

Klozapin Tedavisini Güçlendirme: Bir Gözden Geçirme

Dr. A. Elif ANIL¹, Dr. İ. Tolga TURGUT², Dr. Murat REZAKİ³, Dr. Ahmet GÖĞÜŞ⁴

ÖZET

Klozapin şizofreni, şizoafektif ve bipolar bozukluğun dirençli olgularının tedavisinde en etkili ilaçların başında yer almaktadır. Ancak klozapin tedavisi yeterli süre ve dozda kullanılmasına rağmen istenen ölçüde yanıt alınamayan hastalar bulunmaktadır. Bazı hastalarda ise klozapin tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle klozapin etkin doza yükseltilememektedir. Olgu sunumu ve araştırma bulguları bu durum ile karşılaşıldığında farklı güçlendirme yöntemlerinin kullanılabilmesine ve etkinin artırılabilmesine işaret etmektedir. Bu yazıda klozapin ile birlikte tedavi etkisini güçlendirmek için kullanılan yöntemler etki, yan etki ve farmakokinetik/dinamik etkileşim özellikleri açısından gözden geçirilmektedir. Klozapini güçlendirme amacıyla kullanılan yöntemleri bildiren çok sayıda olgu sunumu ve kısıtlı sayıda açık ve kontrollü çalışma göze çarpmaktadır, ancak yazında bu konuyu gözden geçiren sadece bir çalışma bulunmaktadır. Güçlendirme amacıyla klozapin tedavisine eklenen tedaviler seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), tipik nöroleptikler ve yeni kuşak antipsikotikler, duygudurum düzenleyicileri, elektrokonvülf tedavi (EKT) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) agonistleri başlıkları altında incelenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Klozapin, şizofreni, tedavi, güçlendirme

SUMMARY: A Review on Augmentation of Clozapine Treatment

Clozapine is one of the most effective pharmacological agents in the treatment of treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder. Nevertheless, there is still an important proportion of patients who do not respond to clozapine treatment given at a sufficient dose and duration. Some patients cannot tolerate the dosage necessary for an adequate treatment. Case reports, series, various open and controlled trials suggest that there are effective strategies of augmenting clozapine treatment in such cases. In this article, strategies of clozapine augmentation are reviewed in the light of findings related with the efficacy, safety and pharmacokinetic/dynamic interaction profiles of such combinations used for augmentation. To our knowledge, there is only one study in the current literature reviewing this subject. Augmenting strategies are reviewed through the combination of clozapine with the serotonin reuptake inhibitors (SSRI), typical and atypical antipsychotics, mood stabilizers, NMDA agonists and electroconvulsive treatment (ECT).

Key Words: Clozapine, schizophrenia, treatment, augmentation

¹Uzm., ²Araş. Gör., ³Doç., ⁴Prof., Hacettepe Ü. Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara.

Klozapin günümüzde şizofreni, şizoafektif ve bipolar bozukluğun dirençli olgularının tedavisinde en etkili ilaçların başında yer almaktadır. Yeni kuşak antipsikotiklerden olanzapin ve risperidonun dirençli olgularda klozapin kadar başarılı olduğunu belirten bazı araştırma sonuçları bulunmakla beraber (Breier ve Hamilton 1999, Bondolfi ve ark. 1998), kanıtlar henüz yetersiz ve tartışmalıdır. Bu durum, ilaç tedavisinde son çare klozapine başvurulup yeterli yanıt alınmadığında vazgeçmeli mi yoksa bu etkiyi arttırmak için farklı yöntemler denemeli mi sorusunu klinisyenler için yanıt aranan önemli bir soru haline getirmektedir.

Bu yazıda dirençli olguların tedavisinde klozapin yüksek dozlarda kullanılmadığı veya tek başına istenen etkiyi sağlamadığında denenebilecek yaklaşımlar, son 30 yıl içinde bildirilen güçlendirme yöntemleri, sonuçları ve gözlenen yan etkiler paralelinde gözden geçirilecektir. Güçlendirme kavramı birincil rahatsızlığın tedavisindeki etkinin artırılması olarak ele alınmıştır. İlgili İngilizce kaynaklar 1980-2001 tarihleri arasındaki Medline ve PsychINFO veri tabanları taranarak ulaşılmıştır. Kullanılan anahtar kelimelerin Türkçe karşılıkları klozapin, güçlendirme, kombinasyon, tedavi, SSRI, antidepresanlar, tipik nöroleptikler, atipik antipsikotikler, EKT, duygudurum düzenleyicileri, benzodiazepinler, lityum, valproik asit, karbamazepin ve lamotrijindir. Bu anahtar kelimeler ile ulaşılan yan etki ya da birincil hastalığa eşlik eden belirtiler nedeniyle ek ilaç kullanımı ve sonuçlarının sunulduğu çalışmalar değerlendirmeye alınmamış, güçlendirme amacıyla kullanıldığı belirtilen ajan ve uygulamaların özelliklerini kapsayan yazılar incelenmiştir. Tablo 1 ve 2’de görüldüğü üzere bu konuyu inceleyen kontrollü çalışma sayısı 6, açık çalışma sayısı ise 12’dir. Geri kalan yayınlar olgu sunumu ya da serileri ile geriye dönük dosya incelemelerinden oluşmaktadır.

Klozapin tedavisini güçlendirme konusu günümüze kadar Stubbs ve arkadaşları (2000) tarafından bir olgu sunumu bağlamında kısaca ele alınmış ve sadece bir yazıda Chong ve Remington (2000) tarafından kapsamlı bir şekilde (klozapinin ilk klinik kullanıma sunulduğu yıl) 1978-1998 yıllarındaki bildiriler dikkate alınarak gözden geçirilmiştir.

Tipik Nöroleptikler ve Yeni Kuşak Antipsikotiklerle Klozapinin Güçlendirilmesi

I) Tipik Nöroleptikler: Güçlendirme için klozapin tedavisine tipik nöroleptikleri eklemek etkili ve güvenilir bir uygulamadır. Bu uygulamanın sıklığı retrospektif araştırmalarla incelenmiştir. Schalk ve Wilson (1993) 90 klozapin tedavisi alan hastanın %12’sinde (n=10) 3 aydan sonra güçlendirme amacıyla ek tipik nöroleptik kullanımına devam edildiğini, 6 aydan sonra bu hasta sayısının 3’e indiğini bildirmektedir. Keks ve arkadaşları (1999) 360 şizofreni hastası içinde saptadıkları 6 klozapin hastasının hepsinin ek ilaç aldığını, ancak 1 hastada (%16.7) bunun güçlendirme amacıyla ek bir tipik nöroleptik (haloperidol) olduğunu bildirmektedir. Bu sıklığın %35 (Peacock ve Gerlach 1994) ya da %50 (Povlsen ve ark. 1985) gibi çok daha yüksek oranlarda saptandığı çalışmalar da vardır. Hatta, Naber ve arkadaşları (1992) Almanya’da yaptıkları bir değerlendirmede klozapinin tipik nöroleptiklerle beraber kullanımının tek başına kullanım kadar sık bir uygulama olduğunu saptamışlardır.

Ereshefsky (1999) kronik psikotik bozukluk nedeniyle uzun süre yatarak tedavi gören hastaların %80’inin atipik antipsikotik, yarıdan fazlasının ise iki veya bazen üç antipsikotik kullandığını belirtmiş, klozapin kullanan hastalarda en sık eklenen antipsikotiklerin her ikisi de güçlü D₂ blokajı sağlayan haloperidol ya da risperidon olduğunu bildirmiştir. Diğer tipik nöroleptiklerin (ör.perfenazin) eklenmesinin bu ilaçlarla olduğu kadar iyi tolere edilmediği yönünde bazı işaretler vardır (Cooke ve de Leon 1999). Temelde klozapine diğer nöroleptikleri eklemenin amacı D₂ blokajını artırarak etkiyi güçlendirmektir (Meltzer ve Kostakoğlu 2000, Kennedy ve Procyshyn 2000). Klozapine tipik nöroleptik eklemenin klozapinin daha az ekstrapiramidal sistem (EPS) bulguları ya da tardiv diskinezi oluşturma, ikincil negatif belirtilerde düzelme, prolaktin yükselişine neden olmama gibi bazı yararlarını azaltabileceği düşünülebilir. Nitekim, 5 hastada devam eden klozapin tedavisine 4 mg/gün haloperidol eklendiğinde pozitron emisyon tomografisiyle (PET) %55-79 olarak görülen D₂ tutulumundaki artışın 2 hastada akatizi ve diğer hafif EPS bulgularına, 3 hastada da belirgin prolaktin düzeyi artışına eşlik ettiği saptanmıştır.

TABLO 1. Klozapin Tedavisini Güçlendirmeyi İnceleyen Kontrollü Araştırmalar.

Klozapin ile	Kontrollü Araştırmalar	Etki	n	Sonuç
SSRI				
Fluoksetin	Buchanan ve ark. 1996	yok	33	BPRS ¹ , SANS ² , HAM-D ³ fark yok
Tipik Antipsikotikler				
Klorpromazin	Potter ve ark. 1989	var	57	BPRS↓
Yeni kuşak Antipsikotikler				
Sulpirid	Shiloh ve ark. 1997	var	28	BPRS↓, SAPS ⁴ ↓
NMDA Agonistleri				
D-sikloserin	Goff ve ark. 2000	yok	11	SANS↑
D-serin	Tsai ve ark. 1999	yok	20	SANS, PANSS ⁵ , CGI ⁶ , WISC ⁷ fark yok
Glisin	Evins ve ark. 2000	yok	27	BPRS, SANS, PANSS, HAM-D, 8 nörokognitif test fark yok

↑ artma, ↓ azalma

¹Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, Overall ve Gorham(1978), ²Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, Andreasen (1983), ³Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton (1960), ⁴Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, Andreasen (1984), ⁵Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Kay ve ark. (1987), ⁶Klinik Genel İzlenim Ölçeği, Guy (1976), ⁷Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, Berg(1948).

Bu hastalardaki D₂ tutulumu tipik nöroleptik kullanımında görüldüğü düzeyde bulunmuştur (Kapur ve ark. 2001).

Güçlendirme amacıyla klozapin tedavisine tipik nöroleptik eklenmesinin etki ve güvenilirliğini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Literatürde pimozid ve loksapin eklenmesini inceleyen 2 açık çalışma vardır. Friedman ve arkadaşları (1997) en az 10 aydır ortalama 425 mg/gün dozunda klozapin tedavisi gören ve yeterli yanıt alınamayan 7 hastada tedaviye ortalama 4 mg/gün pimozid eklenmesinin tüm hastalarda belirgin düzelme sağladığını bildirmiştir. Gerek pimozid, gerek bazı atipik antipsikotikler kardiyak aritmilere ve EKG’de QT aralığında uzamaya neden olabilir. Bu nedenle pimozid ve atipik antipsikotiklerin beraber kullanımında EKG kontrolleri ile dikkatli olunmalıdır (Meltzer ve Kostakoğlu 2000). Mowerman ve Siris (1996) ise en az 9 aydır klozapin tedavisi alan 7 hastada güçlendirme amacıyla tedaviye ortalama 34 hafta boyunca 25 mg/gün loksapin eklemiş ve yine tüm hastalarda anlamlı klinik düzelme gözlenmiştir. Dört hastada bakılan plazma klozapin düzeylerinde değişiklik görülmemesi üzerinde bu etki farmakokinetik bir mekanizmaya bağlanmamıştır.

Tek kontrollü çalışmada Potter ve arkadaşları (1989) 57 şizofren hastanın 20’sinde klozapin tedavisine klorpromazin (ilaç dozları 400 mg/gün) eklendiğini, ancak bu uygulama ile 8 haftanın sonunda kör olarak yapılan değerlendirmede güçlendirici bir etki sağlanmadığını bildirmişlerdir. Alanda ek kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

II) Yeni Kuşak Antipsikotikler: EPS yan etkileri açısından daha güvenli kullanımları söz konusu olan yeni kuşak antipsikotiklerle klozapinin güçlendirilmesi bir tercih nedeni oluşturabilir. Sulpirid, risperidon ve olanzapin ile birlikte kullanımı inceleyen olgu sunumları ve prospektif araştırmalar bulunmaktadır. Klozapinin en sık birlikte kullanıldığı yeni kuşak antipsikotikğin risperidon olduğu dikkat çekmektedir (Meltzer ve Kostakoğlu 2000). Tek kontrollü çalışma ise klozapine sulpirid eklenerek yanıtın izlendiği bir çalışmadır (Shiloh ve ark. 1997).

Sulpirid: Sulpirid’in başarıyla klozapini güçlendirmede kullanıldığı bir olgu sunumu bulunmaktadır (Stubbs ve ark. 2000). Ciddi şiddet kullanma öyküsü olan bu şizofren hasta klozapini 500 mg/gün üzerindeki dozlarda yan etkiler nedeniyle kullanamamış, bu nedenle 500 mg/gün klozapine 400 mg/gün sulpirid eklenmiş ve takibin-

TABLO 2. Klozapin Tedavisini Güçlendirmeyi İnceleyen Açık Araştırmalar.

Klozapin ile	Açık Araştırmalar	Etki	n	Sonuç
SSRI				
Fluvoksamin	Silver ve ark. 1996	var	8	BPRS ve CGI↓, GAF ⁸ ↑
	Szegedi ve ark. 1999	var	16	CGI↓, GAF↑
	Lu ve ark. 2000	var	18	CGI ↓, GAF↑
Tipik Antipsikotikler				
Loksapin	Moverman ve Siris 1996	var	7	BPRS ↓
Pimozid	Friedman ve ark.1997	var	7	BPRS ↓
Yeni kuşak Antipsikotikler				
Risperidon	Henderson ve Goff 1996	var	12	BPRS ↓ > %20
	Taylor ve ark. 2001	var	13	PANSS ↓ (toplam, genel psikopatoloji pozitif, negatif)
	de Groot ve ark. 2001	yok	12	PANSS fark yok
Duygudurum Düzenleyiciler				
Lamotrijin	Dursun ve ark. 1999	var	6	BPRS ↓
EKT	Kales ve ark.1999	var	5	
	James ve Gray 1999	var	6	CGI↓, GAF ↑ BPRS ↓ > %32
NMDA Agonistleri				
D-sikloserin	Goff ve ark. 1996	yok	10	SANS ↑ %21

↑ artma, ↓ azalma

⁸İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi, APA (1994).

de kliniğinde hızlı ve belirgin bir düzelme saptanmıştır. Shiloh ve arkadaşları (1997) tedaviye dirençli ve en az 12 haftadır yeterli dozda klozapin tedavisi alan 28 şizofreni hastasında tedaviyi çift kör olarak 600 mg/gün sulpirid ile güçlendirmeyi incelemişlerdir. Hastaların 16'sı sulpirid, 12'si plasebo ek tedavisi koluna alınmıştır. On haftalık tedavinin sonunda klozapin ile beraber sulpirid alan hastaların genel kliniği ve ayrı ayrı pozitif ve negatif belirtilerinde belirgin derecede üstün bir düzelme gözlenmiştir. Yanıt verenlerin daha genç ve negatif belirtileri daha az olan hastalar olduğu saptanmıştır. Birlikte kullanım sırasında 4-7 kat artan prolaktin düzeyleri dışında önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır. İlaç kan düzeyleri ve dolayısıyla farmakokinetik bir etki-leşimin olup olmadığı ise incelenmemiş, ancak gözlenen olumlu etki yine ek D₂ antagonizmasına ve daha düşük 5HT₂/D₂ blokajının bazı hastalarda etkiyi artırma olasılığına bağlanmıştır.

Risperidon: Klozapinin güçlendirilmesinde en sık kullanılan ve bildirilen yöntem tedaviye risperidon eklenmesidir (Meltzer ve Kostakoğlu 2000). Olgu sunumları ve açık çalışmalar dışında beraber kullanımlarının etkinliğine araştıran kontrollü çalışmalar henüz yayınlanmamıştır.

McCarthy ve Terkelsen (1995) yüksek dozlarda klozapini kullanamayan 2 hastada tedaviye risperidon eklenmesiyle belirtilerde yatışma bildirmiştir. Morera ve arkadaşları (1999) klozapin veya risperidona tek başlarına kullanımda dirençli olan 2 hastada bu iki ilacın birarada ve tek başlarına kullanıldığından daha düşük dozlarda verilmesinin klinikte belirgin düzelme sağladığını belirtmiştir. Ek yan etki bildirilmemiştir. Adesanya ve Pantelis (2000) de yüksek dozlarda (600 mg/gün ve 900 mg/gün) klozapin tedavisine kısmi yanıt veren iki hastada 6 mg/gün risperidon eklendikten sonra sırasıyla 6 hafta ve 3 ay içinde pozitif ve negatif belirtilerde belirgin düzelme

bildirmektedirler. Her üç olgu sunumunda da plazma ilaç düzeyleri ölçülmemiştir. Henderson ve Goff (1996) klozapin ve risperidon birlikte kullanımıyla ilgili ilk prospektif açık çalışmayı yapmışlar ve 12 hastada 4 haftalık bir beraber kullanım sonunda (maksimum risperidon dozu 6 mg/gün) 10 hastanın BPRS toplam puanında %20'den fazla düşüş olduğunu ve ciddi yan etki olmadan kullanılabildiğini saptamışlardır. Çalışmadaki hastaların hepsi en az 1 yıldır klozapin tedavisi almasına rağmen belirgin pozitif veya negatif belirtiler gösterdiği belirtilmektedir. Hastaların 7'sinde klozapin kan düzeyi takibi yapılmış ve herhangi bir değişiklik saptanmamıştır; bu nedenle etkinin farmakokinetik etkileşimle ilişkisi olmadığı düşünülmüştür. Bir diğer çalışmada da (Taylor ve ark. 2001) ortalama 22 haftalık klozapin tedavisine kısmi yanıt vermiş 13 yatan hastada (9'u daha önce tek başına risperidon tedavisi almış olan hastalardır) tedaviye 2-6 mg/gün risperidon eklenmiş ve yanıt ortalama 12 hafta boyunca izlenmiştir. Klozapin ile beraber kullanılan risperidon tedavisinin genel klinik tabloyu gerek klozapin tedavisi alınmadan önce gerek klozapin tedavisi başladıktan sonraya göre anlamlı olarak düzelttiği görülmüştür. Yakın dönemde de Groot ve arkadaşları (2001) tarafından yayınlanan üçüncü bir prospektif, açık çalışmada ise bu 2 araştırmanın aksine klozapin ve risperidonun birlikte kullanımının etkili olmadığı saptanmıştır. En az 6 aydır etkili düzeyde klozapin kan düzeyleri olan 12 hastanın tedavisine maksimum 6 mg/gün risperidon eklenmiştir. Dört haftanın sonunda çalışmaya devam eden 11 hastanın hiçbirinde anlamlı bir düzelme gözlenmemiştir. Serum klozapin düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Araştırma sonuçlarındaki bu farklılık ilk araştırmanın daha az şiddetli bir hasta grubunda yapılmış olmasıyla açıklanmıştır. Bunların dışında birlikte kullanımın belirtilerde kötüleşmeye yol açtığını bildiren bir olgu sunumu da mevcuttur (Chong ve ark. 1996).

Bazı bildirilerde risperidonun klozapinin kan düzeyini arttırdığı (Tyson ve ark. 1995, Koreen ve ark. 1995), bazılarında ise arttırmadığı (Henderson ve Goff 1996, de Groot ve ark. 2001) belirtilmektedir. Henüz bu konuyu açıklığa kavuşturacak yeterli kanıt bulunmamakla beraber olası bir farmakokinetik etkileşimin CYP2D6 enziminin kompetitif inhibisyonundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür; ancak klozapinin özellikle

CYP1A2 tarafından yıkıldığı düşünüldüğünde bu mekanizmanın pek sorumlu olamayacağı ve etkileşim mekanizmasının açık olmadığı düşünülmektedir (Taylor 1997).

Varolan bildirilerde klozapin ve risperidonun birlikte kullanımının genelde iyi tolere edildiği izlenimi edinilmektedir. Bir olgu sunumunda (Chong ve ark. 1997a) beraber kullanımın atrial ektopik atımlara neden olabileceğine işaret edilse de bu hastanın aynı zamanda triheksifenidil ve propranolol gibi diğer kardiyolojik ilaçları klozapin yan etkilerine yönelik (sialore ve taşikardi) kullanıyor olması nedeniyle bu etkinin tek başına antipsikotik etkileşimine bağlanması güçleşmiştir. Ancak, yakın dönemde gerçekleştirilen kontrollü bir çalışmada klozapin ve risperidon tedavisini birlikte alan hastaların serum prolaktin düzeylerinde tek başına klozapin tedavisi alanlara göre orta düzeyde ve anlamlı bir artış olduğu, bu yan etkinin uzun dönem etkilerinin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (Henderson ve ark. 2001).

Olanzapin ve Ketiapin: Olanzapin ve ketiapin ile tedaviyi güçlendirmeye yönelik yayınlar çok daha az sayıdadır. Bunun nedeni bu ilaçların göreceli olarak daha yeni klinik kullanıma girmiş olması ve dolayısıyla deneme sayısının azlığı ya da varolan denemelerden olumlu sonuç alınamaması nedeniyle bildirilmemesi olabilir.

Gupta ve arkadaşları (1998) tedaviye dirençli iki olguda klozapin ve olanzapin birlikte kullanımının yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Ketiapinin klozapine eklendiği bildiriler de bulunmaktadır; bu kullanımın klozapin tedavisiyle sık görülen kilo alımını azaltma şeklinde bir avantajının olabileceği bildirilmektedir (Reinstein ve ark. 1999).

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ile Klozapin Tedavisinin Güçlendirilmesi

Yapılan kontrollü çalışmalarda klasik antipsikotiklere SSRI eklenmesinin hem pozitif hem negatif belirtilerde düzelme sağlaması (Silver ve Nassar 1992) yeterli klozapin tedavisine rağmen yanıt alınamayan hastalarda SSRI güçlendirmesini akla getirmiştir. SSRI'lar ve klozapin, özellikle negatif ve de konu kapsamı dışında olan obsesif kompulsif belirtileri düzeltmek için birlikte kullanılmaktadır. Klozapin-SSRI birlikte kullanı-

mının tam olarak etki mekanizması bilinmese de, serotonin-dopamin dengesi üzerinde yeni bir düzenleme ile etkinin ortaya çıktığı düşünülmektedir (Silver ve ark. 1995, Meltzer 1992). Tedaviye dirençli şizofrenide klozapine fluoksetin eklenmesinin yararlı olabileceği ilk kez Cassidy ve Thaker (1992) tarafından bildirilmiştir. Buchanan ve arkadaşları (1996) bu etkiyi çift kör, plasebo kontrollü, klozapin tedavisine rağmen pozitif ve negatif belirtileri süren 33 hastada araştırmışlar, ancak fluoksetin alan ve almayan gruplar arasında pozitif, negatif, depresif, obsesif kompulsif belirtiler arasında fark bulmamışlardır. Klozapin-fluvoksamin birlikte kullanımı ile ilgili olumlu olgu sunumları ve açık çalışmalar olduğu halde kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Silver ve arkadaşları (1996), ortalama 1.4 yıl süresince 470.5 mg/gün dozunda klozapin kullanan, negatif belirtilerine yanıt alınamamış 11 kişilik bir hasta grubuyla yaptıkları çalışmalarında, 6 haftalık fluvoksamin güçlendirmesi sonrasında toplam belirti düzeyinde ve de özellikle negatif belirtilerden anhedoni, duygusal küntleşme ile avolüsyonda değişim anlamlı bulunmuştur.

Yazında SSRI-klozapin birlikte kullanımının ekstrapiramidal sistem belirtilerinin ortaya çıkmasına, hipersalivasyona, sedasyona, konstipasyona, hipotansiyona, idrar retansiyonuna, bellek bozukluklarına, antikolinergik sendroma, lökopeniye hatta ölüme yol açabileceği hakkında çok sayıda yayın bulunmaktadır (Hiemke ve ark. 1994; Koponen ve ark. 1996; Markowitz ve ark. 1996; Joos ve ark. 1997; George ve ark. 1998; Kuo ve ark. 1998; Ferslew ve ark. 1998). İlaç etkileşimleri hakkında çok sayıda açık çalışma ve olgu sunumu vardır. Chong ve arkadaşları (1997b) etkin dozda klozapin kullanan iki hastanın tedavisine, obsesif kompulsif ve psikotik belirtileri kontrol altına almak için sertralin ve fluvoksamin eklediklerinde klozapin serum düzeyinin arttığını ve psikotik belirtilerin şiddetlendiğini bildirmişlerdir. Klozapin ve yıkım ürünleri sitokrom p450 (CYP) enzim sisteminde yıkıldığı için fluvoksamin, fluoksetin, sertralin ve paroksetinin varlığında yıkımları etkilenmektedir. Klozapinin yıkımı esas olarak CYP1A2 tarafından kontrol edilir. Klozapin norklozapine CYP3A4 ve CYP1A2 tarafından, klozapin N-okside CYP3A4 tarafından çevrilir. Klozapin ayrıca dolaylı yollardan CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 izoenzimleri ve flavin monooksijenaz sistemi tarafından

da yıkılır. Fluvoksamin CYP1A2 izoenziminin güçlü bir engelleyicisidir. Fluvoksamin ayrıca klozapinin başlıca yıkım ürünleri, N-desmetilklozapin ve klozapin N-oksidinin de yıkımını engeller. Fluoksetin, sertralin ve paroksetinin de, klozapin ve ürünlerinin yıkımını CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 izoenzimlerini engelleyerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Centorrino ve ark. 1996; Wetzel ve ark. 1998, Lu ve ark. 2000). SSRI'lar içinde sitalopram bir istisna gibi görünmektedir. Klozapin alan 5 hasta ile yapılmış bir çalışmada bir hastada görülen hafif bir yükselme dışında, ortalama serum klozapin ve norklozapin düzeylerinde artış bulunmamıştır (Taylor ve ark. 1998) ve bu sonuç sitalopramın CYP1A2 ve CYP2D6 izoenzimleri üzerinde etkisinin olmamasına bağlanmaktadır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olmasına karşın klozapin-SSRI birlikte kullanımında ilaç etkileşiminin daha az olması istendiğinde sitalopram uygun bir seçenek gibi görünmektedir.

Klozapin dozu çeşitli nedenlerle artırılmadığında klozapin ve fluvoksamini birlikte kullanarak serum klozapin düzeyini yükseltmek sık olarak başvuru bir klinik uygulamadır ve bu konuyu inceleyen iki prospektif çalışma vardır (Lu ve ark. 2000; Szegedi ve ark. 1999). Her iki çalışmada da psikopatolojide düzelme ve ortalama serum klozapin düzeylerinin arttığı (sırayla 2.32 ve 2.6 kat) ve yan etkilerin monoterapide görülenlerle benzer özellikler gösterdiği saptanmıştır. Düşük doz klozapine düşük doz fluvoksamin eklenmesinin serum klozapin düzeyini artırarak tedaviye direnci kırabileceği ve toplam tedavi masraflarını azaltabileceği belirtilmekte, bu süreçte serum klozapin düzeylerinin ve olası yan etkilerin yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Elektrokonvulzif Tedavi (EKT) ile Klozapinin Güçlendirilmesi

Klozapin-EKT güçlendirmesi ile ilgili kontrollü çalışmalar olmadığı halde, çok sayıda yayınlanmış olgu sunumu ve olgu serilerinde birlikte kullanımın etkili ve güvenilir olduğu bildirilmektedir.

Tedaviye dirençli şizofrenide EKT- klozapin birlikte kullanımının etkili ve güvenilir olduğu ilk kez Benatov ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (1996). Bu bildirideki üç olgudan biri ma-

lign nöroleptik sendromdan yeni iyileşmekte olan bir hastadır. Bildirilen üç olguda da, BPRS puanlarında belirgin düzelme görülmüş ve altı aylık izlemede alevlenme olmamıştır.

Cardwell ve Nakkai (1995) şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanıları ile izlenmekte olan 7 kronik hastanın tedavisine EKT eklediklerinde pozitif ve negatif belirtilerle genel psikopatoloji düzeyinde %20'nin üzerinde düzelme gözlemiştir. Seyir sırasında da taşikardi ve nöbet süresinin uzaması gibi yan etkiler görülmemiştir.

Daha sonra Kales ve arkadaşları tarafından bildirilen 5 olguluk (4 dirençli, 1 yüksek doz tedavi alamayan 1) bir çalışmada (1999), dirençli olgulardan ikisinde orta, diğer üçünde ise belirgin bir iyileşme görülmüştür. Süreçte herhangi bir yan etki görülmemesine rağmen etkisi kısa süreli olmuş, tedaviden 10 hafta sonra belirtiler yinelemiştir.

Klozapinin tek başına kullanımı sırasında elektroensefalografik (EEG) değişiklikler ve epileptik nöbetler görülebilmektedir. Klozapin-EKT birlikte kullanımının nöbet eşiğini düşürdüğü ve epileptik nöbetlere yol açabileceğini savunan yayınlar olmasına karşın çok sayıda yayında da bunun tam aksi iddia edilmektedir (Bloch ve ark.1996, Masiar ve Johns 1991, Cardwell ve Nakkai 1995, Kales ve ark 1999, Husni ve ark.1999, James ve Gray 1999). Birlikte kullanımın epileptik nöbete neden olduğunu bildiren yazılardan birinde (Bloch ve ark.1996) 11 seans EKT uygulanan bir hastanın tedavisine klozapin eklendikten sonra yapılan ilk EKT sırasında uzamış nöbet görülmesi, klozapinin tek başına sorumlu olabileceği bir yan etki olduğunu düşündürmüştür. Bir diğer bildiride ise (Masiar ve Johns 1991) uzun süredir klozapin ve diazepam tedavisi alan bir hastada EKT başlanabilmesi için hızla diazepam dozu azaltılmış ve EKT sonrasındaki uzamış nöbetin ise bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yakın zamandaki bir çalışmada Kupchik ve arkadaşları (2000), yazında yer alan klozapin-EKT güçlendirmesi olgularını gözden geçirerek olguların %67'sinin ikili tedaviden fayda gördüklerini saptamışlardır. Bu grupta direnç ya da yan etkiler nedeniyle klasik antipsikotikleri kullanamama, EKT ya da klozapine tek başına direnç gibi nedenlerle EKT-klozapin tedavisi denenmiş-

tir. Bildirilen olgularda ortalama EKT seansı 12 ± 6 , EKT süresince klozapin dozu 385 ± 172 mg/gün'dür. Yöntem güvenli ve kolaylıkla uygulanabilir olarak değerlendirilmiştir. Olgularda sinus taşikardisi (bir olgu) ve supraventriküler taşikardi (bir olgu), EKT'ye bağlı nöbet (bir olgu), kan basıncının artması gibi yan etkiler görülmüştür (%16.6). Gerek tek başına klozapin kullanıldığında gerekse sadece EKT uygulandığında taşikardi ortaya çıkabildiği için görülen taşikardinin ikili tedaviye bağlanabileceği tartışmalıdır. Özetle, EKT ve klozapinin birbirine sinerjistik etki gösterdiği ve kısa sürede psikotik belirtilerin kontrolünü sağladıkları düşünülmektedir. Bu etkinin klozapinin nöbet eşiğini düşürerek nöbet etkisini güçlendirmesine ya da EKT'nin beyin-kan engelinin geçirgenliğini arttırarak beyne daha fazla klozapinin etki etmesine bağlanmaktadır (Kupchik ve ark. 2000). Etkinin kısa sürmesi ve klozapinin etkisinin geç ortaya çıkması nedeniyle idame EKT gerekliliği düşünülebilir. Bu uygulamayı desteklemek için daha fazla sayıda hastadan oluşan gruplarla, uzun süre idame EKT ile izleme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

EKT-klozapin birlikte kullanımın yararlarından biri de dezorganize ya da ağır paranoid olması nedeniyle kan sayımı takiplerine ya da ilaç almaya uyum gösteremeyecek kronik hastalarda sağladığı hızlı davranış kontrolüdür. James ve Gray (1999) uzun süredir hastanede yatmakta (9-120 ay) olan, tedaviye dirençli 6 şizofreni hastasıyla yaptıkları çalışmalarında EKT ve klozapine eşzamanlı başlamışlar, 6 hafta boyunca ikili tedaviye devam etmişlerdir ve klinik tabloda anlamlı bir düzelme elde etmişlerdir. Hastalar kan sayımlarını yaptırmaya ve ilaç almaya EKT sonlandırıldıktan 6 ay sonra da devam etmişlerdir. Tedaviye hızlı yanıt almak ve hızlı davranış kontrolü gerektiğinde EKT ve klozapinin birlikte kullanımı iyi bir seçenek gibi görünmektedir.

Duygudurum Düzenleyicileri ile Klozapinin Güçlendirilmesi

I) Valproik Asit: Valproik asit duygudurum düzenleyici özelliği olan bir antiepileptik olduğundan tedaviye iyi yanıt vermeyen şizoafektif ya da bipolar bozukluğu olan hastalarda affektif belirtileri düzeltmek ya da konu kapsamı dışında klozapin tedavisiyle oluşan nöbet riskini azaltmak amacıyla klozapin ile birlikte kullanılmakta-

dır. Bu yöntemin etkisi ve güvenilirliği ile ilgili bulgular şimdiye kadar sadece retrospektif araştırmalarda incelenmiştir ve sonuçları çelişkilidir (Kando ve ark. 1994; Wilson 1995). Kando ve arkadaşları (1994) klozapin ve valproik asitin beraber kullanımının 55 psikotik hastanın %87'sinde başarılı bulunduğunu belirtirken, Wilson (1995) tedaviye dirençli şizofreni nedeniyle klozapin tedavisi gören ve beraberinde antikonvülzan (valproik asit, karbamazepin, fenobarbital ya da klonazepam) alan 20 hastanın klinik yanıtlarının tek başına klozapin tedavisi alan 68 hastadan daha kötü olduğunu bildirmiştir. Klozapin (175 mg/gün) ve valproik asit (2000 mg/gün) kombinasyonu kullanan bir olguda da (Wirshing ve ark. 1997) hepatik ensefalopati bildirilmiş ve sadece klozapin (300 mg/gün) tedavisine geçildiğinde sorun tekrar etmemiştir. Ancak tek başına valproik asitin bu durumu oluşturmuş olabileceği ihtimali de göz önünde tutulmaktadır. Prospektif kontrollü çalışmalar olmamaları, hasta gruplarının ya da eklenen ilaç çeşitliliği nedeniyle bu çalışmalar ve olgu sunumlarından kesin bir sonuca ulaşmak mümkün görülmemektedir.

Bu çelişkili sonuçlar valproik asitin klozapin ile farmakokinetik etkileşimiyle ilgili çelişkili bulgulara ve mekanizmalarına bağlı olabilir. Centorrino ve arkadaşları (1994) klozapin ve valproik asiti birlikte kullanan 11 hastayı, tek başına klozapin tedavisi alan 17 hastayla karşılaştırmış ve valproik asitin klozapin plazma düzeyinde belirgin artışa neden olduğunu, ancak klozapinin birincil yıkım ürünlerinin toplam kan düzeyini anlamlı derecede etkilemediğini, norklozapin düzeyini ise çok hafif düşürdüğünü göstermişlerdir. Benzer şekilde, bir olguda (Costello ve Suppes 1995) valproik asit eklenmesinin klozapin plazma düzeyini belirgin olarak arttırdığı ve kesilmesinin de nörotoksisite de dahil olmak üzere oluşan çeşitli yan etkilerin düzelmesini sağladığı gözlenmiştir. Tersine, Longo ve Salzman (1995) ise 7 hastada sabit bir klozapin dozuna eklenen valproik asitin klozapin düzeyini %15, desmetilklozapin düzeyini ise %65 azalttığını bildirmektedir. Finley ve Warner da (1994) 4 hastada klozapin ve norklozapin düzeylerinin tedaviye valproik asit eklendikten sonra düştüğünü saptamıştır. Daha yeni bir olguda da (Conca ve ark. 2000) klozapine bağlı nöbet tedavisi için eklenen valproik asitin klozapin düzeyinde belirgin bir düşüşe yol açtığı, valproik asitin kesilmesiyle de

klozapin düzeyinin 2 katına çıktığı bildirilmektedir. Klozapin düzeyi oynamaları psikopatolojide paralel yönde değişikliklere de neden olmuştur. Facciola ve arkadaşları (1999) tedaviye valproik asit eklenmesinin plazma klozapin ve yıkım ürünlerinin düzeylerindeki etkisini araştırmak için iki ayrı çalışma yürütmüşlerdir. İlk çalışmada, klozapin ile beraber valproik asit tedavisi alan 15 hasta ile tek başına klozapin tedavisi alan 22 hasta yaş, cinsiyet, kilo ve antipsikotik dozu eşleştirilerek karşılaştırılmış. Klozapin ve yıkım ürünlerinin düzeyleri ölçülmüştür. Valproik asit tedavisini ek olarak alan hastalarda daha yüksek klozapin ve daha düşük norklozapin düzeyleri gözlenmiş, ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Takip eden diğer çalışmada ise 4 hafta boyunca sabitlenen dozlarda klozapin (200-400 mg/gün) ve valproik asit (900-1200 mg/gün) tedavisi alan 6 hastada klozapin ve yıkım ürünlerinin düzeyleri valproik asit eklenmeden önce ve sonra ölçülmüştür. Çalışma süresince klozapin ve yıkım ürünlerinin ortalama kan düzeyleri anlamlı derecede değişmemiş, ancak valproik asit eklendikten sonra klozapin düzeylerinde artış, norklozapin düzeylerinde ise düşüşe meyil gözlenmiştir. Bu bulguların ise CYP1A2 ya da CYP3A4 ile klozapinin norklozapine dönüşümünün valproik asit ile engellenmesine bağlanmıştır.

Tedaviye valproik asit eklendikten sonra gözlenen klozapin düzeyindeki artışın enzim inhibisyonu, düşüşün ise klozapinin plazma proteinlerine bağlanma bölgelerinden uzaklaştırılması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Farklı yönlerde klozapin düzeyleri oluşturan bu iki etkileşimin bir arada görülmesinin bildirilen çelişkili sonuçları açıklayabileceği öne sürülmektedir (Finley ve Warner 1994; Facciola ve ark. 1999, Conca ve ark. 2000).

II) Karbamazepin

İlk defa Gerson ve arkadaşları (1991) klozapin ve karbamazepinin de dahil olduğu çoklu bir ilaç rejimi kullanan bir hastanın gelişen agranülositoz sonrası öldüğünü bildirmiştir. Bu olgu ile karbamazepinin klozapinin kemik iliği üzerindeki toksik etkisini arttırabileceği gündeme gelmiştir. Bugüne kadar bu konuyla ilgili en geniş çalışma retrospektif bir çalışmadır (Junghan ve ark. 1993) ve 147 hastada klozapin-karbamazepin kombinasyonu kullananlarda granülositopeni

gelişme sıklığı (3/14, %21), tek başına ya da başka kombinasyonlarla bu ilaçları alanlara göre (5/133, %4) daha fazla bulunmadığı belirtilmiş, ancak daha sonra bir uyarı yazısında bu sonucun istatistiksel bir hataya bağlı olduğu ve birlikte kullanımın anlamlı düzeyde daha fazla oranda granülositopeniye yol açtığı bildirilmiştir (Langbehn ve Alexander 2000). Buna rağmen, karbamazepin klozapinle beraber hem klozapinin epileptojenik etkisini önlemek, hem de antipsikotik etkisini güçlendirmek için kullanılabilir (Chong ve Remington 2000). Klozapin tedavisi gören 666 hastada yapılan bir değerlendirmede hastaların %8'inin antiepileptik tedavi de gördüğü ve bunlardan biri hariç hepsinin karbamazepin aldığı saptanmıştır (Peacock ve Gerlach 1994). İlaç kullanımını inceleyen bir diğer değerlendirmede klozapin tedavisi gören 168 hastanın %11'inin ek olarak karbamazepin de aldığı (Jerling ve ark. 1994) bulunmuştur. Klozapine bağlı oluşan myoklonusta da karbamazepinin tedavide kullanılabildiği bildirilmektedir (Bak ve ark. 1995).

İki ilacı birlikte alan hastalarda malign nöroleptik sendrom (Muller ve ark. 1988) ve kanat çırpıcı şekilde tremor (asteriksiz) (Rittmannsberger ve Leblhuber 1992) gibi bulgular da bildirilmiştir.

Karbamazepin tedavisinin kesilmesinin ardından plazma klozapin düzeyleri yükselen 2 olgu da bildirilmiştir (Raitasuo ve ark. 1993). Jerling ve ark. (1994) da klozapin alırken karbamazepin başlanan ve kesilen 8 hastada klozapin kan düzeylerinin karbamazepin alırken düştüğü saptanmıştır. Karbamazepin sitokrom CYP 3A4 ve muhtemelen CYP 1A2 enzimlerini indüklemektedir (Taylor 1997). Her ikisi de klozapinin yıkımında rolü olduğu düşünülen enzimlerdir. Bu indüksiyon klozapinin kan düzeyini düşürebilir ve bu da tedavi edici etkiyi azaltabilir. Bu açıdan ve de özellikle hematolojik komplikasyon riski gerekçesiyle karbamazepin ve klozapin birlikte kullanımının etkinliğini inceleyebilecek prospektif çalışmalar etik açıdan problemlidir. ABD'de bu kombinasyon reçete edilememektedir (Chong ve Remington 2000) ve ülkemizde de klinik pratikte bu iki ilacın birlikte kullanımından uzak durulmaktadır.

III) Lityum: Lityum (Li) ve klozapin birlikte kullanımı bazı dirençli şizofreni, şizoafektif bo-

zukluk ve bipolar olgularında etkili olarak bildirilmiştir. Bu kombinasyonun kullanım sıklığı, etkisi ve güvenilirliği bazı retrospektif çalışmalarda incelenmiştir. Bender ve arkadaşları (1996) bu iki ilacı birlikte kullanan ve şizofreni (n=13), şizoafektif bozukluk (n=13) ve borderline kişilik bozukluğu (n=1) olan 27 hastanın kayıtlarını gözden geçirmiş ve tedaviyi hastaların 23'ünde etkili bulmuştur. Bir hastada geriye dönüşümlü myoklonus ve 5 diğer hastada da halsizlik saptanmıştır. Naber ve arkadaşları (1992) 480 klozapin tedavisi gören hastanın 106'sının aynı zamanda lityum tedavisi aldığını ve bu ilaçları kullanan 4 hastada geriye dönüşümlü nörolojik belirtiler (spazmlar, tremor, dengesiz yürüyüş, konfüzyon, bellek bozukluğu) bildirmişlerdir. Ek olarak myoklonus, NMS, diabetik ketoasidoz ve agranülositoz olguları da bildirilmiştir. Ancak bu yan etkilerin bazıları klozapin monoterapisinde de görülebildiğinden hepsini Li ve klozapin birlikte kullanımına bağlamak mümkün olmamıştır. Bryois ve Ferrero (1993) da klozapin ve lityum kullanımına yanıt veren, şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanıları olan 11 hastalık bir olgu sunumu bildirmişlerdir. Barnes ve arkadaşlarının (1996) önerisi bu tarz yan etkileri önlemek amacıyla Li kan düzeyini 0.5 meq/l'nin altında tutmaktır. Ancak 0.5 meq/l altında Li seviyesinde de nörotoksik yan etkilerin (örn: ataksi, tremor, myoklonus, fasyal spazm, artmış DTR) ortaya çıkabileceği bir olguda bildirilmiştir (Lee ve Yang 1999).

Henüz, hiçbir açık veya kontrollü çalışmada iki ilacın birlikte kullanılmasının şizofreni ve şizoafektif bozuklukta etkisi ve emniyeti araştırılmamıştır.

Bu iki ilacın etkileşiminden sorumlu olabilecek mekanizmalar da net değildir. Etkileşimin farmakokinetik olması ihtimalinin zayıf olduğu düşünülmektedir, çünkü lityumun sitokrom P450 enzimleri üzerinde etkisi yoktur ancak her iki ilacın da taşıdığı serotonerjik etkiye bağlı olabileceği vurgulanmaktadır (Blake ve ark. 1992).

Özetle bu yöntemin etkili olduğu yönünde kanıtlar bulunmakla beraber potansiyel istenmeyen ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilmektedir.

IV) Lamotrijin: Son yıllarda klozapinin lamotrijin tedavisiyle de güçlendirildiği bir olgu sunumu ve bir ufak çaplı açık çalışma yeni bir

güçlendirme yöntemine işaret etmektedir. Tedaviye dirençli bir bipolar hastada klozapin, valproik asit ve lamotrijin kullanımının faydalı olduğu bildirilmektedir (Calabrese ve Gajwani 2000). Dursun ve arkadaşları (1999) açık ve seçkisiz bir çalışmada klozapine kısmi yanıt veren ve en az 16 haftadır tedavi gören 6 poliklinik hastası 24 hafta boyunca tedaviye lamotrijin eklenerek izlenmiş, klozapin dozları sabit tutulmuş ve lamotrijin dozu 12.5mg/gün'den başlanarak klinik yanıtı göre arttırılmıştır. Bütün hastalarda anlamlı klinik düzelme gözlenmiş ve baş ağrısı, sedasyon, baş dönmesi ve elde hafif tremor dışında ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Yıkım yollarının farklı olması (klozapin CYP450 sistemi, lamotrijin glukuronidasyon ile) farmakokinetik etkileşimden çok farmakodinamik bir etkileşimin söz konusu güçlendirmeyi sağlayabileceğini düşündürmüştür (glutamat ve/veya nitrik oksit üzerinden). Her iki ilacın da glutamat aktivitesinde azalma sağlayabilecek özellikleri vardır.

N-Metil-D-Aspartat (NMDA) Agonistleri ile Klozapinin Güçlendirilmesi

NMDA alt tip glutamat reseptörlerinin yeterince uyarılmamasının şizofreninin bazı belirtilerinin ortaya çıkmasından sorumlu olabileceği düşünülmüş, bu düşünceden hareketle klasik antipsikotiklere NMDA reseptörlerinin kısmi agonisti olan D-sikloserin eklendiğinde, özellikle negatif belirtilerde düzeltilmeler kaydedilmiştir. Klozapine dirençli olgularda da klozapinin glutamerjik sistem üzerindeki etkisini güçlendirmek için klozapin tedavisine D-sikloserin eklenmesi denenmiş, ancak yapılan açık ve kontrollü çalışmalarda olumlu bir etki saptanmamıştır (Goff ve ark. 1996, 2000). Hatta negatif belirtilerin şiddetlenmediği bildirilmiştir. NMDA reseptörünün tam agonistlerinden

D-serinin klasik antipsikotiklerle kullanıldığında görülen pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerdeki düzelme etkisi klozapinle yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilememiştir (Tsai ve ark. 1999). Yine NMDA reseptörünün tam agonisti olan glisin ile yapılan kontrollü bir çalışmada (Evins ve ark. 2000) pozitif, negatif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerinde etkili olma-

dığı saptanmıştır. Bahsi geçen çalışmalarda önemli yan etkiler bildirilmemiştir. Bu bilgiler ışığında NMDA agonistlerinin klozapin ile birlikte kullanımının klasik antipsikotiklerle birlikte kullanıldığında olduğu gibi ek bir faydası olmadığı söylenebilir.

Bir Ön Çalışma Bulguları ve Türkiye'de Durum: Bir Üniversite Hastanesinde Klozapin Tedavisini Güçlendirmede Kullanılan Yöntemler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri bölümünde klozapin tedavisi alan 54 hastanın demografik, klinik ve gördükleri klozapin tedavisinin özelliklerini inceleyen bir ön çalışmada (Anıl ve ark. 2001) klozapin tedavisine ek olarak hastaların SSRI ve diğer antidepresanlar, tipik ve atipik antipsikotik, duygudurum düzenleyicileri, benzodiazepin ve β adrenerejik bloker ilaç kullandıkları saptanmıştır. Ancak bu ilaçların kullanım oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ek ilaç kullanımı amaçları arasında en sık tedaviyi güçlendirme (%27.8) görülmüştür. Güçlendirmede atipik antipsikotikler ilk sırada (n:8, %14.8), tipik antipsikotikler ise ikinci sırada (n:4, %7.8) gelmekte, bu ajanları duygudurum düzenleyicileri ve EKT izlemektedir (her ikisi de n:3; %5.6). Güçlendirme için atipik antipsikotiklerden en sık ve eşit ağırlıkta risperidon (%26.7) ve sülpirid (%26.7) kullanılmıştır.

SONUÇ

Dirençli hastalardaki son çare klozapin tedavisinin ötesinde de etkili tedavi yaklaşımları olabileceği yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Güçlendirme yöntemlerinin psikopatolojinin farklı boyutlarındaki etki düzeyini (örn:pozitif, negatif belirtiler, kognitif yıkım) ve bu ilaçların tek başına kullanımlarından farklı olan yönlerini saptayabilmek için alanda ek kontrollü çalışmalara ihtiyaç belirgin biçimde göze çarpmaktadır. Örneğin farklı kognitif alanlarda düzelme sağlayan farklı atipik antipsikotiklerin (örn:klozapin sözel, risperidon işleyen bellekte) birlikte kullanımlarının her iki ajanın etkilerinin toplamına eşit olup olmayacağı veya birbirini kötüleştirme-yeceği gündemde olan ilginç bir sorudur.

KAYNAKLAR

- Adesanya A, Pantelis C (2000) Adjunctive risperidone treatment in patients with "clozapine-resistant schizophrenia". *Aust NZ J Psychiatry*, 34:533-534.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Washington, DC.
- Andreasen NC (1983) Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City ; The University of Iowa.
- Andreasen NC (1984) Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City ; The University of Iowa.
- Anıl AE, Turgut İT, Rezaki M ve ark. (2001) Klopazın tedavisi alan hastaların özellikleri, tedaviye yanıt ve ek ilaç kullanımı. Poster bildirisi, 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi, İstanbul.
- Bak TH, Bauer M, Schaub RT ve ark. (1995) Myoclonus in patients treated with clozapine: a case series. *J Clin Psychiatry*, 56:418-422.
- Barnes TRE, McEvedy CJB, Nelson HE (1996) Management of treatment resistant schizophrenia unresponsive to clozapine. *Br J Psychiatry*, 169 :31-40.
- Benatov R, Sirota P , Megged S (1996) Neuroleptic resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT. *Convulsive Ther*, 12:117-121.
- Bender SA, Wolstein JR, Ortman K ve ark. (1996) Treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder with a combination of clozapine and lithium. *European Neuropsychology*, 6:200.
- Berg EA (1948) A simple objective test for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*, 39: 15-32.
- Blake LM, Marks RC, Kuchins DJ (1992) Reversible neurologic symptoms with clozapine and lithium. *J Clin Psychopharmacology*, 12:297-299.
- Bloch Y, Pollack M, Mor I (1996) Should the administration of ECT during clozapine therapy be contraindicated? *Br J Psychiatry*: 169; 253-254.
- Bondolfi G, Dufour H, Patris M ve ark. (1998) Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry*, 155:499-504.
- Breier A, Hamilton SH (1999) Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45: 403-411.
- Bryois C, Ferrero F (1993) Clinical observation of 11 patients under clozapine-lithium association. *European Psychiatry*, 8:213-218.
- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N ve ark. (1996) Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:1625-1627.
- Calabrese JR, Gajwani P (2000) Lamotrigine and clozapine for bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 157:9.
- Cardwell BA ve Nakkai B (1995) Seizure activity in combined clozapine and ECT: A retrospective view. *Convulsive Ther*, 11:110-113.
- Cassady SL, Thaker GK (1992) Addition of fluoxetine to clozapine. *Am J Psychiatry*, 149:1274.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR ve ark. (1994) Serum levels of clozapine and its major metabolite effects of cotherapy with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry*, 151:123-125.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR ve ark. (1996) Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 153: 820-822.
- Chong SA, Remington G (2000) Clozapine augmentation: safety and efficacy. *Schizophr Bull*, 26:421-440.
- Chong SA, Tan CH, Lee HS (1996) Hoarding and clozapine-risperidone combination. *Can J Psychiatry*, 41:315-316.
- Chong SA, Tan CH, Lee HS (1997a) Atrial ectopics with clozapine-risperidone combination. *J Clin Psychopharmacol*, 17:130-131.
- Chong SA, Tan CH, Lee HS (1997b) Worsening of psychosis with clozapine and selective serotonin reuptake inhibitor combination :Two case reports. *J Clin Psychopharmacol.*: 17; 68-69.
- Conca A, Beraus W, König P ve ark. (2000) A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry*, 33:234-235.
- Cooke C, de Leon J (1999) Adding other antipsychotics to clozapine. *J Clin Psychiatry*, 60:710.
- Costello LE, Suppes TA (1995) A clinically significant interaction between clozapine and valproate. *J Clin Psychopharmacology*, 15:139-141.
- de Groot IW, Heck AH, van Harten PN (2001) Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry*, 62:129-130.
- Dursun S, McIntosh D, Milliken H (1999) Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56:950.
- Ereshefsky L (1999) Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry*, 60(suppl 10):20-30.
- Evins EA, Fitzgerald MS, Wine L ve ark. (2000) Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*:157; 826-828.
- Facciola G, Avenoso A, Scordo MG ve ark. (1999) Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit*, 21:341-345.
- Ferslew KE, Hagadorn AN, Harlan GC ve ark. (1998) A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci*, 43:1082-1085.
- Finley P, Warner D (1994) Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry*, 36:487-488.
- Friedman J, Ault K, Powchik (1997) Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry*, 42:522-523.
- George TP, Innamorato L, Sernyak MJ ve ark. (1998) Leukopenia associated with addition of paroxetine to clozapine. *J Clin Psychiatry*, 59:31.
- Gerson SL, Lieberman JA, Friedenberg WR ve ark. (1991) Polypharmacy in fatal clozapine-associated agranulocytosis. *Lancet*, 338:262-263.
- Goff D, Tsai G, Manoach D ve ark. (1996) D-cyloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:1628-1630.
- Goff D, Henderson DC, Evins AE ve ark. (1999) A placebo-controlled cross-over trial of D-cyloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45: 512-514.
- Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B (1998) Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry*, 10:113-115.
- Guy W (1976) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept Health, Education, Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, Md. National Institute of Mental Health; 217-222.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23:51-56.
- Henderson DC, Goff DC (1996) Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry*, 57:395-397.

- Henderson DC, Goff DC, Connolly CE ve ark. (2001) Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry*, 62:605-608.
- Hiemke C, Weigmann H, Hartter S ve ark. (1994) Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*, 14:279-281.
- Husni M, Haggarty J, Peat C (1999) Clozapine does not increase ECT seizure duration. *Can J Psychiatry*, 44:190-191.
- James DV ve Gray NS (1999) Elective combined electroconvulsive and clozapine therapy. *Int Clin Psychopharmacol*, 14:69-72.
- Jerling M, Linstrom L, Bertilsson L (1994) Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monitoring*, 16:368-375.
- Joos AAB, König F, Frank UG ve ark. (1997) Dose-dependent pharmacokinetic interaction of clozapine and paroxetine in an extensive metabolizer. *Pharmacopsychiat*, 30:266-270.
- Junghan U, Albers M, Woggon B (1993) Increased risk of side-effects in psychiatric patients treated with clozapine and carbamazepine. *Pharmacopsychiat*, 26:263.
- Kales HC, Dequardo JR, Tandon R (1999) Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 23:547-556.
- Kando JC, Tohen M, Castillo J ve ark. (1994) Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*, 55:255-257.
- Kapur S, Roy P, Daskalis J ve ark. (2001) Increased dopamine D₂ receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry*, 158:311-314.
- Kay SR, Fiszbein A ve Opler LA (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:261-276.
- Keks NA, Altson K, Hope J ve ark. (1999) Use of antipsychosis and adjunctive medications by an inner urban community psychiatric service. *Aust NZ J Psychiatry*, 33:896-901.
- Kennedy NB, Procyshyn RM (2000) Rational antipsychotic polypharmacy. *Can J Clin Pharmacol*, 7:155-159.
- Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U (1996) Fluvoxamine increases the clozapine levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol*, 6:69-71.
- Koreen AR, Lieberman JA, Kronig M ve ark. (1995) Cross-tapering clozapine and risperidone. *Am J Psychiatry*, 152:1690.
- Kuo FJ, Lane HY, Chang WH (1998) Extrapyramidal symptoms after addition of fluvoxamine to clozapine. *18:483-484*.
- Kupchik M, Spivak B, Mester R ve ark. (2000) Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropharmacology*, 23:14-16.
- Langbehn DR, Alexander B (2000) Increased risk of side-effects in psychiatric patients treated with clozapine and carbamazepine: a reanalysis. *Pharmacopsychiat*, 33:196.
- Lee SH, Yang YY (1999) Reversible neurotoxicity induced by a combination of clozapine and lithium: a case report. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*, 62:184-187.
- Longo LP, Salzman C (1995) Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and nortriptyline. *Am J Psychiatry*, 152:650.
- Lu ML, Lane HY, Chen KP ve ark. (2000) Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, 61:594-599.
- Markowitz JS, Gill HS, Lavia M ve ark. (1996) Fluvoxamine-clozapine dose-dependent interaction. *Can J Psychiatry*, 41: 670-671.
- Masiar SJ, Johns CA (1991) ECT following clozapine. *Br J Psychiatry*, 158:135-136.
- McCarthy RH, Terkelsen KG (1995) Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiat*, 28:61-63.
- Meltzer H (1992) The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *Brit J Psychiatry*, 160 (suppl 17): 22-29.
- Meltzer HY, Kostakoğlu AE (2000) Combining antipsychotics: Is there evidence for efficacy? *Psychiatric Times*, 17:25-34.
- Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JL (1999) Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 99:305-306.
- Mowman S, Siris SG (1996) Adjunctive loxapine in a clozapine-resistant cohort of schizophrenia patients. *Ann Clin Psychiatry*, 8:193-197.
- Muller T, Becker T, Fritze J (1988) Neuroleptic malignant syndrome after clozapine plus carbamazepine. *Lancet*, 2:1500.
- Naber D, Holzbach R, Perro C ve ark. (1992) Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side effects. *Br J Psychiatry*, 160:54-59.
- Overall JE ve Gorham DR (1962) Brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*, 10:799-812.
- Peacock L, Gerlach J (1994) Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry*, 55:44-49.
- Potter WZ, Ko GN, Zhang LD ve ark. (1989) Clozapine in China; A review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacol*, 99:587-597.
- Povlsen UJ, Noring JS, Fog R ve ark. (1985) Tolerability and therapeutic effect of clozapine. *Acta Psychiatr Scand*, 71:176-185.
- Raitasuo V, Lehtovaara R, Huttunen MO (1993) Carbamazepine and plasma levels of clozapine. *Am J Psychiatry*, 150(1):169.
- Reinstein MJ, Sirotavskaya LA, Jones LE ve ark. (1999) Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clin Drug Invest*, 18:99-104.
- Ritmannsberger H, Leblhuber F (1992) Asterixis induced by carbamazepine therapy. *Biol Psychiatry*, 32:362-368.
- Schalk DC, Wilson WH (1993) Impact of clozapine on medication use in a state hospital. *Hosp pharm*, 28:647-653.
- Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D ve ark. (1997) Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 171:569-573.
- Silver H, Kaplan A, Jahjah N (1995) Fluvoxamine augmentation in clozapine resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152:1098.
- Silver H, Kushnir M, Kaplan A (1996) Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: an open pilot study. *Biol Psychiatry*, 40:671-674.
- Silver H, Nassar A (1992) Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 31:698-704.
- Stubbs J, Haw CM, Staley CJ ve ark. (2000) Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand*, 102:390-394.
- Szegedi A, Angheliescu I, Wiesner J ve ark. (1999) Addition of low dose fluvoxamine to low dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiat*, 32:148-153.
- Taylor CG, Flynn SW, Altman S ve ark. (2001) An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine: effect on plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol*, 13:19-21.

Taylor D (1997) Pharmacokinetic interactions involving clozapine. Br J Psychiatry, 171:109-112.

Taylor D, Ellison Z, Ementon Shaw L ve ark.(1998) Co-administration of citalopram and clozapine :effect on plasma clozapine levels. Int Clin Psychopharmacol, 13:19-21.

Tsai G, Pinchen Y, Chung LC ve ark.(1999) D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry, 156:1822-1825.

Tyson SC, Devane CL, Risch SC (1995) Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. Am J Psychiatry, 152:1401-1402.

Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A ve ark. (1998) Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: Differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. J Clin Psychopharmacol, 18: 2-9.

Wilson W (1995) Do anticonvulsants hinder clozapine treatment? Biol Psychiatry, 37:132-133.

Wirshing WC, Ames D, Scott Bisheff ve ark. (1997) Hepatic encephalopathy associated with combined clozapine and divalproex sodium treatment. J Clin Psychopharmacol, 17:120-121.

Şizofreni Dernekleri ruh hekimlerinin ilgi ve desteğini bekliyor

Şizofreni Dostları Derneği

Kutlu Sok 57/5, Ayazpaşa, İSTANBUL
Tel. 0212 252 23 80, Faks 0212 252 06 81

Şizofreni Dayanışma Derneği

370. Sok 44A, Bahçelievler, Hatay, İZMİR
Tel. 0232 261 80 83

Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Kuveyt Cad. (Güven Sokak) 7/18, Aşağıyabancı, ANKARA
Tel. 0312 466 43 66