

TARDİV DİSKİNEZİ TEDAVİSİNDE KLOZAPİN: ÜÇ OLGU NEDENİYLE

Dr. Özcan UZUN* , Dr. Aytekin ÖZŞAHİN** ,
Dr. B. Aksın SÜRMEİ*** , Dr. Salih BATTAL***

ÖZET

Tardiv diskinezinin (TD) nedenleri ve patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Kesin bir tedavisi yoktur. Ancak, tedavisinde klozapinin etkili bulunduğu bildirilmektedir. Bu yazıda klozapin uygulanan TD'li üç şizofreni olgusu tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tardiv diskinezi, Tedavi, Klozapin.
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 7: (1-4),(48-51),1997.

SUMMARY

Clozapine in the Treatment of Tardive Dyskinesia: Three Case Reports

The causes and the pathogenesis of tardive dyskinesia (TD) are not well understood. There is no consistently successful treatment for TD. Symptoms of TD could be suppressed by clozapine. In this article, three patients treated with clozapine are discussed.

Key Words: Tardive dyskinesia, Treatment, Clozapine.
Bull. Clin.Psychopharmacol., 7: (1-4),(48-51),1997.

*Psikiyatri Uzmanı; **Psikiyatri Doçenti; Psikiyatri Profesörü GATA Psikiyatri AbD. Etlik-Ankara

GİRİŞ

Tardiv diskinezi (TD), antipsikotik kullanım sonucu ortaya çıkan, istemsiz hareketlerle karakterize bir klinik tablodur. İstemsiz hareketler yüz, orobukkal alan, ekstremiteler ve gövdede meydana gelmektedir. Hareketler grimas, gülme, göz kırpması, çiğneme, sıkma, yüz buruşturma, sallanma ve seğirme gibi bir çok şekilde görülmektedir. TD'nin en önemli komplikasyonları disfaji, respiratuar zorluk, artan motor aktiviteye bağlı rabdomyoliz ve dehidratasyon nedeniyle böbrek yetmezliği olarak bildirilmektedir⁽¹⁾. Antipsikotik tedavi sırasında % 4-20 oranında ortaya çıktığı belirtilmektedir⁽²⁾.

TD'nin oluşma mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Postsinaptik dopamin reseptörlerinin uzun süre antipsikotiklere maruz kalmasına upregülasyonu veya ilaç kesilmesiyle oluşan denervasyon süpersensitivitesi üzerinde durulmaktadır.

TD'nin etkin bir tedavisi yoktur⁽³⁾. Ancak bir kısmında spontan remisyona görülmektedir. Lieberman ve ark.⁽¹⁾ spontan remisyona % 32 oranında olduğunu bildirmektedir.

Tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri klozapindir. Klozapin klasik nöroleptiklerden farklı özelliklere sahiptir. D₂ reseptör artışına neden olmaz ve serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ reseptörlerini etkiler^(8, 9). Bu nedenlerle TD'ye yol açmadığı gibi tedavisinde de etkili olduğu rapor edilmektedir^(4, 5, 6). Ancak TD tedavisindeki etkinliği ile ilgili metodolojik çalışmalar sınırlıdır ve mekanizması da kesin olarak bilinmemektedir.

Bu bilgiler ışığında DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan TD'li üç olguya klozapin uygulanmıştır.

OLGULAR

1. OLGU

22 yaşında, bayan, bekar hasta. Şizofreni tanısı ile 4 yıldır antipsikotik kullanmaktaydı. Ruhsal muayenesinde persekütif sanrılar, dezorganize davranışlar ve künt duygulanım saptandı. Ayrıca, 4 ay önce alt ve üst ekstremitelerinde istemsiz hareketler başlamıştı ve desteksiz yürüyemiyordu. Gelişen bu tablo nedeniyle ilaçları kesilmişti ve son iki aydır antipsikotik dahil hiçbir ilaç kullanmıyordu. Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeleri ve EEG'si normal olarak bulundu. Psikiyatrik, nörolojik muayenesi ve laboratuvar incelemeleri sonucunda ortaya çıkan bu tablonun antipsikotik kullanımına bağlı

tardiv diskinezi olduğuna karar verildi. Hastaya klozapin 25 mg gün başlanarak 5. hafta sonunda 450 mg gün doza çıkıldı. İlaç bu dozda sabit tutuldu. Tabloda meydana gelen değişimler Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)⁽¹⁶⁾ ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS)⁽¹⁷⁾ ile izlendi. Tedavi öncesi CGI skoru 6 (ileri derecede hasta) ve AIMS skoru 14 olarak bulundu. AIMS skorunda 6. haftada % 21.43, 10. haftada % 35.78, 18. haftada % 85.72, 22. haftada % 85.72 ve 30. haftada % 100 oranında düşüş kaydedildi. 30. hafta sonunda CGI skoru 3 (hafif derecede hasta) bulundu.

2. OLGU

30 yaşında, erkek, bekar hasta. 12 yıldır antipsikotik kullanmaktaydı. Muayenesine üst ekstremitelerde ve boyun bölgesinde istemsiz hareketler, mistik, persekütif sanrılar, enkoherans ve endiferans saptandı. İstemsiz hareketler 3 ay önce başlamıştı. Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeleri ve EEG'si normal olarak bulundu. Psikiyatrik ve nörolojik muayenesi ve laboratuvar incelemeleri sonucunda, ortaya çıkan bu tablonun antipsikotik kullanımına bağlı tardiv diskinezi olduğuna karar verildi. 30 gün ilaç tatili yapıldıktan sonra hastaya klozapin 25 mg gün başlandı. 5. hafta sonunda 450 mg gün doza çıkıldı. İlaç bu dozda sabit tutuldu. Tardiv diskinezi

semptomlarında oluşan değişimler CGI ve AIMS ile izlendi. Klozapin öncesi CGI skoru 6 (ileri derecede hasta) ve AIMS skoru 16 olarak bulundu. AIMS skorunda 6. haftada % 12.50, 10. haftada % 21.55, 18. haftada % 50.00, 22. haftada % 68.75 düşüş kaydedildi. Bu olgu 26. hafta kontroluna gelmedi. 30. hafta sonu görüşmesinde ise 23. haftadan itibaren kendisinin klozapin kullanmayı bıraktığı ve bu süreden sonra hiç bir ilaç kullanmadığı belirlendi. 30. hafta sonunda yapılan değerlendirmesinde CGI 6 (ileri derecede hasta) ve AIMS 13 olarak bulundu. Bu AIMS değeri tedavi öncesinden düşük, ancak 22. hafta skorundan yüksektir.

3. OLGU

42 yaşında, erkek, bekar. Ruhsal muayenesinde dezorganize davranışları, persekütif sanrılar ve künt duygulanımı vardı. 20 yıldır antipsikotik kullanmaktaydı. 4 ay önce alt ve üst ekstremitelerde başlayan, rahat yürümesini ve kişisel bakımını yapmasını engelleyen istemsiz hareketler başlamıştı.

Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeleri ve EEG'si normal olarak bulundu. Psikiyatrik ve nörolojik muayenesi ve laboratuvar incelemeleri sonucunda, ortaya çıkan bu tablonun antipsikotik kullanımına bağlı tardiv diskinezi olduğuna karar verildi. 30 gün ilaç tatili yapıldı. Sonra klozapin 25 mg gün başlanarak 5. hafta

sonunda 450 mg gün doza çıkıldı. İlaç bu dozda sabit tutuldu. Değişmeler CGI ve AIMS ile izlendi. Klozapin öncesi CGI skoru 6 (ileri derecede hasta) ve AIMS skoru 14 olarak bulundu. AIMS skorunda 6. haftada

%7.15, 10. haftada % 28.58, 18. haftada % 85.72, 22. haftada % 85.72 ve 30. haftada % 85.72 oranında düşüş kaydedildi. 30. hafta sonunda CGI skoru 3 (hafif derecede hasta) bulundu.

TARTIŞMA

Gözden geçirilen literatürde klozapin kullanımı sonucu alevlenen sadece bir TD olgusu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Klozapinin TD'ye yol açmaması anlaşılabilir bir konudur. Çünkü TD'den striatal D₂ reseptörlerinin sorumlu olduğu, klozapinin ise bu reseptörlere oldukça düşük afinite gösterdiği kabul edilmektedir. Ayrıca klozapin, uzun süre kullanımı sonucunda korpus striatumda D₂ reseptör artışına neden olmaz ve GABA turnoverini artırır⁽⁴⁾. Diğer antipsikotiklerden farklı olarak serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₄, m1, alfa 1-adrenerjik reseptörleri etkiler^(8,9).

TD tedavisinde klozapin uygulandığını gösteren bir çok yayın vardır. Gerlach ve ark. TD'li olgulara 225 mg gün klozapin uyguladıklarını, ancak TD semptomlarında anlamlı değişme görmediklerini bildirmiştir⁽¹⁰⁾. Carrol ve ark. ise TD'li şizofreni hastalarında 1000 mg gün dozda klozapin kullandıklarını ve anlamlı derecede bir etkinlik sağladıklarını belirtmiştir⁽¹¹⁾. Simpson ve ark. da 523-775 mg gün klozapin uyguladıkları TD'li olguların AIMS skorlarında önemli düşmeler kaydettiklerini rapor etmiştir. Ancak klozapinin kesildiği plasebo döneminde TD semptomlarının geri döndüğünü görmüştür⁽¹²⁾. Cole ve ark. TD'li bir gruba 100-300 mg, diğer bir gruba da 500 mg gün klozapin uygulamıştır. Sonuçta her iki grupta da hiç bir olguda kötüye gidilmediği gibi hepsinde hafif veya orta derecede iyilik hali sağlanmıştır⁽¹³⁾. Gerbino ve ark. 650-900 mg gün klozapin ile TD'li hastaların % 50'sinde % 100 remisyon oluştuğunu ve üç olguda ilaç kesilmesine rağmen bir yıl sonra % 95-100 oranında remisyonun devam ettiğini gözlemiştir⁽¹⁴⁾. Small ve ark. 19 TD'li olguya 340 mg gün doz klozapin uygulamış ve olguların AIMS skorlarında 8. haftada anlamlı gerileme kaydetmiştir. Ancak ilaç sonlandırılarak yapılan izleme döneminde, bir olgu hancinde, semptomlarda geriye dönüş olmuştur⁽¹⁵⁾. Lieberman ve ark. 58 TD'li şizofreni hastasına klozapin verdiklerini, sonuçta % 43 olguda en az % 50 oranında iyileşme kaydettiklerini bildirmiştir. Bu araştırmacıların çalışmaları sırasında değişik gözlemleri olmuştur: Bir olgunun ikinci haftadan itibaren TD semptomlarının baskılandığını, ancak klozapinin kesilmesiyle tablonun tekrarlandığını izlemişler. Başka bir olguda tedavinin 20. gününde TD'nin düzeldiğini ve ilacın kesildiğini, ancak hem psikoz hem de TD semptomlarının yeniden ortaya çıkması üzerine hastaya haloperidol başladıklarını ve TD semptomlarının tekrar baskılandığını gözlemişler.

Diğer bir olguda ise klozapin tedavisiyle TD bulgularında azalma sağlandığını ve ilacın kesildiği, tedavi öncesi şiddette olmasa da tablonun yeniden geri döndüğü saptanmıştır⁽¹⁷⁾.

Yukarıda gözden geçirilen çalışmalarda alınan sonuçlar klozapinin TD tedavisinde etkin olduğunu desteklemektedir. Ancak bunlar klozapinin TD'de hangi mekanizma ile tedavi etkinliği sağladığını açıklayamamaktadır. Lieberman ve ark. bu konuda üç alternatif mekanizmadan söz etmiştir⁽¹⁷⁾.

1. Klozapin, klasik nöroleptiklerde olduğu gibi TD semptomlarını suprese etmektedir. Tedavinin akut periyodunda TD bulgularındaki azalma da bu görüşle tutarlıdır.

2. Klozapin TD üzerinde iyi veya kötü yönde direkt olarak etkili değildir. TD'ye neden olan etkenin yokluğunda, reversibil olan TD tablosunda spontan bir iyileşme sözkonusudur "pasif terapötik etki".

3. Klozapin TD tedavisinde farmakolojik olarak etkindir "aktif terapötik etki". Bu düşünce TD semptomları suprese edildiğinde klozapinin kesilmesi sonucu supresyonun devam etmesiyle desteklenmiştir. Ancak bazı olgularda klozapinle suprese olan TD semptomlarının ilacın kesilmesiyle tekrarlandığı gözlenmiştir.

Bu makalede sunulan 3 olgunun AIMS ve CGI skorlarında meydana gelen değişmeler de klozapinin TD tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. 30 hafta süresi boyunca 1., 2. ve 3. olgunun AIMS skorlarında düşme görülmüştür. Ancak 2. olgunun 22. hafta değerlendirmesinde 5 olan AIMS skorunun 30. haftada 13'e yükseldiği saptanmıştır. Bu hastanın 23. haftada kendisinin klozapini kestiği ve başka bir tedavi de almadığı belirlenmiştir. Klozapinin kesilmesiyle TD semptomlarında görülen bu geri dönüş ilacın TD'deki etkisinin supresyon yoluyla olduğu düşüncesiyle uyumlu görülmüştür.

Klozapin klasik nöroleptiklerden farklı olarak striatal D₂ reseptörlere düşük etki gösterirken D₁ reseptörlere daha yüksek afinite göstermektedir. Ayrıca serotoninerjik sistemi etkilemektedir. Ancak bugünkü bilgilerimizle, bunlarla klozapinin TD tedavisindeki etkinliği arasında kesin bir bağlantı kurmak mümkün görünmemektedir. Bu konu daha ileri çalışmaları gerektirmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA et al: The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991, 158:503-510
2. Baldessarini R, Cole JO, Davis JM et al: Tardive dyskinesia: Task Force Report. Washington, DC:APA, 1980
3. Goldberg RJ: Psychotic symptoms, schizophrenia, and neuroleptics. In: *Practical Guide to the Care of the Psychiatric Patient*. Mosby-Years Books, Inc. Missouri, USA, 1995 p:139-140
4. Fitton A, Heel RC: Clozapine, a review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990, 40(5):722-747
5. Buchanan RW: Clozapine: efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995, 21(4):579-591
6. Peacock I, Solgaard T, Lublin H et al: Clozapine versus typical antipsychotic. *Psychopharmacol* . 1996, 124(1-2):188-196
7. Doepp S, Buddeberg C : Extrapyramidale Symptome unter Clozapin. *Nervenarzt* 1975, 46:589-590
8. Meltzer HY: An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994, 55(Suppl B):47-52
9. Raja M: The treatment of tardive dyskinesia. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1996, 147(1):13-18
10. Gerlach J, Koppelhus P, Helweg B et al: Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974, 50:410-424
11. Carrol BJ, Curtis GC, Korkmen K: Paradoxical response to dopamine antagonists in tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1977, 134:785-789
12. Simpson G, Lee JH: Clozapine in tardive dyskinesia. *Psychopharmacol* 1978, 56:76-80
13. Cole JO, Gardos G, Tarsy D: Drug trials in persistent dyskinesia. In: Fann WE, Smith RC, Davis JM, Domino EF (eds) *Tardive dyskinesia: research and treatment*. SP Medical and Scientific Books, New York, 1980 p:419-427
14. Gerbino L, Shopsin B, Collora M: Clozapine in the treatment of tardive dyskinesia: an interim report. In: Fann WE, Smith RC, Davis JM, Domino EF (eds) *Tardive dyskinesia: research and treatment*. SP Medical and Scientific Books, New York, 1980 p:475-489
15. Small JG, Milstein V, Marhenke JD et al: Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. *J Clin Psychiatry* 1987, 48:263-267
16. Guy W (ed): *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Publication ADM 76-338, Rockville, Md, US Department of Health, Education, and Welfare, 1976, p:217-222
17. Guy W: *Abnormal Involuntary Movements Scale: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington DC, US Department of Health, Education, and Welfare, 1976, P:534-537