

Klozapinin nadir görülen ciddi yan etkileri

Rare serious adverse effects of clozapine

Özcan Uzun¹

¹Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Ankara, Türkiye
https://orcid.org/0000-0002-4244-6911

ÖZET

Klozapin, 1970'lerde klinik kullanıma sunulan dibenzodiyazepin grubundan bir atipik antipsikotik ilaçtır. Ancak, tedaviye dirençli şizofreni hastaları için hala altın standart ajan olarak kalmaya devam etmektedir. Hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerinde kanıtlanmış etkililiğinin yanı sıra saldırgan davranış, hostilite, alkol madde kullanımı ve intihar eğiliminin azaltılmasında da yararlıdır. Hem doğal hem de doğal olmayan nedenlerden ötürü gelişen mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir. Şizofrenide gösterdiği etkililiğe karşın potansiyel ciddi yan etkileri yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır. Klozapin dopaminerjik, serotonerjik, adrenerjik, muskarinik ve histaminik reseptörleri bloke edici özelliklere sahiptir. Dolayısıyla yan etkilerinin çoğu farmakolojik profiline dayanılarak öngörülebilir. Klozapin, yaşamı tehdit eden agranülozitoya gidebilen reversibl nötropeni ile ilişkilidir. Diğer potansiyel ciddi yan etkileri arasında konvulsif nöbetler, miyokardit, kardiyomiyopati, iskemik kolitis ve paralitik ileus sayılabilir. Daha yaygın görülen ve daha az ciddi yan etkileri sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, konstipasyondur. Yan etkiler sıklıkla hastaların tedaviye uyumsuzluğuna veya tedavinin kesilmesine neden olur. Bunlar genellikle tıbbi olarak yönetilebilir ve hasta tarafından tolere edilebilir yan etkilerdir. Yeterli bilgi, olası ciddi yan etkilere karşı klinik farkındalık ve hızlı müdahale klozapin tedavisine bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir, tedaviye uyumu artırabilir. Bu yazının amacı, klozapinin potansiyel olarak yaşamı tehdit eden yan etkilerine odaklanarak bir güncelleme sağlamaktır.

Anahtar Sözcükler: Klozapin, ciddi yan etkiler, şizofreni

(*Klinik Psikiyatri Dergisi* 2020;23:495-502)

DOI: 10.5505/kpd.2020.78790

SUMMARY

Clozapine remains still the gold standard agent for treatment-resistant schizophrenia. In addition to its proven efficacy on both positive and negative symptoms in refractory schizophrenia, clozapine is useful in reducing aggressive behavior, hostility, comorbid use of alcohol and drugs, as well as reducing suicidality in schizophrenia. It has significant dopaminergic, serotonergic, adrenergic, muscarinic and histaminic blocking properties; and thus most of its adverse effects can be predicted on the basis of its pharmacological profile. Despite its demonstrated efficacy in schizophrenia, the widespread use of clozapine has been limited by the potential for adverse effects. Clozapine can cause reversible neutropenia, which may progress to potentially fatal agranulocytosis. Other potentially serious adverse effects of clozapine include seizures, myocarditis, and cardiomyopathy. Less serious and more common side effects of clozapine including sedation, hypersalivation, tachycardia, hypotension, hypertension, weight gain, and gastrointestinal hypomotility can often be managed medically and are generally tolerated by the patient. These side effects often lead either to non-compliance or discontinuation of treatment by patients. The majority of patients did not report that the side effects affect their activities of daily living or they cause personal distress. Appropriate management of clozapine side effects facilitates the maximization of the benefits of clozapine treatment, and physicians and patients alike should be aware that there is a range of benefits to clozapine use that is wider than its risks. The aim of this article is to provide an update by focusing on the potentially life-threatening side effects of clozapine.

Key Words: Clozapine, serious adverse effects, schizophrenia

GİRİŞ

Klozapin, atipik antipsikotik olarak da adlandırılan ikinci kuşak antipsikotiklerin ilk örneğidir. 1958 yılında sentezlenmiş, 1961'de geliştirilmiş ve 1970'de tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, 1975 yılında Finlandiya'da klozapin kullanan 2660 hastanın 17'sinde (%0.7) agranülositoz gelişmiş ve bunlardan sekizi (%50) ikincil enfeksiyonlardan ölmüştür. Bu nedenle üretici firma tarafından geri çekilmiştir. Buna karşın, tedaviye dirençli şizofrenide etkililiği nedeniyle, düzenli hematolojik izleme koşuluyla, klozapin 1990 yılında yeniden klinik kullanıma dahil edilmiştir (1).

Klozapin 1958 yılında sentezlenmiş olmasına karşın hala tedaviye dirençli şizofreni için onaylanmış tek ilaç olarak kalmaya devam etmektedir (2). Etkililik çalışmaları, pozitif ve negatif psikotik belirtilerin baskılanmasında üstünlüğünü göstermiştir (3). Ek olarak, şizofreni hastalarında tekrarlayan intihar davranışı riskini önlemek için halen onaylanmış tek antipsikotiktir (4). Tiihonen ve ark. tarafından Finlandiya'da yapılan bir izleme çalışmasında, diğer antipsikotiklere göre klozapinin intihar, saldırganlık, madde kullanımı relaps riskini ve yeniden hastaneye yatma oranını düşürdüğü, hastalarda hem doğal hem de doğal olmayan nedenlerden ötürü gelişen mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (5).

Klinik uygulamada, en sık görülen yan etkileri hipersalivasyon, uyku huzursuzluğu, taşiaritmi, kilo alma, hiperlipidemi, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi ve kabızlıktır (6). Agranülositoz ve miyokardit gibi ciddi yan etkileri ise nadiren ortaya çıkar (7). Ancak, ciddi yan etkileri nedeniyle, klozapin kullanımı hala beklenenin çok altındadır.

Dirençli şizofreni tedavisi için altın standart olarak bilinen ve alternatifi olmayan klozapinin yarar ve risklerinin bilinmesi kullanımının artırılması için gerekli görülmektedir (2). Ayrıca, olası ciddi yan etkilerine karşı klinik farkındalık sağlanması tedavisine bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir. Bu makalede, klozapinin nadir görülen, ancak ciddi klinik sonuçları olabilen yan etkilerinin genel görünümü ve yönetimi gözden geçirilmektedir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Klozapin, dibenzodiazepinler [8-kloro-11-(4-metil-piperazinil)-5H-dibenzo-[1,4]-diazepin] ailesine aittir. Dopaminerjik (D1, D2, D3, D4), serotonin-erjik (5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT6, 5-HT7), adrenerjik (α_1 , α_2), histaminerjik (H1) ve muskarinik (M1, M2, M3, M5) reseptörlerin alt tipleri ile antagonist, serotonin 5-HT1A, muskarinik M4 reseptörleri ile ise agonist etkileşime girer (8).

Klozapin, haloperidol ve klorpromazinin tersine, D2 reseptörlerini düşük oranda bloke etmektedir. Ayrıca, kimyasal yapısı D2 reseptörlerinden nispeten hızlı ayrılmasını kolaylaştırmaktadır. Hızlı ayrılma varsayımı antipsikotikler için atipikliği belirleyen en önemli özelliktir. Bu varsayıma göre, düşük D2 ilgisi ve hızlı ayrılma değeri olan antipsikotikler dopamin düzeyinde artış ve azalmada esnekliğe izin vererek daha fizyolojik bir dopamin iletimi ve daha az ekstrapiramidal yan etki bulguları ile negatif belirtilerde düzelme sağlar (9).

Klozapinin potansiyel nöroprotektif etkisini destekleyen periferik kan hücrelerinde interleükin-10 ve interferon- γ gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini düzenleme yeteneğine sahip olduğu kanıtlanmıştır. Dahası, serbest radikalleri azaltan bir etkisi olduğu da gösterilmiştir (10). Aynı zamanda GABA_Aerjik ve glutamaterjik sistemler üzerinde de önemli etkileri vardır (11).

KLOZAPİNİN NADİR GÖRÜLEN CİDDİ YAN ETKİLERİ

Klozapin dopaminerjik, serotonerjik, adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörleri bloke edici özelliklere sahiptir. Yan etkilerinin çoğu farmakolojik profiline dayanarak öngörülebilir. Ancak, yan etkilerinin bir kısmının nedeni hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu yan etkiler sıklıkla hastaların tedavi uyumsuzluğuna neden olmaktadır. Bunların bir kısmı da ölümlü sonuçlanabilecek niteliktedir (7,8).

Hematolojik Yan Etkiler

Klozapinin yaşamı tehdit eden en önemli hematolojik yan etkisi agranülositozdur. Toksik olmaktan çok, otoimmün mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir (12). Prospektif olarak izlenen 4061 hastada, agranülositoz, nötropeni ve lökopeninin kümülatif insidansı %2.6, agranülositoz insidansı ise %0.9 olarak bulunmuştur (13).

Agranülositoz riski tedavi süresi boyunca azalır. En riskli dönem 4 ila 20 hafta arasındadır. Olguların %50-75'i ilk 18 haftada, yaklaşık %85-90'ı ise 1 yıllık tedavi süresi içinde ortaya çıkar. Bir yıl sonra risk klorpromazin ile karşılaştırılabilir orana (yaklaşık %0.13) geriler (14). Kullanımın ilk beş yılını kapsayan ABD klozapin verilerinin değerlendirmesine göre, 99502 olgudan 382'sinde (%0.38) agranülositoz geliştiği ve bunların sadece 12'sinin (%0.01) ölüm ile sonuçlandığı rapor edilmiştir (15).

Geçmişte klozapin kullanırken agranülositoz gelişen, ancak yeniden klozapin başlanan hastalarda, agranülositoz gelişme riskinin kullanmayan hastalara göre 22 kat arttığı bildirilmektedir (16). Klinik yaklaşımda agranülositoz veya lökopeni gelişen olgularda klozapinin tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir. Ancak, lökopeni durumunda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) veya lityum eklenerek tedavinin sürdürüldüğü olgu sunumları bulunmaktadır (17,18).

Nörolojik Yan Etkiler

EEG anormallikleri ve konvulsif nöbetler: Klozapin kullanan hastaların %72'sinde EEG anormallikleri, %30'unda epileptik aktivite saptanmıştır. EEG, tipik olarak epileptiform gibi görünen yavaş dalgalar ve paroksizmal deşarjları gösterir. Nöbetler daha çok tonik-klonik özelliktedir (19). Çalışmalardan elde edilen veriler, bu nöbetlerin doza bağımlı olduğunu; nöbet sıklığının 300 mg/gün düşük doz ile tedavi edilen hastalarda

%1-2 iken, 600-900 mg/gün doz ile tedavi edilenlerde %5 oranında bulunduğunu göstermiştir (20).

Klozapin kaynaklı nöbetlerin kesin etiyojisi bilinmemektedir. Nöbetlerin ve EEG değişikliklerinin nasıl yönetileceği konusu önemli bir klinik sorundur. Bilinen bir nöbet varlığı, alkol kullanım bozukluğu veya başka bir merkezi sinir sistemi patolojisine sahip hastalarda klozapin kullanılırken dikkatli olunması gerekmektedir. Nöbet öyküsü olan hastalarda nöbet geçirme riski artabilir, ancak bu mutlak bir kontrendikasyon değildir (21). Sigara bırakma klozapin kan düzeyini ortalama %57.4 oranında arttırabilir ve nöbet riski oluşturabilir (22).

Klozapin kaynaklı nöbetler, tedaviye başlama aşamasında daha yaygındır (21). Doza bağımlı olduğundan yavaş titrasyon bu riski hafifletebilir. Klozapin plazma seviyesi 500 µg/l'yi aştığında, EEG'de belirgin epileptiform boşalmalar veya nöbetler, miyoklonik jerkler, konuşma güçlüğü varsa bir antiepileptik ilaç eklenmesi düşünülmelidir. Bu nöbetlerin tedavisi ve profilaksisi için tercih edilen antiepileptikler valproat veya lamotrijindir (20,23).

Geç Başlayan Hareket Bozuklukları

Geç sendromlar, dopamin reseptör bloke edici ajanlara uzun süre maruz kalınması sonucu ortaya çıkan hareket bozukluklarıdır. Bir çalışmada, anti-psikotik kullanan olguların %28'inde en az bir geç sendrom atağı geliştiği tespit edilmiştir (24).

Klozapinin geç başlangıçlı sendroma neden olma riskinin çok düşük olduğu ve hatta geç sendromlu hastalarda bir tedavi seçeneği olduğu bilirse de klozapin ile ilişkili nadir olsa da geç sendromlar bildirilmiştir. Bunların arasında geç diskinezi, geç distoni, geç okülojirik kriz, geç miyoklonus tabloları vardır (25-27).

Geç diskinezi: Geç diskinezi hastalarında klozapinin diskinetik hareketleri önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş ve etkili bir tedavi olarak düşünülmüştür (24). Klozapinin yararlarını

düşündüren bu gözlemlere karşın, geç diskinezi ile klozapin ilişkili birkaç olgu raporu bulunmaktadır. Bu olgular, çoğunlukla tipik antipsikotiklerle daha önce tedavi görmüş hastaları kapsamaktadır (28,29). Klozapin ile ilişkili geç diskinezi ve geç distoni tedavisi için tetrabenazin veya rezepinin etkili seçenekler olduğu gösterilmiştir (29).

Miyoklonus: Miyoklonus ani, kısa süreli, sıçrama şeklinde kasların kasılmaları ile karakterize hiperkinetik bir hareket bozukluğudur. Klozapin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %2'sinde ve daha çok negatif miyoklonus tarzında görülür (30). Miyoklonus, tonik-klonik nöbetlerin başlangıcına işaret edebilir. Klozapin kesildiğinde, dozu azaldığında veya antikonvülzan eklendiğinde bu belirtiler düzelebilir. Bu amaçla, valproatın etkili ajan olduğu rapor edilmiştir (30).

Kardiyotoksisite

Klozapinin kardiyotoksisiteye neden olduğu mekanizmalar halen net değildir. Mevcut öncü hipotez, IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonuna işaret eder (31). Elman ve ark. ise klozapin ile tedavi edilen hastaların diğer antipsikotiklerle tedavi edilen hastalara göre daha yüksek nor-adrenalin düzeylerine sahip olduklarını kaydetmiştir (32). Artan katekolamin düzeyleri miyokardit ve/veya kardiyomiyopati gelişiminde etkili olabilir. Diğer kanıtlanmamış mekanizmalar arasında sitokrom P450 1A2/1A3 enzim eksiklikleri, kalsiyum bağımlı iyon kanalı blokajı, artmış inflamatuvar sitokin üretimi ve düşük serum selenyum düzeyleri bulunmaktadır (33).

Klozapin kaynaklı kardiyotoksisiteden şüphelenilen hastaların tam kan sayımı, kardiyak biyobelirteçler (troponin düzeyi ve CRP dahil) ölçümü ve acil transtorasik ekokardiyografi ile hızlı tıbbi değerlendirmesi gerekir. İlk tedavi, ilacın kesilmesini ve destekleyici bakımın sağlanmasını içerir. Klozapinin yeniden başlanması mümkündür, ancak yalnızca kontrollü bir ortamda yakın klinik gözetim altında yapılmalıdır (34).

Miyokardit: Miyokardit, miyokardın inflamatuvar bir bozukluğu olarak tanımlanmaktadır.

Belirtilerin ortaya çıkması genellikle klozapin başlanmasından sonraki ilk iki ay içinde gelişir. Heterojen belirtiler tanıyı zorlaştırabilir ve durumun görülme sıklığı ve prevalansı hakkında kesin veri eksikliğini açıklayabilir (35). Genel nüfusta 1.8/10 000 000 olarak tahmin edilen miyokardit görülme sıklığını, Haas ve ark. klozapin ile tedavi edilen hastalarda %0.7 ile %1.2 arasında rapor etmişlerdir. Bu kohortta, miyokardit gelişen hastaların çoğunlukla standart dozda klozapin kullandıkları ve bu yan etkinin doz bağımlı olmadığı görülmüştür (35).

Klozapin kaynaklı miyokarditin klasik bir görünümü yoktur. En sık bildirilen belirtiler ateş, taşikardi, göğüs ağrısıdır ve bunlar %32 ile %49 arasında değişen oranlarda görülür. En yaygın anormal bulgular olguların %66'sında nonspesifik anormal EKG, yüksek troponin ve lökositozu içerir (34).

Kardiyomiyopati: Kardiyomiyopati, miyokardiyal kontraktıl disfonksiyonun kronik bir durumudur. Klozapin ile tedavi edilen hastalarda da tanımlanmıştır. Bildirilen insidans Birleşik Krallık'ta %0,02, Avustralya'da %0,1 arasında değişmektedir (36). Belirtiler, genellikle klozapinle ilişkili miyokarditten en az 8 hafta sonra ortaya çıkar, ancak herhangi bir aşamada da gelişebilir. Hastalar tamamen asemptomatik olabilir, ancak bazen ilerleyici kardiyak yetmezlik özellikleri ile görülebilirler (37).

Perikardit: Akut perikardit, klozapinin en nadir kardiyotoksik yan etkisi olmakla beraber klinik olarak önemlidir. Hastalarda bu önemli yan etkinin fark edilmemesi, perikardiyal tamponat ve fulminan miyokarditi de içeren önemli sonuçlar doğurabilir. Postural plöretik göğüs ağrısından kardiyak tamponata kadar değişik klinik görünümü vardır. Bildirilen olguların çoğunda klozapin tedavisi kesilmiş ve belirtilerin tam olarak çözülmesi sağlanmıştır (38).

Gastrointestinal Yan Etkiler

Klozapin antikolinergik özelliklerinden ötürü değişen derecelerde peristaltizmi bozarak özofagus rektuma kadar tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilir (39). Klozapin reçete edilen hastalarda ortalama kolonik geçiş süresi 104.5 saat bulunmuştur. Bu süre, diğer antipsikotikler ve normatif değerlerden dört kat daha uzundur (40). Ayrıca, serotonin de gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde önemli rol oynar ve serotonin reseptör antagonizması olasılıkla bu sorunlara katkıda bulunabilir (39).

Gastrointestinal yan etkileri hafif kabızlıktan ölümcül bağırsak tıkanıklığına veya iskemiye kadar çeşitli ve yaygındır. Kabızlık ile ilişkili olayların %22.8 ile %60 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Ciddi klinik sonuçları olabilen ileus, bağırsak tıkanıklığı, bağırsak iskemisi, Ogilvie sendromu ve megakolon daha nadir ortaya çıkmaktadır (40). Farmakovijilans verileri, antipsikotikler arasında klozapinin en yüksek oranda kabızlık ile ilişkili mortaliteye sahip olduğunu göstermektedir. ABD’de 1997-2009 yılları arasında kabızlık ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle 70 civarı ölüm olayı meydana gelmiştir ve bu ölümler klozapin kaynaklı agranülositozdan üç kat daha fazladır (41).

Gastrointestinal komplikasyonların oluşumunu önlemek için stratejiler yeterli sıvı alınması, lifli diyet ve düzenli fiziksel aktivitenin sağlanmasıdır. Ancak, kronik kabızlık klozapin tedavisi boyunca devam edebilir. Bu olgularda uzun süreli stimülan laksatif kullanımının güvenliliği katartik kolon riski nedeniyle tartışmalıdır (42).

Diğer nadir yan etkiler

Priapizm: Uyarılma veya cinsel istekten bağımsız, ağrılı, uzun süreli ve kalıcı bir penis ereksiyon durumudur. Tüm priapizm olgularının %15 ile %45’inin özellikle psikoaktif ilaçlarla tetiklendiği bilinmektedir. Tipik ve atipik antipsikotikler priapizme neden olabilir (43). Klozapin kaynaklı priapizmin

ilk örneği 1992’de rapor edilmiştir (44). Mekanizmasının alfa-2 reseptör antagonizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (43,45). Zamanında ve uygun bir şekilde tedavi edilmezse empotans, nekroz ve akut üriner retansiyon gibi kalıcı sonuçlara neden olan ürolojik sorunlar gelişebilir. Cerrahi dekompresyon ile klinik iyileşme sağlanabilir, ancak yeniden klozapin başlanması ile priapizm tekrarlayabilir. Ürolojik durumu iyileşen hastaya klozapin devam edilmesine izin veren tedavi yöntemi hormon replasmanıdır (her 28 günde bir 3.5 mg goserelin asetat). Düzenli goserelin asetat uygulaması, testosteron plazma düzeyleri üzerindeki antagonist etkisi nedeniyle nükseden priapizmi olan hastalarda tercih edilebilir (46).

Pulmoner emboli: Daha çok tedavinin erken döneminde ve doz-bağımsız ortaya çıkan, ölümcül olabilen ciddi bir yan etkidir. Mekanizması bilinmemektedir, ancak sedasyon, sigara kullanma, trombosit agregasyonunda artış ve kilo alma ile ilişkilendirilmektedir (47).

Şiddetli hipertansiyon krizler: Klozapinin α 2-adrenerjik reseptör antagonist etkisi nedeniyle, hastalarda norepinefrin plazma düzeylerinin yükselmesi beklenen bir sonuçtur. Klozapin (300-900 mg) ile tedavi edilen 22 ile 51 yaş arasında, üriner katekolamin seviyeleri yüksek ve şiddetli hipertansiyon krizleri olan olgular bildirilmiştir. Klozapinin sonlandırılması ile kan basıncı ve üriner katekolamin konsantrasyonları normale dönmüştür (48).

Aspirasyon pnömonisi: Sedasyon, siyalore, azalan orofaringeal ve özofagus persistaltizmi klozapin kullanan hastalarda aspirasyon pnömonisi riskinin artmasına katkıda bulunur (49). Özellikle, siyalore ile ilişkilendirilen aspirasyon pnömonisi olguları rapor edilmiştir (49,50). Kuo ve ark. klozapin reçete edilen şizofreni hastalarında hastaneye yatmayı gerektiren pnömoni için 3.18’lik bir risk oranı bulmuştur (50).

SONUÇ

Tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde yararlarına karşın, ciddi yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı nedeniyle klozapin kullanımı oldukça sınırlıdır. Bu yan etkilerin çoğunluğu reseptör aracılı mekanizmalar ile doğrudan ilişkilidir ve öngörülebilirdir. Diğer bir kısmı nadirdir, ancak yaşamı tehdit edebilen özelliktedir. Ciddi yan etkilerin varlığı, klozapin kullanımını sınırlandırmaktadır. Yeterli bilgi, olası ciddi yan etkilere karşı klinik farkındalık ve hızlı müdahale klozapin tedavisine bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir.

Yazışma Adresi: Prof. Dr., Özcan Uzun, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Ankara, Türkiye ozcanuzun@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007; 18: 39-60.
2. Taylor DM. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: Still the gold standard? *CNS Drugs* 2017; 31: 177-180.
3. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796.
4. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:82-91.
5. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-627.
6. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: follow-up study for three years. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2000; 10: 74-80.
7. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, Fornaro M, Di Fabio F, Perna G, Di Nicola M, Serafini G, Carano A, Pompili M, Vellante F, Orsolini L, Martinotti G, Di Giannantonio M. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9: 237-256.
8. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005; 172: 1703-1711.
9. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360-369.
10. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A, Muscatello MR, Moreno MJ, Russo E, Segura-García C. Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1995-2003.
11. O'Connor WT, O'Shea SD. Clozapine and GABA transmission in schizophrenia disease models: establishing principles to guide treatments. *Pharmacol Ther* 2015; 150: 47-80.
12. Wiciński M, Węclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol* 2018; 25: 22-28.
13. Copolov DL, Bell WR, Benson WJ, Keks NA, Strazzeri DC, Johnson GF. Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. *Med J Aust* 1998; 168: 495-497.
14. Demler TL, Morabito NE, Meyer CE, Opler L. Maximizing clozapine utilization while minimizing blood dyscrasias: evaluation of patient demographics and severity of events. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 76-83.
15. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 3): 3-7.
16. Silvestrini C, Arcangeli T, Biondi M, Pancheri P. A second trial of clozapine in a case of granulocytopenia. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15: 275-279.
17. Khan AA, Harvey J, Sengupta S. Continuing clozapine with granulocyte colony-stimulating factor in patients with neutropenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3: 266-271.
18. Kutscher EC, Robbins GP, Kennedy WK, Zebb K, Stanley M, Carnahan RM. Clozapine-induced leukopenia successfully treated with lithium. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:2027-31.
19. Varma S, Bishara D, Besag FM, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: Dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011; 1: 47-66.
20. Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: Recognition and treatment. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 457-463.
21. Langosch JM, Trimble MR. Epilepsy, psychosis and clozapine. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 115-119.
22. McCarthy RH. Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 210-211.
23. Muzyk A, Gala G, Kahn DA. Use of lamotrigine in a patient with a clozapine-related seizure. *J Psychiatr Pract* 2010; 16: 125-128.
24. Lee MJ, Lin PY, Chang YY, Chong MY, Lee Y. Antipsychotics-induced tardive syndrome: a retrospective epidemiological study. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37: 111-115.
25. Uzun, Ö, Cansever A, Özşahin A. A case of relapsed tardive dyskinesia due to clozapine dose reduction. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 369-371.
26. Chakraborty K, Sharma A, Singh D, Gupta J, Lahariya S. Management of tardive syndromes with clozapine: a case series. *Asian J Psychiatr* 2014; 8: 111-114.
27. Uzun O, Doruk A. Tardive oculogyric crisis during treatment with clozapine: report of three cases. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 861-864. Grover S, Hazari N, Kate N,
28. Miller DD. Clozapine and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 588.
29. Limandri BJ. Tardive dyskinesia: New treatments available. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2019;57:11-14
30. Osborne IJ, McIvor RJ. Clozapine-induced myoclonus: a case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5: 351-356.
31. Pieroni M, Cavallaro R, Chimenti C, Smeraldi E, Frustaci A. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis. *Chest* 2004; 126: 1703-1705.
32. Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G, Folio J, Malhotra AK, Adler CM, Pickar D, Breier A. Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 29-34.
33. Devarajan S, Kutcher SP, Dursun SM. Clozapine and sudden death [letter]. *Lancet* 2000; 355: 841.
34. De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Olivieri L, Ferri F, Carano A, Cavuto M, Martinotti G, Cicconetti A, Piersanti M, Saverio Moschetta F, Di Giannantonio M. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf* 2012; 7: 55-62.

35. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, Stephan K, McNeil J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf* 2007; 30: 47-57.
36. Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust* 2017; 206: 91-95.
37. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, White RF, Honer WG, Barr AM. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: A systematic review. *Front Neurosci* 2018; 12: 203.
38. Razminia M, Salem Y, Devaki S, Shah N, Khosla S. Clozapine induced myopericarditis: early recognition improves clinical outcome. *Am J Ther* 2006; 13: 274-276.
39. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:759-768.
40. Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, Ellis PM. Clozapine-treated patients have marked gastrointestinal hypomotility, the probable basis of life-threatening gastrointestinal complications: A cross sectional study. *EBioMedicine* 2016; 5: 125-134.
41. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, Leucht S, Peuskens J. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 34-44.
42. Twycross R, Sykes N, Mihalyo M, Wilcock A. Stimulant laxatives and opioid induced constipation. *J Pain Symptom Manag* 2012; 43: 306-313.
43. Compton MT, Miller AH. Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 89-108.
44. Jeong SH, Kim JH, Ahn YM, Lee KY, Kim SW, Jung DC, Kim YS. A 2-year prospective follow-up study of lower urinary tract symptoms in patients treated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 618-624.
45. Rosen SI, Hanno PM. Clozapine-induced priapism. *J Urol* 1992; 148: 876-877.
46. Mulhall JP, Kaminetsky JC, Althof SE, Goldstein I, Creanga DL, Marfatia A, Symonds T, Budhwani M. Correlations with satisfaction measures in men treated with phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction. *Am J Mens Health* 2011;5: 261-271.
47. Poudyal R, Lohani S. Clozapine associated pulmonary embolism: systematic review. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2019; 9:300-304.
48. Grover S, Sahoo S, Mahajan S. Clozapine-induced hypertension: A case report and review of literature. *Ind Psychiatry J* 2017; 26:103-105.
49. Kaplan J, Schwartz AC, Ward MC. Clozapine-associated aspiration pneumonia: Case series and review of the literature. *Psychosomatics* 2018; 59:199-203.
50. Kuo CJ, Yang SY, Liao YT, Chen WJ, Lee WC, Shau WY, Chang YT, Tsai SY, Chen CC. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39:648-657.