

# Geç Diskinezili ve Dirençli Bir Katatonik Şizofreni Olgusunda Klozapin Tedavisi

Dr. Turgut Kundakçı<sup>1</sup>

## ÖZET

Klozapin, tipik antipsikotik ilaçlara dirençli şizofreni olgularının önemli bir kısmında etkili bir tedavi seçeneğidir. Klasik nöroleptik ilaç kullanımın yol açtığı geç diskinezi belirtilerini hafiflettiği ya da ortadan kaldırdığı bildirilmiştir. Bu yazıda, değişik antipsikotik ilaçlara dirençli kabul edilen ve idame elektrokonvülsif tedavisi sürdürülemeyen, geç diskinezinin eşlik ettiği bir katatonik tip şizofreni hastasının klozapine verdiği yanıt tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Katatoni, geç diskinezi, klozapin, tedaviye dirençli şizofreni.  
Kl.Psikofarmakol.Bül. 8:1 (40-42),1998

## SUMMARY

**CLOZAPINE USE IN CASE WITH TREATMENT RESISTANT CATATONIC SCHIZOPHRENIA AND TARDIVE DYSKINESIA**

Clozapine use in a case with treatment resistant catatonic schizophrenia and tardive dyskinesia is an alternative treatment with superior efficacy in a substantial proportion of typical antipsychotic treatment-resistant schizophrenic patients. It has been reported to relieve or eliminate symptoms of tardive dyskinesia induced by prior therapy with classical neuroleptics. In this article, the response to clozapine of an antipsychotic treatment-resistant catatonic schizophrenia case with tardive dyskinesia was discussed

**Key Words:** Catatonia, tardive dyskinesia, clozapine, treatment-resistant schizophrenia  
Bul.Clin.Psychopharmacol. 8:1 (40-42),1998

İlk kez 1874'de Kahlbaum'ın monografisinde tanımlanan katatoni Bleuler tarafından 1911'de şizofreninin bir alt tipi olarak değerlendirilmiştir. 1976'da Gellenberg katatoninin şizofreniye ait olmadığını, bir çok psikiyatrik, nörolojik, metabolik, toksik, farmakolojik etyolojiye bağlı olarak ortaya çıkabilen bir sendrom olduğunu vurgulamıştır.

Katatonik tip şizofreninin başlıca özelliği motor hareketsizlik, aşırı motor etkinlik, aşırı negativizm, mutizm, istemli davranışlarda acayıplıklara, kolali ya da ekopraksiyi kapsayabilen belirgin bir psikomotor bozukluk olmasıdır(1). Tedavisinde diğer şizofreni alt tiplerinde olduğu gibi antipsikotikler kullanılır. Ayrıca EKT etkin bir tedavi olarak kabul edilir(2,3). Amerikan Psikiyatri Derneği de 1990'daki raporunda EKT'nin şizofreninin katatonik alt tipi için etkili bir tedavi olduğunu belirtmiştir (4).

Antipsikotik ilaçlarla tedavinin genellikle geç dönemlerinde ortaya çıkan anormal istemsiz hareketler olan geç diskinezinin prevalansının %15-20 oranında olduğu kabul edilmektedir. Bu oran yüksek risk grubunda % 70-80'e çıkmaktadır(5). Geç distonisi ya da oral geç diskinezisi olan hastaların EKT'den yararlandıkları bilinmektedir(6). Dopa-

min reseptörlerinde antipsikotiklere bağlı olarak gelişen aşırı duyarlılığı önleyerek geç diskinezi üzerine tedavi edici etkisini gösterdiği düşünülmektedir(7).

Şizofreni sağaltımında % 10-20 oranındaki bir alt grupta geleneksel antipsikotik ilaçların yetersiz kaldığı bir çok kontrollü çalışmada bildirilmiştir(8). Başlangıç tedavisine olumlu yanıt vermiş hastaların % 20-30'u idame tedavisine yanıtızsız kalmaktadır(9). Bu durum atipik antipsikotik ilaçların şizofreninin akut ve idame tedavisinde daha çok kullanılmasına yol açmıştır.

Bir dibenzodiazepin olan klozapin tedaviye dirençli şizofrenilerde birincil tedavi seçeneği olarak kabul edilen bir atipik antipsikotiktir (10-11). Tedaviye dirençli hastaların %50'sinin ve tipik antipsikotik ilaçları tolere edemeyen hastaların %76'sının klozapine iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (12).

Klozapin, mezokortikal ve mezolimbik alanlardaki D1, D2, D3, D4 reseptörleri ile 5 HT2 ve 5HT3 reseptörleri üzerinde antagonistik etkiye sahiptir(13). Klasik antipsikotiklerden farklı olarak majör ekstrapiramidal yan etkilere yol açmaz(14). Daha önce varolan geç diskinezinin alevlenmesi olarak

(1) Psikiyatri Asistanı, İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

değerlendirilen bir bildirim dışında (15), yalnızca mezolimbik nöronların aktivitesini seçici olarak azaltan, nigrostriatal nöronları bloke etmeyen klozapini tek tedavi olarak alan hiç bir hastada geç diskineziye rastlanmamıştır(16). Klasik antipsikotik kullanımı ile sık görülen geç diskinezinin başlamasına bu nigrostriatal nöron blokajının neden olduğu düşünülmektedir(17,18). Ayrıca ilacın daha önceki tipik nöroleptiklerin yol açtığı geç diskinezi belirtilerini de hafiflettiği ya da ortadan kaldırdığı bildirilmiştir.(16,19)

Bu yazıda, değişik antipsikotik ilaçlarla yeterli yanıt alınamayan ve idame elektrokonvülsif tedavisi sürdürülemeyen, geç diskinezinin eşlik ettiği bir katatonik tip şizofreni hastasının klozapine verdiği yanıt tartışılmıştır.

### OLGU SUNUMU

20 yıldır katatonik şizofreni öyküsü olan ve yolda en az iki kez psikotik alevlenme gösteren 48 yaşında erkek hasta acil psikiyatri polikliniğine üç gündür süren konuşmama, yemek yememe ve garip davranışlar yakınması ile ailesi tarafından getirildi. Ruhsal durum muayenesinde duygulanımı künüttü. Mutizm, negativizm, rijidite ve postur alma gözlemlendi. Düşünce ve algı bozukluğu saptanmadı. Klinik görünüm son altı yıl içindeki oniki yatış öncesi tabloun benzeriydi. Toplam 20 kezden fazla bir psikiyatri kapalı servisinde yatışı olan hasta üç yıl önce malulen emekliye sevk edilmişti. Hastalığın başlangıcında katatonik epizotlar haloperidol 40-50 mg/gün, klorpromazin 400-600 mg/gün gibi değişik ilaç tedavilerine olumlu cevaplar verirken, son üç yıldır hastanede en az iki hafta süreyle bu ilaçlar kullanılmasına rağmen belirtilerde değişiklik olmuyordu. Bu dönemlerde her seferinde haftada üç kez olmak üzere ortalama 6.4 seans uygulanan elektrokonvülsif tedavi ile belirtilerde tam düzelme oluyordu. Hastaneden çıkışta kullandığı haloperidol 20 mg/gün tedavisi katatonik atakların sıklığında hiç bir değişiklik yapmıyordu. 6 yıl önce başlayan boyunda kasılma, yan bakma ve dudaklarını emme hareketleri geç distoni ve oral geç diskinezi olarak değerlendirildi. Bir süre sonra geç distoni düzeldi, oral geç diskinezi sebat etmişti.

Acil poliklinikteki muayenesinden sonra yatırılan ve 7 seans EKT uygulaması ile tam düzelen hastaya idame EKT planlandı. Bir yıl boyunca 35 seans EKT 2-23 gün aralıklarla uygulandı. Bu dönemde hiç yatışa gerek görülmedi. Ortalama klinik global izlenim skoru 2,7 idi. İndeks yatıştan önceki 7 ay içinde 15-63 gün aralıklarla 3 kez hastaneye yatmak zorunda kalan hastanın idame EKT süresince dört kez , tedavi süresini geciktirdiğinde ortaya çıkan içe

kapanma, kendi kendine konuşma ve sinirlilik yakınmaları olmuştu. İdame EKT'ye iyi yanıt alındığının düşünülmesine rağmen tartışma bölümünde belirtilecek nedenlerden dolayı bu tedavi sonlandırıldı.

İki ayrı gruptan iki klasik antipsikotik ilaçla yeterli yanıt alınamaması ve oral geç diskinezinin varlığı klozapin seçeneğini ön plana çıkardı. EKT uygulaması sonlandırıldı ve klozapin başlandı. İlk 6 aylık dönemde haftalık kan sayımı takibi ile 400-500mg/gün klozapin kullandıktan sonra aylık kan sayımı takibi ayda bir kez yapılmaya başlandı ve idame dozu olarak 250 mg/gün kullanıldı.

Tedavinin 3. ayında oral geç diskineziye ait belirtiler tamamen ortadan kalktı. 20 aylık izleme sürecinde katatoniyeye ait hiç bir belirtiyeye rastlanmadı. Ortalama CGI skoru 1,6 idi. İş, kişisel ilişkiler ve kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarındaki bozulmada kısmi düzelmeler olduğu gözlemlendi.

Sedasyon, hipersalivasyon, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler görülmesine rağmen bunlar ilacın dozunu değiştirecek ağırlıkta değildi. Lökopeni hiç oluşmadı.

### TARTIŞMA

Olgumuzda katatonik dönemlerin sıklığı hastalığın gidişi içinde artmış ve akut dönemler geleneksel antipsikotik tedavi yöntemlerine yanıtızsız kalmıştır.

Akut ve idame tedavi olarak EKT uygulanan hastamızda katatonik dönemlerin frekansında çarpıcı bir düzelmeye yolaçmasına rağmen özellikle tedavi aralığının iki haftayı geçtiği dönemlerde katatonik belirtilerin ortaya çıkması ve klinik global izlenim skorunun ortalama 4,3 olması, EKT'nin düzenli olarak uygulanmasındaki pratik güçlükler ve idame tedavinin süresi hakkındaki bilgi eksikliği gibi nedenlerden dolayı bu tedavi sonlandırıldı(20). Ayrıca bu tedavi süresince oral geç diskinezi belirtilerinde hiçbir değişiklik olmamıştı.

Klozapin tedavisi ile katatonik epizodların ortaya çıkmaması, klinik global izlenim skorunun belirgin düşmesi ve oral geç diskinezi belirtilerinin düzelmesi üzerine idame tedavisinin klozapin ile sürdürülmesine karar verildi.

Şizofreni alt tipleri ile klozapin yanıtı arasındaki ilişki incelendiğinde iyi yanıt kriteri olarak paranoide tipin gösterildiği yalnızca iki çalışma bulunmaktadır(12,21). Daha önce klasik nöroleptik kullanan ve tedaviye dirençli kabul edilen 368 şizofreni hastasında klozapin tedavi sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada şizoafektif tipin diğer şizofreni alt

tiplerinden daha iyi olarak klozapine yanıt verdiği bildirilmiştir.(22)

Sonuç olarak tipik antipsikotiklere yanıt vermeyen ve geç diskinezinin eşlik ettiği şizofreni hastalarında klozapin kullanımının önemli bir tedavi seçeneği olduğunu düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. DSM- IV:D iagnostic and Ştistical Manual of Mental Disorders,4\super th Edition. Washington:American Psychiatric Association,1994 pp288-289
2. Rohland BM, Carroll BT, Jacoby RG.: ECT in the treatment of the catatonic syndrome. J Affective Disord 1993;29:255-261.
3. Fink M. Is catatonia a primary indication for ECT? Convulsive Ther 1990;6:1-4
4. American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. Washington DC,APA,1990.
5. Casey DE.: Spontaneous and tardive dyskinesia. Clinical and laboratory studies.J Clin Psychiatry 1985;46:42-47.
6. Adityanjee X, Jayaswal SK, Chan TM, Subramaniam M.: Temporary remission of tardive dystonia following electroconvulsive therapy. Br. J Psychiatry 1990;156:433-435.
7. Lerer B, Belmaker RH.: Receptors and the mechanism of action of electroconvulsive therapy. Biol Psychiatry 1982; 17:497-511.
8. Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C.: Important issues in the drug treatment of schizophrenia. Schizophr Bull 1980;6:70-87.
9. Kane JM, Lieberman J, Maintenance pharmacotherapy in schizophrenia. In: Psychopharmacology, the Third Generation of Progress: The Emergence of Molecular Biology and Biological Psychiatry, Meltzer HY (ed), Raven Press, New York ,1987,pp 1103-1109.
10. Kane JM, Honigfield G,S inger J, Meltzer H, the Clozaril Collaborative Study Group.: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia:a double -blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988, 45:789-796.
11. Meltzer HY.: Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. Schizophr Bull 1992,18(3): 515-542.
12. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S,Johns C,Howard A et al.: Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. Am J Psychiatry 1994,151(12):1744-1752.
13. Marder SR, Ames D, Wirshing WC, van Putten T, Schizophrenia. In Psychiatric Clinics of North America Psychopharmacology 1, Vol 16, no3 sept 1993 pp 567-587
14. Povlsen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J.: Tolerability and therapeutic effect of clozapine. Acta Psychiatr Scand 1985, 71:176-185.
15. Doepp S, Muddeberg C.: Extrapyramidale symptome unter clozapin. Nervenarzt 1975,46:589-590.
16. Casey DE.: Clozapine:neuroleptic-induced eps and tardive dyskinesia. Psychopharmacology (Berl.) 1989,99:47-53.
17. Chiodo AL, Bunney BS.: Typical and atypical neuroleptics: Differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. J Neuro Science 1983,3:1607-1619.
18. White FJ, Wang RY.: Differential effects of classic and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine neurons. Science 1983,221:1054-1056.
19. SmallJG, Milstein V, Marhenke JD, Hall DD, Kellams H.: Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia,neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. J Clin Psychiatry 1987,48:263-267.
20. Scott AIF, Weeks DJ, Donald CF.: Continuation electroconvulsive therapy:preliminary guidelines and an illustrative case report. Br J Psychiatry 1991,159:867-870.
21. Honigfield G, Patin J.: Predictors of response to clozapine therapy. Psychopharmacology 1989,99:64-67.
22. Naber D, Hippus H.: The European experience with use of clozapine. Hospital and Community Psychiatry 1990, 41(8),886-891.