

Klozapin Tedavisine Yeterli Yanıt Alınamayan Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Pimozidle Güçlendirme Yaklaşımı: Geriye Dönük Bir Değerlendirme Çalışması

Pimozide Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients with Poor or Partial Response to Clozapine: A Retrospective Study

Cebrail KISA, Hatice ALKAN AKDAĞ, Çiğdem AYDEMİR, Erol GÖKA

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada klozapin tedavisine yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisini pimozid ile güçlendirme yaklaşımının etkisinin geriye dönük kayıt taraması yöntemiyle ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışma verileri kliniğimizde yatarak ya da ayaktan tedavi gören tedaviye dirençli şizofreni tanısı ile en az 1 yıldır klozapin kullanan ve klozapin tedavisine yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren hastalarda tedaviye güçlendirme amacıyla pimozid eklenmiş hastaların dosyalarından alındı. Hastaların Klinik Global İzlenim Şiddet alt ölçeği (KGIŞ) ≥ 4 ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ≥ 72 olması "klozapin tedavisine yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren" biçiminde değerlendirildi. Klozapin tedavisine pimozid eklenmiş araştırma ölçütlerine uyan, verileri tam olan 17 hastaya başlangıçta, 1. ve 3. aylarda uygulanmış PANSS, KGI ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmayı alan 17 hastanın yaş ortalaması 32.23 ± 7.87 'di. 8'i kadın ve 9'u erkekti. Ortalama şizofreni başlangıç yaşı 19.94 ± 4.19 ve ortalama ruhsal hastalık süresi 12.29 ± 6.12 idi. Klozapin kullanım süresi 3.70 ± 2.75 yıl olarak saptandı. Klozapin kullanım dozu ortalama 500 ± 58.63 mg/gün iken eklenen pimozid dozu ortalama 3.88 ± 0.60 mg/gün idi. Başlangıçta ve 3. ayda yapılan PANSS ölçümleri 99.70 ± 13.91 'den 71.17 ± 25.92 'ye düşme gösterirken, aynı şekilde KGIŞ ölçümlerinin de 4.82 ± 0.80 'den 3.64 ± 1.27 'ye düştüğü saptandı. EBDÖ ölçümlerinde pimozid eklenmesiyle anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuç: Klozapin tedavisine yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren tedaviye dirençli şizofreni hastalarında güçlendirme amacıyla tedaviye pimozid eklenmesi etkili ve yan etkiler açısından da güvenli bulunmuştur. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47: 302-6*)

Anahtar kelimeler: Tedaviye dirençli şizofreni, güçlendirme, klozapin, pimozid

ABSTRACT

Objective: In this retrospective chart review study we aimed to investigate the effect of pimozide augmentation on schizophrenia patients with poor or partial response to clozapine therapy.

Methods: Charts of 17 treatment-resistant schizophrenia patients who had poor or partial response to at least one year clozapine therapy and whose treatment was augmented with pimozide were evaluated. Patients who had Clinical Global Impression Severity (CGIS) scores ≥ 4 and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores ≥ 72 were considered as poor or partial clozapine responders. The scores on the PANSS, CGI scale, and Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) obtained in the first and the third months of followup were evaluated.

Results: The mean age of the 8 female and 9 male (total 17) patients was 32.23 ± 7.87 years, the mean age at onset of illness was 19.94 ± 4.19 years, the mean duration of illness was 12.29 ± 6.12 years, the mean clozapine dose was 500 ± 58.63 mg/day, and the mean pimozide dose was 3.88 ± 0.60 mg/day. The mean PANSS scores decreased from 99.70 ± 13.91 to 71.17 ± 25.92 and the mean CGIS scores decreased from 4.82 ± 0.80 to 3.64 ± 1.27 . ESRS scores did not change significantly after the addition of pimozide to the treatment.

Conclusion: Pimozide augmentation of clozapine was found to be effective and safe in treatment-resistant schizophrenia patients with poor or partial response to clozapine therapy. (*Archives of Neuropsychiatry 2010; 47: 302-6*)

Key words: Treatment-resistant schizophrenia, augmentation, clozapine, pimozide

Giriş

Şizofreni tedavisinde yeterli doz ve sürede tipik ve atipik antipsikotik ilaç kullanılmasına rağmen hastaların %2030'unda kısmi yanıt ya da yanıtızlık görülmektedir (1). Şizofrenide tedaviye yanıtızlık, iki farklı kimyasal gruptan olmak üzere antipsikotiklerin, 400600 mg/gün klorpromazin eş değeri dozlarında 46 hafta süre ile kullanılması sonunda %20'den daha az yanıt alınması veya ilaca intolerans olarak tanımlanmaktadır (2). Tedaviye dirençli şizofreni ise birçok otorite tarafından tanımlanmış olmakla birlikte, Teksas Tedavi Algoritması (The Texas Medication Algorithm Project) atipik antipsikotikler ile en az 46 hafta süresince 2 ya da 3 kez tedavi denemesine yeterli yanıt alınamadığında 'tedaviye dirençli şizofreni' kabul etmektedir (3). Tedaviye dirençli şizofreni tanımında diğer kabul gören ölçütler, süregelen pozitif psikotik belirtiler (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) 4 pozitif belirtiden en az ikisinin ≥ 4 puan olması), orta şiddette ve süregelen hastalık (KPDÖ ≥ 45 ve KGIŞ ≥ 4) ve son 5 yılda sosyal ve/veya mesleki işlevsellikte iyilik dönemi olmamasıdır (4,5).

Tedaviye dirençli şizofreni olarak değerlendirilen hastalarda, klozapin hala en uygun tedavi seçeneğidir (6). Ancak tedaviye dirençli şizofreni hastalarında % 4070 oranında yeterli doz ve sürede tek başına kullanılan klozapin tedavisine de yeterli yanıt alınamadığı bildirilmiştir (7,8). Klozapin monoterapisindeki bu tedavi yanıtızlığı beraberinde klozapinin ikinci bir farmakolojik ajanla güçlendirme yaklaşımlarını gündeme getirmiştir.

Teksas Tedavi Algoritması klozapine yanıt alınamayan hastalarda tanı, madde kullanımı, ilaç uyumu, psikososyal stres faktörleri gözden geçirildikten sonra herhangi birini diğerinden ayrıcalıklı görmeksizin klozapin tedavisinin tipik, atipik antipsikotikler ya da elektrokonvulsif tedavi (EKT) ile güçlendirilmesini önermektedir (3, 9). Uluslararası Psikofarmakoloji Algoritma Projesi ise bu yaklaşımı şizofreni tedavi algoritmasında 6 ay süreyle 900 mg/gün klozapine yanıt alınamayan hastalarda önermektedir (10). Klinik pratikte de klozapini güçlendirme stratejileri kanıtadayalı bir destek olmaksızın yaygın olarak kullanılmaktadır (11).

Klozapin monoterapisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda klozapini diğer farmakolojik ajanlarla güçlendirme yaklaşımları içinde en sık (%1844) tercih edilen, klozapin tedavisine ikinci bir antipsikotik eklemektir (12,13). Klozapin tedavisinin tipik antipsikotiklerle güçlendirilmesi amacıyla yapılan bir açık çalışmada tedaviye pimozid eklenmesi ile tüm hastalarda anlamlı klinik düzelme olduğu bildirilmiştir (14). Diğer bir açık çalışmada ise tedaviye loksapin eklenmesi ile tüm hastalarda belirgin klinik düzelme olduğu, bir olgu serisinde de tedavilerine haloperidol ve flufenazin eklenen hastaların bu güçlendirme yaklaşımlarından fayda gördüğü bildirilmiştir (15,16). Tedaviye klorpromazin eklenen bir kontrollü çalışmada ise 8 haftanın sonunda anlamlı bir düzelme sağlanmadığı görülmüştür (17). Klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda güçlendirme amacıyla tedaviye atipik antipsikotiklerin eklenmesi son yıllarda tercih edilen bir tedavi yaklaşımı olmuştur. En fazla risperidon ile yapılmış çalışmalar olmakla birlikte amisülpirid, ziprasidon ve aripiprazol de üzerinde sık durulan atipik antipsikotiklerdir (1823). Sadece tipik ve atipik antipsikotikler değil aynı zamanda antidepresanlar, duyudurum düzenleyiciler, NMetilDAspartat

(NMDA) reseptör agonistleri ve EKT ile klozapinin güçlendirilmesi amaçlanan birçok kontrollü ya da açık çalışma bulunmaktadır. Ancak çalışmaların sonuçları birbirinden farklı ve çelişkilidir (24).

Literatür gözden geçirildiğinde klozapin tedavisine pimozid ile güçlendirme yaklaşımı konusundaki yayınların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu konu ile ilgili bir açık çalışma (14) ve az sayıda olgu bildirimi vardır (25,26). Bu çalışma ve olgu bildirimlerindeki olumlu sonuçlar klozapini pimozid ile güçlendirme yaklaşımının etkili ve güvenilir olabileceğini göstermektedir.

Bu araştırmada amacımız klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan tedaviye dirençli şizofreni hastalarında güçlendirme amacıyla tedaviye pimozid eklenmesinin, etki ve yan etkilerin tolere edilmesi açısından klinik sonuçlarını ortaya koymaktır.

Yöntem

1. Çalışma Deseni ve Örneklem

Bu araştırma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde ayaktan ve psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören tedaviye dirençli şizofreni tanısıyla klozapin alan ve klozapine de yeterli yanıt alınamayan olguların dosyalarının geriye dönük olarak taranması ile gerçekleştirildi. Şizofrenide tedaviye direnç, 4 ila 6 hafta süresince, farklı gruptan iki antipsikotik monoterapi olarak kullanıldığı 2 farklı tedavi denemesinde de yeterli yanıt alınamaması olarak değerlendirilmiştir (2). En az 1 yıldır klozapin 800 mg/gün doza kadar yükseltilmiş olmasına rağmen Klinik Global İzlenim Şiddet (KGIŞ) puanlarının ≥ 4 , Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ≥ 72 olması klozapin tedavisine direnç olarak kabul edilmiştir (2,5). Bu koşullara ek olarak çalışmaya dâhil edilme ölçütleri 1865 yaş arasında olunması, DSMIV'e göre şizofreni tanısı konulmuş olması, dışlama ölçütleri ise organik beyin sendromu veya nörolojik bozukluğu olması, kardiyak hastalık tanısı bulunması, madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığının olması olarak belirlendi.

Geriye dönük dosyaların taranmasında Şubat 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında psikiyatri polikliniğe başvuran ya da psikiyatri servisinde yatarak takip edilen tedaviye dirençli şizofreni tanısı ile klozapin başlanmış ancak klozapin monoterapisine yeterli yanıt alınamayan 36 hastanın bilgilerine ulaşılabildi. Hastalar ve yakınlarından tedavi değişikliği, amacı ve olası risklerin anlatıldığı aydınlatılmış onam alınarak 21 hastanın tedavisine pimozid, 5'ine amisülpirid, 4'üne sodyum valproat eklendiği ve 6 hastanın tedavisinin aynı şekilde devam ettirildiği saptandı. Sonuç olarak bu çalışma pimozid başlanmış olan ve 3 ay süreyle düzenli olarak tedavi kontrolleri olan 21 hastanın dosyalarının incelenmesi ile gerçekleştirildi.

21 hastanın tamamından sosyodemografik bilgilerin alındığı ve başlangıç değerlendirmelerinde PANSS, KGIŞ, EBDÖ uygulandığı görüldü. 3 hastanın kontrole gelmediği, 1 hastanın ise ek kardiyak tanı alması nedeniyle pimozid kullanımının terk edildiği saptandı. Bu hastaların verileri çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız kalan 17 hastanın bilgileri ile tamamlandı. 17 hastanın 15'inin yatarak, 2 sinin ayaktan tedavi aldığı görüldü. Tüm hastaların başlangıç değerlendirmeleri, en az 1 yıldır klozapin dozu 800 mg/gün'e kadar yükseltilmiş olmasına rağmen, klinik ve uygulanan ölçekler ile bu tedaviden fayda görmediği anlaşılarak tedaviye ikinci bir ilaç eklemekten hemen önce yapılan

değerlendirmelerdir. Hastaların 1. ve 3. ay değerlendirmelerinin tamamı ayaktan kontrollerinde yapılmış, PANSS, KGIŞ ve KGI Düzeltme (KGİD) alt ölçekleri ve EBDÖ kullanılmıştır. Ayrıca bu hastalara ilaç yan etkileri göz önünde bulundurularak başlangıçta, 1. ve 3. ay kontrollerinde EKG takibinin yapıldığı görülmüştür.

II. Değerlendirme Araçları

Sosyodemografik Veri ve Bilgi Formu

Kliniğimizden takip edilen tüm hastalara uygulanan yarı yapılandırılmış bilgi formundan tüm hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim yılı, kimlerle yaşadığı, yaşanılan yer, mesleği, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilaçlarını kullanım süresi, yatış sayısı, düzenli tedavi kontrolünün olup olmadığı, ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü ve intihar öyküsü bilgilerine ulaşıldı.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofrenide pozitif ve negatif belirtileri, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Görüşmeci tarafından değerlendirilir. Toplam 30 maddeden oluşur ve her maddede 7 puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir. Pozitif ve negatif sendrom alt ölçekleri puan aralığı 749, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16112 dir. Toplam puan 7210 arasında değişmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Kostakoğlu (1999) tarafından yapılmıştır (27). Leucht ve arkadaşları (2005) çalışmasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin, Klinik Global İzlenim Şiddet Ölçeği ile yapılan karşılaştırmasında 5761 puanın hafif, 7278 puanın orta, 11518 puanın belirgin ağır, 143149 puanın çok ağır hastalık şiddetiyle kesiştiğini saptamıştır (28).

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)

KGI herhangi bir hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerlendirildiği bir ölçektir. Hekim, söz konusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini; 1 (hasta değil) ile 7 (çok ağır hasta), düzelmesini ise 1 (çok düzeldi) ile 7 (çok kötüleşti) arasında derecelendirir (29). Çalışmamızda hastalık şiddeti ve düzelme alt ölçekleri kullanılmıştır.

Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ)

Antipsikotik kullanan hastalarda ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesi ve ölçülmesi amacıyla Chouinard ve RossChouinard tarafından geliştirilmiştir (30). Ölçek 4 bölüm ve 22 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin değerlendirilmesinde 03 arasında puanlama kullanılmıştır.

III. Verilerin Analizi

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 13.0 versiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin dağılımının normal olmaması nedeni ile nonparametrik testler kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için non parametrik testlerden Friedman ve kategorik değişkenler için Wilcoxon Signed Ranks testleri uygulanmıştır. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık p değerinin 0.05'in altında olması olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Klozapin tedavisine yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisine

güçlendirme amacıyla pimozid eklenmiş 17 hastanın sosyodemografik verileri gözden geçirildiğinde; hastaların 8'i (%47.1) kadın, 9'u (%52.9) erkekti. Yaş ortalaması 32.23±7.87 olarak bulundu. Aile öyküsünde şizofreni ya da psikotik bozukluk tanısı 7 (%41.2) hastada yokken, 10 (%58.8) hastada vardı. Hastaların ortalama yatış sayısı 2.82±1.46, ortalama şizofreni başlangıç yaşı 19.94±4.19 ve ortalama hastalık süresi 12.29±6.12 yıl olarak saptandı. Ortalama klozapin kullanım süresi 3.70±2.75 yıl idi. Ortalama pimozid dozu 500±58.63 mg/gün (400600mg/gün) ve ortalama pimozid dozu 3.88±0.60 mg/gün (25 mg/gün) dü. Ortalama pimozid dozu hastaların en az yan etki ile en etkin dozda kullanılan son ulaşılan ve idame edilen dozdu. İlaç dozlarının tolere edilise göre titre edildiği ve sonra sabit kaldığı görüldü.

Klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan ve güçlendirme amacıyla tedavilerine pimozid eklenen 17 hastanın başlangıç, 1. ve 3. ayda uygulanan PANSS, KGIŞ, KGİD ve EBDÖ ölçek puanlarının değerlendirmesinde hastaların klinik belirtilerinde belirgin değişiklikler olduğu görülmüştür (Tablo 1). PANSS puanları başlangıçtan 3. aya geldiğinde 99.70±13.91 den 71.17±25.92 ye düşmüştür (p≤0.001). Bu bulgu hastalardaki pozitif ve negatif belirtilerde belirgin düzelme olduğu anlamına gelmektedir. Aynı şekilde hastalık şiddetine bakıldığında KGIŞ puanları 4.82±0.80 den 3 ay içinde 3.64±1.27'e gerilemiştir (p=0.001). Ve KGİD 1.ay ve 3. ay puanları 3.17±0.88 den 3.64 ±1.11'e düşmüştür (p=0.021). Sonuç olarak klozapine, pimozid eklenmesinden sonra PANSS, KGIŞ ve KGİD ile yapılan takiplerde elde edilen sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (p≤0.05).

Yan etkilere bakıldığında ise EBDÖ puanları ile yapılan ekstrapiramidal yan etki takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p>0.05, Tablo 2). Tüm hastaların başlangıç, 1. ve 3.ay da EKG'leri çekilmişti. Bu EKG'lerin kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş olduğu saptandı. Bir hasta hariç tüm hastalarda başlangıç, 1.ay ve 3.ay EKG kontrollerinde (başlangıç ortalama kalp atım hızı 109±6/dakika, 1.

Tablo 1. Başlangıç, 1. ve 3. ay PANSS, KGI-Ş, KGI-D ve EBDÖ puanları

	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
PANSS	99.70±13.91	74.41±20.66	71.17±25.92	p≤0.001*
KGI-Ş	4.82±0.80	3.76±1.25	3.64±1.27	p=0.001*
KGI-D	-----	3.17±0.88	3.64±1.11	p=0.021**
EBDÖ	8.70±2.93	8.70±2.54	8.94±2.60	p=0.08*

* Friedman Test

** Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 2. Klinik parametrelerdeki değişimlerin ikili karşılaştırmaları

	Başlangıç- 1. ay	1.ay- 3. ay	Başlangıç- 3. ay
PANSS	p≤0.001**	p=0.255**	p=0.02**
KGI-Ş	p=0.008**	p=0.157**	p=0.005**
KGI-D	-----	p=0.021**	-----
EBDÖ	p=0.507**	p=0.102**	p=0.08*

**Wilcoxon Signed Ranks Test

ayda 112 ± 6 /dakika ve 3. ayda 116 ± 8 /dakika) klinik bulgu vermeyen sinus taşikardisi meydana gelirken, hesaplanan QTc aralıklarında ise 2 erkek hastada hem 1. ay, hem 3. ayda uzama olduğu tesbit edilmiştir (ortalama 0.44 sn). Kalp atım hızındaki artış ve QTc aralığındaki uzama miktarları riskli bulunmamıştır.

Takip dönemlerine göre kısa süreli değişikliklerin analizi Tablo 2’te sunulmuştur. Tablodan da anlaşılacağı gibi hastalık şiddeti (KGIŞ ve PANSS puanları) ile ilgili değerlendirmelerde pimozid eklenmesi sonrasında 1. ay sonunda belirgin değişiklik olmuştur.

Hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, kullanılan klozapin dozu, pimozid dozu ile klinik yanıtı gösteren PANSS, KGIŞ ve KGİD ölçekleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Bu klinik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$). Klinik yanıt ölçeklerindeki değişikliklerle cinsiyetler arasında fark saptanmadı (PANSS $p = 0.441$, KGIŞ $p = 0.888$, KGİD $p = 0.200$, EBDÖ $p = 0.600$, Mann Whitney U). Aile öyküsünün aynı şekilde tedaviye cevabı etkileyen bir değişken olmadığı saptandı (PANSS $p = 0.070$, KGIŞ $p = 0.364$, KGİD $p = 0.601$, EBDÖ $p = 0.601$, Mann Whitney U).

Tartışma

Klozapin, tipik antipsikotiklere göre, D2 reseptörlerine zayıf (%3060) antagonist etki gösterirken, D1, 5HT2, alfa1 reseptörlerde güçlü blokaj yapan bir atipik antipsikotiktir. Pimozid ise seçici D2 reseptör antagonisti olan ve düşük antikolinerjik etkiye sahip klasik bir antipsikotiktir (31). Bu iki ilacın birlikte kullanımlarındaki esas farmakodinamik mekanizma D2 reseptör blokajını artırarak antipsikotik etkiyi güçlendirmektedir (32).

Klozapin tedavisinin güçlendirilmesi amacı ile tipik ve atipik antipsikotikleri içeren pek çok tedavi kombinasyonu denenmiş ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Klozapinin tipik antipsikotiklerle güçlendirilmesi amaçlanan çalışmalar gözden geçirildiğinde, yapılan bir açık çalışmada 7 hastanın tedavisine 25 mg/gün loksapin eklenmiş ve tüm hastalarda anlamlı klinik düzelme bildirilmiştir (15). Bir olgu serisinde ise 3 hastadan 2 sinin tedavisine klozapine ek olarak haloperidol, 1 hastanın tedavisine flufenazin eklendiği ve 3 hastanın yapılan KPDÖ değerlendirmelerinde belirgin düzelme olduğu görülmüştür (16). Yine klozapinin sülpiridle güçlendirildiği çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada psikotik belirtilerde belirgin düzelme olduğu saptanmıştır (33). Bu olumlu sonuçlara karşılık, klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda güçlendirme amacıyla klorpromazin eklendiği bir kontrollü çalışmada 57 şizofreni hastasının tedavisinde 400 mg/gün klorpromazin eklenmesi ile 8 haftanın sonunda anlamlı bir düzelme sağlanamadığı bildirilmiştir (17).

Klozapinin atipik antipsikotikler ile güçlendirilmesi amaçlanan çalışmalara bakıldığında, risperidon ile güçlendirildiği bazı kontrollü çalışmalarda tek başına klozapin tedavisine göre üstün olduğu (18) bazıları da etkin olmadığı bildirilmiştir (5). Klozapinrisperidon ve klozapinziprasidon güçlendirme tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada her iki güçlendirme yaklaşımının klozapin tedavisine göre daha etkin olduğu görülmüştür (19). Aripiprazol ile güçlendirmede geriye dönük bir çalışmada erken başlangıçlı tedaviye dirençli olgularda etkin olduğu gösterilmiş olmakla birlikte (20), kontrollü

bir çalışmada ise üstünlüğü gösterilememiştir (21). Bir çalışmada amisülpiridle güçlendirme yaklaşımıyla olumlu sonuç bildirilirken (22), diğer bir çalışmada ise erken dönemde ve düşük dozda yanıt alınamayıp, yüksek dozda olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür (23). Bu konuda Cipriani ve ark. klozapin tedavisini güçlendirme amacıyla tedaviye eklenen hiçbir antipsikotığın diğerine göre bir üstünlüğünün olmadığını bildirmiştir (34).

Çalışmamızda klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda tedaviye pimozid eklenmesinin etkinliği ve güvenilirliği, aynı amaçla yapılan sınırlı sayıda diğer yayınlarla benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Klozapin tedavisine pimozid eklenmesini inceleyen 1 açık çalışma (14) ve az sayıda olgu bildirimidir (25,26). Friedman ve ark. geriye dönük olarak yaptıkları çalışmada en az 10 aydır ortalama 425 mg/gün dozda klozapin alan ve yeterli klinik yanıt alınamayan 7 hastada (5 şizofreni, 2 şizoaffektif) tedaviye ortalama 4 mg/gün pimozid eklenmesini ile tüm hastalarda KPDÖ puanlarında anlamlı düzelme sağlandığını bildirmiştir (14). Yine bu çalışmada pimozid eklenmesiyle klozapin kan seviyelerinde hafif bir artış olduğu ancak bunun klinik olarak anlamlı bir yan etkiye neden olmadığı, tüm hastaların EKG’lerinde klinik olarak anlamlı olmayan QTc aralığında uzama saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında klozapin tedavisine pimozid eklenmesinin etkili ve güvenilir olabileceği bildirilmiştir (14). Bildirilen bir vakada ise 450 mg/gün klozapin tedavisine yanıt alınamayan şizofreni hastasında tedaviye eklenen 8 mg/gün pimozid ile belirgin klinik düzelme olduğu tespit edilmiş, klinikte bulgu vermeyen QTc aralığındaki uzama dışında bir yan etki bildirilmemiştir (25). Türkiye’den bildirilen bir diğer vakada ise 800 mg/gün klozapin tedavisine yanıt alınamayan hastada eklenen 4 mg/gün pimozid ile PANSS puanlarında anlamlı düzelme saptandığı görülmüştür (26).

Yapmış olduğumuz çalışmada ortalama 500 ± 58.63 mg/gün klozapin tedavisine ortalama 3.88 ± 0.60 mg/gün pimozid eklenmesi ile başlangıca göre PANSS puanları 99.70 ± 13.91 ’den 3. ayda 71.17 ± 25.92 ’ye düşerken, KGIŞ ölçümleri de 4.82 ± 0.80 ’den 3.64 ± 1.27 ’ye gerilemiştir. Bu sonuçlar hem Friedman ve ark. çalışma sonuçlarıyla ve hem de klozapin tedavisinin pimozid ile güçlendirildiği diğer olgu bildirimlerindeki bulgularla benzerlik göstermektedir (14,25,26).

Yan etkiler açısından bakıldığında ise hem klozapin hem de pimozid kardiyak yan etkilere sebep olabilen ilaçlardır. Klozapinin kardiyak yan etkileri arasında antikolinerjik etkiye bağlı taşikardi, myokardit ve doza bağımlı ancak tedavi dozlarında sorun yaratmayacak şekilde QT aralığında uzama yapabildiği bilinmektedir (35). Pimozid ise kalsiyum kanal bloke edici özelliği nedeniyle QT aralığında uzamaya neden olabilir, bu durum da ventriküler aritmi, torsade de pointes riskini artırır. Hem klozapin hem de pimozid potansiyel kardiyak yan etkilere sebep olan antipsikotikler olduğu için birlikte kullanımlarında EKG kontrolleri ile dikkatli olunmalıdır (36). Çalışmamızda hastaların EKG kontrollerinde bir hasta hariç tüm hastalarda klinik bulgu vermeyen sinus taşikardisi meydana gelirken, iki hastada da klinik olarak anlamlı düzeyde olmayan QTc aralığında uzama saptanmıştır. Bu birlikte kullanımın kardiyak yan etkiler açısından da güvenli ve iyi tolere edilebildiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer yan etki de ekstrapiramidal sistem üzerindeki değişikliklerdir. Yapılan EBDÖ ölçümlerinde tüm hastalarda tedaviye pimozid eklenmesiyle ekstrapiramidal yan etkilerde anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir. Bu sonuç klozapinin etki mekanizması nedeniyle EPS belirtilerine sebep olmaması ve EPS belirtileri üzerindeki

olumlu özelliğine bağlanmıştır. Bu konuda yapılan çalışma ve olgu bildirimlerinde ekstrapiramidal sistem yan etkileri değerlendirilmemiştir. Bu nedenle elde ettiğimiz bu sonuç başka çalışma sonuçları ile karşılaştırılamamıştır.

Sonuç olarak, klozapin tedavisine yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren tedaviye dirençli şizofreni hastalarında güçlendirme amacıyla tedaviye pimozid eklenmesi tedavi sonuçları yönünden etkili ve yan etkiler yönünden de güvenli bulunmuştur.

Çalışmamızın ekstrapiramidal yan etkileri değerlendiren ilk araştırma olması güçlü bir yönü olmakla birlikte bazı önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu kısıtlılıklardan en önemlisi hasta dosyalarının geriye dönük değerlendirilmiş olmasıdır. Ancak kliniğimizde tedaviye dirençli şizofreni hastalarının özellikli hasta grubu kabul edilerek uzun süredir izleniyor ve belli hekimlerce takip ediliyor olmaları bu sınırlılığın olası etkilerini azaltmaktadır. Diğer önemli bir kısıtlılık ise hasta sayısının az olmasıdır.

Yapılan güçlendirme çalışmalarının küçük örneklemelerde yapılması ve etki bakımından sonuçlarının farklı olması nedeni ile klozapin tedavisini güçlendirme yaklaşımlarını bilimsel anlamda desteklemek için henüz yeterli kanıt yoktur. Bu sebeple klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan şizofreni hastalarında bir sonraki tedavi yaklaşımının ne olacağını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Bu çalışmanın sonuçları tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapinin pimozid ile güçlendirilmesinin kontrollü ve geniş örneklemli çalışmaları daha fazladesteklenmesi gereken bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

- Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50:898-911. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:789-96. [Abstract]
- Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF et al. The Texas medication algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 Update. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1751-62. [Abstract]
- Anıl Yağcıoğlu AE, Özgüven HD, Alptekin K. Şizofrenide tedaviye direnç. Soyğür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H, editörler. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar içinde. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği; 2007; s. 476-99.
- Anıl Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI et al. A doubleblind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:63-72. [Abstract]
- Buckley PF, Shendarkar N. Treatment-resistant schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18:165-73. [Abstract]
- Paton C, Whittington Craig, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine. A meta analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:198-204. [Abstract]
- Kontaxakis VP, Ferentinas PP, HavakiKontaxaki BJ et al. Randomized controlled augmentation trials in clozapineresistant schizophrenic patients; a critical review. *European Psychiatry* 2005; 20:409-15. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Alkan Akdağ H, Kısa C ve Göka E. Klozapine dirençli şizofreni hastalarında güçlendirme yaklaşımları: Bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2010; 11:343-50. [PDF]
- International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) www.ipap.org.
- Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultra-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29:28-33. [Abstract]
- Paton C, Whittington Craig, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine. A meta analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:198-204. [Abstract]
- Chong MY, Tan CH, Fujii S et al. Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 61-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry* 1997; 42:522-3. [Abstract] / [PDF]
- Mowerman S, Siris SG. Adjunctive loxapine in a clozapineresistant cohort of schizophrenic patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996; 8:193-7. [Abstract] / [PDF]
- Rajarethinam R, Gilani S, Tancer M et al. Augmentation of clozapine partial responders with conventional antipsychotics. *Schizophr Res* 2003; 60: 97-8. [Full Text] / [PDF]
- Potter WZ, Ko GN, Zhang LD et al. Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology* 1989; 99: 87-91. [Abstract] / [PDF]
- Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162:130-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Zink M, Kuwilsky A, Krumm B et al. Efficacy and tolerability of +ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomized controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009; 23:305-14. [Abstract] / [PDF]
- Bachmann CJ, Lehr D, Theisen FM et al. Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 153-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine treated patients with refractory schizophrenia: an 8 week randomized double-blind placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:720-31. [Abstract]
- Genç Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine+amisulpride and clozapine+quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007; 24:1-13. [Abstract] / [PDF]
- Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41:24-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Remington G, Saha A, Chong SA et al. Augmentation strategies in clozapineresistant schizophrenia. *CNS Drugs* 2005; 19:843-72. [Abstract]
- Mendhekar DN, Deepak G, Deep L et al. Pimozide augmentation of clozapine in hebephrenic schizophrenia. A case report. *Indian Journal of Psychiatry* 2003; 45:55.
- Alkan Akdağ H, Bekki G, Kısa C ve ark. Klozapin Tedavisini Pimozid ile Güçlendirme Yaklaşımı: Tedaviye Dirençli Bir Şizofreni Olgusu. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi* 2010; 47:74-7. [Abstract] / [PDF]
- Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A ve ark. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14:23-32.
- Leucht S, Kane JM, Kissling W et al. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005; 15:231-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM) 1976; 218-22.
- Chouinard G, RossChouinard A. Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). Montreal, the Authors, 1984.
- Yılmaz A, Soykan A, Gül ES ve ark. Hastanede yatan şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hastalardaki antipsikotik tedavi seçimlerinin geriye dönük değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17:9-14. [Abstract] / [PDF]
- Anıl AE, Turgut İT, Rezaki M ve ark. Klozapin tedavisini güçlendirme: bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13:65-77.
- Stubbs JH, Haw CM, Staley CJ et al. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatrica Scand* 2000; 102:390-3. [Abstract] / [PDF]
- Cipriani A, Boso M, Barbu C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8:CD006324. [Abstract]
- Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Ankara. Asimetrik Paralel Yayıncılık 2008; s. 84.
- Kostakoğlu E, Meltzer HY. Negatif semptomlar: Kavramın gözden geçirilmesi ve antipsikotik ilaç tedavisine yanıt. *Türkiye'de Psikiyatri* 1999; 1:59-79.