

SATANDART BİYOLOJİK TEDAVİLERLE KONTROL ALTINA ALINAMAYAN HOSPİTALİZE PSİKİYATRİK OLGULARDA KLONAZEPAM

Arif Verimli, Sefa Saygılı, Reşit Kükürt, Fatih Altınöz, Ahmet Türkcan, Hakan Atalay

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

ÖZET

Antikonvulsan ve anksiyolitik bir benzodiazepin türevidir olan klonazepam, son yıllarda antimanik bir ajan olarak psikiyatride yerini almıştır. Aşırı hareketli, öfkeli, saldırgan olan ve standart nöroleptik ve ECT tedavisine rağmen klinik denetim sağlanamayan çeşitli tanılara sahip 8 hastaya ilave olarak klonazepam verildi. Kısa sürede alınan başarılı sonuçlar literatür ışığında tartışıldı.

SUMMARY

Clonazepam, one of the benzodiazepines have been recognized in the recent years as an antimanic agent besides its anticonvulsant and anxiolytic properties. Clonazepam was tried as an adjuvant therapy on 8 patients with various diagnoses who were hyperkinetic, aggressive and hostile. The symptoms could not be alleviated with standard neuroleptic treatment or ECT. The promising results achieved in a short period are discussed with reference to previous publications.

Klonazepam, miyoklonik ve petit mal nöbetlerde kullanılan antikonvulsan bir ilaç olarak bilinmektedir. Son zamanlarda akut mani tedavisinin de bir ilacı olduğu gösterilmiştir (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10). Özellikle basıncı konuşma, zorla odalara girip rahatsız etme, hiperseksüalite, şiddet ve anksiyete gibi belirtilere sahip akut psikiyatrik bozuklukların tedavi edilmesinde lityuma üstün bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (3,5,10). Bu araştırmalarda klonazepamın üstünlükleri şöyle sıralanmaktadır:

Hareketlilik üzerine hızla etki eder. Oral alımdan sonra optimal plazma seviyesine 1 ila 4 saatte ulaşır.

Ciddi yan etkileri ve toksisitesi azdır.

Dozu 2 günde 1 kere uygulanabilir. Çünkü, yarılanma ömrü nispeten uzundur (20-40 saat). Bu da ilacın uygulanma aralıklarının daha uzun olmasını sağlar (1,2,3,5).

En önemlisi de ekstrapiramidal yan etkiye sahip değildir ve iki uçlu hastalarda tardiv diskinezi riski yoktur. Bu yüzden lityuma hassas veya cevap vermeyen akut manili nonpsikotik hastalarda yada nöroleptiğe dirençli kontrol altına alınamayan ajitasyonlarda düşünülecek ciddi bir alternatif tedavidir (1,2,5).

Bununla beraber klonazepamın psikotik tablolu bipolar bozuklukta, psikotik belirtilere etkisi belirsizdir. Frykholm'un 3 atipik psikoz ve 1 şizofreni benzeri epileptik psikozda antipsikotik etkisinin de bulunduğunu ileri süren yayını vardır (11). Şizoaffektif bozuklukta da klonazepamın yararlı olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır (10,12). Fakat genelde araştırmaların birleştiği nokta, şizofrenik veya manik hastayı denetim altına almada klonazepamın kullanılabilmesi ve birçok avantajlara sahip olduğu yolundadır.

Son yıllarda, klonazepamın bipolar bozukluğun profilaktik tedavisinde de lityumla kombine olarak denendiğini ve etkili bulunduğunu belirten yayınlar olduğu gibi (4,6,8,13), lityuma cevap vermeyen vakalarda faydalı olmadığını savunan araştırmalar da (1) vardır.

Cohen ve Rosenbaum ise makalelerinde klonazepamın psikiyatrideki endikasyonlarını şöyle sıralamaktadırlar (1):

1-Psikoz tedavisinde nöroleptiklere ilave olarak kullanılabilir.

2-Spesifik psikotropik yan etkilerin denetiminde kullanılır.

3-Belirli ağrı sendromlarının alternatif tedavisinde,

4- Ciddi ajitasyon, atipik psikoz ve anksiyete bozukluğunun primer tedavisi.

Klonazepam kullanımının potansiyel problemleri olarak ise, depresyon, disinhibisyon ve seksüel disfonksiyon sıralanmaktadır (4).

Hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gereken, standart tedavi uygulamaları (yeterli doz ve sürede nöroleptik ve E.C.T.) ile klinik kontrolü sağlanamayan, agresif potansiyeli yüksek, aşırı öfkeli ve hareketli, destrüktif davranışları sık psikotik hastalarda, klonazepamın tedavi edici bir ajan olarak düşünülebileceğine ilişkin bazı kanıtlar vardır (5,14,15,16).

Çalışmamızda, son 6 ay içinde Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 5. Psikiyatri Birimine yatan ve serviste yoğun nöroleptik ve ECT kürü gibi standart tedaviye rağmen agresyon ve destrüktif davranışları kontrol altına alınamayan 8 vakada nöroleptiğe ilave olarak klonazepam uygulamamız sunulacaktır.

OLGU RAPORLARI

Olgu 1. K.G., 43 yaşında 10 yıllık hasta. Kronik şizofreni (akut alevlenme) tanısı ile 21.2.1991'de yattı. Son 2 yıl içinde 3 kez hospitalize edilmiş. Öfkeli, grandiyöz fikirler sahip. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği olduğu için ECT yapılamayan

hastamızın tedavisine haloperidol 30mg/gün (i.v.) ile başlandı. Özellikle kalabalık ortamlarda agresifleşen, öfkeli olan hastamızın semptomlarının klinik kontrol altına alınması üzerine 10 gün sonra tedavisine klonazepam 6 mg/gün (oral) eklendi. Kısa sürede klinik denetim sağlandı, ajitasyonu azaldı.

Olgu 2. M.K., 38 yaşında erkek hasta. Öyküsünden 10 yıldır alkol ve beraberinde günde 300-400 mg amitriptilin aldığı, son 1 yıldır eşine işkence ettiği, çeşitli defalar hospitalize edildiği, bu hasatlığı dolayısıyla malülen emekli olduğu anlaşıldı. 12.12.1990'da organik mizaç bozukluğu (manik)+alkol kötüye kullanımı teşhisi ile haloperidol 30 mg/gün (i.m.) tedavi sine başlandı. Bütün personeli tehdit eden mizaca sahip, zaman zaman şarkı söyleyen, çağrışimleri hızlı, hareketli, saldırgan tavırları olan hastamızın klinik kontrolünün sağlanamaması üzerine 6 gün sonra ECT'ye başlandı ve 10 gün içinde 8 adet uygulandı. Yine klinik denetimin olmaması üzerine nöroleptikleri artırıldı. Daha sonra ikinci kür ECT, tedaviye eklendi. Yine klinik denetim sağlanamadığı için karbamazepin 800 mg, haloperidol 30 mg/gün (oral) tedavisine geçildi. Bu arada çekilen BBT normaldi. Durumun değişmemesi üzerine yatışından 50 gün sonra perfüzyon şeklinde 2 mg klonazepam nöroleptiklere ek olarak tatbik edilmeye başlandı. Devamlı ajite olan, servis düzenini bozan, genellikle tespit altında kalan, ilaçları reddeden hastamızın klinik denetimi sağlandı. Sakin ve uyumlu oldu. Psikotik belirtilerinde de kısmi gerileme tespit edildi.

Olgu 3. İ.A., 25 yaşında 8 yıllık erkek hasta. Daha önce 4 yıl üst üste hastanemizde yatmış, çevreye saldırdığı için polis marifetiyle getirilmiş. Yatırıldığı 10.11.1991'de kronik şizofreni (akut alevlenme) tanısı ile haloperidol 30 mg/gün (i.m.) tedavisine başlandı. Ertesi gün ilave olarak ECT'ye geçildi ve 2 hafta içinde 10 adet uygulandı. Özbakımı kötü, psikomotor aktivite artmış, negativist, agresif potansiyel taşıyan, devamlı gömlek tespitinde duran ve bu halde bile çevreye tekmeler atan, hastamızın klinik denetimi sağlanamadı. Yatışından 20 gün sonra ECT'si kesildi, haloperidol 60 mg/gün (oral) tedavisine geçildi. Yine değişiklik olmaması üzerine klonazepam 4 mg/gün (oral), tedaviye eklendi. Hastanın ajitasyonu ve agresyonu oldukça azaldı, taburculuk için ailesi beklenmeye başlandı.

Olgu 4.T.S., 42 yaşında bayan hasta son 10 yıl içinde 9 defa hospitalize edilmek zorunda kalmış, kronik şizofreni (akut alevlenme) tanılı hastamız son 20 gündür uyumadığı, evden dışarı çıkıp gittiği, öfkeli ve saldırgan olduğu, çok konuşuğu için yatırıldı. Haloperidol 40 mg/gün (i.m.) ile tedaviye başlandı. Klinik denetim sağlanamaması üzerine 1 hafta sonra ECT'ye geçildi. 3. ECT'de konfüzyonun ortaya çıkması üzerine tedavisi klorpromazin 600 mg/gün oral şeklinde ayarlandı. Vizitlerin ve servisin düzenini bozan, çok konuşan, kapılara vuran, tespit edilmek zorunda kalınan, eksite ve saldırgan olan hastamızın tedavisine yatışından 45 gün sonra klonazepam 2 mg (perfüzyon şeklinde) eklenmesinden itibaren ajitasyonu azaldı, servisteki uyumsuzluğu belirgin şekilde kalktı. Bu arada çekilen EEG ve BBT'sinde patolojik bulgu yoktu yeniden ortaya çıkması üzerine tekrar klonazepam başlandı ve yine klinik denetim sağlandı.

Olgu 5. U.Y., 20 yaşında 4 yıllık erkek hasta. Daha önce atipik psikoz ve atipik bipolar affektif bozukluk (eksitasyon) tanlarıyla yatışları var. Annesine ve ilkokul çocuklarına saldırdığı, evini yakmaya kalkıştığı için 7.11.1990'da yatırıldı. Şizoaffektif bozukluk (eksitasyon) tanısı ile haloperidol 30 mg, klorpromazin 75 mg/gün (i.m.) tedavisine başlandı. 5gün sonra haloperidol 40 mg'a çıkarıldı ve ECT'ye geçildi. 10 gün içinde bazen çift olmak üzere 13 adet uygulandı. Bu yoğun tedaviye rağmen absürd ve majik konuşmaları, gevşek çağrışimleri, mistik hezeyanları, çereye hostilitesi ve agresivitesi vardı. Yatışından 20 gün sonra tedavisine karbamazepin 600 mg/gün eklendi. Yine klinik denetimin sağlanamaması üzerine 3 Aralık'ta Klonazepam 2 mg dışındaki ilaçları kesildi. Klinik denetim sağlandı. Hastamızın ajitasyonu azaldı. Daha sonra klorpromazin 800 mg ve karbamazepin 600 mg/gün şeklinde tedavisi ayarlanarak salah ile taburculuğu yapıldı.

Olgu 6. M.U., 20 yaşında erkek hasta. Atipik mizaç bozukluğu manik tanısı ile 29.11.1990'da yatırıldı. 2. hecmesi. İlk hecmede Ankara'da yatmış ve 10 ECT uygulamış. Aşırı hareketli grandiyöz fikirleri mevcut, psikomotor aktivite artmış yemek yemiyor, uykusuz, bütün gece sabaha kadar bağırıp çağırıyor, uzaya çıkacağı diyerek çırılçıplak soyunuyor. BBT'si normal. Haloperidol 20 mg/gün (i.m.) ve ECT'ye başlandı. 5. ECT'de konfüzyon sebebiyle kesildi. Klinik denetimin sağlanamaması üzerine 5 gün sonra kesildi ve hastamız bir süre sonra salah haliyle taburcu edildi.

Olgu 7. G.B., 30 yaşında 8 yıllık erkek hasta. Tanı Şizofreni (dezorganize tip.) annesinin erkeklerle ilişkisi olduğu, babasının kendisini öldüreceği şeklinde hezeyanları bulunduğundan getirilmiş. 1 hafta önce bir aydır yatığı Samsun Akil Hastanesinden ayrılmış. Çok hareketli, devamlı konuşuyor, uykusuz, şüpheci, öfkeli, psikomotor aktivite artmış, servisin düzenini bozuyor. Tedaviye haloperidol 30 mg gün (i.m.) ile başlandı, ertesi gün 40 mg a çıkıldı. 3 gün sonra tedaviye klorpromazin 50 mg gün (i.m.) eklendi. Klinik denetim sağlanamadığından 1 ay sonra klorpromazin 800 mg gün (oral) tedavisine geçildi. Yine değişiklik olmadı. Bunun üzerine tedaviye perfüzyon şeklinde klonazepam 2 mg eklendi. Klinik denetim sağlandı, hastamızın ajitasyonu kayboldu ve sakinleşti. Bir hafta sonra salah ile taburcu edildi. Olgu 8. S.O., 22 yaşında bayan hasta. Tanı: İki uçlu mizaç bozukluğu (manik hecme). 7.2.1991 de yatış tablosu: Çok konuşuyor, uyumuyor, son bir haftadır yemek yemiyor, çok hareketli, evdekilere saldırıyor, cam ve eşya kırıyor, evden kaçıyor. Tedavisine haloperidol 30 mg gün (i.m.) ile başlandı. 5 gün sonra ECT'ye geçildi. 8 gün içinde bazı gün çift olmak üzere 9 ECT uygulandı. Sonuncu da apne döneminin uzun sürmesi üzerine ECT kesildi. Haloperidol 45 mg, lityum 1200 mg gün (oral) a geçildi. Bu standart tedavilere rağmen klinik kontrol sağlanamadı. Serviste hareketliydi, vizitlerin düzenini bozuyor, devamlı konuşuyor ve zaman zaman saldırganlaşıyordu. 25 Şubat'ta haloperidol 40 mg gün (i.m.), lityum 1200 mg, klorpromazin 400 mg gün (oral) şeklinde tedavisi ayarlandı. Hastamızın ajitasyonunun devam etmesi üzerine 17 Mart'ta perfüzyon şeklinde klonazepam 6 mg, karbamazepin 800 mg ve klorpromazin 200 mg gün (oral) ile değiştirildi. Klinik denetim sağlandı. Ajitasyon ve agresyon oldukça azaldı.

TARTIŞMA VE SONUÇ Klonazepam uyguladığımız 2'si bayan 6'sı erkek 8 olgumuzun 3'ü kronik şizofreni (akut alevlenme) i dezorganizte tip şizofreni, 3'ü manik ve 1'i şizoaffektif bozukluk (eksitasyon) tanılarını almışlardı. Ortak yönleri ise yoğun standart nöroleptik ve ECT tedavilerine rağmen klinik kontrolün sağlanamaması idi. Klonazepam verildiği gün, hasta saat içinde hızlı bir etki gösterdi ve hastalarımızın hepsinde belirgin ajitasyon azalması ve sakinleşme, dolayısıyla servise uyum meydana geldi. Vakalarımızın tanılarını değışse de hepsi eksitasyonda olduğundan literatürle uygunluk dikkati çekmektedir (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,16. Klonazepamın psikotik semptomlar üzerine etkisi olup olmadığı konusu ise, nöroleptiklerle kombine uygulandığı için yorumsuz kalmaktadır. Literatürde bu konuda berraklaşma yoktur 5,10,11,15,16). Klonazepamın hareketlilik ve agresyon üzerine çabuk etki etmesi, diğer benzodiazepinlerde de olan sedatif özelliğine bağlı olabileceği düşünülebilir. Klonazepam uyguladığımız bu 8 vakadan çıkarabileceğimiz sonuçları ise şöyle sıralayabiliriz: Klonazepam, nöroleptik ve ECT gibi standart tedaviye rağmen klinik denetimi sağlanamayan ajite ve agresif hastalarda düşünülecek alternatif bir tedavi olabilir. 2- Bazı mahzurlardan dolayı ECT uygulanamayan hastalarda alternatif bir tedavi ajanıdır. 3- Klonazepam, düşük dozda (olgularımızda 1 ila 6 mg arasında değışmektedir) etkisini göstermektedir. Yayınlarda bu aralık, 0.5 ila 4 mg dır (1,5,11,12,16). 4- Yanılma ömrü uzun olduğundan günde tek doz uygulaması yeterli olmaktadır. 5 Nöroleptiklerin taşıdığı tardiv diskinezi gibi bazı riskleri bulunmamaktadır. 6- Alışkanlık oluşturma potansiyeli (14) için daha uzun uygulama ve daha çok araştırma yapmaya ihtiyaç. 7- son olarak; klonazepamın psikiyatrik bozukluklardaki gerçek tedavi etkinliğini ve yerine anlamak için yeterli vaka ile çalışılmış çift-kör çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR:

- 1- Aronson, T.A., Shukla, S., Hirschovitz, J.: Clonazepam Treatment of five Lithium-Refractory Patients with Bipolar Disorder. *Am. J. Psychiatry*, 146:77-80, 1989
- 2- Chouinard, G.: Clonazepam in Acute And Maintenance Treatment of Bipolar Affective Disorder. *J.Clin.Psychiatry*, 48 suppl, 29-37, 1987.
- 3- Chouinard, G., Young, S.N., Annable, L.: Antimanic Effect of Clonazepam. *Biol. Psychiatry*, 18:451-466, 1983.
- 4- Dunner, D.L., Clayton, P.J.: Drug Treatment of Bipolar Disorder. In *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*. Ed. Meltzer, H.Y., Raven Press, New York, pp.1077-1083, 1987.
- 5- Kaplan, P.M., Boggiano, V.E.: Anticonvulsants, Noradrenergic Drugs, and Other Organic Therapies. In *Comprehensive Textbook of psychiatry*. Volume 2, Eds, Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Williams Wilkins, Baltimore, pp.1681-1688, 1989.
- 6- Post, R.M., Uhde, T.V.: Refractory Manias and Alternatives to Lithium Treatment. In *Depression and Mania* Eds. Georgotas, A., Cancro, R., Elsevier, New York, pp.410-438, 198.
- 7- Sachs, G.S.: Use of clonazepam for bipolar Affective Disorder. *J.Clin.Psychiatry*, 51:31-34, 1990
- 8- Savhs, G.S., Rosenblum, U.F., Jones, L.: Adjunctive Clonazepam for Maintenance Treatment of Bipolar Affective Disorder, *J.Clin. Psychopharmacol.*, 10 (1): 42-47, 1990.
- 9- Small J.G.: Anticonvulsants in Affective Disorders. *Psychopharmacol. Bull.*, 26 1: 25-36, 1990.
- 10- Victor, B.S., Link, N.A., Binder, R.L., Bell, I.R.: Use of Clonazepam in Mania and Schizoaffective Disorders. *Am. J.Psychiatry*, 141: 1111-1112, 1984.
- 11- Frykholm, B.: Clonazepam-antipsychotic Effect in a Case of Schizophrenia-like Psychosis With Epilepsy And in Three Cases of Atypical Psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 71: 539-542, 1985.
- 12- Greenspar, eD., eLevin, O.: Use of Clonazepam in a patient With Schizoaffective Disorder (letter). *Am.J.Psychiatry* 142:774-775, 1985.
- 13- eSachs, G.S., Veilburg, J.B., Rosenbaum, J.F.: Clonazepam And Neuroleptics as Adjuncts to Lithium Maintenance. *Psychopharmacol. Bull.*, 26 (1): 137-143, 1990.
- 14- Cohen, L.S., Rosenbaum J.F.: Clonazepam: New Uses And Potential Problems. *J.Clin. Psychiatry*, 48 (suppl): 50-56, 1987.
- 15- Bodkin, J.A.: Emerging Uses For High-potency Benzodiazepines in Psychotic Disorders. *J.Clin.Psychiatry*, 51:41-46, 1987.
- 16- Rifkin, A., Siris, S.: Drug Treatment of Acute Schizophrenia. In *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*, Ed. Meltzer, H.Y., Raven Press, New York, pp. 1095-1101, 1987.