

Psikotik Hastaların Tedavisinde Zuklopentiksol Asetat Etkisinin Değerlendirilmesi

Doç. Dr. Nesrin DİLBAZ¹, Dr. Hatice GÜZ², Dr. Göksel BAYAM¹

ÖZET

Zuklopentiksol asetatin viskalo formunun klinik etkilerini değerlendirmek için yapılan çalışmada 7'si akut mani, 7'si alevlenme gösteren 14 hasta çalışmaya alınmıştır. Her hastaya ilk uygulamada 50-200 mg. ilaç verilmiştir. Gerekli görüldüğünde ikinci doz tekrar verilmiştir. 7 günün sonunda hastaların % 78'inde "orta" ile "belirgin" düzeyde tedavinin etkileri ortaya çıkmıştır. İlk uygulamadan sonra toplam KPDÖ'de istatistiksel anlamlılık saptanmadı, fakat enjeksiyondan 2 ve 3 gün sonra saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bir gün sonrasında anksiyete, depresyon, enerji puanları aynı kalırken, aktivasyon faktör puanının istatistiksel olarak anlamlı azalması gözlenmiştir; enjeksiyon sonrası 2 ve 3 günde sanrılarda aktivasyon, şüphecilik, düşmanlık puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur. Yan etkilerin sıklığı genel olarak düşüktür ve çok sıklıkla belirtiler hafif derecededir.

Anahtar Kelimeler: Antipsikotik ilaç, nöroleptik, Zuklopentiksol, psikoz tedavisi.

KI.Psikofarmakol.Bül.8:2 (100-103), 1998

SUMMARY

THE EFFICACY OF ZUCLOPENTHIXOL ACETATE IN PSYCHOTIC PATIENTS

Fourteen psychotic patients, 7 acute manic and 7 exacerbated patients were included in the study to evaluate the clinical effect of zuclopenthixol acetate in viscoleo. Each patient received 50-200mg. of the drug for the first injection. If necessary the injection could be repeated twice. At the end of the 7 days 78% of the patients had a moderate to marked effect of the treatment. One day after the injection, the reduction of mean total BPRS scores were not statistically significant, but two and three days after the injection, the reduction was statistically significant. Statistically significant the reductions of activation factor scores were seen one day after the injection whereas the anxiety/depression, anergia scores remained almost the same, and statistically significant reductions of delusions, activation and hostility and suspiciousness were seen two and three days after the injection. The frequency of side effects was in general low and most after the symptoms were of mild degree.

Key Words: Antipsychotic drug, neuroleptic, zuclopenthixol, treatment of psychosis.

Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:2 (100-103), 1998

Psikiyatrik hasta popülasyonunda, özellikle hastalıkların akut dönemlerindeki tedavinin sağlanması hem hastalığın prognozunu, hem sürdürüm tedavilerini, hem de kurulacak olan hasta-hemim ilişkilerini yakından etkileyen bir unsur olmuştur. Özellikle psikotik hastalarda görülen akut ataklarda belirtilerin hızla kontrol altına alınması gerekmektedir. Akut atakların tedavisinde psikofarmakolojik yaklaşım kırk yılı aşkın bir süredir uygulanmakla birlikte, özellikle son onbeş yıl içinde biyolojik psikiyatri ve klinik psikofarmakoloji alanındaki gelişmeler bu dönemdeki tedavinin daha etkin, daha kolay uygulanabilir ve daha uygun yan etki pro-

filine ulaşmayı olanaklı kılmıştır. Akut atak geçiren psikotik hastalarda sıklıkla oral alımı reddetmeleri, hızlı ve uzun süreli bir etki sağlanması zorunluluğu nöroleptiklerin parenteral uygulanması gerekliliği sonucunu doğurmuştur (1). Akut atakların tedavisinde kullanılacak antipsikotik ilacın belirlenmesinde hasta ve yakınlarındaki ilaç öyküsü, hastanın yaşı, fiziksel durumu, belirtilerinin şiddeti ve ilaçların yan etki profili belirleyici olmaktadır (1).

Zuklopentiksol, tioksanten grubu nöroleptik olup, hızlı başlangıç etkisi, etkinlik süresinin 2-3 gün sürmesi, çok az ve hafif şiddette yan etki sıklığı, enjeksiyon yerinde daha iyi tolerabilite, monoterapiye

1 Psikiyatri Doçenti, Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kl. Uzmanı

2 Psikiyatri Uzmanı, Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kl. Araş. Gör.

TABLO 1. CGI

Hasta Grubu	1. Gün (n)	2. Gün (n)	3. Gün (n)	7. Gün (n)
Kr. Şizofreni	2	4	4	4
Bip. Aff. Boz.	4	6	6	7
TOPLAM	6	10	10	11

olanak sağlaması, 48-72 saat arayla uygulanabilirlik nedeniyle son yıllarda sık kullanılmaktadır (1,2). Omerow ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada züklopentiksol asetat uygulanan hastaların psikotik belirtilerinde %50 azalma olduğu bulunmuştur (4). Ajite hastaların tedavisine yapılan çalışmada 208 hastaya 73 mg züklopentiksol asetat verilmiş ve %79 gibi yüksek bir oranda tedaviye yanıt alındığı bildirilmiştir. Bu bilgilerin ışığında psikotik hastaların tedavisinde züklopentiksol asetatın ilk seçenek olabileceğini ileri sürmüşlerdir.(4).Fuglum ve arkadaşları 1989 yılında züklopentiksol ile haloperidol/levomepromazin kombine tedavisini karşılaştırmışlar (5), 1992 yılında Nygaard ve ark. bu tedaviye melperon karşılaştırmalarını da eklemiştir (6). Yine 1992 yılında Harenko ve ark. züklopentiksol ile tioridazin etkinliğini karşılaştırmışlardır (7). Bu çalışmaların ortak sonucu olarak züklopentiksol'un bu ilaçlar ile etkinlik açısından istatistiksel bir farkının olmadığı bulunmuştur. Terapötik etki başlama hızı züklopentiksol grubunda daha hızlı bulunmuştur. Züklopentiksol'un günde tek doz kullanılabilmesi de tedaviye uyumu artırmıştır. Züklopentiksol grubunda yan etkilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir (5,6,7).

Biz bu çalışmada akut psikotik hastalarda züklopentiksol'un terapötik etkisi, yan etkileri ve klinik gidişin değerlendirilmesini amaçladık.

METOD

Züklopentiksol asetat'ın akut psikotik hastalarda etkinliğini görmek amacıyla Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören 35 hasta çalışma kapsamına alındı. 21 hasta etik sebeplerle (çalışmada öngörülen dozlarla ve aralıklarla belirtileri sürdüğü için) daha sık aralıklarla ve yüksek dozlar uygulandığı için çalışma kapsamı dışında tutuldu. Yaşları 18-65 arasında bulunan hastalardan DSM IV (8) tanı kriterlerine göre 7'sine Bipolar Affektif Bozukluk (manik episod), 7'sine ise Kronik Şizofreni tanısı kondu.

- Organik beyin sendromu
- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Akut pulmoner hastalıklar
- Gebelik

TABLO 2. BPRS

Düşünce Bozukluğu	% 8.7
Hostilite ve Şüph	% 7.7
Anerji	% 5
Aktivasyon	% 5
Anksiyete Depresyon	% 4

Son 24 saatte oral veya parenteral nöroleptik kullananlar çalışma dışı bırakıldılar.

Doz aralığı 50-250 mg. arasında tutularak hastanın klinik gidişine göre belirlendi.

Tüm hastalara çalışma ekibi tarafından hazırlanan ve sosyodemografik özellikleri belirlenmesi amacıyla hasta bilgi formu, BPRS (kısa psikiyatrik değerlendirme) (9), CGI (klinik global izleme) ve yan etkileri değerlendirmek amacıyla UKU yan etki ölçekleri (10) uygulandı. Her iki grup hasta 0, 1, 2, 3 ve 7. günlerde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 14 hasta 23-47 yaşlar arasında olup, yaş ortalaması 32.07 idi. Hastaların 6'sı (% 42.8) erkek, 8'i (% 57.2) kadındı.

Hastaların hepsine 1. gün 50 mg. züklopentiksol asetat IM uygulandı. Üçüncü ve 7. günler hastalığın şiddetine göre doz ayarlaması yapıldı. Hastalardan 12'sinde (% 78.6) ekstrapramidal yan etkilere rastlanmazken 2 (% 21.4) hastada ekstrapramidal yan etkiler nedeniyle antiparkinson'en ilaç kullanıldı.

Hastalığın seyri CGI ile izlenmiş olup, her iki hasta grubunda 1. günden itibaren düşme başladı ($p<0.01$). CGI skorlarındaki düşüşün, günlere ve tanı gruplarına göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Kısa psikiyatrik değerlendirme 1., 2., 5. ve 9. maddeleri anksiyete ve depresyon; faktör 1 (F1), 3., 13., 16., 18. maddeler anerji; faktör 2 (F2), 4., 8., 12., 15. maddeler düşünce bozukluğu; faktör 3 (F3), 6., 7., 17. maddeler aktivasyon; faktör 4 (F4), 10., 11., 14. maddeler hostilite ve şüph faktör 5 (F5) olarak yeniden değerlendirilerek gruplandırıldı. Her iki grup hastada bu faktörler karşılaştırıldı. Elde edilen veriler Tablo II'de gösterilmiştir.

Belirtilerin seyrine günlere göre bakıldığında faktör 1 ve 2'de (anksiyete-depresyon ve anerji) 0-3. günler anlamlı bir düzelme görülmemesine karşın 7. günde azalma olduğu belirlendi (her iki faktörün p değerleri, $p<0.05$). Faktör 3 (düşünce bozukluğu) ve faktör 5 (hostilite ve şüph) de 0 ile 1. gün arasında bir fark yokken 2. günden itibaren düzelme saptandı. Faktör 4 (aktivasyon) de ise 2. günden itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü

($p<0.05$) (tablo III). Toplam kısa psikiyatrik değerlendirme skorlarında 2. günden itibaren azalma gözlemlendi. ($p<0.05$)

Sadece şizofreni grubuna bakıldığında faktör 1, 3, 4 yani anksiyete-depresyon, düşünce bozukluğu ve aktivasyondaki 0 ile 7. günler arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken faktör2 (anergi) ve faktör5 (hostilite ve şüphe) de istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı (her birinin p değerleri $p<0.05$) (Tablo IV).

Bipolar affektif bozukluk tanısı alan grupta anksiyete-depresyon 3. günde, anergi 7. günde, düşünce bozukluğu 2. günde, aktivasyon, hostilite ve şüphe 1. günde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (her birinin p değerleri $p<0.001$) (Tablo V). Toplam kısa psikiyatrik değerlendirme skorlarında ilk günden itibaren anlamlı bir düşme mevcuttu ($p<0.001$).

Yan etkilerin günlere göre dağılımı Tablo VI'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Züklopentiksol asetate etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışmaların büyük bölümü kronik şizofreni -akut atak- tanısı alan hastalarda yapılmış olup, Chakravarti ve arkadaşları, Matar M, Omerov M çalışmalarında bizim çalışmamızda olduğu gibi karşılaştırmaz ve kontrolsüz çalışmalardır (4, 11, 12). Bunun yanı sıra Bobon D, Boastrup (13,14) züklopentiksol asetate ile haloperidol karşılaştırmalı yapmışlardır. Karşılaştırmalı ve kontrollü yapılan çalışmaların sonuçları şüphesiz daha doyurucu olacaktır.

Yurt dışında yapılan benzeri çalışmalarda Amdisen 83 hastalık bir seri yayınlanmışken, Chakravarti 25, Omero 208 hasta üzerinde çalışmıştır (3, 4, 11). Bizim çalışmamızdaki 35 hasta doz ayarlaması yapmakta ortaya çıkan güçlükler nedeniyle, sabit doz uygulanan 14 hastaya düşürülmüştür. Kronik şizofren ve bipolar affektif bozukluk akut atak tanılı alan bu hasta grubundaki çalışma dışında bırakma sebebi 2 hastada ortaya çıkan ekstrapramidal yan etkiler olup, diğer 19 hasta da çalışma kapsamında tutulacak sabit dozda etik sorunlar nedeniyle kalınmamıştır.

Kronik şizofreni -akut atak- tanısı alan grupta CGI skorları birinci günden itibaren düşmeye başlamış, ilk gün 2 hastada görülen düşüş 7. günde 4 hastada görülmüştür. Amdisen, Matar ve Omerov da yaptıkları çalışmalarda benzer bir şekilde CGI skorları birinci günden itibaren düşmüştür (3, 4, 11). Bipolar affektif bozukluk manik eksitasyon tanısı alan grupta CGI skorları ilk gün 4 ve 7. gün 7 olarak sap-

TABLE 3. UKU

Yan Etki	1. Gün	2. Gün	3. gün	7. Gün
Konsantrasyon Güçlüğü	5	4	1	1
Asteni	9	6	3	2
Sedasyon	8	4	4	3
Gerginlik	1	2	-	-
Uyku Artışı	7	3	4	2
Duygusal Aldırmazlık	2	-	2	-
Rijidite	2	2	-	-
Kabızlık	2	1	-	-
Hiposalivasyon	-	1	-	-
Baş Ağrısı	3	3	-	-
5	6	10	10	11

tanmış ve CGI skorlarındaki düşme kronik şizofreni grubuna kıyasla daha fazladır. Ancak istatistiksel olarak daha anlamlı değildir. Bu sonuçlar benzer iki hasta grubunda çalışan Amdisen'in bulunduğu sonuçlar ve ilişki ile uyumludur (3).

Çalışmaya alınan her iki hasta grubunda kısa psikiyatrik muayene bulgularında ilk sırayı düşünce bozuklukları % 8.7 ile alırken bunu %7.7 ile hostilite ve şüphe takip etmektedir. BPRS skorlarındaki düşüş % 50'nin altında olup, bu düşüş ikinci günden itibaren görülmüştür. Her iki grup karşılaştırıldığında BPRS skorlarında bipolar affektif bozukluk manik eksitasyon tanısı alan hasta grubunda düşüşün 0. ile 7. günler arasında anlamlı bir ilişki varken kronik şizofren grubunda total BPRS skorlarının 0 ile 7. günler karşılaştırıldığında anlamlı bir düşme saptanmamıştır.

Kronik şizofren hasta grubunda BPRS anergi ve hostilite-şüphencilik skorlarında istatistiksel anlamlı düşme 7. günde saptanmıştır. Bipolar affektif bozukluk manik eksitasyon tanısı alan grupta BPRS anksiyete-depresyon skorlarında 3. günden itibaren, anergi skorlarında 7. günden, düşünce bozukluğu skorlarında 2. günden, aktivasyon ve hostilite-şüphencilik skorlarında 1. günden itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır.

Yan etkiler açısından bakıldığında, en sık görülen yan etki toplam 9 (% 64.3) ile asteni olup, bunu 8 (%57.1) hastayla sedasyon takip etmektedir. Yan etkiler en çok tedavinin ilk gününde görülmüş, ancak tedavi kesilmesini gerektirmemiştir. Tedavinin 7. gününde sadece 1 hastada konsantrasyon güçlüğü, 2 hastada asteni, 3 hastada sedasyon görülürken 2 hastada uyku süresinde artış gözlenmiştir. 7. günde gerginlik, rijidite, kabızlık, baş ağrısı ve hiposalivasyon yan etkilerine rastlanmamıştır. Amdisen'in yaptığı benzer çalışmada en fazla görülen yan etki % 34 ile hiposalivasyon olup, bunu % 28 ile rijidite takip etmektedir (3). Ancak bu çalışmada da bizim

çalışmamızdan farklı olarak hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle çalışmayı yarım bırakmamıştır.

Sonuç olarak bipolar affektif hastalarda daha fazla olmak üzere her iki hasta grubunda akut atak tedavisinde zucloperitoksol asetat etkili bulunmuş, bu etkinin haloperidol ile yapılan çalışmalara eşdeğer olduğu saptanmıştır (5, 6, 7, 13, 14, 15, 16). Oral ve parenteral haloperidol ile yapılan bu çalışmalarda oldukça düşük oranda ve şiddette yan etki görülmüştür (5, 6, 7, 14, 15, 16).

KAYNAKLAR

1. Işık E. Şizofreni (Genişletilmiş 2. baskı). Ankara 1997.
2. Amdisen A, Nielsen MS et al. Zucloperitoksol acetate a new drug formulation. *Acta Psych Scand* 1987; 75: 99-107.
3. Anadiesen A, Aaes JT et al. Serum concentrations and clinical effect of zucloperitoksol in acutely disturbed, psychotic patients treated with zucloperitoksol acetate in viscoleo. *Psychopharmacology* 1986;90:412-416.
4. Omerov B, Wisdedt U. Agressive incidents and acute psychosis. The effect of Zucloperitoksol acetate. Presented at the Regional Symposium, World Psychiatric Association, Oslo, Norway, 1990.
5. Fuglum E, Schillinger A et al. Zucloperitoksol and haloperidol/levomepromazine in the treatment of elderly patients. A double-blind controlled multicentre study. *Pharmacotherapeutica*. 1989;5:285-291.
6. Nygaard HA, Fuglum E, Elgen K. Zucloperitoksol, melperone and haloperidol / levomepromazine in elderly. Meta analysis of two double-blind trials at 15 nursing homes in Norway. *Current Med Res Opion* 1992;12:615-622.
7. Harenko A et al. Zucloperitoksol and thioridazine in the treatment of aggressive, elderly patients: a double-blind, controlled, multicentre study. *Int J Geriat Psych* 1992;7:369-375.
8. American Psychiatric Association: *Diagnosis and Statistical Manuel of Mental Disorder*. First edition, Washington DC, American Psychiatric Association Press.1994.
9. Overall JE, Goricun DR. The Brief Rating Scale. *Psychol Rep*1962;10:799-812.
10. Lingjaerde O et al. The UKU Side Effect Rating Scale. *Acta Psych Scand (supp)* 1987;76:81-94.
11. Chakravatti SK, Muthu PK et al. Zucloperitoksol acetate single dose treatment for acutely disturbed psychotic patients. *Curr Med Res Opion* 1990;12:58-65.
12. Matar AM et al. Zucloperitoksol: a new generation of antipsychotic drug. An open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(4):283-286.
13. Babon D, DeBlecker E. Zucloperitoksol acetate and haloperidol in acute psychotic patients. A randomized multicentre study. Presented as poster at the ECNP congress in Gothenburg, 1989, May 24-26.
14. Baastrup PC, Alhfors UG et al. A controlled Nordic multicentre study of zucloperitoksol acetate in oil solution haloperidol and zucloperitoksol in the treatment of acute psychosis. *Acta Psych Scand* 1993;87(1):48-58.
15. Heikkila I, Eliander H et al. Zucloperitoksol and haloperidol in patients with acute psychotic states. A double blind multicentre study. *Curr Med Res Opion* 1992;12:594-603.
16. Wistedt B, Koskinen S et al. Zucloperitoksol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double blind multicentre study. *Acta Psych Scand* 1991;84:14-16.