

## KLOZAPİN: BİR GÖZDENGEÇİRME

Uz.Dr.E.Cüneyt EVREN\*

### ÖZET

Dibenzodiazepin grubundan olan güçlü antipsikotik etkili klozapin, atipik antipsikotik olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni, klozapinin tipik antipsikotiklere göre atipik farmakolojik ve klinik özellikler göstermesidir. Klozapini konvansiyonel antipsikotiklerle karşılaştıran birçok çalışma, klozapinin en az konvansiyonel antipsikotikler kadar ve bazı semptomatolojide daha da fazla etkili olduğunu göstermiştir. Dahası yapılan çalışmalar klozapinin konvansiyonel antipsikotiklerden farklı olarak, hem pozitif hemde negatif semptomlara etkili olduğunu göstermektedir.

Ölümlere neden olabilen agranülositosis ve epileptik nöbet gibi ciddi yan etkilerin görünmesi, klozapinin keşfinden çok sonraları kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Günümüzde, bu riskler yakın gözlem ve haftalık kan takipleriyle en aza indirgenmiştir. Klozapinin kullanımının artmasının bir sebebi, araştırmaların klasik antipsikotik tedaviye dirençli ya da bu tedaviyi tolere edemeyen şizofrenik hastaların %30 ila %50'sinde klozapinin etkili olduğunu göstermesidir. Ayrıca araştırmalar klozapinin kronik kullanımıyla hastaların bir kısmında kişiler arası uyum, sosyal ve uğraşsal fonksiyonlarında gelişme olduğu bunun da çalışmalarına ve eğitimlerine devam etmelerine yardımcı rol oynayarak, hastane yatış sıklığı ve süresini azalttığını göstermiştir. Aşağıda çeşitli kaynakların ışığı altında, özellikle şizofrenide klozapin kullanımı incelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Klozapin, atipik nöroleptikler, nöroleptikler, şizofreni tedavisi  
**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,6:(1-4)(27 - 34 ),1996.**

### SUMMARY

Clozapine, a potent antipsychotic agent of the dibenzodiazepine class, is called atypical antipsychotic. The reason of this is that clozapine displays atypical pharmacological and clinical properties in relation to the typical antipsychotics. Many studies comparing clozapine with conventional antipsychotics, has shown clozapine to be as effective as conventional antipsychotics and even more effective in some symptomatology. Also studies has shown clozapine to be effective in both the positive and negative symptoms.

Because of the serious side effects like agranulocytosis which can cause death and seizures, usage of the drug got wider years after it has been discovered. In our time these risks are reduced to minimum with close observation and weakly haematological monitoring. One of the reasons of clozapine is getting wider is that studies showed that clozapine is effective in %30 to %50 of schizophrenic patients who are refractory to or intolerant of conventional antipsychotics. Studies also showed that, with the cronic use of clozapine in some patients there is a improvements in interpersonal adaptation and social and occupational functioning, which will help them to further their education and work, which results in diminished frequency and duration of hospitalizations. We will discuss the usage of clozapine specially in schizophrenia in the light of the literature.

**Key Words:** Clozapine, atypical neuroleptics, neuroleptics, schizophrenia treatments.  
**Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 6: (1-4),(27-34),1996.**

\*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, Kadıköy 81327 İstanbul.

## GİRİŞ

Klozapinin etkin antipsikotik tedavi olduğu şeklindeki yayınlar ilk kez 1960'ların ortasında Avusturya ve Alman klinisyenler tarafından yayımlanmıştır. O dönemde EPS'nin antipsikotik etki için gerekli olduğu inanıldığından ve klozapinin etkin antipsikotik etkisine rağmen EPS göstermemesi, bazı klinisyenlerin klozapinin gerçek bir "nöroleptik" olup olmadığını sorgulamasına yol açmıştır. 1974'de Avrupada klozapinin popülaritesi giderek artarken, Finlandiyada 8 hastanın klozapine bağlı agranülositosis nedeniyle ölmesi birçok ülkede klozapinin rutin kullanımının ortadan kalkmasına neden olmuştur. Bununla beraber klozapinin kullanımı bazı ülkelere devam ederken 1980'li yıllarda belirli hastalarda (tedaviye dirençli ya da tedaviyi tolere edemeyen) kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır(16). Klozapin Amerika'da ise, U.S. Food and Drug Administration tarafından 1990 yılında tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda kullanım amacıyla geliştirilmiş ve klinik kullanımı yasallaştırılmıştır(20).

Shopsin ve ark. bir çalışmalarında, istekleri dışı hastaneye yatırılan ve akut semptom alevlenmesi gösteren kronik şizofrenilerin tedavisinde, klozapini, klorpromazinle kıyaslamışlardır. Sonuçlar klozapinle tedavi olan hastalarda, psikotik semptomlarda belirgin olarak daha fazla gerileme (%60'a %25), daha fazla klinik düzleme oranı (%90-100'e %75), ve daha fazla taburculuğa hazır olarak değerlendirilme oranı (%70'e %25) göstermiştir(36). Baldessarini ve Frankenberg, klozapini konvansiyonel antipsikotiklerle karşılaştıran 14 çift kör çalışmayı gözden geçirmişler, klozapin alan deneklerde %9 daha fazla semptomlarda düzleme varken, bu hastaların ortalama klinik oranlarının konvansiyonel antipsikotik alanlara göre %13 daha fazla düzelmeye gösterdiğini bildirmişlerdir. Hernekadar farklılıkların hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı olmasada, bu oranlar, konvansiyonel antipsikotik alan hastaların oranlarından daha yüksekti (4). Diğer gözden geçirmelerde klozapinin avantajlarının, klozapin dozunun 300 mg/gün'ün üzerinde olduğu zaman belirgin olduğu belirtilmiştir(29,30,35). Araştırmacılar arasındaki ortak fikir, klozapinin en azından konvansiyonel antipsikotikler kadar etkili olduğu şeklindedir.

Klozapinle klinik tecrübeler, şizofrenik hastaların belli bir bölümünde tedavilerinin konvansiyonel antipsikotiklerden klozapine geçilmesiyle düzelmeye gözlemlendiği şeklindedir. Kane ve ark., çok merkezli bir çalışmalarında, tedaviye dirençli hastaları, çalışma öncesi 3 değişik konvansiyonel antipsikotikçe cevap vermemesi ve çalışma başındaki 6 haftalık haloperidol tedavisine cevap vermemesi olarak tanımlamışlardır. Bu araştırma sonucunda, semptomlarda ve global klinik oranlarda klozapinle 6 hafta tedavi görenlerde %30 düzelmeye,

klorpromazinle tedavi olanlarda ise %4 düzelmeye gelişmiştir(19).

Breier ve ark., konvansiyonel antipsikotiklerle tedavi gördükten sonra devam eden pozitif veya negatif semptomları olan ve 6 hafta flufenazin tedavisine sonrası rezüüel semptomları olan ayaktan takip edilen hastaları izlemişlerdir. Hastalar 1 yıl süreyle klozapinle tedavi edilmiş ve sonuçlar klozapin tedavisine öncesi, yani 1 yıl öncesi durumla karşılaştırılmıştır. Klozapin tedavisine sonrası hastalarda belirgin olarak çok daha az semptom relapsı (%20'ye %86) görülmüş ve çok daha az hastane yatışı (%8'e %38) saptanmıştır(5). Klozapini ve flufenazini çaprazlama kıyaslamada Picker ve ark. 2 değişik antipsikotikçe cevap veremeyen veya belirgin EPS gözlenen hastaları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, klozapin hastaların %38'inde pozitif ve negatif semptomları azaltmakta daha etkiliyken, flufenazinin sadece %5 hastada daha etkili olduğu gözlenmiştir(34).

Tipik hastane ortamında klozapin etkinliği tedaviye dirençli 202 şizofreni hastayı içeren randomize çalışmayla değerlendirilmiştir. 6 haftalık klinik kullanım sonunda düzelmeye göstermiş olarak değerlendirilen hasta oranı %30'ken, 12 haftanın (%29) ve 1 yılın (%33) sonunda oranlar benzerdi(39).

Klozapin ayrıca, spesifik olarak özellikle EPS ve tardiv diskinezi olmak üzere yan etkileri nedeniyle geleneksel antipsikotikleri tolere edemeyen hastaların tedavilerinde incelenmiştir. Bu popülasyonu içeren, Claghorn ve ark. tarafından yapılan, 8 haftalık kontrollü çalışmanın sonunda pozitif ve negatif semptomlarda, klorpromazinle tedavi gören hastaların %15'i düzelmeye gösterirken, klozapinle tedavi gören hastaların %23'ü düzelmeye gösterdiler. Klorpromazinle tedavi gören hastaların %58'i EPS yan etki göstermeleri nedeniyle çalışma dışı karlırken bu oran klozapinle tedavi gören hastalarda %11'di(8).

Tedavinin idame döneminde klozapinin etkinliğine destek birkaç çalışmadan kaynaklanmaktadır. Meltzer ve ark. daha önceden en az 3 farklı geleneksel antipsikotik tedaviye yanıt veremeyen hastalarla çalışmışlardır. Tedavi sonrası 1 yıl içinde tekrar hastaneye yatma oranı (%83), klozapin tedavisine başlamadan önceki 1 yıla göre düşüktü(30). Miller ve ark. 2.5 yıl süreyle klozapinle tedavi gören hastaların hastaneye yatış sayısı ve süresini klozapin tedavisine öncesi aynı zaman süresine göre anlamlı olarak daha düşük buldular(31). Brier ve ark. da tedavi öncesi ve sonrası bir yılı karşılaştırdıklarında klozapinle tedavi gören hastaların anlamlı olarak az sayıda relaps (ortalama 0.4e 2.0) ve hastaneye yatış (ortalama

0.4 e 1.3) gözleendiğini göstermişlerdir(5). Tüm bu çalışmalarda yer alan hastalar daha önceki tedavilere cevap vermedikleri için klozapinle tedavi gören hastaları kapsamaktaydı. Tümüne birden bakarsak bu çalışmalar stabilize hastalarda klozapinin relapsı önlediğine ait bazı ipuçları sağlamaktadır. Dahası tüm çalışmalar tedaviye dirençli kronik hastalarda klozapine kronik tedavinin bir kısım hastada kişiler arası ilişkilerde ,sosyal ve uğraşsal fonksiyonlarında gelişme gösterdiğini bulmuştur. Bu da hastaların hastaneye yatış sıklığı ve süresinin azalmasına ,eğitilmelerine ve işlerine devam edebilmelerini sağlamaktadır(26). Her ne kadar bu çalışmalar yüreklendirici olsada sadece tedaviye devam eden klozapine cevap verenleri kapsadıklarından ve başka tedaviler klozapinle karşılaştırılmadığından sınırlıdır.

### FARMAKOKİNETİK

Heterosiklik yapıda olan kolozapin, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[1,4]-diazepindir(4). Klozapin GIS'den hızla emilir. Peak plazma seviyesine 1 ila 4 saat içinde (ort. 2 saat) ulaşır. Tamamen metabolize edilir. Yarılanma (t1/2) ömrü 10 ila 16 saatdir (ort. 12 saat). 2x1 şeklinde günlük kullanımda kandaki denge durumuna (1 hafta) 3 ila 4 günde ulaşır(1).

2 major metaboliti olduğuna inanılan N-desmetil ve N-oksid metabolitleri ,asıl maddeye nazaran minimal farmakolojik aktiviteye ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Metabolitler daha fazla idrarla olmak üzere, hem idrarla hemde dışkıyla atılır(4,11).

### FARMAKODİNAMI

Araştırmalar klozapinin, düşük D<sub>2</sub> reseptör antagonistik etkisi (D<sub>2</sub>'ye göre muskarinik blokaj 20-50 kez, serotonin blokajı 10 kez potent), D<sub>1</sub>, serotonin tip 2 (5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub>) ve noradrenerjik alfa reseptörlerine (özellikle alfa 1) yüksek antagonistik etkisi, muskarinik ve histamin tip 1 (H<sub>1</sub>) reseptörlere antagonistik etkisi, ve D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> reseptörlerinde yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir. Klozapinin mezolimbik dopaminerjik nöronlara seçici etkisi varken nigrostriyal dopaminerjik nöronlara çok az etki eder.

Klozapinin etkinliği konusundaki hipotezler şu şekildedir: 1) Klozapinin reseptörler üzerine etkinliğinin farklılığı ve çokluğu etkinliğini sağlar. 2) Karışık seratonin ve dopamin aktivitesi önemlidir. 3) Klozapinin D<sub>4</sub> reseptörlerine afinitesinin yüksek olması non-D<sub>2</sub> reseptörlerinin antipsikotikler için en etkin hedef olabileceğini düşündürerek D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> antagonist ilaç araştırmalarına yol açmıştır. Bu hipotezler hayvan modellerindeki deneysel gözlemlerde klozapinin bazal ganglionu(nigrostriyal nöronlar) koruyan dopamin reseptörlerinden daha çok limbik sistemi (mezolimbik nörolar) koruyan

dopamin reseptörlerine potent etkili olmasını açıklayabilir (6,10,11,18,20,28).

### ENDİKASYONLARI

Klozapin günümüzde aşağıdaki hastalar için geliştirilmiştir: 1- Tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda, 2-Tipik D<sub>2</sub> reseptör bloke eden nöroleptik ilaçların neden olduğu, başedilemeyen EPS gelişen hastalarda, 3- Tardiv Diskinezi'li hastalarda: Klozapin tedavisi konvansiyonel antipsikotiklerde olduğu gibi tardiv diskinezinin anormal hareketlerini suprese eder, farklı olarak klozapin hareket bozukluklarını tedavi edebilir. Kısmen tardiv distoni tedavisinde de etkindir(21, 24).

Bunların dışında, kontrolsüz küçük çalışmalar ve sürmekte olan klinik araştırmalar klozapinin tek başına veya diğer psikotroplarla birlikte kullanımının şizoafektif bozuklukta , ağır bipolar I bozuklukta (manik ya da depresif), şizofrenin erken dönemlerinde (ilk veya ikinci epizod), borderline kişilik bozukluğunda ve parkinson hastalığında kullanımından söz etmektedir(20, 25).

### YAN ETKİLER

Sıklıkla klozapinle, sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, ateş ve kilo alımı gibi doza bağlı yan etkiler gözlenir. İlk üçü çok siktir ve özellikle tedavinin başlangıç döneminde hastaların çoğunda gözlenir(35). Agranülositosis az sıklıktaki idiosinkratik yan etkilerdendir. Klozapin, kullanan hastaların yaklaşık %1-2 sinde agranülositosis'e neden olmaktadır(3).

Klozapin akut distoni yapmaz. Parkinsonizm (%5'den düşük), tavşan send. ve akinezi ihtimali düşüktür. Akatizi yapabileceği hakkında yazılar vardır(9). Tardiv diskinezi ihtimali diğer antipsikotiklere göre çok düşüktür. D<sub>2</sub> reseptörlerine etkisi düşük olduğundan prolaktin sekresyonunu etkilemez ve galaktoreye neden olmaz.

### Klozapinle bildirilen yan etkiler:

Uykululuk ve sedasyon	39
Salgılama	31
Taşikardi	25
Sersemlik	19
Konstipasyon	14
Bulantı ve kusma	11
Hipotansiyon	9
Terleme	6
Ağız kuruluğu	6
Uriner prob	6
Tremor	6
Görme boz.	5
Ateş	5
Hipertansiyon	4

Kilo alımı	4
Nöbet	3
Akatizi	3
Rijidite	3
Agranülositosis	1 (13,20,35)
NMS (32), Priapizm	(Vaka bildirimleri).

### A- Agranülositoz

Agranülositoz, granülosit sayısının 500/mm<sup>3</sup> den az olması şeklinde tanımlanmaktadır. Beyaz kan hücrelerinde, özellikle polimorfonükleer lökositlerde sayıca azalma (eritrosit ve trombosit sayısı etkilenmez) ortaya çıkar.

Klozapin kullanımıyla agranülositosis görülme oranı yaklaşık %1-2'dir. Bu oran standart antipsikotiklere (%0.04-0.5) göre yüksektir. Eski çalışmalarda agranülositosis gelişen hastaların 1/3'ünün olduğu bildirilmektedir. Haftalık kan takibiyle hematolojik problemler farkına varılarak klozapin kullanımına son verme, olay geri dönüşümlü olduğundan ölüm riskinden korumaktadır(22). Agranülositosis genellikle tedavinin ilk 6 ayında gelişir, ancak bundan çok sonrada gelişebilir. Yüksek yaş ve kadınlarda agranülositosis gelişme riski daha yüksektir. Muhtemelen tanımlanamamış genetik faktörlerde bazı hastalar riske sokmaktadır. Agranülositosis geliştiği zaman hastalar sepsis gibi ikincil komplikasyonlar için yoğun tedavi görmelidir. Agranülositosis dışında kan tablosunda, selim lökositosis (%0.6), lökopeni (%3), eosinofili (%1) ve yüksek eritrosit sedimentasyon oranı gözlenebilir.

### B- Epileptik nöbet:

Klozapin kullanımında epileptik nöbet riski doza bağlıdır. 600mg/g üzeri klozapin kul. %5'inde, 300-600mg/g arası kul. %3-4'ünde, 300mg/g'dan az kul. %1-2'sinde nöbet gözlenmektedir. Bu oranlar standart antipsikotiklerde gözlenen orandan yüksektir. Epileptik nöbet riski ayrıca dozun hızla yükseltilmesiyle de ilgilidir. Eğer nöbet oluşmuşsa klozapin geçici olarak kesilir ya da azaltılır. Fenobarbital (Luminal) ya da valproat başlanır. Antiepileptiklerin terapötik kan seviyesi sağlandıktan sonra, klozapin daha önceki dozun %50'siyle başlanarak aşamalı olarak daha önceki seviyeye yükseltilir. Karbamazepinle agranülositoz gelişebileceğinden antiepileptik olarak kullanılmamalıdır. Diğer antiepileptiklerin kan seviyeleri klozapinle muhtemel farmakokinetik etkileşimleri nedeniyle dikkatle izlenmelidir(15).

### C- Kardiovasküler etki:

Klozapin tedavisi sırasında taşikardi ve ortostatik hipotansiyon sıklıkla gözlenebilir. Bu durumlar geçici doz azaltılmasından fayda görebilir. Taşikardi vagal inhibisyona bağlıdır ve atenolol gibi periferik etkili B-

adrenerjik antagonistlerle tedavi edilebilir (klozapinin hipotansif etkisini arttırabilir).

Klozapinin hipotansif etkisi senkop'a neden olacak kadar şiddetli olabilir. Bu özellikle başlangıç dozu 75mg/g'ü geçildiğinde gözlenir. Düşük dozla (25mg/g) başlanıp aşamalı yükseltmek hipotansif etkiye tolerans geliştirebilir. Çoraplar, sodyum alımı, fludrokortizon kullanılabilir. EKG'de spesifik olmayan ST-T dalgası değişiklikleri, T dal. düzleşmesi ya da ters dönmesi gözlenebilir. Bunların genellikle klinik önemi yoktur.

### D- Diğer:

Sedasyon en sık tedavinin başında gözlenir. Klozapin dozunun çoğunu gece verme, gün içindeki sedasyon etki azaltılabilir. Kafein kullanımını da faydalı olabilir. Sıyalore gece en şiddetlidir. Tedavide antikolinerjikler, klozapinin antikolinerjik etkisini potansiyalize edebileceklerinden kullanılmaz. Klonidin (Catapres) (0.1mg/hafta) ya da düşük doz amitriptilin yatmadan evvel kullanılabilir. Hafif ateş özellikle ilk aylarda gelişebilir. Bu genellikle NMS, sepsis ya da antikolinerjik etkiye ilişkisizdir. Ancak yinede incelemeler yapılarak bunlar ekarte edilmelidir. Yaşlı hastalar ve belirgin antikolinerjik etkileri olan diğer ilaçlarla birlikte klozapin kullanan hastalarda nadiren antikolinerjik deliryum gözlenebilir. Bazı hastalarda antikolinerjik ajanlarla tedavi edilebilen, gece ya da gündüz gelişen idrar enkontinansı gözlenebilir.

### RİSKLİ DURUMLAR

Hamile kadınlarda kullanımı hakkında yeterince bilgi yoktur. Süte geçer, dolayısıyla emziren anneler kullanmamalıdır. Lökosit sayısı 3500'un altında olan hastalarda, kemik iliği bozukluğu hikayesi olan hastalarda, klozapine bağlı agranülositoz hikayesi olan hastalarda kullanılmaz. Kalp hastalığı olan hastalarda çeşitli kardiyovasküler değişikliklere neden olduğu için dikkatle kullanılmalıdır. Epileptik hastalar, ciddi kafa travması hikayesi olan hastalarda klozapin alırken nöbet geçirme riski yüksektir.

### İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Klozapin, karbamazepin, propiltiourasil, sülfonamidler, kaptopril gibi agranülositoz'a ve kemik iliği süpresyonuna neden olan ilaçlarla kullanılmamalıdır.

SSS depresanları, alkol veya trisiklik ilaçlar klozapinle kullanıldığında nöbet, sedasyon ve kardiyak etki riskini arttırır. Bupropion epilepsi riskini arttırdığı için birlikte kullanılmamalıdır. SSR'lar, valproik asid, trisiklik antidepressanlar ve refazadon, karaciğer P450 mikrosomal sistemde metabolize oldukları için, klozapinin plazma

seviyesini yükseltebilirler. Benzodiazepinlerle kullanımında ortostatis ve senkop ihtimali artabilir. Birlikte kullanımla solunum depresyonu yaptıkları hakkında nadir vaka yayınları vardır(33). Lityumla kullanımda nöbet, konfüzyon ve hareket bozuklukları riski artmaktadır. Birkaç vaka yayınında NMS geçirmiş hastalarda birlikte kullanılmamaları önerilmektedir.

### **Tedavi öncesi değerlendirme**

Hastanın epilepsi, kan hastalıkları, KVS hastalıkları, karaciğer(KC) ve böbrek hastalıkları yönünden öyküsü alınmalıdır. KC ve böbrek hastalıkları düşük doz başlamayı gerektirmektedir. Laboratuvar tetkikleri olarak, EKG, tam kan sayımı, KC ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Başlangıç beyaz kan hücre sayısı 3500/mm<sup>3</sup> altındaysa veya hastada myeloproliferatif bozukluk veya klozapine bağlı agranülositosis yada granülositopeni öyküsü varsa klozapin başlanmamalıdır. Hasta ve ailesi tedaviye başlanmadan evel klozapin tedavisinin risk ve faydaları hakkında bilgilendirilmelidir (4, 19, 20, 23).

### **Titrasyon ve dozaj**

25 ve 100mg/lık tabletleri olan klozapinin 1mg'ı, 1.5-2mg klorpromazine eş değerdir. Başlangıç dozu 25mg 1-2x1/g'dür (konservatif baş. doz. 12.5mg 2x1/g). Doz aşamalı olarak günde 25-50mg'dan daha fazla olmamak koşuluyla (25mg 2-3 günde bir) aşamalı olarak artırılarak 2-3 bölünmüş doz şeklinde 2 hafta içinde hedef doza ulaşılır. Daha sonraki doz arttırmaları 100mg'dan fazla ve 1 ya da 2 haftadan daha kısa sürede yapılmamalıdır(33). Basamaklı yükseltme hipotansiyon, senkop ve sedasyon gibi muhtemel yan etkilere tolerans gelişebilmesi için gereklidir.

Genellikle etkin tedavi aralığı 400-500mg/g'dür. 600mg/g kullanılabilir. Fleischhacker 16 kontrollü çalışmayı gözden geçirmiş ve Avrupa çalışmalarında ortalama dozu 283.7mg/g, Amerikadaki çalışmalarda ise 444mg/g olarak bulmuştur(12). Dikkat edilerek 900mg'a kadar çıkılabilir. Klinik etkinlik veya yan etkiyle plazma seviyesi arasındaki ilişki halen belirsizdir(38). 200-400ng/ml. kan seviyesi sağlanması önerilmiştir(37). 100 altında düşük, 500'ün üstünde yüksek olarak kabul edilir. Bir çalışma ise 500 üstünün tedavide iyileşme sağladığını göstermektedir.

### **KAYNAKLAR**

1. Ackenheil M: Clozapine-pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. Psychopharmacology 1989,99(suppl):S32-S37.

Her ne kadar klozapine cevap verenlerin çoğu (%30) ilk 6 hafta süresinde klinik düzelmeye gösterirken, diğerleri daha yavaş cevap verirler. Diğer hazırlık çalışmaları, ilk birkaç ayda klozapine cevap vermeyen hastaların %15-30'unda klozapin tedavisine devam edildiği takdirde 6 ayda 2 yıl arasında belirgin düzelmeye ortaya çıktığını göstermektedir(27). Klozapinin kullanım süresi açısından uzman fikirleri değişmektedir. Bazıları en az 6 aylık (29)ya da 1 yıllık bir süre önerirken diğerleri 2-6 aylık süreyi geçirmemeyi (7) önermektedir. 12 haftalık klozapin kullanımını hastanın bu tedaviye cevap verip vermediğini değerlendirmek için uygun görünmektedir. Bununla beraber görünen odur ki, hastaların yaklaşık üçte biri, doz ve tedavi süresinden bağımsız olarak klozapin tedavisinden fayda görmemektedir.

Klozapine başlamadan önce hastanın kullandığı ilaçlardan "temizlenmesi" için 1 hafta ilaç kullanmadığı bir süre geçmesi önerilmektedir. Ancak eğer gerekli ise klozapin etkisini gösterene kadar düşük doz yüksek etkili ajanlar kullanılabilir. Daha sonra hasta klinik düzelmeye gösterdiğinde D<sub>2</sub> reseptör bloke eden ilaçlar azaltılarak kesilir.

Eğer hasta klozapin'i 36 saatten fazla kullanmadysa 12.5-25mg/g 2x1 şeklinde başlanarak bir önceki doza ulaşılır. Klozapin kesilmeye karar verilmişse diaforesis, flushing, diare ve hiperaktivite gibi kolinerjik rebound semptomlarından korunmak için aşamalı azaltılmalıdır(2).

### **izleme**

Agranülositosis gelişimini takip amacıyla haftalık lökosit (tam kan ) sayımı yapılmalı(33), eğer lökosit sayısında önemli düşme varsa yada lökosit sayısı 3000-3500mm<sup>3</sup> arasına düşmüşse ve granülosit sayısı 1500mm<sup>3</sup>'ün üstünde ise kan sayımı tekrarlanmalıdır.

-Lökosit sayısı 2000-3000mm<sup>3</sup> arasına, granülosit sayısı 1000-1500mm<sup>3</sup> arasına düşerse ilaç kesilmeli enfeksiyon belirtilerine bakılmalı ve lökosit sayısı bu değerlerin üzerine çıktığında ilaca tekrar başlanabilir.

-Lökosit sayısı 2000/mm<sup>3</sup>'den azsa ya da granülosit sayısı 1000/mm<sup>3</sup>'den azsa klozapin kesilmeli, hematolojik konsültasyon istenmeli, ve kemik iliği örneği alınmalıdır. Bu hastalarda tekrar ilaca başlanmamalıdır.

2. Alphas LD, Lee HS: Comparison of withdrawal of typical and atypical antipsychotic drugs: A case study. J Clin Psychiatry 1991;52: 346.

3. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA: Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 162-167.
4. Baldessarini RJ, Frankenburg FR: Clozapine: a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991; 324:746-754.
5. Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter WT Jr: Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and longterm response patterns. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44: 1145-1149.
6. British Journal of Psychiatry: Clozapine: The atypical antipsychotic. *Br J Psychiatry* 160 (Suppl 17): 2, 1992.
7. Carpenter WT Jr, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA: Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152:827-832.
8. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R, Steenbook R, Tuason V, Klerman G: The risk and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:377-384.
9. Cohen BM, Keck PE, Satlin A, Cole JO: Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. *Biol Psychiatry* 29:1215,1991.
10. Deutch AY, Moghaddam B, Innis RÜ, et al. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. *Schizophr Res* 4:121-156,1991.
11. Fitton A, Hell RC: Clozapine: A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 40 (5): 722-747, 1990
12. Fleischacker WW, Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Lieberman JA, Pollack S, Safferman AZ, Kane JM: Clozapine dose in the United States and Europe: implications for therapeutic and adverse effects. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(Sept suppl B):78-81.
13. Gerlach J: New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects. *Schizophr Bull* 17:289-309,1991.
14. Goldberg TE, Grenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC, Weinberger DR: The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162: 43, 1993.
15. Haller E, Binder RL: Clozapine and seizures. *Am J Psychiatry* 147: 1069,1990.
16. Hippus H: The history of clozapine. *Psychopharmacology* 99:53-55, 1989.
17. Jann MW: Clozapine. *Pharmacotherapy* 11:179,1991.
18. Kahn RS, Davidson M, Siever L, Gabriel S, Apter S, Davis KL: Serotonin function and treatment response to clozapine in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150: 9, 1993.
19. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
20. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA: Synopsis of psychiatry, seventh edition, New York, 1994.
21. Lamberti JS, Bellnier T: Clozapine and tardive dystonia. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:137-138.
22. Lieberman JA, Johns C, Kane JM, Rai K, Pisciotto AV, Saltz B, Howard A: Clozapine induced agranulocytosis: non-crcos reactivity with other psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:271-277.
23. Lieberman JA, Kane JM, Johns CA: Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 50:329-338,1989.
24. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J: The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991; 158:503-510.
25. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr, Cole JO, Keck PE, Frankenburg FR, Aizley HG, Obrien S: Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 52: 411, 1991.
26. Meltzer HY, Cole P, Way L, et al: Cost-effectiveness of clozapine in neuroleptic resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 150: 1630-1638, 1993.
27. Meltzer HY: Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 160 (suppl 17):46-53, 1992b.
28. Meltzer HY: The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 17:263-287, 1991.
29. Meltzer HY: Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull* 1992; 18 515-542.
30. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF: Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 892-897.
31. Miller DD, Perry PJ, Cadoret R, Andreasen NC: A two and one-half year follow-up of treatment-refractory schizophrenics treated with clozapine. *Biol Psychiatry* 1992;31(March suppl):85A.
32. Miller DD, Sharafuddin MJA, Kathol RG: A case of clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 52:99,1991.
33. Physicians Desk Reference, 51st ed. Montvale, NJ, Medical Economics, 1997, pp 2377-2380.
34. Pickar D, Owen RR, Lutman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH: Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 345-353.
35. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B: Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1991; 17:247-261.
36. Shopsin B, Klein H, Aaronsom M, Collora M: Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: a controlled, double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36 657-664.
37. van Kammen DP, Marder SR: Clozapine, in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6th ed, vol 2. Edited by Kaplan H, Sadock B. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 1979-1987.
38. Zarin DA, Pincus HA: Diagnostic tests with multiple possible thresholds: the case of plasma clozapine levels. *J Practical Psychiatry Behav Health* 1996; 2:183-185.
39. Zito JM, Volavka J, Craig TJ, Czobor P, Banks S, Vitrai J: Pharmacoeconomics of clozapine in 202 inpatients with schizophrenia. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1262-1269.