

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Hematologiczne działania niepożądane leków psychotropowych — wskazówki dla lekarza praktyka

Hematological side effects of psychotropic agents — guidance for the practitioner

Abstract

Hematopoietic side effects also known as blood dyscrasias are relatively rare adverse reactions of psychotropic medications. However, they may pose a serious threat to the patient's life. The most common drug-induced dyscrasias include neutropenia and agranulocytosis, thrombocytopenia, eosinophilia, and aplastic anemia. All groups of drugs used in psychiatry may lead to the development of these disorders, one drug may be responsible for the development of various dyscrasias. Drugs with high potential for causing serious hematological side effects include: clozapine, phenothiazine antipsychotics, carbamazepine, valproic acid, mianserin and mirtazapine. Careful monitoring of haematological parameters is necessary while using these medications. It is also recommended to avoid combining drugs with the high-risk of inducing blood dyscrasias. The risk of agranulocytosis during clozapine therapy is estimated at about 0.8–1.0%. The diagnosis of drug-induced blood dyscrasias can be difficult for clinicians because these disorders often manifest as common symptoms such as weakness, fever, common cold, sore throat or dry cough. Therefore it is necessary to maintain high degree of vigilance on the symptoms of respiratory infections in patients treated with one of the drugs with known potential for causing blood dyscrasias. The treatment of choice of the serious hematological adverse reactions is immediate discontinuation of the drug responsible for causing the disorder. Treatment of drug-induced cytopenia consists of intravenous administration of recombinant granulocyte colony stimulating factor and wide spectrum antibiotics. The prognosis with early diagnosis and implementation of appropriate treatment is generally good. Symptoms withdraw within several days. However the development of life-threatening complications such as sepsis or intracranial bleeding is possible. The article describes the most prevalent blood dyscrasias and presents a review of literature concerning the risk of hematological disorders during treatment with different classes of psychotropic drugs.

Psychiatry 2011; 8, 3: 97–109

key words: psychopharmacotherapy, adverse drug reactions, blood dyscrasias, agranulocytosis, neutropenia, plastic anemia, thrombocytopenia, eosinophilia

Wstęp

Uszkodzenie układu krwiotwórczego prowadzi do występowania zaburzeń liczby, struktury lub funkcji elementów morfotycznych krwi i jest nazywane rów-

nież dyskrazją krwi. Zaburzenie to należy do rzadko występujących, lecz potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych farmakoterapii. Z powodu rzadkiego występowania często zdarza się, że potencjał wywoływania dyskrazji krwi dla leku ujawnia się dopiero po jego wprowadzeniu do terapii. W zasadzie wszystkie grupy leków stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych mogą wpływać na czynność układu krwiotwórczego, prowadząc do jego dysfunkcji [1]. Dyskrazje krwi związane z leczeniem

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Pawełczyk
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź
tel.: (42) 675 73 42
faks: (42) 675 74 03
e-mail: tomasz.pawelczyk@umed.lodz.pl

lekami stosowanymi w psychiatrii obejmują następujące stany chorobowe, wymienione w kolejności odzwierciedlającej malejącą częstość: leukopenia/neutropenia, agranulocytoza, eozynofilia, małopłytkowość, niedokrwistość, w tym niedokrwistość aplastyczna. Zdecydowanie rzadziej obserwuje się leukocytozę i nadpłytkowość [2].

W niniejszym opracowaniu nie zawarto opisu zaburzeń funkcji płytek krwi, mogących również być następstwem stosowania leków psychiatrycznych.

Epidemiologia, patogenez, wczesne rozpoznawanie dyskracji krwi związanych z psychofarmakoterapią

Istotne powikłania hematologiczne farmakoterapii występują z częstością 1–2 przypadków/rok na 100 000 pacjentów, co nie wydaje się wysoką wartością, jednak ich następstwa są poważne; śmiertelność związaną ich wystąpieniem ocenia się na 8–17%. Wśród kobiet w średnim wieku oraz rasy kaukaskiej obserwuje się większą częstość hematologicznych działań niepożądanych psychofarmakoterapii. Podwyższone ryzyko wystąpienia dyskracji, będącej następstwem farmakoterapii, obserwuje się również wśród jemeńskich Żydów oraz Jordańczyków [3]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są środki o znanym działaniu mielotoksycznym, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, cytostatyki i leki immunosupresyjne, niektóre antybiotyki i sulfonamidy, szczególnie, kiedy są stosowane dożylnie w dużych dawkach (linezolid, cefoksytyna, chloramfenikol, trimetoprym), tyreostatyki (metimazol, propyltiouracyl), preparaty przeciwciał monoklonalnych i interleukin stosowane w hematologii, dermatologii i reumatologii, preparaty interferonów alfa i beta, leki przeciwgrzybicze (amfotercyna B), leki przeciwrobacze (albendazol), inhibitory oksydazy ksantynowej (allopuryinol), leki przeciwretrowirusowe (zidowudyna). Większość zaburzeń hematologicznych występuje w pierwszych trzech tygodniach po rozpoczęciu terapii, agranulocytoza często w 3.–4. tygodniu. Znane są jednak przypadki wystąpienia poważnych zaburzeń hematologicznych po wielu latach regularnego przyjmowania leku podejrzanego o wywołanie zaburzenia. Zaburzenia hematologiczne związane z farmakoterapią, z wyjątkiem niedokrwistości aplastycznej, zwykle ustępują po odstawieniu indukującego je leku [4].

Dokładny mechanizm powstawania hematologicznych objawów ubocznych psychofarmakoterapii nie został dotychczas dokładnie poznany. Postuluje się jednak następujące możliwości: a) hamowanie hemopoetyki szpikowej, b) uszkodzenie komórek na drodze immunologicznej, c) bezpośredni wpływ toksyczny na szpik

Tabela 1. Lista objawów klinicznych wskazujących na potrzebę wykonania i oceny rozmazu krwi obwodowej u pacjentów leczonych lekami psychotropowymi

Table 1. List of symptoms indicating the need for implementation and evaluation of peripheral blood smears in patients treated with psychotropic drugs

Objaw kliniczny
Krwawienie z dziąseł przy szczotkowaniu zębów
Ból w klatce piersiowej
Objawy przeziębienia
Suchy kaszel
Duszność
Wzmoczona męczliwość
Gorączka
Powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (bolesne i niebolesne)
Bładość powłok
Obecność wybroczyn na skórze ciała i śluzówkach
Plamica
Zapalenie jamy ustnej i gardła

[4, 5]. Agranulocytoza oraz niedokrwistość aplastyczna są zaburzeniami hematologicznymi związanymi z najwyższą śmiertelnością.

Lekarze psychiatrzy wykorzystujący w swej praktyce leki obarczone ryzykiem indukcji zaburzeń hematologicznych, oprócz opisanych niżej zaleceń dotyczących poszczególnych preparatów, powinni przestrzegać następujących zasad [6]:

1. Uprzedzać pacjentów o możliwości wystąpienia powikłań hematologicznych.
2. Monitorować występowanie wczesnych objawów, których pojawienie się powinno prowadzić do wykonania oceny morfologii krwi obwodowej i ewentualnie dalszej ukierunkowanej diagnostyki. Listę tych objawów zawiera tabela 1.

Agranulocytoza

Termin „agranulocytoza” leksykalnie oznacza całkowity brak granulocytów we krwi, jednak klinicznie najczęściej rozumie się agranulocytozę jako zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej 500 w mm³, co jest równoznaczne z ciężką neutropenią. Część źródeł zaleca stosowanie terminu agra-

nulocytoza przy obniżeniu ANC poniżej 100 kom./mm³. Spośród krwinek białych we krwi wówczas obecne są głównie limfocyty i monocyty. Wartość hematokrytu oraz liczba płytek krwi pozostają zazwyczaj prawidłowe w przebiegu agranulocytozy [3]. Agranulocytoza i neutropenia należą do relatywnie najczęstszych dyskrazji krwi związanych z psychofarmakoterapią. Neutropenię związaną z leczeniem opisano po raz pierwszy podczas stosowania chlorpromazyny.

Czynniki etiologiczne prowadzące do rozwoju agranulocytozy można podzielić na dwie duże grupy:

- wrodzone, związane z mutacjami genów kodujących białka istotne w czynności neutrofilów;
- nabyte, spowodowane działaniem leków, substancji chemicznych, autoprzeciwciał przeciw neutrofilom i czynników infekcyjnych.

Około 50% przypadków agranulocytozy powoduje zażywanie leków. Dokładny patomechanizm nabytej agranulocytozy indukowanej lekami nie jest znany. Postuluje się uszkodzenie szpiku prowadzące do zahamowania produkcji granulocytów, niszczenie komórek na drodze autoimmunologicznej oraz udział tych dwóch mechanizmów jednocześnie. Zahamowanie mielopojezy w szpiku kostnym skutkuje zmniejszeniem liczby granulocytów we krwi w stopniu upośledzającym mechanizmy odporności i czyni organizm bezbronny wobec infekcji bakteryjnych. Gdy ANC spada poniżej 500 kom./mm³ flora bakteryjna układu pokarmowego może wywoływać infekcje, a zakażenia pospolitymi drobnoustrojami stanowią wówczas poważne zagrożenie dla organizmu; ANC poniżej 200 kom./mm³ oznacza brak odpowiedzi zapalnej [1, 7]. Leki niepsychiatryczne mogące indukować rozwój agranulocytozy przedstawiono w tabeli 2.

Częstość występowania agranulocytozy waha się w granicach 3–12 przypadków na milion osób w populacji na rok [8]. Występuje jednakowo często u przedstawicieli różnych ras, nieco częściej u kobiet, co raczej wiąże się z bardziej powszechnym używaniem leków przez kobiety niż z większą podatnością. Występuje we wszystkich grupach wiekowych, formy wrodzone agranulocytozy najczęściej obserwuje się u dzieci, zaś odmiany nabyte u starszych osób [7, 9]. Wśród preparatów stosowanych przez psychiatrów największe ryzyko agranulocytozy występuje podczas stosowania klozapiny, karbamazepiny, klasycznych leków przeciwpsychotycznych i mianseryny. Częstość agranulocytozy przy stosowaniu klozapiny wynosi około 1%. Ryzyko śmierci z powodu agranulocytozy przy stosowaniu klozapiny jest szacowane 1:10 000 pacjentów otrzymujących lek [8]. Objawy podmiotowe i przedmiotowe agranulocytozy zebrano w tabeli 3.

Przy wystąpieniu objawów wskazujących na możliwość rozwoju agranulocytozy zaleca się pilne wykonanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem oraz zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego przyjmowania przez pacjenta innych leków o znanym potencjale indukowania agranulocytozy (por. tab. 2), przy czym istotne są nie tylko aktualnie przyjmowane leki, ale także stosowane w ciągu ostatnich kilku tygodni [8]. Konieczne może okazać się wykluczenie wtórnej, immunologicznej przyczyny agranulocytozy rozwijającej się u pacjenta, na przykład w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego lub reumatoidalnego zapalenia stawów oraz wykluczenie pierwotnych chorób szpiku. Przy podejrzeniu agranulocytozy zaleca się wykonanie następujących badań dodatkowych [10]:

1. morfologii krwi obwodowej z rozmazem i wzrozkową analizą obrazu krwinek w celu różnicowania przyczyn neutropenii. Badanie zwykle ujawnia znaczne zmniejszenie liczby lub brak granulocytów przy braku istotnych zmian w zakresie pozostałych elementów morfotycznych krwi obwodowej;
2. biopsja szpiku wraz z oceną histologiczną rozmazów. Badanie histologiczne rozmazu szpiku zwykle ujawnia hipoplazję lub brak prekursorów linii mieloidalnej szpiku. Często obserwuje się bogato komórkowy szpik z zahamowaniem dojrzewania na poziomie promielocytu, rzadziej obserwuje się obrazy skąpo komórkowe;
3. u pacjentów gorączkujących: posiewy krwi obwodowej, moczu, wymazy z owrzodzeń i ran wraz z wykonaniem antybiogramu;
4. u pacjentów podejrzanym o autoimmunologiczną etiologię: wykrywanie obecności przeciwciał przeciw neutrofilom (ANA, *anti-neutrophil antibody*). Badanie wskazane także u pacjentów, u których nie znajduje się przyczyny neutropenii;
5. w przypadku wrodzonej lub nawracającej agranulocytozy konieczne jest badanie genetyczne w celu odpowiedniej klasyfikacji zaburzenia i postępowania.

Dużym wyzwaniem może się okazać dla klinicysty odróżnienie pospolitej infekcji górnych dróg oddechowych od rozpoczynającej się agranulocytozy. Praktykujący psychiatra powinien ze szczególną ostrożnością i dokładnością potraktować opisane wyżej objawy pojawiające się u pacjentów przyjmujących klozapinę, karbamazepinę lub klasyczne leki przeciwpsychotyczne. Po rozpoznaniu agranulocytozy zaleca się następujące postępowanie [8, 10, 11]:

- leczenie agranulocytozy w warunkach szpitalnych, ponieważ jest to stan zagrożenia życia;
- natychmiastowe odstawienie leku podejrzanego o wywołanie zaburzenia; jeśli czynnik wywołujący nie jest znany, należy odstawić wszystkie stosowane leki;

Tabela 2. Leki o znanym potencjale indukowania agranulocytozy stosowane głównie z przyczyn internistycznych
Table 2. Drugs with known potential for inducing agranulocytosis used mainly for internistic reasons

<p>Leki stosowane w kardiologii:</p> <p>Kaptopril Hydralazyna Metyldopa Pindolol Prokainamid Propranolol Chinidyna</p> <p>Antybiotyki i chemioterapeutyki:</p> <p>Cefalosporyny Klindamycyna Chloramfenikol Doksycyklina Gentamycyna Gryzeofulwina Izoniazyd Metronidazol Nitrofurantoina Penicyliny Rifampicyna Streptomycyna Sulfonamidy Wankomycyna Diuretyki Acetazolamid Bumetanid Chlorotiazyd Hydrochlorotiazyd Chlortalidon Spironolakton</p> <p>Leki hipoglikemizujące:</p> <p>Chlorpropamid</p>	<p>Leki przeciwhistaminowe:</p> <p>Cymetydyna Ranitydyna</p> <p>Leki o działaniu przeciwzapalnym:</p> <p>Sole złota Ibuprofen Indometacyna Fenylbutazon</p> <p>Leki przeciwmalaryczne:</p> <p>Dapson Hydroksychlorochina Pyrimetamina Chinina</p> <p>Inne leki i składniki preparatów medycznych:</p> <p>Allopurinol Kolchicyna D-Penicillamina Etanol Lewamizol Lewodopa</p> <p>Tyreostatyki:</p> <p>Karbimazol Metylotiouracyl Propylotiouracyl Metimazol</p> <p>Leki głównie przeciwbólowe:</p> <p>Paracetamol Aminopiryna Metamizol</p>
--	--

- włączenie szeroko widmowego antybiotyku zwykle drogą dożylną (np. cefalosporyna III generacji: ceftazydym, ceftriakson);
- leczenie lokalnych zmian zapalnych w jamie ustnej za pomocą środków antyseptycznych (np. płukanki roztworem wody utlenionej), miejscowo znieczulających (np. żele, płukanki zawierające anestetykę);
- podskórne podanie preparatów stymulujących produkcję i dojrzewanie neutrofilów/makrofagów [12]:

- filgastym (neupogen) — rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów — (rG-CSF, *recombinant granulocyte colony-stimulating factor*) podskórnie w dawce 5–10 µg/kg mc./dobę (0,5–1 mln jm./kg mc./dobę); terapię powyższym preparatem prowadzi się zwykle 3–5 dni, wykonując regularne badania kontrolne morfologii krwi co 2 dni,

Tabela 3. Obraz kliniczny agranulocytozy
Table 3. Clinical presentation of agranulocytosis

Objawy kliniczne agranulocytozy (rozwijające się w krótkim czasie):

a) wywiad:

- ból głowy
- ból gardła, często związany z trudnościami w przełykaniu
- bolesność dziąseł i jamy ustnej
- znaczne osłabienie

b) badanie przedmiotowe:

- gorączka, często przekraczająca 40°C, z obecnością dreszczy
- przyspieszenie oddechu, tachykardia
- zapalenie gardła, początkowo zaczerwienienie, a w zaawansowanych przypadkach białawe naloty i bolesne owrzodzenia śluzówki gardła
- rozpulchnione, bolesne, zaczerwienione dziąsła
- zwykle brak ropnej wydzieliny z gardła, z uwagi na niedobór granulocytów uniemożliwiający wytworzenie ropy
- przy dłuższym okresie trwania objawów bez leczenia: hipotonia, cechy rozwijającego się wstrząsu septycznego
- infekcje skórne manifestują się zwykle bolesnym obrzękiem, lecz zazwyczaj nie występuje rumień

- pegfilgastrym (neulasta) — długodziałający filgastrym, dawkowanie u osób o masie ciała powyżej 45 kg: 6 mg jednorazowo s.c.;
 - przetaczanie preparatów krwiopochodnych zawierających granulocyty pozostaje kontrowersyjną metodą terapii, choć bywa wykorzystywane w niektórych ośrodkach w przypadkach rozwoju u pacjenta zagrażających życiu infekcji ogólnoustrojowych niereagujących na antybiotykoterapię;
 - w przypadku ustąpienia zaburzeń hematologicznych konieczne dalsze, okresowe monitorowanie morfologii krwi w pierwszych kilkunastu tygodniach;
 - przeciwwskazane powtórne stosowanie leku, co do którego powzięto uzasadnione podejrzenie, że mógł wywołać agranulocytozę;
 - w przypadku bezwzględnej konieczności zastosowania u pacjenta z wywiadem agranulocytozy leku o znanym potencjale wywoływania neutropenii konieczna regularna i częsta kontrola morfologii krwi, a w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych wskazujących na rozwijającą się neutropenię — niezwłoczne odstawienie leku;
 - leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej pacjentów z rozwijającym się wstrząsem septycznym.
- U pacjentów z agranulocytozą należy również przestrzegać następujących zaleceń dietetycznych:
- wszystkie pokarmy powinny być poddane długiej obróbce termicznej (gotowanie, smażenie);
 - należy unikać świeżych owoców, warzyw, surowych produktów oraz poddawanych obrób-

ce przez bakterie i grzyby (np. kiszone produkty czy sery pleśniowe). Takie pokarmy zawierają dużą liczbę drobnoustrojów, które u pacjenta ze znacznie upośledzonymi mechanizmami odporności mogą prowadzić do poważnych infekcji;

- u chorych z rozwiniętym zapaleniem dziąseł i jamy ustnej należy stosować płynną dietę. Należy unikać ostrych i kwaśnych pokarmów do czasu całkowitego wyzdrowienia.

Agranulocytoza jest poważnym problemem zdrowotnym i pacjenci zwykle wymagają konsultacji innych specjalistów, najczęściej hematologa i specjalisty chorób zakaźnych.

Nieleczona agranulocytoza prowadzi do śmierci w przebiegu wstrząsu septycznego. Przy wczesnym rozpoznaniu agranulocytozy indukowanej lekami i wdrożeniu odpowiedniego postępowania (antybiotykoterapia, preparaty stymulujące granulocytopenię) dochodzi do całkowitego wyzdrowienia [11]. Mogą rozwijać się powikłania: ropnie przrutowe, wstrząs septyczny. W takich przypadkach rokowanie jest poważne. Śmiertelność w przebiegu agranulocytozy jest oceniana na około 5% przypadków [13].

Neutropenia

Neutropenia oznacza zmniejszenie absolutnej liczby ANC we krwi obwodowej poniżej wartości 1500 kom./mm³ [10].

Ciężkość neutropenii ocenia się na podstawie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC):

- 1500–1000 kom./mm³ — łagodna neutropenia;
- 1000–500 kom./mm³ — umiarkowana neutropenia;
- poniżej 500 kom./mm³ — ciężka neutropenia.

Neutropenia może być spowodowana upośledzeniem produkcji granulocytów w szpiku, jak to ma miejsce w przypadku niepożądanych działań karbamazepiny; może również wynikać z niszczenia granulocytów, co ma miejsce przy stosowaniu fenotiazyn [7, 11].

Objawy kliniczne są podobne do opisanych wcześniej w przypadku agranulocytozy i obejmują: gorączkę, ból, zapalenie gardła i osłabienie.

W postępowaniu wykorzystuje się część metod opisanych dla agranulocytozy, a podstawowym działaniem jest odstawienie leku podejrzewanego o wywołanie zaburzenia. Infekcje zwykle nie występują przy liczbie granulocytów w przedziale 1000–1500 kom./mm³. Są zdecydowanie częstsze w przypadku ciężkiej neutropenii.

Niedokrwistość aplastyczna

Niedokrwistość aplastyczna jest zespołem zaburzeń hematologicznych wynikającym z upośledzenia czynności szpiku kostnego. Charakteryzuje się pancytopenią na obwodzie oraz hipoplazją szpiku [10]. Diagnozę niedokrwistości aplastycznej stawia się przy łącznym występowaniu następujących zmian w badaniach dodatkowych: niedokrwistość normocytowa, normochromiczna, leukopenia z neutropenią, retikulocytopenia, małopłytkowość. Leki stosowane w psychiatrii mogą wywoływać wtórną postać niedokrwistości aplastycznej, w której uszkodzenie szpiku odbywać się może na drodze immunologicznej. Do leków obarczonych największym ryzykiem wywołania niedokrwistości aplastycznej należą: busulfan, cyklofosfamid, antracykliny, pochodne sulfonylomocznika. Niedokrwistość aplastyczna zwykle odwracalna i rzadziej występująca jest związana ze stosowaniem niektórych leków psychiatrycznych (głównie fenotiazyn, mirtazapiny, leków normotymicznych) [14]. Niedokrwistość aplastyczna jest rzadkim schorzeniem występującym w Europie z częstością około 2–6 przypadków na milion osób w populacji. Większość przypadków niedokrwistości aplastycznej (80%) to postacie wtórne związane z uszkodzeniem indukowanym lekami, toksynami lub infekcjami. Częstość występowania niedokrwistości aplastycznej u obu płci jest podobna, choroba występuje w każdym wieku [1, 15]. Objawy niedokrwistości aplastycznej są następstwem niedoboru komórek z poszczególnych linii szpikowych i zależą od stopnia cytopenii we krwi obwodowej. Niedobór erytrocytów prowadzi do męczliwości, duszności przy wysiłku fizycznym, bledzi powłok

i śluzówek. Niedobór granulocytów skutkuje podatnością na infekcje i obejmuje objawy szczegółowo scharakteryzowane przy opisie agranulocytozy. Niedobór płytek krwi objawia się obecnością wybroczyn na skórze, plamicą, występowaniem krwawień z dziąseł, nosa, dróg rodnych [10].

W diagnostyce niedokrwistości aplastycznej zaleca się wykonanie następujących badań dodatkowych:

- morfologia krwi obwodowej z rozmazem: ujawnia pancytopenię, pomaga też w różnicowaniu z zespołami mielodysplastycznymi, ostrymi białaczkami, naciekami nowotworowymi szpiku (charakterystyczne elementy obrazu morfologicznego komórek krwi obwodowej);
- biopsja szpiku z oceną histopatologiczną rozmazu: ujawnia hipoplastyczny, ubogokomórkowy szpik.

Pacjenci z rozpoznaną niedokrwistością aplastyczną są zwykle leczeni na oddziałach internistycznych i hematologicznych. W postępowaniu podstawowe znaczenie ma zakończenie terapii lekiem podejrzewanym o wywołanie schorzenia. W leczeniu podtrzymującym stosuje się również [10]:

- przetaczanie erytrocytów i trombocytów (należy używać ostrożnie, jeśli planuje się przeszczepienie szpiku);
- leczenie infekcji bakteryjnych z wykorzystaniem szeroko widmowych antybiotyków
- rG-CSF oraz granulo- i monocytarnych rGM-CSF oraz erytropoetynę.

W zaawansowanych przypadkach, gdy organizm nie reaguje na odstawienie leku odpowiedzialnego za wywołanie choroby, wykorzystuje się ponadto:

- leki immunosupresyjne (m.in. glikokortykosteroidy, cyklosporynę A, globulinę antylimfocytową i antytymocytową);
- przeszczepienie szpiku kostnego od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego.

Eozynofilia

Diagnozę eozynofilii stawia się, gdy liczba eozynofiliów w krwi obwodowej przekracza 400 kom./mm³, co zwykle ma miejsce przy zwiększeniu udziału procentowego granulocytów kwasochłonnych powyżej 4–5% we wzorze odsetkowym leukocytów [10]. Fizjologiczną funkcją granulocytów kwasochłonnych jest obrona przed pasożytami, uczestnictwo w reakcji alergicznej (reakcja późnej fazy), modulowanie odpowiedzi immunologicznej. W stanie zdrowia większość granulocytów kwasochłonnych podlega sekwestracji w płucach i jelitach.

Eozynofilia manifestuje się objawami zależnymi od lokalizacji narządu, w którym dochodzi do nagro-

madzenia granulocytów kwasochłonnych. Najczęściej występują: suchy kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność, biegunka, utrata masy ciała, zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego.

W ostatnich latach w systemach rejestrujących występowanie działań niepożądanych pojawiło się wiele doniesień na temat eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego o śmiertelnym przebiegu obserwowanego w trakcie leczenia klozapiną [16, 17]. W przebiegu zapalenia mięśnia sercowego obserwuje się różnego stopnia nacieczenie miokardium przez eozynofile, które uwalniają substancje uszkodzające kardiomiocyty, przede wszystkim główne białko zasadowe (MBP, *major basic protein*) i białko kationowe eozynofilów (ECP, *eosinophil cationic protein*). Następstwem działania substancji cytotoksycznych uwalnianych z eozynofilów jest rozpad kardiomiocytów z następczym rozwojem kardiomiopatii i niewydolności krążenia. Liczne opisy zapalenia mięśnia sercowego o ciężkim przebiegu związane z leczeniem klozapiną spowodowały umieszczenie w ulotce lekowej ostrzeżenia o możliwości wystąpienia tego objawu niepożądanego w czasie leczenia. Zapalenie mięśnia sercowego najczęściej występuje w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia klozapiną, natomiast kardiomiopatia zwykle w późniejszym okresie leczenia. Wystąpienie zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii w czasie leczenia klozapiną stanowi wskazanie do zakończenia terapii tym lekiem oraz przeciwwskazanie do leczenia tym samym lekiem w przyszłości [18].

Postępowanie przy rozpoznaniu eozynofilii związanej z leczeniem polega na zaprzestaniu stosowania leku podejrzewanego o wywołanie zaburzenia. W przypadkach rozwoju kardiomiopatii niezbędne jest leczenie niewydolności krążenia [14, 19].

Małopłytkowość (trombocytopenia)

Małopłytkowość jest definiowana jako obniżenie liczby płytek krwi poniżej 150 000 w mm^3 [10]. Prowadzi do zwiększenia ryzyka krwawień, w tym samoistnych. Czas krwawienia jest zwykle wydłużony. Największe ryzyko krwawień występuje przy obniżeniu liczby trombocytów poniżej 10 000 kom./mm^3 , jednak już przy obniżeniu liczby płytek poniżej 20 000 kom./mm^3 występuje ryzyko krwawień samoistnych. Największe ryzyko wystąpienia najpoważniejszego powikłania małopłytkowości, czyli krwawień samoistnych do ośrodkowego układu nerwowego, występuje przy liczbie płytek poniżej 2000 kom./mm^3 . Zmniejszenie zarówno liczby płytek, jak i średniej objętości płytek (MPV, *mean platelet volume* — norma do 12 μl) wskazuje na upośledzenie trom-

bopoezy, natomiast małopłytkowość ze zwiększoną MPV przemawia za utratą lub destrukcją płytek.

Leki mogą wywołać trombocytopenię w kilku mechanizmach. Część leków i substancji psychoaktywnych, jak cytostatyki, tiazydy, interferon, diuretyki, alkohol etylowy, może prowadzić do zahamowania produkcji płytek w szpiku. Jednak najczęściej do małopłytkowości wywołanej lekami dochodzi w następstwie niszczenia płytek na drodze immunologicznej [20, 21].

Do leków niepsychiatrycznych często wywołujących trombocytopenię należą: chinidyna, amiodaron, sole złota, kaptopril, sulfonamidy, glibenklamid, karbamazepina, ibuprofen, cymetydyna, tamoksyfen, ranitydyna, fenytoina, wankomycyna i piperacylina [15].

Wczesne objawy małopłytkowości obejmują: drobne wybroczyny na skórze (petotsje) — wybroczyny o średnicy poniżej 2 mm, plamicę — wybroczyny o średnicy powyżej 2 mm, krwawienie z dziąseł przy czyszczeniu zębów szczoteczką lub nicią dentystyczną, powstawanie sińców nawet przy drobnych urazach. Aby rozpoznać małopłytkowość indukowaną lekami, konieczne jest wystąpienie czasowego związku pomiędzy rozpoczęciem terapii lekiem a wystąpieniem zaburzenia hematologicznego. Nawracająca małopłytkowość po podaniu leku silnie sugeruje związek przyczynowo-skutkowy. Identyfikacja leku, który wywołał małopłytkowość u pacjentów leczonych wieloma lekami może być dużym wyzwaniem dla klinicysty. Pomocna może się okazać internetowa, aktualizowana baza danych zbierająca większość opisanych przypadków (pojedynczych i serii przypadków) małopłytkowości polekowej [22]. Leczeniem z wyboru jest zaprzestanie przyjmowania leku podejrzewanego o wywołanie zaburzenia. W przypadkach ciężkiej małopłytkowości przy liczbie płytek poniżej 50 000 kom. w mm^3 rozważa się przetaczanie masy płytkowej [23].

Przegląd preparatów należących do różnych grup leków stosowanych w psychiatrii pod względem ryzyka wywoływania polekowych dyskrazji krwi

Leki przeciwpsychotyczne

Przy stosowaniu klasycznych neuroleptyków najpoważniejsze ryzyko wiąże się z wystąpieniem agranulocytozy. Częstość występowania tego powikłania wynosi poniżej 0,1%. Wśród innych powikłań obserwuje się niedokrwistość aplastyczną, neutropenię, limfocytozę oraz małopłytkowość. Najczęściej występujące hematologiczne działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych zarejestrowanych obecnie w Polsce zebrano i przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Hematologiczne działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych zarejestrowanych w Polsce [24,25]
Table 4. Hematological side effects of antipsychotic medications registered in Poland [24,25]

Lek	Działanie niepożądane					Ryzyko
	Agranulocytoza	Leukopenia	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna	Niedokrwistość aplastyczna	
Klasyczne neuroleptyki						
Chlorpromazyna	+	+	+	+	+	+
Trifluoperazyna	+	+	+	+	+	+
Perfenazyna	+	+	+	+	+	+
Perazylna	+	+	+	+	+	+
Promazyna	+	+	+	+	+	+
Haloperidol	o	+	o	-	-	+/-
Zuklopentyksol	+	+	+	+	+	+
Flupentyksol	+	+	+	+	+	+
Leki przeciwpsychotyczne II generacji						
Olanzapina	o	+	+	o	o	+
Klozapina	++	+++	+	-	-	+++
Kwetiapina	+	++	+	o	o	++
Risperydón p.o.	+	+	+	+	o	+
Risperydón i.m.	+	++	+	++	o	++
Zyprazydón	o	o	o	+	o	+
Sertindol*	o	o	o	o	o	+/-
Arypiazol	+	+	o	o	o	-
						+/-

o — pojedyncze opisy przypadków; + < 1%; ++ 1–5%; +++ > 5%; — brak doniesień w przeszukiwanych bazach danych; * na podstawie monografii sertindolu i bazy leków Martindale Drug Reference [24]

Tabela 5. Zalecenia Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Psychiatrii w sprawie stosowania klozapiny i postępowania z hematologicznymi objawami niepożądanymi (2007) [26]**Table 5.** Recommendations of the National Consultant in the Field of Psychiatry on the use of clozapine and treatment of hematological adverse reactions (2007) [26]

1. Klozapinę można stosować tylko u chorych z prawidłową liczbą leukocytów i prawidłowym obrazem białokrwinkowym, przy braku w wywiadzie granulocytopenii, agranulocytozy lub mielocytopenii, po stosowaniu jakiegokolwiek leku
2. W szczególności nie należy stosować klozapiny u osoby, u której w przeszłości stwierdzono leukopenię lub granulocytopenię przy leczeniu preparatami klozapiny
3. Leczenia klozapiną nie należy rozpoczynać, jeśli liczba WBC jest mniejsza niż 3500 kom./mm³.
4. Klozapiny nie można łączyć z jakimikolwiek lekami mielostatycznymi ani też stosować u chorych z zaburzeniami czynności szpiku kostnego
5. Lekarz psychiatra prowadzący terapię jest odpowiedzialny za monitorowanie czynności układu krwiotwórczego u chorego w trakcie leczenia klozapiną. Podczas leczenia klozapiną niezbędna jest regularna ocena obrazu krwi: co tydzień przez pierwsze 18 tygodni, a następnie co 4 tygodnie w ciągu całego dalszego okresu leczenia
6. Przy leczeniu klozapiną zalecana jest monoterapia. Leku nie należy łączyć z neuroleptykami stosowanymi w postaci o przedłużonym działaniu (tzw. depot) ze względu na brak możliwości szybkiego zaprzestania ich działania w organizmie, w przypadku wystąpienia granulocytopenii. Należy zachować szczególną ostrożność przy łączeniu klozapiny z karbamazepiną ze względu na kumulację ryzyka granulocytopenii
7. Podczas każdej wizyty lekarskiej, pacjentowi otrzymującemu klozapinę, należy przypomnieć, aby natychmiast skontaktował się ze swoim lekarzem prowadzącym, gdy zaczynają się jakiegokolwiek objawy infekcji. Szczególnej uwagi wymagają objawy grypopodobne, takie jak gorączka, ból gardła lub inne objawy infekcji, które mogłyby wskazywać na neutropenię. W takim przypadku należy niezwłocznie oznaczyć wzór odsetkowy krwinek białych
8. W czasie leczenia klozapiną, w razie wystąpienia podwyższonej ciepłoty ciała, objawów wskazujących na możliwość infekcji, lub gdy liczba białych krwinek jest mniejsza niż 3500 kom./mm³, należy natychmiast powtórzyć badanie krwi. Przy bezwzględnej liczbie ANC mieszczących się w granicach 1500–2000 kom./mm³ konieczne jest badanie liczby leukocytów 2 razy w tygodniu. Przy spadku liczby leukocytów (WBC) poniżej 3000 kom./mm³ lub bezwzględnej liczby granulocytów (ANC) poniżej 1500 kom./mm³ należy przerwać stosowanie klozapiny i codziennie kontrolować obraz krwi.
9. Kiedy w czasie leczenia klozapiną liczba WBC zmniejsza się istotnie poniżej wartości początkowej, to należy ponownie oznaczyć liczbę białych krwinek i ich wzór odsetkowy. Za istotny uważa się spadek liczby białych krwinek poniżej 3000 kom./mm³ albo całkowity spadek o więcej niż 3000 kom./mm³ lub więcej w ciągu 3 tygodni
10. Konsultacja hematologiczna jest niezbędna, kiedy pomimo odstawienia klozapiny, liczba WBC zmniejsza się poniżej 2000 kom./mm³ lub liczba ANC zmniejsza się poniżej 1000 kom./mm³.
11. Jeżeli po przerwaniu leczenia nastąpi dalszy spadek leukocytów (WBC) poniżej 1000 kom./mm³ lub ANC poniżej 500 kom./mm³, pacjent wymaga hospitalizacji i leczenia pod kontrolą internisty lub hematologa

WBC (white blood cells) — białe krwinki; ANC (absolute neutrophil count) — granulocyty obojętne

Streszczenie zaleceń konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania klozapiny zebrano w tabeli 5 [26].

Leki przeciwdepresyjne

Częstość występowania hematologicznych objawów ubocznych związanych z leczeniem lekami przeciwdepresyjnymi zebrano w tabeli 6.

Agranulocytoza związana z leczeniem trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi jest rzadkim idiosyncratycznym działaniem niepożądanym powstającym w następstwie bezpośredniego toksycznego wpływu leku na czynność szpiku. Objaw ten występuje przy leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi rzadziej niż przy leczeniu lekami przeciwpsychotycznymi, z wyjątkiem mianseryny, w przypadku której ryzyko jest porównywalne ze

Tabela 6. Hematologiczne objawy niepożądane leków przeciwdepresyjnych zarejestrowanych w Polsce [24, 25]
Table 6. Hematological side effects of antidepressants registered in Poland [24, 25]

Lek	Działanie niepożądane					Ryzyko	
	Agranulocytoza	Leukopenia	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna	Niedokrwistość aplastyczna		Małopłytkowość
TLPD [§]	+	+	+	o	+	o	+
SSRI*	o	o	o	+	+	+	+/-
Wenlafaksyna	+	+	+	+	+	+	+
Milnacipran	-	+	-	-	-	+	-/+
Moklobemid	o	o	-	-	o	o	-
Trazodon	o	o	o	o	o	o	-
Mianseryna	++	++	+	+	+	+	++
Mirtazapina	+	+	o	+	+	+	+
Bupropion	o	+	-	o	o	+	+/-
Reboksetyna	-	o	-	-	-	-	-
Agomelatyna	-	-	-	-	-	-	-

o — pojedyncze opisy przypadków; + < 1%; ++ 1–5%; +++ > 5%; - brak doniesień w przeszukiwanych bazach danych; *najbezpieczniejsze; dezypramina i maprotylina; §najbezpieczniejsze: escitalopram i fluwoksamina

Tabela 7. Hematologiczne objawy niepożądane leków przeciwdrgawkowych i normotymicznych zarejestrowanych w Polsce
Table 7. Hematological side effects of anticonvulsants and mood stabilizers registered in Poland

Lek	Działanie niepożądane					Ryzyko	
	Agranulocytoza	Leukopenia	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna	Niedokrwistość aplastyczna		Małopłytkowość
Karbamazepina	++	++	+	o	++	+	++
Walproinian	+	+	+	+	+	+++	+++
Lit	-	-	-	-	-	-	-
Lamotrygina	o	+	o	+	o	+	+
Gabapentyna	o	++	-	+	o	+	++
Topiramet	o	++	o	+	o	++	++
Pregabalina	o	o	+	+	o	++	++
Levetiracetam	o	++	+	+	o	+	++
Wigabatryna	o	o	-	o	o	+	+

o — pojedyncze opisy przypadków; + < 1%; ++ 1–5%; +++ > 5%; - brak doniesień w przeszukiwanych bazach danych

stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Objawy kliniczne neutropenii i agranulocytozy mogą być łatwo przeoczone u pacjentów leczonych z powodu epizodu depresyjnego skarżących się na osłabienie, wzmożoną męczliwość, brak energii i dolegliwości bólowe.

Do najbezpieczniejszych pod względem wpływu na czynność szpiku leków przeciwdepresyjnych należą: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) — escitalopram, fluwoksamina oraz moklobemid, trazodon, reboksetyna i agomelatyna [27–30]. W przypadku ostatniego z wymienionych leków doświadczenia kliniczne niestety są jeszcze ubogie. Podczas stosowania mianseryny konieczna jest okresowa kontrola morfologii krwi, szczególnie w pierwszych 2–3 miesiącach terapii [31].

Leki przeciwdrgawkowe i normotymiczne

Wśród pacjentów otrzymujących karbamazepinę ryzyko agranulocytozy i toksycznej supresji szpiku jest istotne, co skutkuje koniecznością regularnej kontroli wskaźników hematologicznych (morfologia krwi obwodowej z rozmazem). U 1–24% pacjentów leczonych walproinianami dochodzi do rozwoju małopłytkowości [29–31]. Nasilenie tego działania niepożądanego jest zależne od dawki leku. Stosowanie soli litu wiąże się ze zwiększeniem leukocytozy i rozwojem trombocytozy. Istnieją doniesienia o korzystnym efekcie leczenia litem pacjentów z leukopenią w przebie-

gu chorób nowotworowych zarówno ostrych, jak i przewlekłych. Psychofarmakolodzy brytyjscy zalecają włączanie soli litu i utrzymanie stężenia 0,4 μmol/l przez 1–2 tygodnie w celu uzyskania średniego wzrostu liczby neutrofilów o $2 \times 10^9/l$ u pacjentów wymagających leczenia klozapiną z wyjściowym WBC poniżej 3500 kom./μl. Nowe leki przeciwdrgawkowe charakteryzują się umiarkowanym ryzykiem rozwoju powikłań hematologicznych, przy czym topiramata i pregabalina częściej (> 1%) powodują małopłytkowość, a gabapentyna, topiramata i lewetiracetam — neutropenię (> 1%). Dostępne dane dla wigabatryny wskazują na niskie ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych. Ryzyko wystąpienia hematologicznych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem leków normotymicznych zebrano w tabeli 7.

Benzodiazepiny

Powikłania hematologiczne pod postacią agranulocytozy, małopłytkowości samoistnej, niedokrwistości aplastycznej, neutropenii oraz wzrostu agregacji płytek krwi rzadko obserwowano przy stosowaniu leków z grupy benzodiazepin. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy występowaniem objawów a dawką jednorazową, skumulowaną ani długością stosowania leku. Do bezpieczniejszych leków w zakresie wpływu na układ hematopoezy należą: clorazepat, lorazepam, alprazolam oraz zolpidem i zopiklon [24, 25].

Streszczenie

Działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego — zwane inaczej dyskrazjami krwi — występują stosunkowo rzadko podczas stosowania leków psychotropowych. Mogą one jednak stanowić poważne zagrożenie dla życia pacjenta. Do najczęściej spotykanych dyskrazji polekowych należą: neutropenia i agranulocytoza, małopłytkowość, eozynofilia oraz niedokrwistość aplastyczna. Wszystkie grupy leków stosowanych w psychiatrii mogą prowadzić do rozwoju powyższych zaburzeń, przy czym jeden lek może być odpowiedzialny za rozwój różnych dyskrazji. Do leków o najwyższym potencjale wywoływania poważnych hematologicznych działań niepożądanych należą: klozapina, fenotiazynowe leki przeciwpsychotyczne, karbamazepina, kwas walproinowy, mianseryna oraz mirtazapina. Przy stosowaniu powyższych leków konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności oraz monitorowanie parametrów hematologicznych. Zalecane jest również unikanie łączenia leków obarczonych wysokim ryzykiem wywoływania dyskrazji. Ryzyko wystąpienia agranulocytozy przy stosowaniu klozapiny jest szacowane na około 0,8–1%. Rozpoznanie polekowych dyskrazji krwi może sprawiać trudności klinicytom, ponieważ często manifestują się one powszechnie występującymi objawami: osłabieniem, gorączką, objawami przeziębieniowymi, bólem gardła czy suchym kaszlem. Dlatego konieczne jest zachowanie dużej czujności diagnostycznej przy wystąpieniu objawów banalnej infekcji dróg oddechowych u pacjentów leczonych jednym z leków o znanym potencjale wywoływania dyskrazji krwi. Przy wystąpieniu poważnych hematologicznych działań niepożądanych postępowaniem z wyboru jest natychmiastowe odstawienie leku odpowiedzialnego za wywołanie zaburzenia. W leczeniu cytopenii polekowych stosuje się między innymi rekombinowane preparaty czynni-

ków wzrostu kolonii granulocytów oraz szeroko widmowe antybiotyki podawane drogą dożylną. Rokowanie przy wczesnym rozpoznaniu i wdrożeniu odpowiedniego postępowania jest na ogół dobre. Objawy wycofują się w ciągu kilku, kilkunastu dni. Możliwy jest jednak rozwój zagrażających życiu powikłań, jak posocznica czy krwawienia śródczaszkowe. W artykule scharakteryzowano bliżej najczęściej występujące polekowe dyskrazje krwi oraz dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego ryzyka rozwoju zaburzeń hematologicznych podczas stosowania poszczególnych grup leków psychotropowych.

Psychiatria 2011; 8, 3: 97–109

słowa kluczowe: psychofarmakoterapia, działania niepożądane, dyskrazje krwi, agranulocytoza, neutropenia, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia, eozynofilia

Pytania

- Do leków przeciwdepresyjnych, które wymagają monitorowania parametrów krwi obwodowej podczas terapii, należy:
 - agomelatyna
 - citalopram
 - moklobemid
 - mianseryna
 - doksepina
- Choroby układu krwiotwórczego często manifestują się występowaniem objawów:
 - gorączką
 - powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych
 - obecnością zielonej, ropnej wydzieliny na tylnej ścianie gardła
 - wystąpieniem znacznego osłabienia
 - bólem gardła z trudnościami w przełykaniu
 - powiększeniem śledziony
 - tachypnoe, tachykardią
 Zestaw objawów nietypowych dla agranulocytozy zawiera punkt:
 - I, II, IV
 - II, III, VI
 - III, V, VII
 - IV, V, VII
 - I, IV, V
- W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii u chorego leczonego lekiem przeciwpsychotycznym w pierwszej kolejności należy:
 - hospitalizować chorego na oddziale hematologicznym lub internistycznym
 - podać preparat filgastrymu w dawce 5–10 µg/kg mc./dobę
 - przetoczyć choremu preparat krwiopochodny zawierający granulocyty
 - odstawić lek podejrzany o wywołanie dyskrazji
 - włączyć do leczenia szerokowidmowy antybiotyk drogą dożylną
- Przy konieczności zastosowania leków przeciwpsychotycznych u chorego z wywiadem dyskrazji krwi polekowej należy unikać stosowania wszystkich leków z wyjątkiem:
 - paracetamolu
 - propranololu
 - amikacyny
 - doksycykliny
 - metamizolu
- Zgodnie z wytycznymi ekspertów leczenia klozapiną nie należy wdrażać u pacjenta, jeżeli:
 - odsetek neutrofilów krwi obwodowej jest < 50%
 - liczba krwinek białych jest < 3500/mm³
 - liczba eozynofiliów we krwi obwodowej jest > 5 kom./mm³
 - stężenie glukozy na czczo wynosi 115 mg/dl
 - wskaźnik masy ciała wynosi 26,9 kg/m²

Poprawne odpowiedzi do numeru 2 na 2011
Zaburzenia osobowości z pogranicza — wyzwanie terapeutyczne

Agnieszka Popiel

1. D, 2. C, 3. C, 4. A, 5. B

Piśmiennictwo

1. Stubner S., Grohmann R., Engel R. i wsp. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (supl. 1): 570–78.
2. Oyesanmi O., Kunkel E.J., Monti D.A., Field H.L. Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics* 1999; 40 (5): 414–421.
3. Flanagan R.J., Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol* 2008; 23 (supl. 1): 27–41.
4. Hall R.L., Smith A.G., Edwards J.G. Haematological safety of antipsychotic drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2003; 2 (4): 395–399.
5. Duggal H.S., Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia. *Drugs Today (Barc.)* 2005; 41 (8): 517–526.
6. Herceg M., Muzinic L., Jukic V. Can we prevent blood dyscrasia (leucopenia, thrombocytopenia) and epileptic seizures induced by clozapine. *Psychiatr Danub.* 2010; 22 (1): 85–89.
7. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (9): 657–665.
8. Andres E., Zimmer J., Mecili M., Weitten T., Alt M., Maloisel F. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev. Hematol.* 2011; 4 (2): 143–151.
9. Andres E., Kurtz J.E., Martin-Hunyadi C. i wsp. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: the effects of granulocyte colony-stimulating factor. *Am. J. Med.* 2002; 15; 112 (6): 460–464.
10. Hellman A. Choroby układu krwiotwórczego. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006.
11. Andres E., Federici L., Weitten T., Vogel T., Alt M. Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7 (4): 481–489.
12. Andres E., Maloisel F., Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Br. J. Haematol.* 2010; 150 (1): 3–8.
13. Mintzer D.M., Billet S.N., Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv. Hematol.* 2009: 495–863.
14. Longo D.L., Harrison T.R. *Harrison's hematology and oncology.* New York, McGraw-Hill Medical, 2010.
15. Kasper D.L., Harrison TR. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.
16. Kilian J.G., Kerr K., Lawrence C., Celermajer D.S. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet.* 1999; 27; 354 (9193): 1841–1845.
17. Haas S.J., Hill R., Krum H. i wsp. 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 (1): 47–57.
18. Ronaldson K.J., Taylor A.J., Fitzgerald P.B., Topliss D.J., Elsik M., McNeil J.J. Diagnostic characteristics of clozapine-induced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71 (8): 976–981.
19. Garlipp P., Rosenthal O., Haltenhof H, Machleidt W. The development of a clinical syndrome of asymptomatic pancreatitis and eosinophilia after treatment with clozapine in schizophrenia: implications for clinical care, recognition and management. *J. Psychopharmacol.* 2002;16 (4): 399–400.
20. Swisher K.K., Li X., Vesely S.K., George J.N. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Drug Saf.* 2009; 32 (1): 85–86.
21. Warkentin T.E. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia — from purpura to thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2007 Mar 1; 356 (9): 891–893.
22. <http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>; 29.04.2011.
23. George J.N., Aster R.H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009: 153–158.
24. Martindale: *The Complete Drug Reference* [źródło: Internet]. Pharmaceutical Press. London 2009 : www.medicinescomplete.com; 29.04.2011.
25. MHRA — Medicines and Healthcare Regulatory Agency; Drug Analysis Prints 2011: <http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/index.htm>; 29.04.2011.
26. Rybakowski J., Jarema M. Zalecenia w sprawie stosowania preparatów klozapiny. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* 2007; 23 (3): 155–156.
27. Physician's Desk Reference źródło: <http://www.pdr.net/>. PDR Network; dostęp on-line: 29.04.2011.
28. Harrison's Practice: *Drug Monographs* [źródło: Internet]. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2011. Available from: www.harrisonspractice.com; dostęp on-line: 28.04.2011.
29. Foster R. *Clinical laboratory investigation and psychiatry: a practical handbook.* Informa Healthcare, New York 2008.