

Kronik Şizofreni Hastalarında Klozapin ve Sülpiridin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Dr. Hasan Herken¹, Dr. Nazmiye Kaya², Dr. Lütfullah Beşiroğlu²,
Dr. Hüdaverdi Derman², Dr. İshak Özkan³

ÖZET:

KRONİK ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLOZAPİN VE SÜLPİRİDİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Klozapin ve sülpirid tedaviye dirençli şizofreni hastalarında etkili bulunmuştur. Bu çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin ve sülpiridin etkinliğinin ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlandı. **Yöntem:** DSM IV tanı ölçütlerine göre kronik şizofreni tanısı alan, klasik antipsikotik tedaviye dirençli, klinikte yatarak tedavi gören 36 hasta üzerinde yapıldı. Hastalara rasgele yöntemle 600-1600 mg/gün sülpirid ve 300-800 mg/gün arası klozapin verildi. Çalışmada Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) ve UKU yan etki ölçeği, kullanıldı. Tedavinin değerlendirilmesi için tedaviye başlamadan KPDÖ ve tedavinin 15, 30 ve 60. günlerinde KPDÖ ve UKU yan etki ölçeği kullanıldı. **Bulgular:** Tedavinin altmışıncı gününde klozapinle tedavi edilen hastaların KPDÖ puanları sülpirid grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Klozapinle tedavi edilen grupta lökopeni ve agranülositoz görülmedi. Her iki grupta yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakan olmadı. **Tartışma:** Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapinin daha etkili bulundu.

Anahtar Sözcükler: klozapin, sülpirid, tedaviye dirençli şizofreni.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:148-151.

SUMMARY

A COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF CLOZAPINE AND SULPIRIDE IN TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA

Object: In this study, a comparison of efficacy and tolerability of clozapine and sulpiride on treatment-resistant-schizophrenia was aimed. **Method:** Thirty-six in-patients with treatment-resistant schizophrenia, diagnosed according to DSM-IV diagnostic criteria, were given 600-1600 mg/day sulpiride and 300-800 mg/day clozapine, randomly. Patients were evaluated using Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and UKU- Side Effects Scale on the 15th, 30th and 60th days of the study. **Results:** The baseline and the end of the treatment period of Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) points of two groups were compared in the group that was treated with clozapine BPRS- points was significantly lower than the group that was treated with sulpiride. Leucopenia and agranulocytosis did not occur in the clozapine treated group. In the both groups there were no dropouts due to the side effects. **Conclusions:** It is suggested that the clozapine is more effective than sulpiride on the treatment-resistant-schizophrenia.

Key words: clozapine, sulpiride, treatment-resistant-schizophrenia.

Bull. Clin. Psychopharmacol. 1999; 9:148-151.

GİRİŞ

Klasik antipsikotikler şizofreni hastalarının bir bölümüne etkili olurken, özellikle kronik ve negatif belirtilerle giden şizofreni hastalarının tedavisinde yetersiz kalmaktadır. Aynı zamanda klasik antipsikotikler yüksek oranda ekstrapiramidal ve antikolinerjik yan etkilere kişisel rahatsızlığa, uyum sorunlarına, fiziksel görünüm bozukluğuna ve yeti yitimine yol açmaktadırlar.

Bu gibi olumsuzluklar yeni grup antipsikotik bulma çalışmalarını hızlandırmıştır. Bu çalışmalar sonucu atipik antipsikotiklerin bulunuşu, antipsikotik etkinliğin sadece dopaminerjik blokajla ilişkili olmadığı, yanısıra serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerin de antipsikotik tedavide etkili olduğu görüldü. Atipik antipsikotikler klasik antipsikotiklerin aksine antidopaminerjik etkinin azalmasına karşın antiserotonerjik ve antinoradrenerjik etkinlikte artış (örneğin klozapin) göstermektedir. Atipik antipsikotiklerin klinik et-

kinlikleri ve yan etki azlığının da kanıtlanmasıyla bu ilaçlar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (1).

Negatif belirtilere atipik nöroleptiklerin daha etkili olduğu kabul edilmektedir (2-7). Atipik antipsikotiklerden klozapin, klasik antipsikotiklerden klinik etkinlik ve yan etki bakımından üstünlüğü ispatlanan ilk ilaçtır. Sonuçta önceki yıllarda olduğu gibi antipsikotiklerin tümünün eşdeğer etkinlikte olduğu, birinin diğerinin yerine kullanılabileceği düşüncesi yıkılmıştır (1,8).

Klozapin ve sülpirid, klorpromazinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda antipsikotik etkinlikle eşit ve/veya yüksek bulunmuştur (5,8). Kane ve arkadaşlarının çalışmasında klozapinin (8) Uzun ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada sülpiridin yan etki profili klorpromazine kıyasla oldukça düşük bulunmuştur. Bu çalışma atipik antipsikotiklerden klozapin ve sülpiridin, klasik antipsikotik tedaviye dirençli kronik şizofreni tanısı alan hastalarda etki ve yan etki bakımından karşılaştırılması amacıyla planlandı.

¹ Psikiyatri Yardımcı Doçenti, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep,

² Psikiyatri Asistanı, ³ Psikiyatri Doçenti, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yard.Doç. Dr. Hasan Herken Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep

YÖNTEM

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri kliniğine Şubat 1997 -Haziran 1998 tarihleri arasında başvuran, DSM IV tanı ölçütlerine göre (10) kronik şizofreni tanısı alan, klasik antipsikotik tedaviye dirençli, klinikte yatarak tedavi gören 36 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya, organik hastalığı olmayan alkol ve madde bağımlılığı bulunmayan, parenteral antipsikotik tedaviye gereksinim göstermeyen, depo antipsikotik tedavi yada en az 10 gündür herhangi bir ilaç tedavisi almamış olan hastalar alındı. İlaç tatili döneminde hastaların fizik muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri tamamlandı. Hastaların tedavi öncesi, tam kan, formül lökosit, ALT, AST, üre, kreatinin, değerlerine bakıldı. Klozapin tedavisi verilen hastalara her hafta beyaz küre sayımları yapıldı. Klozapin verilen gruptan düzenli kontrole gelmeyen bir hasta dışında tümü tedaviyi tamamlamıştır.

Çalışmada UKU yan etki ölçeği (11) ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), kullanıldı (12,13). Hastalara rastgele yöntemle 600-1600 mg/gün sülpirid ve 300-800 mg/gün arası klozapin verildi. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için tedaviye başlamadan KPDÖ ve tedavinin 15.30.60. günlerinde KPDÖ ve UKU yan etki ölçeği verildi.

Sonuçlar ortalama, yüzde, Mann Whitney U ve Wilcoxon analizleri ile bilgisayarda SPSS for Windows 6.0 paket programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmayı, 20'si (%67.1) erkek, 15'i (%49.2) kadın olmak üzere 35 hasta tamamladı.

Tablo 1. Hasta gruplarının özellikleri.

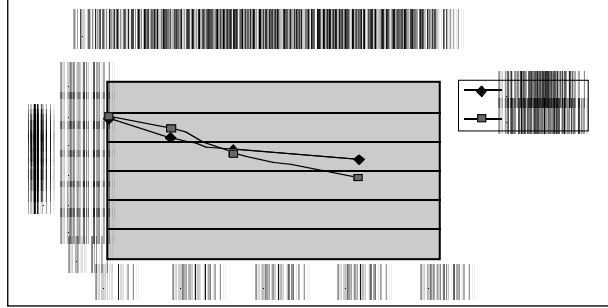
Grup	Sülpirid=19	Klozapin=16
Yaş ortalamaları	32.8±11.6	31.7±9.9
Hastalığın başlangıç yaşı	25.8±7.5	22.4±5.6
Hastalık süresi	6.7±7.5	8.06±8.5
Ortalama günlük doz	905±300	521±152

Hastaların yaş ortalamaları, hastalığın başlangıç yaşı ve ortalama hastalık süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

UKU yan etki izleme ölçeğine göre sülpirid uygulanan olgularda en sık kaydedilen yan etkiler iç gerilimi-iç huzursuzluğu (%31.6), uykuda azalma (%26.5), tükürük salgısında azalma (%21.2), uyukla-

ma-sedasyon (%15.9), akatizi (%10.6), tremor(%10.6) olarak saptanmıştır. Klozapin grubunda ise tükürük salgısında artma (%62.5), taşikardi (%50),

Figür 1. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği puan ortalamalarının tedavi değişimi.



kilo artışı(%43.75) uyuklama sedasyon (%37.5), uykuda artma (%31.25), ortostatik hipotansiyon(%25), şeklinde bulunmuştur. Her iki grupta yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakan olmadı.

Figür 1'de ise Klozapin ve Sülpirid tedavisine alınan hastaların 2 aylık süre içindeki (1,15,30,60.gün) ortalama KPDÖ puanları görülmektedir. Çalışmanın başlangıcında her iki grubun KPDÖ puan ortalamaları arasında fark bulunmadı (Klozapin 48.87+4.96, Sülpirid 47.89+4.96) ($p>0.05$). Tedavinin 15. ve 30. günlerinde de her iki grubun KPDÖ puan ortalamaları düşerken, aralarında anlamlı fark bulunmadı. Tedavinin 60. Gününde ise klozapin grubunda KPDÖ puan ortalamasının (28.56+4.01) sülpirid grubuna (34.47+7.15) göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p<0.01$).

TARTIŞMA

Sülpirid (6,14) ve Klozapinin (8,15) klasik tedaviye dirençli şizofrenlerde etkinliği bilinmektedir. Çalışmada, hem sülpirid hem de klozapinin KPDÖ puanlarına göre tedaviye dirençli şizofrenlerde etkili olduğu bulundu. Bu sonuçlar literatürle de uyumludur (6,8,14-16).

Çalışmada tedavinin 60.gününde klozapin tedavisi alanların, sülpirid tedavisi alanlara oranla KPDÖ puan ortalamalarının anlamlı derecede düşük olması, klozapinin sülpiridden farklı olarak antiseratonerjik ve antinoradrenerjik etkisinin bulunmasına (4,5,8), diğer atipik nöroleptiklerden farklı olarak 5HT2/D2 bağlanma oranının yüksek olmasına (19) bağlı olabi-

Tablo 2. Hasta gruplarında tedavi süresince görülen yan etkiler.

Yan etki	Sülpirid		Klozapin		Sülpirid		Klozapin		Sülpirid		Klozapin	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
		15. gün					30.gün					60.gün
Uyuklama-Sedasyon	3	15.9	6	37.5	1	5.3	3	18.7	-	-	-	-
İç gerilimi, iç huzursuzluğu	6	31.6	-	-	2	10.6	-	-	-	-	-	-
Uykuda artma	-	-	5	31.2	-	-	2	12.5	-	-	-	-
Uykuda azalma	5	26.5	-	-	1	5.3	-	-	-	-	-	-
Taşikardi	-	-	8	50.0	-	-	1	6.2	-	-	-	-
Tremor	2	10.6	-	-	1	5.3	-	-	-	-	-	-
Akatizi	2	10.6	-	-	1	5.3	-	-	-	-	-	-
Tükrük salgısında artma	-	-	10	62.5	-	-	6	37.5	-	-	3	18.7
Tükrük salgısında azalma	4	21.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bulantı	-	-	2	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-
Galaktore	1	5.3	-	-	1	5.3	-	-	-	-	-	-
Kabızlık	-	-	2	12.5	-	-	1	12.5	-	-	-	-
Ortostatik hipotansiyon	1	5.3	4	25.0	-	-	1	6.2	-	-	-	-
Kilo artışı	-	-	-	-	-	-	6	37.5	-	-	7	43.7

*Belirtiler UKU yan etki skalasından alınmıştır.

İki grup arasında 15, 30.günlerde belirgin farklılık göstermeyip 60.gün farklılık olması klozapin dozunun yavaş yavaş arttırılarak 4. haftada etkin doza çıkılmasına ve etkisinin 1.ayda belirginleşmesine bağlı olabilir (18). Klozapinle tedavi edilen hastalarda iyileşme sürecinin bir yıl kadar kadar sürdüğü bildirilmektedir.

Sülpirid tedavisi alanlarda yan etkiler sıklık sırasına göre iç gerilimi-iç huzursuzluğu (%31.6), uykuda azalma (%26.5), ağız kuruluğu (%21.2), sedasyon (%15.9), akatizi (%10.6), tremor (%10.6) idi. Sülpirid; etkisini seçici olarak D2 reseptörlerini bloke ederek gösteren, D1, adrenerjik, kolinerjik, GABA'erjik, histaminerjik ve serotonerjik reseptörler üzerinde belirgin etkisi bulunmayan atipik antipsikotiktir. Buna bağlı olarak ilacın etkinliğini ve yan etki profilini bu reseptör ilişkileri belirlemektedir. Bulgularımız Uzun ve ark. (9) sonuçları ile uyumludur.

Klozapinle tedavi edilen olgularda yan etkiler sıklık sırasına göre tükrük salgısında artma (%62.5),

taşikardi (%50), kilo artışı (%43.75) uyuklama-sedasyon (%37.5), uykuda artma (%31.25), ortostatik hipotansiyon (%25) idi. Klozapinin serotonerjik, dopaminerjik, alfa 1 adrenerjik ve histaminerjik reseptör blokajı yapar. Buna bağlı olarak ilacın etkinliğini ve yan etki profilini bu reseptör ilişkileri belirlemektedir (15,17,19,20,21)

Çalışmada klozapin grubunda çekinilenin aksine lökopeni ve agranülositoz tesbit edilmemiştir. Olgu sayımızın azlığı nedeni ile yorum imkanımız bulunmamakla birlikte Mannkovich ve ark. (19) 100 hasta üzerinde 4 yıllık takip sonucunda ve Naber ve ark. (21) 387 hasta üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmada lökopeni ve agranülositoz bildirmemişlerdir.

Sonuç olarak klozapinin sülpiride kıyasla klasik nöroleptikleri tolere edemeyen veya klasik nöroleptik tedaviye dirençli olgularda daha etkili olduğu söylenebilir. Bu konuda yeni çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar:

1. Klozapin: Berier A, Buchanan RW. Şizofrenide yeni ilaç tedavileri. (çev) Aydemir Ö. Ankara: Hekimler Yayın Birliği ; 1998.
2. Lindenmayer JR., Grochowski S., Mabugat L.: Clozapine effect on positive and negative symptoms: A six month trial in treatment-refractory schizophrenics. J Clin Pharmacol 1994; 14:201-204.
3. Angst J., Stassen H. and Waggon B.: Effect of neuroleptics on positive and negative symptoms and the deficit state. Psychopharmacology 1989; 99:41-46.
4. Meltzer HY. Clozapine pattern of efficacy in treatment-resistant schizophrenia in: Meltzer HY, (ed). Novel Antipsychotic Drugs; New York: Raven Press Ltd. 1992. 33-46.

5. Ceylan ME: Şizofreni. İstanbul: Nobel Kitabevi, 1993.
6. Çetin M, Özçubukoğlu A, Başoğlu C, Semiz ÜB, Filiz M. Klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli psikozlarda sülpiridin etkinliği ve emniyeti. 33.Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Tam Metin Kitabı. Antalya, 1997: 267-72.
7. Rosenheck R., Tekell J., Peters J., Cranmer J., Fontana A., Werchun Xu. et all.: Does participation in psychosocial treatment augment the benefit of clozapine. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:618-625.
8. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.: The clozapine collaborative study group: Clozapine for the Treatment of Resistant Schizophrenia. Arch. Gen Psychiatry 1988; 45:789-796.
9. Uzun U., Özşahin A., Özgen F., Battal S.:Sülpiridin yan etki profili: Klorpromazinle karşılaştırılmalı bir çalışma. Düşünen Adam 1997; 10:14-17.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. IV. Baskı, Washington. The American Psychiatric Association, 1994.
11. Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations. The UKU Side Effect Rating Scale, English Version, Hillerød, Denmark, 1986.
12. Overall JE., Gorham DE.: The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep 1961; 10:799-812.
13. Soykan C. Institutional differences, and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi. Ankara: Ortadoğu Teknik Üniv.; 1989.
14. Coşar B, Arkan Z, Işık E: Kronik şizofren hastalarda haloperidol ve sülpiridin etkinliğinin karşılaştırılması. Bir ön çalışma. 33.Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Tam Metin Kitabı. Antalya, 1997: 277-80.
15. Arhan G., Dilbaz N., Tan D.:Tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda klozapinin etkinliği. Düşünen Adam 1996; 9:34-39.
16. Aytekin A., Uzun Ö., Doruk A.: Tedaviye dirençli şizofrenide klozapinin etkinliğinin demografik ve klinik özelliklerle ilişkisi. KI psikofarmakoloji Bülteni 1998, 8: 14-17.
17. Meltzer HY, Bargani B, Ramirez L, Matsubara S. Clozapine new research on efficacy and mechanism of action. Eur Arch Psychiatry Nevrol Sci 1989; 238:332-339.
18. Cosar B, Arkan E, Işık E. Kronik şizofren hastalarda klozapinin psikopatoloji ve işlevsellik üzerine etkisi. Bir yıllık izlem 33.Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Tam Metin Kitabı. Ankara, 1997; 99-101.
19. Manjkovic D., Timotijevic Babinski T., Totic S., Paunkovic VR.: The side-effects of clozapine; A four year follow-up study. Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry 1994; 18:537-544.
20. Naber D, Lepping M, Hippert H. Long-term treatment with clozapine efficacy, side-effects and tolerability. In: Stefanis CN, Rabavilas AD, Soldatos CR. eds. Amsterdam: Excerpta Medica Publ 1990; 150-154.
21. Naber D., Lepping M., Grahmann R., Hippert H.: Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia—a retrospective study of 387 patients. Psychopharmacology 1989; 99:73-76.