

## TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİDE ZUKLOPENTİKSOL'UN ETKİNLİĞİ VE EMNİYETİ

Dr. Mesut ÇETİN\*, Dr. Ahmet ÖZÇUBUKÇUOĞLU\*\*,  
Dr. Cenk TOSUNER\*\*\*, Dr. Cengiz BAŞOĞLU\*\*\*

### ÖZET

Klasik nöroleptikler (haloperidol, klorpromazin, tioridazin, pimozid, trifluperazin, flufenazin v.b.) ile 6 haftalık tedaviye cevap vermeyen şizofrenlerde zuklopentiksol'un etkinliğini ve güvenirliliğini belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır. DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konan 38 yatan erkek hastaya ortalama 48(10-125)mg/gün dozda zuklopentiksol verilmiştir. Tedavi öncesi ve/veya tedavi süresince hastalara Global Klinik İzlenimi (CGI) ölçeği, UKU Yan Etki Derecelendirme Skalası, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçekleri (PSDÖ, NSDÖ), Cheuinard Ekstrapiramidal Semptom Derecelendirme Ölçeği (ESDÖ) uygulandı ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan, formül lökosit, AST, ALT, alkalin fosfataz, üre, kreatinin değerlerine bakıldı. Hastalardan elde edilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası veriler MANOVA yöntemiyle karşılaştırıldı. Zuklopentiksol'un klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli şizofrenlerden tedaviye dirençli olgulardan 15 (%39.5)'inde etkili olduğu; yan etkiler açısından da iyi tolere edildiği bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Zuklopentiksol, şizofreni, nöroleptik, atipik nöroleptik.  
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 5:(1-4) (60-65),1995.

### SUMMARY

#### Efficacy and Safety of Zuclopenthixol in Treatment-resistant Schizophrenics

The purpose of this research was to evaluate the efficacy and safety of zuclopenthixol in schizophrenics who were resistant to the classical neuroleptics such as haloperidol, chlorpromazine, thioridazine, pimozide, trifluperazine and flufenazin. Zuclopenthixol was administered to 38 hospitalized-male patients who were diagnosed as schizophrenics according to DSM-IV criteria. The average dose was 48(10-125)mg/day. Pre- and post-treatment evaluations of the subjects were carried out by using Clinical Global Impression (CGI), UKU Side-Effects Check List, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Andreasen's Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Andreasen's Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Cheuinard's Scale for the Assessment of Extrapyramidal Symptoms. Moreover, for each subject, pre- and post-treatment blood analysis were conducted, and formula leucocyt, AST, ALT, alkalin phosphatase and BUN levels were screened. Pre- and post-treatment data obtained from the subjects were analyzed by using MANOVA.

Our findings demonstrated that zuclopenthixol brought improvement for 39.5% of the cases, who did not respond to the previous drug treatment with classical neuroleptics before, and its side effects were well tolerated.

**Key Words:** Zuclopenthixol, schizophrenia, neuroleptic, atypical neuroleptic.  
Bull.Clin. Psychopharmacol., 5:(1-4) (60-65),1995

\*Psikiyatri Doçenti, \*\*Psikiyatri Yardımcı Doçenti, \*\*\*Psikiyatri Asistanı,  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kadıköy /81327 İSTANBUL

## GİRİŞ

Delay ve Deniker'in 1952 yılında klorpromazin ile fonksiyonel psikozları tedavi ettiklerini bildirmeleri psikofarmakoloji alanında yeni bir çığırın açılmasını da beraberinde getirmiştir. Daha sonraki yıllarda bu alandaki araştırmalar hızlanmış ve 1959 yılında Janssen'in haloperidolu bulunmasıyla yeni bir aşamaya daha girilmiştir. Bu sıralarda çok sayıda antipsikotik (nöroleptik) sentez edildi. Ancak bu ilaçların mekanizmalara bilinmiyordu. Çalışmalar ampirik düzeyde idi. 1970'lerde radyoligand bağlama metotlarının bulunması, nörotransmitterler, psikoaktif ilaçlar ve reseptörlerin bulunmasına ve etkileşimlerini gözler önüne sermiştir. Bu çalışmalar psikozların ve özellikle şizofreninin tek bir hastalık olmadığını birden çok reseptörü ilgilendiren spektrum bir hastalık olduğu kanaatlerini güçlendirmiştir. Nitekim, şizofreni olgularının bir bölümü klasik nöroleptiklere yanıt verirken, diğer bir bölümü tedaviye dirençli kalmaktadır. Crow'un 1980'lerde Tip I dediği şizofreni tipine sonraları Andreasen pozitif belirtili şizofreni ve Crow'un Tip II dediği şizofreniye ise Andreasen negatif belirtili şizofreni adlarını vermiştir. Klasik nöroleptiklerle tedaviye daha çok pozitif veya Tip I şizofreni yanıt vermekte negatif / Tip II şizofreni bu ilaçlara genellikle dirençli kalmaktadır. Genellikle Tip I/pozitif belirtili şizofreni etyolojisinde "dopaminerjik overaktif" söz konusu olduğundan birer dopamin reseptör blokleri olan klasik nöroleptikler bu hastalarda faydalı olmaktadır. Oysa Tip II/negatif belirtili şizofreni olgularında ise; morfolojik olarak yapısal anomali ve serebral atrofi belirtilerinin daha sık gözlenmesi yanında; fizyopatolojik olarak dopamin yetersizliği, noradrenerjik fazlalık veya aşırılık, serotonerjik hiperaktifite, muskarinik hiperaktivite gibi muğlak belirtilerle tam bir fizyopatolojik model oluşturulamamıştır(2).

Klasik nöroleptiklerin dopaminerjik blokaj yaptığı 1974'de anlaşılmıştır. 1979'da farklı dopamin reseptörlerinden ilk kez söz edilmiştir. Halen 5 ayrı tip reseptörün varlığı bildirilmiştir : Postsinaptik yerleşimli D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub>, presinaptik yerleşimli D<sub>2</sub> ve ayrıca D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> Nöroleptikler daha çok D<sub>2</sub> reseptörü blokajı yolu ile etki göstermektedirler. Özellikle PET çalışmaları ile %70-85 D<sub>2</sub> blokajı olduğu D<sub>1</sub> blokajının ise ihmal edilebilir düzeyde olduğu anlaşılmıştır. İşte bu blokaj oranı klasik nöroleptikleri atipik nöroleptiklerden ayırmada bir kriter sayılmaktadır. Çünkü atipik nöroleptiklerde D<sub>1</sub> blokajı (%40), D<sub>2</sub> blokajı (%40-65) bulunmuştur (2,18).

Klozapin dışında flupentiksolün de temelde D<sub>1</sub> reseptörüne bağlanmaktadır. Buna karşılık sülpirid, pimozid, haloperidol ve klorpromazinin D<sub>1</sub> reseptörüne hiçbir etkileri yoktur.

Serotonin antagonistlerinden ritanserin'in Tip II/ negatif belirtili şizofreni tedavisinde etkili olması; klozapin, loksapin, klotiapin ve fluperlapin'in D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine düşük düzeyde bağlanırken, 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerini de etkilemesi "atipiklik" kavramının bir başka boyutunu oluşturmaktadır (2,18).

Ayrıca nöroleptiklerin beyindeki etki yeri de atipiklik kavramının oluşumunda etkin olmuştur. Klozapin, tiyoridazin, sülpirid ve molindon gibi atipik nöroleptikler; klasik nöroleptiklerden haloperidol ve klorpromazin'in aksine substansiya nigrada dopaminerjik nöron ateşlemesi üzerine etkili değillerdir(2,18).

1980'li yıllarda geleneksel nöroleptiklerin dışında yeni bulunan bazı ilaçların farklı özellikler taşıdıklarının belirlenmesi, bunlar arasında antidopaminerjik etkiye seçicilik artışı (örneğin sülpirid), antidopaminerjik gücün azalmasına karşın antiserotonerjik ve antinorenerjik etkinlikte artış (örneğin klozapin) dikkati çekmiştir. Bu arada bunların klinik etkinlikleri ve yan etki azlığı da kanıtlanınca bu ilaçlar bir anda popüler olmuşlardır. Sonuçta önceki yıllarda olduğu gibi nöroleptiklerin tümünün eşdeğer olduğu, birinin diğerinin yerine kullanılabileceği düşüncesi yıkılmıştır. Gerçekten de tiyoridazinin bulunması ile başlayan bu farklılık sülpirid ile güçleşmiş, klozapin ile kesinleşmiştir(2,18).

Delay ve Deniker'e göre nöroleptikler yatıştırıcı (trankilizan) olmakla beraber sedatif değildiler. Atipik nöroleptiklerden klozapin ve tiyoridazinin sedatif etki yönünden güçlü olmalarına karşın sülpiridde bu etkinin daha düşük olduğu bilinir. Nöroleptiklerin sağaltımsal etkisinin Delay ve Deniker tarafından ileri sürüldüğü gibi sadece psikotik eksitasyon ve ajitasyonun trankilizasyonu ile sınırlı olmadığı, farklı şizofrenik belirtilerin de etkilendiği ve düzeldiği genelde kabul edilir (1,6).

Yeni nöroleptiklerin araştırılması ve geliştirilmesinde eskiden vazgeçilmez bir test gibi kabul edilen katelepsi yapıcı özellik ve stereotipi davranışlarının önlenmesi örneğin klozapin, tiyoridazin, sülpirid gibi nöroleptiklerle oluşmaz. Bu nedenle bunların her ikisinin de sağaltımsal özellik olmaktan çok ekstrapiramidal sistem yan etkileri ile ilişkili olduğu kabul edilir ve "atipiklik" için bir kriter olduğu varsayılır(2,18).

Apomorfın kusması (köpek) ve hipotermisinin (fare) önlenmesi, amfetamin grup toksisitesinden (farede) korunma; koşullu kaçış yanıtının (sıçanda) inhibisyonu gibi nöroleptikler için özgül olduğu varsayılan testlerde de bazı yeni nöroleptikler hiçbir etki göstermemişlerdir (2,8,18). Bu da atipikler için ayrı bir özellik olarak kabul edilebilir.

Yan etkiler açısından yıllarca nöroleptik sağaltımında ekstrapiramidal yan etkilerin bulunmasını doğal olduğu hatta bunu göstermeyen nöroleptiklerin etkili olamayacağı varsayılmıştır. Ancak son yıllarda klinik etkinliği kanıtlanmış klozapin, tiyoridazin ve sülpiridin ekstrapiramidal yan etkiler açısından belirgin derecede düşük insidanslı olduğu genelde kabul edilmektedir. Bunlardan ilk ikisinin belirgin antikolinerjik etkinlik taşıması neden olarak gösterilmek istenmişse de sülpiridin antikolinerjik

özelliğinin bulunmaması bu konuda başka mekanizmaların da rolü olabileceğini akla getirmektedir. Bu konu da "atipik"lik kavramının bir başka yönü olarak ele almaktadır(18).

Kronik şizofrenlerin geleneksel nöroleptik sağaltıma yanıt vermeme veya kötü yanıt verme olasılığının söz konusu skalalarla değerlendirilmesi sonrasında bunların eşit etkinliği sahip olduğu düşüncesinin de tartışılması gündeme gelmiştir. Tedaviye dirençli şizofrenlerde klozapinin belirgin bir şekilde diğerlerine oranla daha yararlı olabileceğinin gözlenmesi "atipiklik" kavramına yeni bir boyut kazandırmıştır. Özellikle negatif belirtiler üzerine olan olumlu etkiler açısından sülpirid ve loksapin de benzer etkili bulunmuştur(18).

Parkinson hastalığına analogi yaparak şizofreni fizyopatolojisinde kolinerjik/dopaminerjik dengenin önemli olduğu öne sürülmüştür. Buna göre pozitif belirtiler dopaminerjik hiperaktivite ile oluşurken negatif belirtilerin oluşmasında artmış kolinerjik aktivite rol oynamaktadır(5,18).

Görüldüğü gibi negatif belirtilerle seyreden şizofreni fizyopatolojisinde kolinerjik sistem bozuklukları da suçlanmaktadır. Olası bir muskarinik hiperaktiviteye karşı antikolinerjik ajanların kullanılmasıyla negatif belirtilerin hafiflediği gözlenmiştir. Hatta negatif semptomlu şizofrenlerin antikolinerjik ilaçları "bağımlılık" derecesinde kullandıkları, varolan polisomnografik ve nöroendokrin bozuklukların bu kolinerjik hiperaktivite ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür(12).

Önemli bir yan etki geleneksel nöroleptiklerin oluşturduğu hiperprolaktinemi. İnsanda klozapin ve melperon çok az hiperprolaktinemi yapmaktadırlar. Bu iki ilacın zayıf D<sub>2</sub> antagonisti olmaları yanında 5-HT<sub>2</sub> antagonisti etki taşımaları ile bu etkisizlik arasında bir ilişki kurmak olası mıdır? Diğer taraftan sülpirid belirgin hiperprolaktinemik etkisi yanında selektif bir D<sub>2</sub> reseptör antagonistedir ve 5-HT<sub>2</sub> antagonisti etki taşımamaktadır(2,18).

O halde sözü edilen bu bulgu ve bilgilerin ışığında "atipiklik" kavramı birkaç yönden ele alınabilir.

- D<sub>2</sub> reseptörleri için yüksek düzeyde selektiflik (örnek sülpirid)
- D<sub>1</sub> reseptörlere için yüksek düzeyde selektiflik (örnek klozapin)
- 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine affinite ve antagonist etki (örnek klozapin, melperon, setoperon, tiaspiron)
- Etki yeri özgüllüğü (örneğin mezolimbik bölge veya nukleus akumbens) (örnek remosipirid, rakloprid)
- Parsiyel agonist olarak postsinaptik etki (örnek SDZ 208-9II)
- Presinaptik agonist (örnek BHT 920) (dopaminerjik iletimi azaltmak için) veya antagonist (örnek sülpirid) dopaminerjik iletimi arttırmak için) şeklinde seçici etki(2,18).

Ritanserin gibi özgül serotoninin 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ile setoperon ve risperidon gibi

dopamin-serotonin bileşik antagonistlerinin klinik araştırmalarda şizofreni tedavisinde başarılı bulunması konuyu yeniden gündeme getirmiştir (26).

Tiaspiron (BMY 13859) potent D<sub>2</sub> reseptör blokeri fakat aynı zamanda antagonistidir (18). Güçlü bir D<sub>2</sub> reseptör blokeri olmasına karşın ekstrapiramidal etkiler (EPS) göstermemesi bunun 5-HT<sub>2</sub> reseptörüne olan etkisi ile ilişkili bulunmuştur. Buradan antiserotoninerjik etkinin antidopaminerjik etkiye görece oranı EPS'nin oluşmamasında görece bir sorumluluk olarak öne sürülmüştür (18).

İlginç olanı tiaspironun nontrankilizan ve nonsedatif bir antipsikotik olmasıdır. Bu yönüyle akut şizofrenik ekzaserbasyonlarda sınırlı kullanımı olmasına karşın ayaktan idame tedavisinde günlük yaşamı etkilememesi ile avantajlı bulunmuştur. Bu arada tardif diskinezi "rodent" modelinde dopamin reseptör supersensitivizasyonu yapmaması bu yan etki riskinin de az olacağını düşündürmüştür(18).

Bu selektif dopamin D<sub>2</sub> antagonisti veya selektif serotonin 5-HT<sub>2</sub> antagonisti ilaçlar şizofreninin pozitif veya negatif belirtilerinin yoğunluğuna göre seçilebileceklerdir. Dopamin antagonisti bir ilaç ile (haloperidol) serotonin antagonisti bit ilacın (ritanserin) birleştirilmek istendiği durumlarda iki antagonisti özelliği de bünyesinde taşıyan bir ilaç (risperidon) tedaviyi kolaylaştırmak ve basitleştirmek açısından kolaylık sağlayabilecektir. Zaten modern farmakoterapi de bunu gerektirmektedir. Bu "timostenik" ajanların kronik psikozların sağlatımında gelecek için iki yönlü bir yarar sağlayabileceği öne sürülmüştür (18).

Klozapin, fluperlapin ve melperon kemiricilerde zayıf katalepsi, insanda minimal ekstrapiramidal semptomlar ve düşük serum prolaktin yüksekliği yapan atipik nöroleptiklerdir. Atipik nöroleptikleri tipik nöroleptiklerden ayıran bu farkların biyolojik temeli zayıf D<sub>2</sub> reseptör blokajı, D<sub>1</sub> reseptörü üzerine değişik etkiler ve potent 5-HT<sub>2</sub> antagonizmasına dayandırılmıştır(18).

Mezokortikolimbik ve nigrostriatal bölgelerin aksine tuberoinfundibular dopaminerjik nöronlar atipik nöroleptiklerin akut uygulama ile aktive olmaktadır. Buna karşılık tipik nöroleptikler akut uygulamada tuberoinfundibular dopaminerjik nöronların aksine mezokortikolimbik ve nigrostriatal bölgeleri etkilerler (18).

Haloperidol gibi diğer bir atipik nöroleptik olan melperon da amfetamin ve apomorfinin yol açtığı bazı davranışları bloke etmektedir. Melperon, aynı zamanda deney hayvanlarında şartlı kaçınma cevabını da bloke etmektedir; ancak amfetamin stereotipisini, apomorfine bağlı kemirme davranışını ve şartlı kaçınma cevabını bloke etmesi için gereken melperon dozu haloperidolünkinden çok daha yüksek olarak bulunmuştur. Atipik bir antipsikotik ilaç olan klozapin gibi melperon da haloperidole göre deney hayvanlarında çok daha düşük oranda katalepsiye

neden olmaktadır ve bu özelliğiyle klozapine benzer bir etkinlik göstermektedir. Klorpromazin ve haloperidol gibi eski nöroleptiklerden farklı olarak, kronik melperon tedavisi, amfetaminin yol açtığı dönme davranışında gösterildiği üzere dopamin reseptör aşırı duyarlılığına yol açmamaktadır. Melperonun bazı davranışsal etkileri dopamin reseptörlerini bloke etmesi ile uyumluysa da bu bileşiğin D2-dopamin reseptörlerine affinitesi oldukça düşük olarak bulunmuştur. Melperonun antiadrenerjik ve serotonerjik düzenleyici etkileriyle birlikte bu tür davranışsal etkilerinin olması bu ilacın psikoz tedavisinde kullanımında önemli bir rol oynamaktadır (1) ve nöroleptik ilaç olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Melperonun striatal dopamin nörotransmisyonu üzerinde zayıf bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan melperonun, yapılan hayvan çalışmalarında, amfetaminlerin yol açtığı lokomotor davranışı ve arama davranışı, L-Dopanın yol açtığı sıçrama ve agresyon davranışlarını güçlü bir biçimde önlediği gösterilmiştir. Bunlar, ilacın daha çok limbik sistem üzerinden etkili olduğunu göstermektedir (18).

Bugün dünya nüfusunun %1'ini şizofrenik hastalar oluşturmaktadır. Bunu Türkiye nüfusuna uyguladığımızda karşımıza 650.000 kişilik azınsanmayacak bir popülasyon çıkar. Bu hastaların da takriben %10-20'si (65.000 - 130.000'l) klasik nöroleptik tedaviye dirençli hastalar olduğu bilinmektedir. Bu hastaların sürekli tüketmesi ve üretime katılmamaları yanında, tedavi giderleri ve hastalığın kronikliği de düşünülecek olursa, ülkemiz için oldukça büyük bir sosyoekonomik problem olarak konunun halledilmek üzere beklediği görülür.

Klasik nöroleptiklere dirençli olguların tedavisi amacıyla geliştirilen yani "atipik" nöroleptiklerden en fazla bilenini klozapindir. Klozapin 1966'da bulunmasını takiben tedavide kullanılmaya başlandı. Ancak kısa zamanda %1-2 hastada meydana getirdiği, bazen ölüme kadar varabilen agranülösitoz riski yüzünden başlangıçta terkedilir gibi olurken, son zamanlarda çok sıkı kontrol altında, klasik nöroleptiklere dirençli olgulara verilmeye başlandı (2,18). Klozapinin tedaviye dirençli olgularda kontrollü uygulanabilir oluşu, tedaviye dirençli olgularda daha az yan etki gösteren, tolerabilitesi yüksek ilaç arayışını beraberinde getirdi.

Farklı iki gruptan iki antipsikotik ilacın yeterli süre (her ilaç için altışar hafta olmak üzere) ve dozda kullanılmasına karşın, yeterli yanıt alınamıyorsa tedaviye dirençtan söz edilmesi gerektiğini bildiren araştırmacılar (Kane, Meltzer) tedaviye dirençli olgularda

atipik nöroleptiklerin uygulanmasıyla tedavi yanıtı alabildiklerini, atipik nöroleptik kullanımının dirençli olgularda yararlı olduğunu vurgulamaktadır.

Tiyoksanten grubuna mensup bir nöroleptik olan ve 1984 yılına kadar Cis(2) clopenthixol olarak anılan zuklopentiksol, özellikle Avrupa'da kullanılmaya başlanmıştır. Tiyoksantenler (zuklopentiksol ve cis-Z-flupentiksol hem D<sub>1</sub> ve hem de D<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanırlar. Bilindiği gibi, fenotiazinler öncelikli olarak D<sub>2</sub> ve daha az olarak da D<sub>1</sub> reseptörlerine bağlanırlarken, butirofenon grubu nöroleptikler ise sadece D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederler. Klasik nöroleptikler şizofreninin pozitif semptomları üzerine etkili olurken; negatif semptomlarını düzeltemezler. Hatta bir çok pozitif semptomlu şizofreninin klasik nöroleptiklerle tedavi sonucunda pozitif semptomları gerilerken, negatif semptomlarının belirginleştiği bilinen bir gerçektir. Ayrıca klasik nöroleptiklerle kronik nöroleptik tedavisi D<sub>2</sub> reseptörlerinde D<sub>1</sub>'lerden daha büyük artışa yol açar. Bu durum (geç) diskinezi oluşumunda önemlidir (1,2,9-17).

Zuklopentiksol'un düşük EPS (Ekstrapiramidal semptom) oranı ve serum prolaktin düzeylerinde yükselme yapmaması gibi avantajları yüzünden klasik nöroleptik tedaviye dirençli olgularda yeni bir umut ışığı olmuştur (5,18).

Bütün bunlar, klozapine karşılaştırıldığında zuklopentiksol'un tedaviye dirençli şizofrenlerin tedavisinde iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir.

Klinik deneylerde zuklopentiksol'un şizofrenlerde çift-kör ve açık çalışmalarla, başlangıç dozu 2 mg iken, çalışma sonunda ortalama 48mg/ (10-130mg) gün olarak, 48 haftalık çalışmada, BPRS skorlarında ikinci haftadan itibaren %50 azalma tesbit edilmiştir (5,6-16). Haloperidolle çift kör çok merkezli kronik şizofrenlerde yapılan 12 haftalık bir çalışmada (7) iki ilacın etki ve yan etkileri karşılaştırılmış, zuklopentiksol günde ortalama 40mg (10-75mg) ve haloperidol 10mg(2-24) mg verilmiş; iki haftada bir yapılan değerlendirmelerde BPRS total skor, NOSE:30 Depresyon ve Klinik Global İzlenim (CGI), BPRS Anksiyete/ Depresyon ölççekleri kullanılarak yapılan çalışmada (7) heriki ilaçla da anlamlı olarak iyileşme kaydedilmiştir.

Türkiye şizofrenik hasta popülasyonunda klasik nöroleptikler (haloperidol, klorpromazin, tiyridazin, pimozid, trifluoperazin, flufenazin v.b.) ile 6 haftalık tedaviye cevap vermeyen şizofrenlerde zuklopentiksol'un etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ortalama hastalık süresi (2.9/yıl)ranj (2-18/yıl) yaş ortalaması (23.1, yıl) (ranj:20-51) idi. DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konan 38 yatan erkek hastaya ortalama 48 (10-125) mg/gün dozda zuklopentiksol verilmiştir. Tedavi öncesi ve/veya

tedavi süresince hastalara Global Klinik İzlenimi (CGI) ölçeği, UKU Yan Etki Derecelendirme Skalası, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçekleri (PSDÖ, NSDÖ), Cheuinard Ekstrapiramidal Semptom

Derecelendirme Ölçeği (ESDÖ) uygulandı ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan, formül lökosit, AST, ALT, alkalin fosfataz, üre, kreatinin değerlerine bakıldı.

Hastalardan elde edilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası veriler MANOVA yöntemiyle karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Zuklopentiksol'ün özellikle 3'üncü haftadan itibaren CGI, BPRS, PSDÖ, NSDÖ ile yapılan değerlendirmelerde tedaviye dirençli şizofrenlerin 15 (%39.5)'inde olumlu yanıt oluşturduğu görülmüştür. (Tablo-I)

Hastalarda özellikle ilk haftalarda fazla olmak üzere görülen yan etkiler (Tablo II)'dedir. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde yan etkiler hafiflemiştir. Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma olmamıştır. Hastalara Yan Etkiler için Biperiden 3-6 mg/gün verilmiştir.

Tablo-I: Zuklopentiksol'ün Şizofrenide Etkinliği ve Yan Etkileri (n=38)

ÖLÇEK	TEDAVİ ÖNCESİ PUANLARI	TEDAVİ SONRASI PUANLARI	İSTATİSTİKSEL ANLAMLILIK
KPDÖ-TOTAL SKOR	34	11	P<0.01
CGI DÜZELME	Hastalık Şiddeti 5	GLOBAL İYİLEŞME 2	p<0.01
PSDÖ	28	9	P<0.01
NSDÖ	38	7	P<0.01
UKU Yan Etki Ölçeği Total Skor	8	4	P<0.01
ESDÖ ( Chcuinard Ölçeği )	17	10	P<0.01

Tablo-II : Zuklopentiksol tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler (n=38)

Yan Etkiler	Sayı	Yüzdesi
Sedasyon	10	26
Asteni	8	21
Distoni	8	21
Akatizi	8	21
Tremor	7	18
Salivasyon artışı	6	15.8
Ortostatik başdönmesi	5	13
Cinsel istek azlığı	4	10.5

## TARTIŞMA

Zuklopentiksol Türkiye için yeni bir nöroleptik olarak klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli şizofrenilerin %39.5'inde etkili olduğuna ilişkin bulgularımız literatürle de uyumludur (4,5,6,7). Zuklopentiksol'ün bu etkisi nöroleptiklerden farklı olduğu yönü D<sub>1</sub> reseptörlerini de D<sub>2</sub> reseptörlerine yakın bir oranda bloke etmesinden, ayrıca klasik nöroleptiklerden farklı olarak beyin striatal dopamin yoluna zayıf etkili olmasından kaynaklanabilir (2,3,4,9,18).

Yan etkiler yönünden ilk haftalarda tedaviyi bırakılmayacak düzeyde sedasyon ve EPS

gözlenmesi ve EPS'nın antiparkinson ajanlarla kontrol altına alınmış olması literatürle uyumludur (3,4,9-17).

Tüm şizofrenlerin %10-20'sini oluşturan klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli şizofreni olgularında zuklopentiksolün oral damla, tablet (2, 10 ve 25 mg'lık) özellikle hızlı etkili (acuphase), depo formlarının bulunması günde tek doz verilebilme ve yan etkiler bakımından da haloperidolden daha az EPS'ye yol açması gibi avantajları nedeniyle klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli olgularda olduğu gibi ilk seçenек olarak da daha tedavinin başlangıcında tercih edilebilir olduğu kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Arnt, J. and A.V. Christensen (1981): Differential reversal by scopolamine and THIP of the antistereotypic and cataleptic effects of neuroleptics. *European J. Pharmacol.* 69, 107-11
2. Ceylan, M.E. Şizofreni Nobel Kitabevi, İstanbul, 1993
3. Christensen, A.V. and I. Møller Nielsen (1980): On the supersensitivity of DA-receptors After Single and Repeated Administration of Neuroleptics. In: *Tardive Dyskinesia*. Eds. W.E. Fann, R.C. Smith, J.M. Davis and E.F. Domino. Spectrum Publ., 35-50.
4. Christensen A.V. and J. Hyttel (1981): Prolonged treatment with the GABA agonist THIP increases dopamine receptor binding more than it changes dopaminergic behaviour in mice. *Drug Development Research* 1, 255-263.
5. Gravem, A., E. Engstrand and R.J. Guleng (1978): Cis(Z)-clopenthixol and clopenthixol (Sordinol) in chronic psychotic patients. A double-blind clinical investigation. *Acta Psychiat. Scand.* 58, 384-388.
6. Gravem, A. and A. Bugge (1981): Cis(Z)-clopenthixol and clopenthixol in the treatment of acute psychoses and exacerbations of chronic psychoses. A double-blind investigation. *Acta Psychiat Scand, suppl.* 294, vol. 64, 13-19
7. Heikkilä, L., J. Laitinen and H. Vartiainen (1981): Cis(Z)-clopenthixol and haloperidol in chronic schizophrenic patients - a double-blind clinical multicentre investigation. *Acta Psychiat. Scand., suppl.* 294, vol. 64, 30-38.
8. Hyttel, J., J.-J. Larsen, A.V. Christensen and J. Arnt (1985): Receptor-Binding Profiles of Neuroleptics. In: *Dyskinesia - Research and Treatment*. (Psychopharmacology Suppl. 2). Eds. D.E. Casey, T.N. Chase, A.V. Christensen and J. Gerlach, Berlin, Springer, 9-18.
9. Hyttel, J. (1977): Levels of HVA and DOPAC in mouse corpus striatum in the supersensitivity phase after neuroleptic treatment. *Journal of Neurochemistry* 28, 277-228.
10. Hyttel, J. (1977): Changes in Dopamine Synthesis Rate in the Supersensitivity Phase after Treatment with a Single Dose of Neuroleptics. *Psychopharmacology* 51, 205-207.
11. Hyttel, J. (1978): Effects of neuroleptics on <sup>3</sup>H-haloperidol and <sup>3</sup>H-cis(Z)-flupentixol binding and on adenylate cyclase activity *in vitro*. *Life Sciences* 23, 551-556.
12. Hyttel, J. (1979): Neurochemical effects of neuroleptic drugs. Thesis. H. Lunbeck & Co. A/S-Denmark.
13. Hyttel, J. (1980): Further evidence that <sup>3</sup>H-cis (Z)-flupentixol binds to the adenylate cyclase associated dopamine receptor (D-1) in rat corpus striatum. *Psychopharmacology* 67, 107-109.
14. Hyttel, J. (1981): Similarities between the binding of <sup>3</sup>H-piflutixol and <sup>3</sup>H-flupentixol to rat striatal dopamine receptors *in vitro*. *Life Sciences* 28, 563-569.
15. Møller Nielsen, I., S.H. Bache, V. Boeck, A.V. Christensen, B. Fjalland, J. Hyttel and O. Svendsen (1978): The pharmacology of cis (Z)-clopenthixol. Report No. 491/65. Department of pharmacology and Toxicology. H. Lundbeck & Co. A/S-Denmark
16. Müller, P. and P. Seeman (1978): Dopaminergic Supersensitivity After Neuroleptics: Time-Course and Specificity. *Psychopharmacology* 60, 1-11.
17. Seeman, P. (1985): Brain Dopamine Receptors in Schizophrenia and Tardive Dyskinesia. In: *Dyskinesia - Research and Treatment*. (Psychopharmacology Suppl. 2). Eds. D.E. Casey, T.N. Chase, A.V. Christensen and J. Gerlach, Berlin, Springer, 2-8.
18. Tuğlular, İ. Atipik Nöroleptikler ve Atipiklik Kavramı. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu -I. Sempozyum Kitabı, Editörler: Ceylan, M.E.; Tarhan, N.; Çetin, M. İstanbul, 1991, s. 57-62.
19. Kane, J.M., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y.: Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. *Arch. Gen. Psychiatry* 45: 789-796, 1988.
20. Meltzer, H.Y., Bastani, B., Kwon K.Y., Ramirez, L.F., Burnett, S., Sharpe, J.: A Prospective Study of Clozapine in Treatment Resistant Schizophrenic Patients I- *Psychopharm.* 99 (Suppl.): 68-72, 1989.