintamųjų tarpusavio ryšiams tirti pasirinktas Spearman koreliacijos koeficientas (r_s). Koreliacijos koeficiento statistinis reikšmingumas vertintas pagal p reikšmę ($p < 0,05$). Koreliacijos stiprumas vertintas pagal Cohen kriterijus, kurie nurodo, jog $r_s < 0,30$ – silpna, $0,30-0,50$ – vidutinė, $>0,50$ – stipri koreliacija (48). Tirti ryšiai: klopapino dozė ir Bristolio skalės įverčiai, klopapino dozė ir Rome IV simptomų suma, Rome IV simptomų suma ir savijauta, klopapino dozė ir savijauta, Bristol skalės įverčiai ir Rome IV suma, vartojimo trukmė ir Bristol skalės įverčiai, vartojimo trukmė ir Rome IV suma, amžius ir Rome IV suma.

2.5.4. Dviejų nepriklausomų grupių palyginimas

Dviejų nepriklausomų grupių palyginimui naudotas Mann-Whitney U testas. Testu buvo lyginama Rome IV simptomų suma ir savijauta pagal laisvinamųjų vartojimą, lytį, rūkymą, fizinį aktyvumą, skysčių vartojimą ir prieš tai buvusią obstipaciją.

3. TYRIMO REZULTATAI

3.1. Tiriamosios imties aprašymas

Tiriamųjų kiekybinių rodiklių pasiskirstymas pateikiamas 3 lentelėje. Tyrime dalyvavo 24 pacientai, vartojantys klopapiną. Amžiaus mediana – 32 metai [26-39], klopapino dozės – 250 mg per parą [200-400], gydymo trukmės – 6 mėn. [3-24], tuštinimosi dažnis – 3 kartai per savaitę [2-5], o Bristol skalės – 3 [2-4]. Rome IV simptomų sumos mediana buvo 3 [1-4], savijautos vertinimo – 5 [3-7].

3 lentelė. Kiekybinių kintamųjų aprašomoji statistika ($n = 24$)

Kintamasis	n	Vidurkis $\pm$ SD	Mediana	Min - Max	IQR
Amžius (m.)	24	33,75 $\pm$ 11,11	32,5	18–65	26,5–39,3
Dozė (mg/p.)	24	284,38 $\pm$ 100,22	250,0	100–450	200,0–400,0
Gydymo trukmė (mėn.)	24	16,08 $\pm$ 20,22	6,0	1–84	3,0–24,0
Tuštinimosi dažnis (k./sav.)	24	4,46 $\pm$ 3,43	3,0	1–16	2,0–5,0
Bristolio skalė	24	3,12 $\pm$ 1,15	3,0	1–6	2,0–4,0
Rome IV simptomų suma	24	2,88 $\pm$ 2,03	3,0	0–6	1,0–4,3
Savijauta (0-10)	24	4,63 $\pm$ 2,90	5,0	0–10	2,8–7,0

SD - standartinis nuokrypis. IQR - tarpkvartilinis intervalas.

3.2. Kategorinių kintamųjų dydžiai

Kategorinių kintamųjų pasiskirstymas pateikiamas 4 lentelėje. Daugumą tiriamųjų sudarė vyrai (79,2 %), 62,5 % pacientų buvo rūkantys. Fiziškai aktyvūs buvo 25,0 % tiriamųjų, pakankamą skysčių vartojimą nurodė 50,0 %. Laisvinamuosius vaistus vartojo 33,3 % pacientų, o 37,5 % nurodė anksčiau turėję virškinamojo trakto simptomų. Pagal Rome IV kriterijus vidurių užkietėjimas nustatytas 62,5 % pacientų.

4 lentelė. Kategorinių kintamųjų paplitimas tiriamojoje grupėje (n = 24)

Kintamasis	n (iš 24)	%
Vyras	19	79,2 %
Moteris	5	20,8 %
Rūkantis	15	62,5 %
Fiziškai aktyvus	6	25,0 %
Vartojantis pakankamai skysčių	12	50,0 %
Vartojantis laisvinamuosius	8	33,3 %

Prieš tai buvęs vidurių užkietėjimas	9	37,5 %
Rome IV (≥ 2)	15	62,5 %

3.3. Rome IV kriterijų paplitimas

Rome IV diagnostinių kriterijų paplitimas pateikiamas 5 lentelėje. Dažniausi simptomai buvo kietos išmatos (58,3 %), stangimasis (50,0 %) ir retai pasitaikančios skystos išmatos (54,2 %) (>25% tuštinimosi atvejų). Mažiau nei 3 tuštinimosi epizodai per savaitę nustatyti 41,7 % pacientų. Rečiau pasitaikė nepakankamo pasituštinimo ir obstrukcijos jausmas (37,5 %), fizinę pagalbą tuštinantis nurodė 2 pacientai (8,3 %).

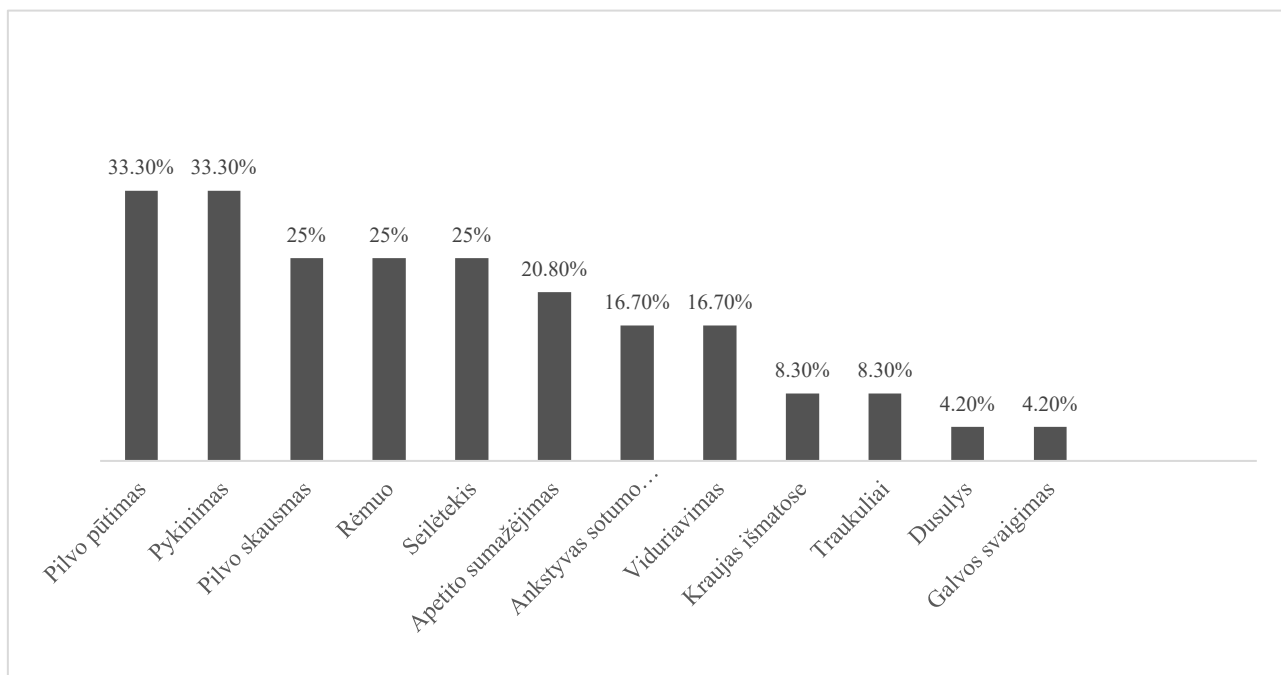
5 lentelė. Rome IV klozapino sukeltos obstipacijos diagnostinių kriterijų paplitimas

Rome IV kriterijus	n (iš 24)	%
Kietos išmatos (>25% tuštinimosi atvejų)	14	58,3
Stanginimasis (>25% tuštinimosi atvejų)	12	50,0
Skystos išmatos pasireiškia retai	13	54,2
Mažiau nei 3 pasituštinimai per savaitę	10	41,7
Nepilno pasituštinimo jausmas	9	37,5
Obstrukcijos jausmas	9	37,5
Fizinė pagalba besituštinant	2	8,3

3.4. Išmatų tipo ir kitų simptomų pasiskirstymas

Vadovaujantis Bristol skale, 7 pacientai (29,2 %) nurodė, jog tuštinasi obstipacijai būdingomis, 1-2 tipo išmatomis, 16 pacientų (66,7 %) – normaliomis 3-5 tipo, 1 pacientas (4,2 %) – 6 tipo (pusiau skystomis). Vidurkis $3,12 \pm 1,15$, mediana 3,0.

Kiti dažniausiai nurodomi papildomi simptomai buvo pilvo pūtimas ir pykinimas (33,3%). Visi simptomai nurodomi 1 paveikslėlyje.



1 pav. Kitų šalutinių simptomų, pasireiškiančių pacientams, vartojantiems klozapiną, paplitimas

3.5. Statistinių testų rezultatai

Statistinių testų rezultatai pateikiami 6 lentelėje. Nustatyta stipri neigiama koreliacija tarp klozapino dozės ir Bristol išmatų skalės ($r_s = -0,630$; $p < 0,001$), kuri aiškiai matoma grafiškai (3 pav.), stiprus ryšys tarp Rome IV simptomų sumos ir savijautos ($r_s = 0,544$; $p = 0,006$), tarp Bristol skalės ir Rome IV sumos ($r_s = -0,667$; $p < 0,001$), tarp dozės ir savijautos ($r_s = 0,517$; $p = 0,010$) bei tarp dozės ir Rome IV ($r_s = 0,517$, $p = 0,010$). Kiti tirti ryšiai nebuvo statistiškai reikšmingi, tačiau kai kuriais atvejais stebėtos tendencijos.

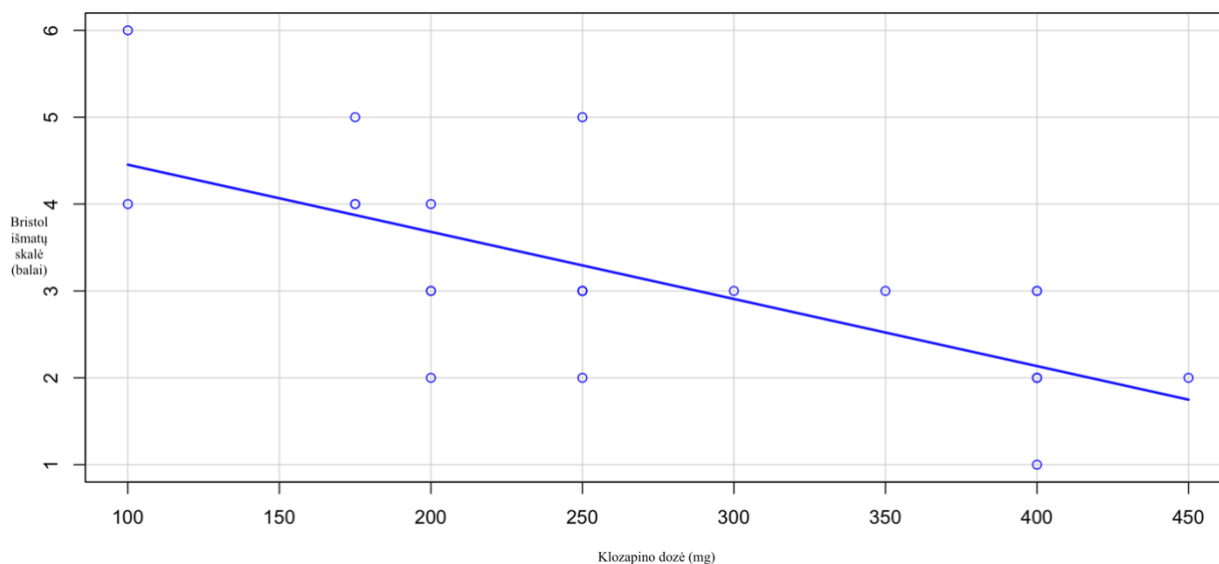
Grupių lyginimas parodė, kad pacientai, vartojantys laisvinamuosius, turėjo statistiškai reikšmingai didesnę Rome IV simptomų sumą ir pasižymėjo prastesne savijauta ($p < 0,05$).

6 lentelė. Statistinių testų rezultatų suvestinė

Testas/kintamieji	Statistika	p reikšmė	Išvada
Spearman			
Dozė - Bristol skalė	$r_s = -0,630$	0,001	Reikšmingas ryšys
Bristol skalė - Rome IV suma	$r_s = -0,667$	$< 0,001$	Reikšmingas ryšys

Rome IV suma - Savijauta	rs = 0,544	0,006	Reikšmingas ryšys
Dozė - Savijauta	rs = 0,517	0,010	Reikšmingas ryšys
Dozė - Rome IV suma	rs = 0,517	0,010	Reikšmingas ryšys
Vartojimo trukmė - Rome IV suma	rs = 0,309	0,141	Nereikšminga
Vartojimo trukmė - Bristol skalė	rs = -0,229	0,281	Nereikšminga
Vartojimo trukmė - Savijauta	rs = 0,353	0,091	Nereikšminga
Amžius - Rome IV suma	rs = 0,309	0,142	Nereikšminga
Mann-Whitney U			
Laisvinamieji - Savijauta	U = 6,0	< 0,001	Reikšmingas skirtumas
Laisvinamieji - Rome IV suma	U = 19,5	0,006	Reikšmingas skirtumas
Ankstesnė obstipacija - Rome IV suma	U = 52,5	0,380	Nereikšminga
Lytis - Rome IV suma	U = 39,5	0,589	Nereikšminga
Rūkymas - Rome IV suma	U = 61,0	0,717	Nereikšminga
Fizinis aktyvumas - Rome IV suma	U = 64,5	0,499	Nereikšminga
Skysčių vartojimas - Rome IV suma	U = 80,5	0,639	Nereikšminga

rs - Spearman koreliacijos koeficientas. U - Mann-Whitney statistika. p - statistinio reikšmingumo lygmuo



2 pav. Klozapino dozės ir Bristol išmatų skalės ryšys
X ašis - klozapino dozė (mg); Y ašis - Bristol išmatų skalė (balai)

4. TYRIMO REZULTATŲ APITARIMAS

4.1. Pagrindinių rezultatų analizė

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientams, gydomiems klozapinu, virškinamojo trakto funkcijos sutrikimai yra labai dažni ir kliniškai reikšmingi. Remiantis Rome IV kriterijais, klozapino sukeltas vidurių užkietėjimas nustatytas 62,5 % tiriamųjų, simptomų sumos mediana – 3, nurodanti, jog dauguma pacientų patiria ne vieną, o kelis kartu pasireiškiančius simptomus. Analizuojant tuštinimosi įpročius ir ypatumus nustatyta, kad dažniausiai tiriamiesiems būdingas retesnis tuštinimosi dažnis bei kietesnė išmatų konsistencija. Pacientams pasireiškia įvairūs Rome IV simptomai, kiekvienas simptomas pasireiškė mažiausiai bent 2 tiriamiesiems.

Statistinė analizė atskleidė reikšmingus ryšius tarp klinikinių rodiklių. Nustatyta stipri neigiama koreliacija tarp klozapino dozės ir Bristol išmatų skalės ($r_s = -0,630$; $p < 0,001$), rodanti, kad didesnės klozapino dozės yra susijusios su kietesnėmis išmatomis. Taip pat nustatytas stiprus teigiamas ryšys tarp Rome IV simptomų sumos ir pacientų subjektyvaus savijautos vertinimo ($r_s = 0,544$; $p = 0,006$), leidžiantis manyti, kad kuo daugiau pacientai patiria vidurių užkietėjimo simptomų, tuo prasčiau jie jaučiasi. Papildomai nustatyta, kad pacientai, vartojantys laisvinamuosius, surinko didesnę Rome IV simptomų sumą ir skundėsi prastesne savijauta. Tai gali rodyti, kad yra pacientų, kurie labiau linkę kreiptis pagalbos ir gauti gydymą laisvinamaisiais vaistais, kai pasireiškia sunkesnė virškinamojo trakto simptomatika. Apibendrinant, tyrimo rezultatai rodo, kad klozapino vartojimas yra glaudžiai

susijęs su virškinamojo trakto funkcijos sutrikimais, kurie yra dažni, daugialypiai ir siejasi su pacientų prastesne savijauta.

4.2. Virškinamojo trakto sutrikimų paplitimas tiriamojoje grupėje

Klozapino sukkelto vidurių užkietėjimo paplitimas literatūroje vertinamas kaip itin didelis, tačiau konkreti epidemiologija svyruoja priklausomai nuo pasirenkamo tyrimo būdo, ypač nuo to, ar vertinami subjektyvūs paciento skundai, ar atliekami objektyvūs tyrimai. Literatūroje paplitimas nurodomas 14-60 %, sisteminių apžvalgų duomenimis sudaro apie 31,2 %, o kai kuriuose tyrimuose paplitimas siekia ir 56 % (22,49). Tuo tarpu, šiame mūsų tyrime nustatytas daug didesnis paplitimas – 62,5 %, o tai gali rodyti, kad virškinamojo trakto sutrikimo simptomai tarp klozapinu gydomų pacientų gali būti dar dažnesni, nei aprašoma literatūroje.

Šie skirtumai gali būti paaiškinami skirtingais vertinimo metodais. Daugelyje tyrimų epidemiologija yra nustatoma remiantis subjektyviais pacientų skundais ar klinikinėmis skalėmis, tokiomis kaip Rome III ar IV kriterijai, Bristol išmatų skalė. Žinoma, kad pacientų savarankiški subjektyvūs vertinimai yra riboto jautrumo, nes dėl sumažėjusio skausmo jautimo, kognityvinių sutrikimų ar ligos simptomų pacientai gali nepakankamai tiksliai įvertinti savo būklę ar simptomus pervertinti (31, 32). Literatūroje aprašytuose tyrimuose kai kur naudoti objektyvūs metodai, pavyzdžiui, gaubtinės žarnos tranzito laiko matavimai, nurodo didesnę (50-80 %) sutrikimo paplitimą (30). Tai leidžia manyti, kad tarp subjektyviai vertinamų simptomų ir objektyviai vertinamos žarnyno funkcijos gali egzistuoti reikšmingas neatitikimas. Literatūroje aprašytų tyrimų rezultatų palyginimas pateiktas 7 lentelėje. Viena iš jų 20 % pacientų, vartojančių klozapiną, nurodė, jog jiems pasireiškia vidurių užkietėjimas, tačiau, vertinimui panaudojus Rome III klausimyną, šis skaičius išaugo iki 57,9 %, o objektyviu žarnyno praeinamumo laiko tyrimu nustatyta, kad sulėtėjusi motorika siekė net 80 % pacientų (43).

Šiame darbe vidurių užkietėjimas vertintas naudojant Rome IV kriterijus, kurie leidžia sistemingiau įvertinti simptomus nei vertinant paprastus pacientų skundus ar savarankiškus atsakymus. Šis vertinimo kriterijus galėjo prisidėti prie didesnio nustatyto paplitimo. Be to, tiriamoji imtis buvo sudaryta iš stacionare gydomų pacientų, kuriems būdinga sunkesnė klinikinė būklė, o tai galėjo taip pat turėti įtakos tyrimo rezultatams.

Apibendrinant galima teigti, kad šiame tyrime klozapino sukkelto vidurių užkietėjimo paplitimas itin didelis ir jis labai priklausė nuo pasirinktos metodikos, be to, akivaizdu, kad objektyvūs ar struktūrizuoti vertinimo būdai leidžia nustatyti didesnę sutrikimų dažnį. Svarbu klinikinėje praktikoje virškinamojo trakto funkciją vertinti aktyviai ir sistemingai, naudojant įvairius tiriamuosius metodus.

Papildomai literatūroje aptariami ir galimi rizikos veiksniai, kurie gali stipriai daryti įtaką virškinamajam traktui, pvz., dozė ar gydymo trukmė.

7 lentelė. Klozapino sukulto vidurių užkietėjimo paplitimas skirtinguose tyrimuose

Tyrimas	Metai	n	Naudotas vertinimo būdas	Paplitimas	Klozapino dozė	Pagrindiniai radiniai
Mūsų tyrimas	2026	24	Rome IV	62,5 %	272 mg/p. (vid.)	Stiprus ryšys dozė-Bristol, dozė-Rome IV, simptomai susiję su savijauta
(43)	2016	20	Motilografija	80 %	528 mg/p. (vid.)	Žymiai prailgėjęs žarnyno motorikos laikas
(43)	2016	20	Rome III	57,9 %	528 mg/p. (vid.)	Rome III kriterijai buvo mažiau jautrūs
(40)	2020	68 (30 obj. tyrime)	Rome IV Obj. žarnyno nepraeinamumo tyrimas	54,4 % (Rome IV) 73,3 % (obj.)	443 mg/p. (vid.)	Žemas simptomų jautrumas, Rome kriterijai galimai nepakankamai jautrūs
(50)	2024	308	Rome III	26,3 % (ambulatoriniai pacientai)	N/A	Didesnis nerimo lygis buvo susijęs su vidurių užkietėjimu, todėl autoriai pabrėžia nerimo vertinimo bei ankstyvo gydymo svarbą
(47)	2024	70	Rome III	23,9 %	N/A	Pacientams su vidurių užkietėjimu buvo skiriamos didesnės antipsichotikų dozės
(49)	2018	50	CAS, Bristol	56 %	300 mg/p.	CAS ir Bristolio skalės parodė ne tik dažną konstipaciją, bet ir sunkesnę vidurių užkietėjimą klozapino grupėje

4.3. Simptomų įvairovė ir pasireiškimas

Šiame mūsų tyrime dažniausiai pasireiškę vidurių užkietėjimo simptomai buvo kietos išmatos, stanginimasis tuštinantis ir sumažėjęs tuštinimosi dažnis, o tai atitinka Rome IV kriterijais apibrėžiamą klinikinį vaizdą. Tokia simptomatika nurodo sulėtėjusią žarnyno motoriką.

Literatūroje nurodoma, kad klozapinu gydomiems pacientams vertinti dažniausiai naudojamos Rome III ir Rome IV skalės bei Vidurių užkietėjimo vertinimo skalė (CAS) (40, 43, 49). Dažniausiai aprašomi simptomai yra retas tuštinimasis (mažiau nei trys kartai per savaitę), stanginimasis, kietos ar rutuliukų formos išmatos, nepilno išsituštinimo jausmas. Šio mūsų tyrimo rezultatai iš esmės sutampa su literatūros duomenimis, nes nustatyti pagrindiniai simptomai (kietos išmatos, stanginimasis ir retai pasitaikantis viduriavimas) sutampa su tipiniu klozapino sukkelto vidurių užkietėjimo profiliu.

Tyrimai rodo, kad tarp pacientų, su užkietėjusiais viduriais, 14,3 % tuštinasi itin kietomis (Bristol 1) išmatomis, 50 % – Bristol 2 (49). Mūsų tyrime taip besituštinančių buvo 29,2 %, o tai gali rodyti, kad šio tyrimo respondantai, kuriems pasireiškia vidurių užkietėjimas, labiau skundžiasi kitais būdingais simptomais nei pačia išmatų konsistencija.

Be šių diagnostinių kriterijų, literatūroje taip pat aprašomi papildomi simptomai ir vadinamieji „pavojaus ženklai“, galintys signalizuoti apie sunkią virškinamojo trakto patologiją. Tarp tokių simptomų nurodomas pilvo pūtimas, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas bei „perpildymo“ tipo viduriavimas (30, 38). Tokie simptomai gali perspėti ir apie gyvybei pavojingas komplikacijas. Šio mūsų tyrimo metu kai kurie pacientai taip pat nurodė tokius simptomus, ypač pilvo pūtimą, skausmą, pykinimą bei išsakė ir „raudonos vėliavos“ simptomus, tokius kaip tuštinimasis su krauju (8,3 %). Tai gali įspėti apie sunkias būkles ar net gyvybei grėsmingas komplikacijas, iš kurių, pavyzdžiui, ileus ar obstrukcijos rizika gali siekti 3,8 %, vartojančiųjų klozapiną (30).

Atsižvelgus į literatūros duomenis, apskaičiuota, kad iš 1000 klozapiną vartojančių pacientų, mirtingumas nuo sunkių CIGH komplikacijų siekia apie 6-10 ligonių, tuo tarpu nuo agranulocitozės – 0,3-0,9 (6, 32, 36, 44). Pagal mūsų skaičiavimus, tai reiškia, kad CIGH gali būti 7-30 kartų gyvybei pavojingesnė komplikacija nei agranulocitozė.

4.4. Klozapino dozės įtaka virškinamojo trakto funkcijai

Mūsų tyrime nustatyta statistiškai reikšminga neigiama koreliacija tarp klozapino dozės ir Bristol išmatų skalės ($r_s = -0,630$; $p < 0,001$), nurodanti, kad didesnės klozapino dozės gali būti susijusios su kietesnėmis išmatomis ir, tikėtina, sulėtėjusia žarnyno motorika. Nustatyta ir teigiama koreliacija

tarp dozės ir Rome IV simptomų sumos, kuri leidžia manyti, kad didesnės vaisto dozės gali sietis su didesne įvairių simptomų našta.

Svarbu pabrėžti, kad literatūroje klopapino dozės daroma įtaka virškinamojo trakto funkcijai vertinama kontraversiškai ir nevienareikšmiškai. Dalis tyrimų patvirtina šio tyrimo rezultatus bei teigia, jog didesnės dozės yra susijusios su didesne vidurių užkietėjimo rizika ir sunkesnėmis komplikacijomis (22). Danijoje atliktame tyrime atskleista, kad rizika sunkioms komplikacijoms priklauso nuo dozės ir padidėja 1,33 karto su kiekvienu papildomu 100 mg vaisto per parą patekusio į organizmą (3). Atliktų objektyvių žarnyno tranzito tyrimų (naudojant rentgenokonstrastinius markerius) rezultatai rodo, kad gaubtinės žarnos praeinamumo laikas yra tiesiogiai priklausomas nuo klopapino koncentracijos kraujo plazmoje, t.y., padidėjus koncentracijai, žarnyno turinio judėjimo greitis reikšmingai sulėtėja (43). Taip pat nurodoma, kad klopapino koncentracija, o ne gydymo trukmė ar bendras vartojamų antipsichotikų kiekis reikšmingai koreliavo su CIGH sunkumu (3).

Tačiau yra darbų, kuriuose nenustatytas tiesioginis ryšys tarp dozės ir klinikinių simptomų. Honkonge atlikto tyrimo metu nebuvo nustatyta, kad dozė yra reikšmingas faktorius, ypač dėl rūkymo, amžiaus ar genetinių veiksnių, dėl ko ta pati dozė gali lemti skirtingas koncentracijas kraujyje (50). Atliktos meta-analizės duomenimis, klopapino dozė ar net koncentracija plazmoje nėra patikimi vidurių užkietėjimo prognostiniai ar rizikos veiksniai (22). Įdomu, kad rimtų VT komplikacijų pasitaiko ir pacientams, vartojantiems mažas klopapino dozes (30).

Mūsų tyrimo rezultatai iš dalies patvirtina literatūros duomenis, nes nustatytas reikšmingas ryšys tarp klopapino dozės ir vidurių užkietėjimo simptomų. Šiame tyrime taip pat išreikštas ryšys tarp dozės ir išmatų konsistencijos.

4.5. Savijautos ir simptomų ryšys

Mes taip pat nustatėme statistiškai reikšmingą teigiamą ryšį tarp Rome IV simptomų sumos ir pacientų savijautos vertinimo, nurodantį, kad didėjant VT simptomų skaičiui blogėja pacientų savijauta, o tai leidžia teigti, kad vidurių užkietėjimo simptomai nėra vien atskiras somatinis reiškiny, bet daro reikšmingą įtaką paciento bendram kasdieniniam funkcionavimui.

Literatūroje aprašomas artimas ryšys tarp šių aspektų. Yra žinoma, kad didesnis šalutinių simptomų skaičius tiesiogiai koreliuoja su didesniu negalios laipsniu, pabrėžta, kad klopapino sukulto vidurių užkietėjimo (tyrime pasireiškė 56,6 %) kontrolė yra būtina siekiant sumažinti šių pacientų negalią (22). Teigiama, kad lėtinis vidurių užkietėjimas reikšmingai blogina pacientų gyvenimo kokybę (30). Svarbu paminėti, kad VT simptomai kartu su afektiniais simptomais gali sudaryti

abipusį ryšį, kuomet vidurių užkietėjimo keliamas diskomfortas gali stiprinti nerimą, o padidėjęs streso lygis, veikdamas autonominę nervų sistemą, lėtina žarnyno motoriką (50). Literatūroje aprašoma, kad pacientams, turintiems ryškių depresijos ar nerimo simptomų, vidurių užkietėjimo rizika padidėja 3-4 kartus (47).

Apibendrinant galima teigti, kad šio mūsų tyrimo rezultatai sutampa su literatūros duomenimis, o VT sutrikimai yra reikšmingas veiksnys, didinantis negalią ir lemiantis prastą pacientų savijautą ar blogesnę gyvenimo kokybę. Ilgainiui prastesnė savijauta ir nuolatiniai VT simptomai gali mažinti paciento motyvaciją tęsti gydymą ir prisidėti prie vaistų vartojimo režimo nesilaikymo.

4.6. Klinikinė reikšmė ir rekomendacijos

Šio tyrimo rezultatai yra svarbūs praktiniu požiūriu, nes jie suteikia galimybę vertinti ir valdyti klozapino sukeliamus VT sutrikimus.

Tyrimo metu nustatyta, kad 62,5 % pacientų atitinka obstipacijos kriterijus pagal Rome IV, tačiau literatūros duomenys pabrėžia, kad šizofrenija sergantys pacientai dažnai neišsako skundų ar nejaučia simptomų (32). Klinikinis budrumas negali remtis tik paciento skundais ar iniciatyva. Virškinamojo trakto funkcija turėtų būti rutiniškai vertinama kiekvieno vizito metu, remiantis aktyviais, struktūrizuotais klausimais. Pavyzdžiui, Bristol išmatų skalė yra paprasta, greita ir nereikalaujanti papildomų resursų, todėl gali būti integruojama į klozapino monitoravimą, panašiai kaip rutiniškai atliekami kraujo tyrimai.

Mūsų darbe nustatytas stiprus ryšys tarp dozės ir išmatų konsistencijos, o tai leidžia teigti, kad didinant klozapino dozę VT simptomų monitoravimas taip pat turėtų būti atidesnis. Pacientams, vartojantiems didesnes dozes, galima skirti laisvinamuosius anksčiau ar profilaktiškai. Tai atitinka tarptautinių gairių rekomendacijas (36).

Tyrimo rezultatai buvo paradoksaliūs ir atskleidė, kad pacientai, vartojantys laisvinamuosius, turėjo statistiškai didesnę Rome IV simptomų sumą ir nurodė prastesnę savijautą. Tai gali būti paaiškinama tuo, kad pacientai, atsakydami į klausimus, nurodė savo savijautą prieš laisvinamųjų vartojimą. Taip pat tai gali reikšti, kad laisvinamieji yra skiriami reaktyviai, o ne profilaktiškai, t.y., kai simptomai jau itin ryškūs ir stipriai neigiamai veikia paciento būklę. Kyla klausimas, ar laisvinamieji vaistai yra skiriami pakankamai anksti ir pakankamomis dozėmis. Literatūroje randama duomenų, kad laisvinamieji su makrogoliu yra efektyvi kombinacija CIGH gydymui, tačiau gydymo pradžia neturi būti atidedama. Laisvinamieji vaistai yra saugūs ilgalaikiam vartojimui, vartojant klozapiną (36).

Virškinamojo trakto sutrikimai nėra tik somatinis reiškinyss ir diskomfortas, jie statistiškai reikšmingai veikia pacientų savijautą bei tiesiogiai veikia bendrą funkcionavimą. Nevaldomos VT problemos gali sumažinti gydymo taktikos laikymąsi, bloginti gyvenimo kokybę bei netiesiogiai paveikti ir psichinės sveikatos rezultatus.

Kai kurie tiriamieji nurodė simptomus, kurie literatūroje yra klasifikuojami kaip „pavojaus ženklai“ (kraujas išmatose, stiprus pilvo skausmas) (30, 38). Tai reiškia, kad bent dalis pacientų turėjo požymių, reikalavusių skubeseinio klinikinio įvertinimo. Klozapiną vartojantys pacientai ir jų artimieji turėtų būti supažindinti su „raudonos vėliavos“ simptomais ir žinoti, kada apie juos reikia pranešti gydytojui.

Remiantis tyrimo rezultatais, rekomenduojama VT funkcijos vertinimą pradėti iš karto skyrus klozapiną ir kartoti kiekvieno klinikinio vizito metu. Tam pakanka kelių tikslinių klausimų apie tuštinimosi dažnį, išmatų konsistenciją, „raudonos vėliavos“ simptomus. Rome IV kriterijus ir Bristol išmatų skalė yra paprasti, validuoti instrumentai, tinkantys greitai kasdienei klinicinei praktikai. Medikamentinis gydymas turi būti svarstomas anksti ar skiriamas profilaktiškai, ypač pacientams, vartojantiems didesnes klozapino dozes, tačiau konkretaus preparato pasirinkimas priklauso nuo individualios klinikinės situacijos.

Apibendrinant galima teigti, kad VT sutrikimai yra dažni ir kliniškai reikšmingi. Aktyvus, sistemingas VT funkcijos vertinimas, adekvatus ir ankstyvas laisvinamųjų skyrimas ir pacientų bei artimųjų informavimas gali padėti išvengti komplikacijų bei turėtų būti neatsiejama klozapino terapijos dalis.

4.7. Tyrimo ribotumai

Pagrindinis šio tyrimo trūkumas – maža tiriamoji imtis ($n = 24$). Toks tiriamųjų skaičius apriboja statistinį patikimumą ir didina tikimybę, kad kai kurie ryšiai galėjo būti neaptikti. Rezultatai turėtų būti interpretuojami atsargiai ir vertinami kaip apžvalginiai ir preliminarūs bei patvirtinami didesnės imties tyrimuose. Šis mūsų tyrimas yra vienkartinė duomenų skerspjūvio analizė, todėl neįmanoma nustatyti priežastinio ryšio, galima aprašyti tik ryšius tarp kintamųjų. Longitudinalinis tyrimas, stebint pacientus ilgą laiką, leistų įvertinti kai kuriuos ryšius patikimiau.

Visi tyrimo dalyviai buvo gydomi stacionariai Vilniaus miesto Psichikos sveikatos centro ūmiuose skyriuose, todėl tiriamoji imtis gali neatspindėti visos klozapiną vartojančių pacientų populiacijos. Stacionaro pacientai dažniausiai yra sunkesnės būklės, gydomi dažniau koreguojamomis vaistų dozėmis ir yra labiau pažeidžiami aplinkos veiksnių nei ambulatoriniai pacientai. Dėl to galimas

didelis obstipacijos paplitimas (62,5 %) lyginant su ambulatoriniais pacientų tyrimais, kuriuose paplitimas siekia 26,3 % (50).

Virškinamojo trakto funkcija šiame tyrime vertinama remiantis anoniminiais, pacientų pildomais klausimynais. Sunku įvertinti rezultatų patikimumą, nes pacientai, patiriantys kognityvinius sutrikimus ar negatyvią simptomatiką, gali netiksliai įvertinti ar nupasakoti savo simptomus arba atvirkščiai juos perversinti. Rome IV kriterijai remiasi retrospektyviu simptomų registravimu, o šioje tiriamojoje populiacijoje dažniau pasireiškia atminties sutrikimai. Tyrimo metu nebuvo atlikti objektyvūs žarnyno vertinimai, o remiantis literatūra, galima teigti, kad tokiu atveju yra įmanomas netikslus rezultatų gavimas. Kitas tyrimo trūkumas – kontrolinės grupės nebuvimas. Kadangi nebuvo tirti pacientai, nesergantys psichikos ligomis, ir nebuvo išskirtas kitų antipsichotinių vaistų vartojimas, negalima tiksliai teigti, kad šie simptomai buvo sukelti būtent klozapino, o ne sąlygoti pačios ligos, nepakankamos mitybos ar sėdimo gyvenimo būdo.

Nepaisant išvardintų ribotumų, tyrimas turi privalumų: naudoti tarptautiniai diagnostiniai instrumentai, statistinė analizė atlikta taikant tinkamus metodus, o gauti rezultatai iš esmės atitinka ir papildo esamos literatūros duomenis. Ateityje tyrimai turėtų būti atlikti su didesne imtimi ir su kontroline grupe, pacientai turėtų būti vertinami ilgesnį laiko tarpą, turėtų būti apžvelgta daugiau kintamųjų, įskaitant kitus vartojamus vaistus (ypač su anticholinerginiu poveikiu), klozapino koncentraciją kraujo plazmoje, kitus objektyvius duomenis.

5. IŠVADOS

1. Klozapinas sukelia virškinamojo trakto motorikos sulėtėjimą, kuris pasireiškia vidurių užkietėjimu ir gali lemti gyvybei pavojingas komplikacijas.
2. Pagal Rome IV kriterijų klozapino sukeltas vidurių užkietėjimas nustatytas 62,5 % tiriamųjų.
3. Dažniausi virškinamojo trakto simptomai buvo kietos išmatos (58,3 %), retai pasitaikančios skystos išmatos (54,2 %) ir stanginimasis (50,0 %).
4. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp virškinamojo trakto simptomų sunkumo, laisvinamųjų vartojimo ir pacientų savijautos. Klozapinu gydomų pacientų virškinamojo trakto veikla turėtų būti nuosekliai vertinama nuo pat gydymo pradžios. Simptomų valdymas turėtų būti kompleksinis, apimantis gyvenimo būdo korekciją ir medikamentines intervencijas.

LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. Leucht S, Priller J, Davis JM. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *Am J Psychiatry*. 2024 Oct 1;181(10):865–78. doi:10.1176/appi.ajp.20240738
2. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. In: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2018. p. 137–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300881> doi:10.1016/bs.apha.2017.09.009
3. Meyer JM, Stahl SM, Muntner N. *The Clozapine Handbook*. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.
4. Wagner E, Siafis S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röh A, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders—a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*. 2021 Sep 22;11(1):487. doi:10.1038/s41398-021-01613-2
5. De Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*. 2022 Mar;55(02):73–86. doi:10.1055/a-1625-6388
6. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol*. 2020 Nov;99(11):2477–82. doi:10.1007/s00277-020-04215-y
7. Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics*. 2017 Jul;14(3):750–61. doi:10.1007/s13311-017-0552-9
8. Gammon D, Cheng C, Volkovinskaia A, Baker GB, Dursun SM. Clozapine: Why Is It So Uniquely Effective in the Treatment of a Range of Neuropsychiatric Disorders? *Biomolecules*. 2021 Jul 15;11(7):1030. doi:10.3390/biom11071030
9. Morrison PD, Jauhar S, Young AH. The mechanism of action of clozapine. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2025 Apr;39(4):297–300. doi:10.1177/02698811251319458
10. Rao NP, Steigerwald AJ. Management of upper gastrointestinal manifestations of clozapine-induced gut hypomotility: Challenges and opportunities. *Psychiatry Res Case Rep*. 2023 Dec;2(2):100136. doi:10.1016/j.psycr.2023.100136
11. de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, De las Cuevas C. A Rational Use of Clozapine Based on Adverse Drug Reactions, Pharmacokinetics, and Clinical Pharmacopsychology. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):200–14. doi:10.1159/000507638
12. Gee S, McMullen I, Wyke C, Yeoh SY, Taylor D. Intramuscular clozapine in the acute medical hospital: Experiences from a liaison psychiatry team. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021 Jan;9:2050313X211004796. doi:10.1177/2050313X211004796
13. Northwood K, Pearson E, Arnautovska U, Kisely S, Pawar M, Sharma M, et al. Optimising plasma clozapine levels to improve treatment response: an individual patient data meta-analysis and receiver operating characteristic curve analysis. *Br J Psychiatry*. 2023 Jun;222(6):241–5. doi:10.1192/bjp.2023.27

14. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *J Clin Psychiatry*. 2021 Sep 7;82(5). doi:10.4088/JCP.MY20096AH1C
15. Shao L, Li Y, Yuan Z, Guo X, Zeng G, Liu J. The effect of clozapine on immune-related biomarkers in schizophrenia patients. *Brain Res Bull*. 2024 Nov;218:111104. doi:10.1016/j.brainresbull.2024.111104
16. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1–12.5 Years. *Schizophrenia Bulletin*. 2018 Apr 25;45(2):315–29. doi:10.1093/schbul/sby052
17. Albitar O, Harun SN, Zainal H, Ibrahim B, Sheikh Ghadzi SM. Population Pharmacokinetics of Clozapine: A Systematic Review. Baynes RE, editor. *BioMed Res Int*. 2020 Jan;2020(1):9872936. doi:10.1155/2020/9872936
18. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Klozapinas: peržiūrėtos įprastinio kraujo ląstelių skaičiaus stebėjimo dėl agranulocitozės rizikos rekomendacijos. 2025 Sep 8. Prieiga per internetą: https://vvkt.lrv.lt/public/canonical/1757915456/18271/Clozapine%20DHPC%20LT_Final_signed.pdf
19. Flanagan RJ, Handley SA, James C, Wells L, Every-Palmer S. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: UK pharmacovigilance reports, 2018–2022. *BJPsych Open*. 2025 May;11(3):e79. doi:10.1192/bjo.2025.29
20. Borah A, Kalita A, Dutta S. Clozapine-induced seizure. *Indian J Pharmacol*. 2019;51(6):410. doi:10.4103/ijp.IJP_403_18
21. Rattay B, Benndorf RA. Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2021 Aug 13;12:727717. doi:10.3389/fphar.2021.727717
22. Gürçan, G., Hun Şenol, Ş., Anıl Yağcıoğlu, A. E., Karahan, S., & Ertuğrul, A. (2021). Common side effects and metabolic syndrome due to clozapine: Relationship with the clinical variables and disability. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 32(2), 87–99. doi:10.5080/u25737
23. Sepúlveda-Lizcano L, Arenas-Villamizar VV, Jaimes-Duarte EB, García-Pacheco H, Paredes CS, Bermúdez V, et al. Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Drug Therapy: A Systematic Review. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2023 Aug 12;13(8):1505–20. doi:10.3390/ejihpe13080110
24. Imazu S, Hata T, Toyoda K, Kubo Y, Yamauchi S, Kinoshita S, et al. Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan. *J Psychiatr Res*. 2021 Sep;141:116–23. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.06.041
25. Ord KL, Marais B. Clozapine use at a specialised psychiatric hospital in Johannesburg. *S Afr J Psychiatr*. 2023 Apr 4;29:1999. doi: 10.4102/sajpspsychiatry.v29i0.1999.
26. Van der Horst MZ, Meijer Y, de Boer N, Guloksuz S, Hasan A, Siskind D, Wagner E; CLOZIN consortium; Okhuijsen-Pfeifer C, Luykx JJ. Comprehensive dissection of prevalence rates, sex differences, and blood level-dependencies of clozapine-associated adverse drug reactions. *Psychiatry Res*. 2023 Dec;330:115539. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115539

27. Kirrane, Amey, Biswadeep Majumdar, and Anna Richman. "Clozapine Use in Old Age Psychiatry." *BJPsych Advances* 24, no. 3 (2018): 204–11. doi:10.1192/bja.2017.26.
28. Nazir, D., Wani, Z.A., Bukhari, F. et al. Socio demographic, clinical, and side effect profile of patients on clozapine in Kashmir, North India. *Middle East Curr Psychiatry* 28, 82 (2021). doi:10.1186/s43045-021-00163-z
29. Adam B, Ayad O. Improving the Monitoring and Management of Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility (CIGH) in Community Mental Health Services: A Quality Improvement Approach. *Pharmacy*. 2024 Sep 13;12(5):141. doi:10.3390/pharmacy12050141
30. Every-Palmer S, Ellis PM. Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility: A 22-Year Bi-National Pharmacovigilance Study of Serious or Fatal 'Slow Gut' Reactions, and Comparison with International Drug Safety Advice. *CNS Drugs*. 2017 Aug;31(8):699–709. doi:10.1007/s40263-017-0448-6
31. West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017 May;46:32–7. doi:10.1016/j.genhosppsych.2017.02.004
32. Xu Y, Amdanee N, Zhang X. Antipsychotic-Induced Constipation: A Review of the Pathogenesis, Clinical Diagnosis, and Treatment. *CNS Drugs*. 2021 Dec;35(12):1265–74. doi:10.1007/s40263-021-00859-0
33. Siriwardena D, Gauci CM, Mohtashami A, Badiani S, Kabir S. Clozapine-Induced Refractory Colonic Pseudo-Obstruction. *Cureus*. 2024 Feb 1. doi:10.7759/cureus.53377
34. Osterman MT, Foley C, Matthias I. Clozapine-induced acute gastrointestinal necrosis: a case report. *J Med Case Reports*. 2017 Dec;11(1):270. doi:10.1186/s13256-017-1447-4
35. Flanagan RJ, Ball RY. Gastrointestinal hypomotility: An under-recognised life-threatening adverse effect of clozapine. *Forensic Sci Int*. 2011 Mar;206(1–3):e31–6. doi:10.1016/j.forsciint.2010.07.021
36. Sundermann M, Every-Palmer S, Barclay M, Chin PKL. A clinical decision support alert to promote timely laxative use in in-patients prescribed clozapine. *BJPsych Open*. 2025 Mar;11(2):e51. doi:10.1192/bjo.2025.1
37. Every-Palmer S, Ellis PM, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, et al. The Porirua Protocol in the Treatment of Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility and Constipation: A Pre- and Post-Treatment Study. *CNS Drugs*. 2017 Jan;31(1):75–85. doi:10.1007/s40263-016-0391-y
38. Attard A, Iles A, Attard S, Atkinson N, Patel A. Clozapine: why wait to start a laxative? *BJPsych Adv*. 2019 Nov;25(6):377–86. doi:10.1192/bja.2019.42
39. Every-Palmer S, Newton-Howes G, Clarke MJ. Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation. *Cochrane Schizophrenia Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 24;2017(1). doi:10.1002/14651858.CD011128.pub2
40. Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: A diagnostic accuracy study. *Schizophr Res*. 2020 Jun;220:179–86. doi:10.1016/j.schres.2020.03.032

41. Hasan A. Clozapine-induced Gastrointestinal Hypomotility — New Objective Evidence for an Underestimated Side-effect. *EBioMedicine*. 2016 Mar;5:12–3. doi:10.1016/j.ebiom.2016.02.037
42. Handley SA, Every-Palmer S, Ismail A, Flanagan RJ. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: presenting features and outcomes, UK pharmacovigilance reports, 1992–2017. *Br J Psychiatry*. 2022 Jun;220(6):355–63. doi:10.1192/bjp.2022.24
43. Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, et al. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine*. 2016 Mar;5:125–34. doi:10.1016/j.ebiom.2016.02.020
44. Chen HK, Hsieh CJ. Risk of gastrointestinal Hypomotility in schizophrenia and schizoaffective disorder treated with antipsychotics: A retrospective cohort study. *Schizophr Res*. 2018 May;195:237–44. doi:10.1016/j.schres.2017.10.024
45. Cohen D. Clozapine and Gastrointestinal Hypomotility. *CNS Drugs*. 2017 Dec;31(12):1083–91. doi:10.1007/s40263-017-0481-5
46. Jacobs R, Jollie-Helthuis M. Zaponex Fact Sheet: Constipation [Internet]. 2023 Jan. Prieiga per internetą: https://www.ztas.com/PDF/FS_Constipation_jan2023.pdf
47. Chiang CY, Lo SC, Beckstead JW, Yang CY. Associations between constipation risk and lifestyle, medication use, and affective symptoms in patients with schizophrenia: a multicenter cross-sectional study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2025 Feb;60(2):427–40. doi:10.1007/s00127-024-02729-8
48. Gignac, G. E., & Szodorai, E. T. (2016). Effect size guidelines for individual differences researchers. *Personality and Individual Differences*, 102, 74–78. doi:10.1016/j.paid.2016.06.069
49. Chougule A, Praharaj SK, Bhat SM, Sharma PSVN. Prevalence and Factors Associated With Clozapine-Related Constipation: An Observational Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Feb;38(1):42–6. doi:10.1097/JCP.0000000000000824
50. Lam EW, Ip BP. The prevalence of constipation in adult psychiatric out-patients on clozapine treatment at a regional public hospital in Hong Kong. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2024 Sep;39(5):e2897. doi:10.1002/hup.2897

PRIEDAI

1 priedas. Virškinamojo trakto simptomų vertinimo klausimynas klozapino vartotojams

Virškinamojo trakto simptomų vertinimo klausimynas klozapino

vartotojams

1. Amžius: ____ m.
2. Lytis: ☐ V ☐ M ☐ Kita: ____
3. Klozapino paros dozė: ____ mg
4. Kiek laiko Jums skiriamas gydymas klozapinu?: ____ mėn.
5. Jūsų svoris: ____ kg
6. Ar šiuo metu jaučiatės sergantis (-i): ☐ Ne ☐ Taip, lengvai ☐ Taip, vidutiniškai ☐ Taip, stipriai
7. Kiti vartojami vaistai: ____
8. Ar reguliariai užsiimate fizinė veikla bent 3 kartus per savaitę (≥30 min.)? ☐ Taip ☐ Ne
9. Skysčių vartojimas: ☐ <1 l ☐ 1–2 l ☐ >2 l per dieną
10. Rūkymas: ☐ Nėra ☐ Rūkai;
- Jei rūkote: ____ cigarečių per dieną.
11. Ar esate sirgęs (-usi) virškinamojo trakto ligomis arba turėjęs (-usi) VT operacijų?
☐ Ne ☐ Taip (nurodykite): ____
12. Ar per pastaruosius 3 mėnesius keitėsi Jūsų mitybos įpročiai (pvz., daugiau skaidulų, vegetariška, mažiau maisto)? ☐ Ne ☐ Taip (nurodykite): ____
13. Ar patiriate kŭų su klozapinu susijusių nepageidaujamų reiškinių? (įrašykite) ____

1. Ar per pastarąją savaitę pasikeitė Jūsų tuštinimosi įpročiai? ☐ Ne ☐ Taip, jei taip:

(nurodykite kaip) ____

2. Kiek kartų per pastarąją savaitę tuštintotės?

3. Pažymėkite, kuris išmatų tipas geriausiai atitinka Jūsų tuštinimąsi (1–7). ____



4. Ar šiuo metu vartojate laisvinamuosius? ☐ Ne ☐ Taip, jei taip:

Pavadinimas: ____; Dozė ir dažnis: ____; Trukmė: ____

5. Ar anksčiau turėjote problemų su vidurių užkietėjimu? ☐ Ne ☐ Taip

Rome IV kriterijai. Pažymėkite, kurie simptomai pasireiškia bent 25 % tuštinimosi atvejų:

1. Stanginimasis tuštinantis ☐
2. Kietos ar fragmentuotos išmatos (Bristol 1–2) ☐
3. Nepakankamo pasišalinimo jausmas ☐
4. Obstrukcijos ar „užsikimšimo“ pojūtis, trukdantis pasišalinti ☐
5. Reikalinga fizinė pagalba tuštinantis (pvz., pirštų pagalba, dubens palaikymas) ☐
6. Mažiau nei trys spontaniški pasišalinimai per savaitę ☐
7. Skystos išmatos pasitaiko retai kai laisvinamieji nevartojami ☐

Pažymėkite, ar vartojant klozapiną pasireiškė šie simptomai:

1. Pykinimas ☐
2. Vėmimas ☐
3. Rėmuo ar deginimo jausmas už krūtinkaulio ☐
4. Ankstyvas sotumo jausmas ☐
5. Apetito sumažėjimas ☐
6. Pilvo skausmas ☐
7. Pilvo pūtimas ar gurguliavimas ☐
8. Viduriavimas ☐
9. Kraujas išmatose ☐
10. Kiti simptomai (nurodykite): ____
11. Ar vartojote vaistus šiems simptomams malšinti? ☐ Ne ☐ Taip: ____

Kaip šie virškinamojo trakto simptomai paveikia Jūsų kasdienę savijautą?

Įvertinkite nuo 0 (visiškai netrikdo) iki 10 (labai trikdo): ____

Parengta Vilniaus Universiteto moksliniam tyrimui. Tyrimo duomenys naudojami tik apibendrinimui, laikantis konfidencialumo ir etikos principų. Adaptuota pagal: NIS Lamarkshire CGH Guideline (2025). Rome IV criteria for opioid-induced constipation, Bristol Stool Form Scale, Shirazi et al. (2016), Anani & Spence (2024), The Clozapine Handbook, Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (2020).