

# Ο Ρόλος των Νοσηλευτών κατά την Εφαρμογή Πρωτοκόλλου Ασφαλούς Χορήγησης Κλοζαπίνης σε Πάσχοντες από Ανθεκτική Σχιζοφρένεια

Μαρία Ν.Κ. Καρανικόλα,<sup>1</sup> Μαρία Νυσταζάκη,<sup>2</sup> Άννα Χαζηγιάννου<sup>3</sup>

## Nursing Interventions in Monitoring Patients Diagnosed with Resistant Schizophrenia under Clozapine Medication

*Abstract at the end of the article*

<sup>1</sup>Επίκουρος Καθηγήτρια, MSc, PhD,  
Τμήμα Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό  
Πανεπιστήμιο Κύπρου,

<sup>2</sup>Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD,  
Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική,  
ΓΟΝΚ, Αγ. Ανάργυροι,  
Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα,

<sup>3</sup>Νοσηλεύτρια Ψυχικής Υγείας,  
MSc, PhD(c), Νοσηλευτικές Υπηρεσίες  
Κύπρου-Τμήμα Νοσηλευτικής,  
Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Υποβλήθηκε: 21/05/2017  
Επανυποβλήθηκε: 28/06/2017  
Εγκρίθηκε: 02/09/2017

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Μαρία Ν.Κ. Καρανικόλα,  
Βραγαδίνου 15, 3041, Λεμεσός, Κύπρος  
Τηλ: (+357) 99786069  
e-mail: maria.karanikola@cut.ac.cy

Η αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης στη θεραπεία της ανθεκτικής σχιζοφρένειας συγκριτικά με άλλους αντιψυχωτικούς παράγοντες είναι τεκμηριωμένη. Η διαχείριση των κλινικών ζητημάτων που αφορούν την ασφάλεια των θεραπευομένων κατά τη χορήγηση κλοζαπίνης γίνεται βάσει κατευθυντηρίων οδηγιών, ενώ η παρακολούθηση της εφαρμοζόμενης θεραπείας γίνεται σε ειδικές κλινικές (κλινικές κλοζαπίνης) και βάσει ειδικών πρωτοκόλλων. Ωστόσο, έχει φανεί ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, ακόμη και εντός των ίδιων συστημάτων υγείας, ως προς τη διαχείριση της θεραπείας με κλοζαπίνη. Οι κυριότεροι παράγοντες στους οποίους φαίνεται να οφείλεται αυτή η διαφοροποίηση είναι ο φόρτος εργασίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, οι διαφορές στον τρόπο εφαρμογής των πρωτοκόλλων και καταγραφής των δεδομένων της αξιολόγησης, καθώς και η ανεπαρκής επικοινωνία τόσο μεταξύ των μελών της διεπιστημονικής ομάδας όσο και μεταξύ θεραπευομένων και επαγγελματιών υγείας. Επισημαίνεται ότι, το ζήτημα της ελλιπούς τεκμηρίωσης και της ανεπαρκούς επικοινωνίας φαίνεται να περιορίζεται σημαντικά στις κλινικές κλοζαπίνης όπου επικεφαλής του συντονισμού παρακολούθησης της φροντίδας είναι ειδικοί κλινικοί νοσηλευτές. Συνολικά, φαίνεται ότι κατά τον συντονισμό της παρεχόμενης φροντίδας από νοσηλευτές παρατηρούνται λιγότερα κενά τεκμηρίωσης κατά την παρακολούθηση και την αξιολόγηση, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι: (α) αυξάνεται η συχνότητα παρακολούθησης των πασχόντων, (β) μει-

ώνεται η θνησιμότητα λόγω φυσικών αιτιών, και (γ) μειώνεται ο ιατρικός φόρτος εργασίας χωρίς να επηρεάζεται η ασφάλεια της παρεχόμενης φροντίδας. Επιπλέον, καθοριστικής σπουδαιότητας είναι ο ρόλος των νοσηλευτών στην ενδυνάμωση των δεξιοτήτων αυτο-διαχείρισης της νόσου και της θεραπείας σε πάσχοντες υπό κλοζαπίνη.

**Λέξεις-ευρητήριου:** Νοσηλευτές ψυχικής υγείας, κλοζαπίνη, νοσηλευτικές παρεμβάσεις, ψυχοφαρμακολογία, ψύχωση, υποτροπή, Υπηρεσίες Ψυχικής Υγείας.

## Εισαγωγή

Η κλοζαπίνη είναι ένας χημικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία σχιζοφρένειας ανθεκτικού τύπου με σημαντικά θεραπευτικά πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλους αντιψυχωτικούς παρράγοντες.<sup>1,2</sup> Ως πάσχοντες από σχιζοφρένεια ανθεκτικού τύπου θεωρούνται τα άτομα που δεν έχουν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπευτικές προσπάθειες με αντιψυχωτικά, είτε πρώτης είτε δεύτερης γενιάς.<sup>1-5</sup> Ειδικότερα, η αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης είναι ιδιαίτερα υψηλή σε αυτή την ομάδα πασχόντων ως προς τη βελτίωση των αρνητικών ψυχωτικών συμπτωμάτων, ενώ την ίδια στιγμή ο κίνδυνος πρόκλησης εξωπυραμυδικών συμπτωμάτων είναι χαμηλότερος συγκριτικά με άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα.<sup>1</sup> Για τον λόγο αυτόν, θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής για την ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, διεθνώς.<sup>3</sup> Συνολικά, μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 30–60% των πασχόντων, των οποίων τα συμπτώματα δεν υποχωρούν με αντιψυχωτικά πρώτης γενιάς, εμφανίζουν κλινικά σημαντική βελτίωση όταν λαμβάνουν κλοζαπίνη.<sup>2,4</sup>

Παρά την αποτελεσματικότητά της, η λήψη της κλοζαπίνης παραμένει περιορισμένη στους πάσχοντες από σχιζοφρένεια ανθεκτικού τύπου, ακόμη και όταν δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα. Μία κύρια αιτία αφορά τη διακοπή της θεραπείας εξαιτίας μη ανεκτών παρενεργειών από τους πάσχοντες, όπως σιαλόρροια και αύξηση του σωματικού βάρους, ή άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με την ασφαλή λήψη της, όπως είναι ο κίνδυνος εμφάνισης ακκοκιοκυταραιμίας και ουδετεροπενίας. Επίσης, μία άλλη αιτία που έχει αναφερθεί είναι η ανάγκη συστηματικής και δομημένης διαδικασίας παρακολούθησης της χορήγησης της κλοζαπίνης.<sup>4</sup> Μάλιστα, αυτή η διαδικασία φαίνεται να είναι επιβαρυντική τόσο για τους επαγγελματίες όσο και για τους χρήστες των υπηρεσιών ψυχικής υγείας.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την κλοζαπίνη ως φάρμακο

πρώτης επιλογής σε πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια αρχικά πρέπει να τεκμηριωθεί αυτή η κλινική κατάσταση.<sup>5</sup> Προκειμένου να εξεταστεί το ενδεχόμενο ύπαρξης σχιζοφρένειας ανθεκτικής μορφής και της συνεπακόλουθης χορήγησης κλοζαπίνης, ο πάσχων πρέπει: (α) να έχει λάβει θεραπεία με τουλάχιστον δύο αντιψυχωτικούς παράγοντες και για τουλάχιστον 6–8 εβδομάδες χορήγησης του καθενός φαρμάκου χωρίς επαρκή κλινική ανταπόκριση, και (β) ο ένας τουλάχιστον εκ των δύο φαρμακευτικών αυτών παραγόντων να ήταν άτυπος.<sup>6</sup>

## Ο ρόλος των νοσηλευτών ψυχικής υγείας κατά τη θεραπεία με κλοζαπίνη

Για την ασφαλή χορήγηση κλοζαπίνης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια ανθεκτικού τύπου απαιτείται σαφής και τεκμηριωμένη γνώση από μέρους των κλινικών, αναφορικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη λήψη της, καθώς επίσης και εκπαίδευση των πασχόντων.<sup>7-10</sup> Οι κυριότερες παρενέργειες που σχετίζονται με τη λήψη κλοζαπίνης είναι: (α) σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μικρότερος από  $2 \times 10^9/L$ )<sup>11</sup> και σοβαρή ακοκκιοκυτταραιμία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μικρότερος από  $1 \times 10^9/L$  ή απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων μικρότερος από  $0,5 \times 10^9/L$ ),<sup>12,13</sup> (β) ηωσινοφιλία και θρομβοπενία,<sup>12</sup> (γ) μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια και περικαρδίτιδα,<sup>12-14</sup> (δ) αύξηση σωματικού βάρους, υπερλιπιδαιμία, δυσανεξία στη γλυκόζη και αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2,<sup>15,16</sup> (ε) ηπατική δυσλειτουργία έως και οξεία ηπατική ανεπάρκεια,<sup>17-21</sup> (στ) ήπια δυσκοιλιότητα έως και θανατηφόρος εντερική απόφραξη ή/και ισχαιμία του εντέρου.<sup>11</sup> Επισημαίνεται ότι, αν και στις υπάρχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνονται παρεμβάσεις για την πρόληψη των αιματολογικών προβλημάτων που συνδέονται με τη χρήση της κλοζαπίνης, ωστόσο, δεν δίνεται έμφαση στα καρδιολογικά και μεταβολικά δυσμενή συμβάντα.<sup>7-9</sup>

Παρά την ύπαρξη δομημένων πρωτοκόλλων ασφαλούς χορήγησης κλοζαπίνης και παρακολούθησης της πορείας της θεραπείας σε πάσχοντες από ανθεκτικού τύπου σχιζοφρένεια, εντούτοις, έχει φανεί ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές, ακόμη και εντός των ίδιων συστημάτων υγείας, ως προς τη διαχείριση της θεραπείας με κλοζαπίνη.<sup>7,10</sup> Οι κυριότεροι παράγοντες στους οποίους φαίνεται να οφείλεται αυτή η διαφοροποίηση είναι ο φόρτος εργασίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, οι διαφορές στον τρόπο εφαρμογής των πρωτοκόλλων και καταγραφής των δεδομένων της αξιολόγησης, καθώς και η ανεπαρκής επικοινωνία μεταξύ τόσο των μελών της διεπιστημονικής ομάδας όσο και μεταξύ των θεραπευομένων και των επαγγελματιών υγείας.<sup>7</sup> Ειδικότερα, το ζήτημα της ελλιπούς τεκμηρίωσης και της ανεπαρκούς επικοινωνίας φαίνεται να περιορίζεται σημαντικά στις κλινικές κλοζαπίνης, όπου επικεφαλής συντονισμού της παρακολούθησης της φροντίδας είναι ειδικοί κλινικοί νοσηλευτές (Nurse-led clinics).<sup>7-10</sup> Συγκεκριμένα, στη βιβλιογραφία περιγράφονται μέλη τριών επαγγελματικών ομάδων ως επικεφαλής συντονισμού της παροχής φροντίδας στις κλινικές κλοζαπίνης, και συγκεκριμένα από: (α) το ιατρικό προσωπικό, (β) το νοσηλευτικό προσωπικό και (γ) την υπόλοιπη διεπιστημονική ομάδα. Συνολικά, τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι κατά τον συντονισμό της παρεχόμενης φροντίδας από νοσηλευτές παρατηρούνται τα λιγότερα κενά στην τεκμηρίωση κατά την παρακολούθηση και την αξιολόγηση, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι: (α) αυξάνεται η συχνότητα παρακολούθησης των πασχόντων, (β) μειώνεται η θνησιμότητα λόγω φυσικών αιτιών, και (γ) μειώνεται ο ιατρικός φόρτος εργασίας χωρίς να επηρεάζεται η ασφάλεια της παρεχόμενης φροντίδας.<sup>7</sup> Σε κάθε περίπτωση, βέβαια, η συνταγογράφηση της κλοζαπίνης αποτελεί ευθύνη του ψυχιάτρου.<sup>22</sup> Αυτό που διαφοροποιείται είναι η ευθύνη παρακολούθησης και αξιολόγησης του πάσχοντος ως προς την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των παρενεργειών.<sup>7-10</sup>

Δεδομένης της σοβαρότητας των παρενεργειών της κλοζαπίνης, η χορήγησή της απαιτείται να γίνεται σε ασφαλείς για τους πάσχοντες χώρους, όπως είναι οι κλινικές κλοζαπίνης.<sup>23</sup> Η ύπαρξη κλινικών κλοζαπίνης εντός των Κοινοτικών Κέντρων Ψυχικής Υγείας είναι μία κοινή πρακτική διεθνώς. Στη συντριπτική πλειοψηφία, οι κλινικές αυτές συντονίζονται από ειδικούς κλινικούς νοσηλευτές.<sup>7,24</sup> Ουσιαστικά, ο ρόλος των ειδικών κλινικών νοσηλευτών σε αυτού του τύπου κλινικές είναι πολλαπλός και περιλαμβάνει την παρακολούθηση και αξιολόγηση των αιματολογικών εξετάσεων, καθώς και τη συνολική κλινική αξιολόγηση και την εκπαίδευση των πασχόντων και των

οικογενειών τους σχετικά με τη λήψη κλοζαπίνης.<sup>24,25</sup> Η παρακολούθηση των πασχόντων σε δομημένες κλινικές κλοζαπίνης παρουσιάζει συγκεκριμένα οφέλη για τη δημόσια υγεία, τα οποία απορρέουν από τη συνολική βελτίωση της ασφάλειας και της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας.<sup>7</sup> Στις κλινικές αυτές εφαρμόζονται σαφή και αυστηρά πρωτόκολλα παρακολούθησης, τα οποία περιλαμβάνουν αλγόριθμους, ολιστικά μοντέλα φροντίδας, κατευθυντήριες οδηγίες και λίστες καθηκόντων προκειμένου να δομηθεί η διαδικασία λήψης αποφάσεων.<sup>26</sup>

Επιπρόσθετα, στην εβδομαδιαία επίσκεψη, οι πάσχοντες ενθαρρύνονται από τους ειδικούς κλινικούς νοσηλευτές να συμπληρώνουν ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας και την ορθή λήψη της, την ψυχική τους κατάσταση, τυχόν αλλαγές δοσολογίας σε άλλα φάρμακα που λαμβάνουν και τυχόν χρήση ψυχοδραστικών ουσιών. Μάλιστα, ο ειδικός κλινικός νοσηλευτής βάσει αξιολόγησης των αναγκών των πασχόντων αναλαμβάνει τη διασύνδεσή τους με άλλους επαγγελματίες υγείας, όπως διαιτολόγο ή γενικό ιατρό.<sup>27</sup>

### Συμπεράσματα και Κατευθύνσεις

Ο ρόλος των ειδικών κλινικών νοσηλευτών στην εκπαίδευση των πασχόντων και των οικογενειών τους για τη νόσο και τη θεραπεία που λαμβάνουν είναι πολύ σημαντικός.<sup>28</sup> Αρχικά, οι πάσχοντες λαμβάνουν γνώση αναφορικά με τον τρόπο δράσης και την αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης ώστε να κατανοήσουν πώς λειτουργεί το φάρμακο αυτό. Επίσης, οι πάσχοντες εκπαιδεύονται σχετικά με τη φύση των πιθανών παρενεργειών του, και τον τρόπο που είναι πιθανό να τις βιώσουν, ώστε να είναι σε θέση να τις αναγνωρίσουν έγκαιρα και να τις αντιμετωπίσουν άμεσα. Επομένως, ένας από τους κύριους στόχους των νοσηλευτών είναι να ενδυναμώσουν τους πάσχοντες για αυτοδιαχείριση πιθανών παρενεργειών.<sup>25</sup> Άλλες παράμετροι που περιλαμβάνονται στην εκπαίδευση των πασχόντων αφορούν τη διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος και την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.<sup>26,27</sup> Επίσης, μια επιπλέον παράμετρος, η οποία περιλαμβάνεται στην εκπαίδευση των πασχόντων αφορά τη διακοπή του καπνίσματος, καθώς η χρήση νικοτίνης έχει συνδεθεί με μειωμένα επίπεδα κλοζαπίνης στο αίμα.<sup>29</sup>

Επομένως, παρεμβάσεις εκπαίδευσης των πασχόντων με στόχο την ενίσχυση της ικανότητάς τους, για αυτενέργεια και αυτοδιαχείριση της νόσου και ειδικότερα της θεραπείας τους, είναι απαραίτητο μέρος του πλάνου φροντίδας αυτής της ομάδας θεραπευομένων.<sup>28</sup> Συνεπακόλουθα, οι νοσηλευτές ψυχικής υγείας που εργάζονται σε αυτές

τις κλινικές προτείνεται να λαμβάνουν εξειδικευμένη εκπαίδευση αναφορικά με την ενδυνάμωση των πασχόντων σε δεξιότητες αυτοδιαχείρισης της σχιζοφρένειας και της θεραπείας με κλοζαπίνη.

**Ευχαριστίες:** Οι συγγραφείς ευχαριστούν θερμά τον διευθυντή, Καθηγητή κ. Γ. Αρ. Αλεβιζόπουλο και τα μέλη του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού της Πανεπιστημιακής

Ψυχιατρικής Κλινικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΕΚΠΑ στο ΓΟΝΚ «Αγ. Ανάργυροι», για την ολιγοήμερη επίσκεψη της πρώτης συγγραφέως στην κλινική και την παρακολούθηση των εργασιών τους, στο πλαίσιο του προγράμματος ανταλλαγής ακαδημαϊκών Erasmus+, που αποτέλεσε έναυσμα για τη συγγραφή του παρόντος ειδικού άρθρου.

## ABSTRACT

### Nursing Interventions in Monitoring Patients Diagnosed with Resistant Schizophrenia under Clozapine Medication

Maria N.K. Karanikola,<sup>1</sup> Maria Nystazaki,<sup>2</sup> Anna Hatzioannou<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PhD, MSc, BSN, RN Assistant Professor, Cyprus University of Technology, Faculty of Nursing,

<sup>2</sup>PhD, MSc, BSN, RN, Staff Nurse, Psychiatric Clinic of Ag. Anargyroi Hospital, National and Kapodostrian University of Athens, Department of Nursing,

<sup>3</sup>PhD(c), MSc, BSN, RN Mental Health Nurse, Cyprus Mental Health Nursing Services & Department of Nursing, Cyprus University of Technology

The clinical efficacy of clozapine in the treatment of resistant schizophrenia compared to other antipsychotic agents is well documented. Clinical management, patient safety standards and patient monitoring are performed according to specific protocols in clozapine clinics. Nevertheless, there is data showing that there are significant differences, even within the same healthcare systems, regarding the management of clozapine therapeutic approach. The main factors related to this differentiation are heavy workload among healthcare professionals; differences in the way clozapine protocols are implemented and assessment data are documented; inadequate communication among the members of the interdisciplinary team or between patients and healthcare professionals. The issue of inadequate documentation and poor communication appears to be significantly restricted in clozapine clinics in which the coordinator of patients' follow-up is a clinical specialist nurse. In that case, data show that there are fewer gaps in documentation regarding patient monitoring and clinical assessment, while it appears that (a) the frequency of follow-up visits of patients is higher; (b) mortality rates due to physical causes are lower; (c) physicians' workload is lower with no impact of patient safety standards. Also, patients' empowerment regarding self-management skills by the clinical specialist nurse is of great importance within clozapine clinics.

**Key-words:** Mental health nurses, clozapine, nursing interventions, psychopharmacology, psychosis, relapse, Mental Health Services.

✉ **Corresponding Author:** Maria N.K. Karanikola, 15, Vragadinou street, 3041, Limassol, Cyprus, Tel: (+357) 99786069, e-mail: maria.karanikola@cut.ac.cy

## Βιβλιογραφία

1. Stroup S, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2016, 173:166–173
2. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment. *Am J Psychiatry* 1994, 151: 1744–1752
3. Mortimer A. Using clozapine in clinical practice. *Adv Psych Tr* 2011, 17:256–265
4. Legge ES, Hamshere M, Hayes DR et al. Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment. *Schizophr Research* 174:113–119
5. Samara M, Leucht S. Clozapine in treatment resistant schizophrenia. *B J Psych* 2017, 210:299
6. Μαυρέας Β, Σκαπινάκης Π. Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων για την Αντιμετώπιση των Ψυχικών Διαταραχών. Ιωάννινα, 2015

7. Clark SR, Wilton L, Baune BT, Procter N, Hustig H. A state-wide quality improvement system utilising nurse-led clinics for clozapine management. 2014, 22:254–259
8. Warnez S, Alessi-Serevini A. Clozapine: A review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry* 2014, 14:102
9. Taylor, D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley prescribing Guidelines in Psychiatry*. John Wiley & Sons, 2015
10. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004, 161(Suppl 2):1–56
11. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry* 1995, 152:298
12. Gerson SL. G-CSF and the management of clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1994, 55(Suppl B): 139–142
13. Ronaldson JK, Fitzgerald BP, Taylor JA et al. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2011, 45:6
14. Bastiampillai T, Gupta A, Allison S et al. FDA changes clozapine monitoring guidelines: Implications for worldwide practice. *Asian J Psych* 2016, 21:19–20
15. Layland J, Liew D, Prior D. Clozapine-included cardiotoxicity a clinical update. *MIA* 2009, 190:190–192
16. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011, 8:114–126
17. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008, 7:58–62
18. Gaertner HJ, Fischer E, Hoss J. Side effects of clozapine. *Psychopharmacology* 1989, 99(Suppl):S97–S100
19. Hummer M, Kurz M, Kurthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW. Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17:314–317
20. Macfarlane B, Davies S, Mannan K, Sarsam R, Pariente D, Dooley J. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1997, 112:1707–1709
21. Kellner M, Wiedemann K, Krieg JC, Berg PA. Toxic hepatitis by clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1993, 150:985–986
22. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders (RAANZC). *Aust New Zeal J Psychiatr* 2005, 39:1–30
23. Clozaril Patient Monitoring Service. *Clozaril Protocol Version 4*, 2008
24. Nwachukwo I. 2012. Introducing a Systematic Approach to Clozapine Monitoring in a Community (Adult) Mental Health Service. Masters theses. Royal College of Surgeons in Ireland. Available at <http://epubs.rcsi.ie/cgi/viewcontent.cgi?article=1012&context=msctheses> (Πρόσβαση 3-10-2017)
25. Colom F. Keeping therapies simple: psychoeducation in the prevention of relapse in affective disorders. *Br J Psychiatr* 2011, 198:338–340
26. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). *Aim for a Healthy Weight: Maintaining a Healthy Weight on the Go*. Bethesda, MD: DHHS; 2010. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov> (Πρόσβαση 01-08-2017)
27. Brar JS, Ganguli R, Pandina G, Turkoz I, Berry S, Mahmoud R. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatr* 2005, 66:205–212
28. Kelo M, Martikainen, E, Eriksson, Patient education of children and their families: nurses' experiences. *Pediatr Nurs* 2013, 39: 71–79
29. Janicak PG, Marder SR, Pavuluri MN. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2010