

Olgu Sunumu

Klozapin Kullanımına Bağlı Gelişen Epileptik Nöbet ve Nöbetin Gabapentin ile Tedavisi: Olgu Sunumu

İbrahim EREN*

ÖZET

Klozapin diğer nöroleptik ajanlarla karşılaştırıldığında güçlü ve ekstrapiramidal yan etkileri olmayan bir antipsikotiktir. Bununla birlikte irreversible agranülositoz, EEG değişikliği, myoklonus ve epileptik nöbete neden olabilir. Klozapinin EEG değişikliği ve epileptik nöbete yüksek oranda neden olduğu bildirilmektedir. Fenitoin, karbamazepin ve sodyum valproat gibi birçok antiepileptik ilaç bu nöbetlerin tedavisinde etkin bulunmuştur fakat bazı yan etkiler ve ilaç etkileşimleri bunların klozapinle birlikte kullanılmasını sınırlamaktadır. Sodyum valproat klozapinin neden olduğu epileptik nöbet tedavisinde standart tedavi olarak tavsiye edilmekle birlikte, klozapinle kombine edildiğinde önemli yan etkilere ve klozapin metabolizması değişikliklerine neden olabilir. Gabapentin farmakokinetik etkileşimi olmayan, düşük yan etki profiline sahip olan nispeten yeni bir antiepileptik ilaçtır. Bu nedenle gabapentin, klozapine bağlı nöbetlerin tedavisinde valproata alternatif olabilir. Biz klozapine bağlı jeneralize tonik klonik nöbet geçiren ve nöbeti gabapentin ile tedavi edilen bir şizofrenik hasta sunmaktayız.

Anahtar Sözcükler: Klozapin, epileptik nöbet, gabapentin.

KLİNİK PSİKIYATRİ 2003;6:119-122

SUMMARY

Clozapine-Induced Seizure and its Treatment by Gabapentine: Case Report

Clozapine is a highly potent neuroleptic drug that, in contrast to

other neuroleptic agents, does not induce extrapyramidal side effects. However, it may induce irreversible agranulocytosis, EEG changes, myoclonus, and epileptic seizures. Clozapine is reported to cause seizure and EEG changes with high ratio. Several antiepileptics, including phenytoin, carbamazepine, and valproic acid, have been found to be effective in the treatment of these seizures, but certain side effects and pharmacokinetic interactions may limit their prescription in combination with clozapine. Valproate is recommended as the standard therapy for the treatment of clozapine-induced seizures, however valproate can induce significant side effects when combined with clozapine and can modify the metabolism of clozapine. Gabapentine is a relatively new antiepileptic drug with a benign side effect profile and a lack of significant pharmacokinetic interactions. Therefore gabapentine may be an alternative to valproate in treatment of clozapine-induced seizures. Our report is on a schizophrenic patient who had a generalized tonic-clonic seizure with clozapine therapy who was treated successfully with gabapentine.

Key Words: Clozapine, epileptic seizure, gabapentine.

GİRİŞ

Dibenzodiazepin yapısında atipik bir antipsikotik olan klozapinin 1958 yılında psikofarmakolojiye girişi, şizofreni tedavisinde önemli bir gelişme olmuştur. Klozapin dirençli şizofreni tedavisinde, klasik antipsikotiklerden daha etkin bulunmaktadır (Kane ve ark. 1988). Dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, serotonin 5-HT₂, 5-HT₃, histamin, asetilkolin, adrenalin reseptörlerinde blokaj yapan klozapin ve striatal, limbik D₂ reseptörleri üzerinde seçici etkinlik göstermektedir (Meltzer 1991).

* Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ISPARTA

Klasik antipsikotiklere göre daha az extrapiramidal yanetkilere sahip olmakla birlikte, agranülositoz, epileptik nöbet, EEG değişikliği, myoklonus, sedasyon, kilo alımı, kabızlık ve tükürük salgısında artış en sık görülen yan etkileridir (Kane 1992). Yapılan çalışmalarda klozapin tedavisi alan hastaların üçte birinden daha fazlasında EEG anormalliği geliştiği bildirilmektedir (Silvestri ve ark. 1998, Devinsky ve ark. 1991, Liukkonen ve ark. 1992, Welch ve ark. 1994). Montalenti ve arkadaşları (1997) klozapin alan şizofreni hastalarının %75'inde EEG anormalliği ve %30'unda epileptik aktivite bulmuşlardır. Centorrino ve arkadaşları (2002) klozapin alan psikiyatrik hastaların %47.1'inde EEG anormalliği olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada (Devinsky ve Pacia 1994) 3.8 yıl klozapin kullanımı sırasında grand mal nöbet gelişmesi riski %10 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Uzun ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan çalışmada tedaviye dirençli şizofreni tanısıyla klozapin alan hastaların %45.4'ünde EEG anormalliği geliştiği bildirilmiştir. Klozapin kullanımına bağlı gelişen epileptik nöbet olguları literatürde bildirilmektedir (Ravasia ve Dickson 1998, Usiskin ve ark. 2000). Klozapin kullanımına bağlı epileptik nöbetin tedavi ve profilaksisinde sodyum valproat standart tedavi olarak önerilmekle birlikte, fenitoin ve karbamazepin gibi birçok antiepileptik ilacın da etkili olduğu gösterilmiştir (Devinsky ve Pacia 1994). Yeni bir antiepileptik olan gabapentin, klozapine bağlı epileptik nöbetin tedavi ve profilaksisinde alternatif olabilir. Biz klozapin tedavisi ile epileptik nöbet geçiren tedaviye dirençli bir şizofren hasta ve ortaya çıkan epileptik nöbetin gabapentin ile tedavisini sunmakta ve literatür ışığında tartışmaktayız.

OLGU

H.A., 27 yaşında bekar, erkek hasta. Anadolu lisesi mezunu, işsiz, Isparta şehir merkezinde anne, baba ve kendinden 3 yaş büyük erkek kardeşi ile birlikte yaşıyor. 4 yıldır hastanemiz psikiyatri polikliniğinde paranoid tip şizofrenik bozukluk tanısı ile düzenli olarak izlenen hastanın annesi ve kendinden 3 yaş büyük kardeşi de şizofreni tanısı ile tedavi görüyorlarmış. İlk hastalığı 1991 yılında 16 yaşında, lise 2. sınıfa giderken, kendi kendine konuşma, toplumdan uzaklaşma, içe kapanma, işitsel halusinasyonlar, referans ve perseküsyon hezeyanları ile başlamış. Yüksekten atlayarak bir intihar girişimi ardından, Ankara'da bir üniversite psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi görmüş. 1998 yılına kadar trifluoperazin, klorpromazin,

haloperidol, sulpirid gibi antipsikotikleri uygun doz ve yeterli sürelerde kullanmasına rağmen yanıt alınmamış. 1998 yılında hastanemiz psikiyatri polikliniğine başvurduğunda boğazında şişlik, damarlarında genişleme olduğu, kullandığı ilaçların makatında kabarmaya yol açtığı şeklinde somatik hezeyanlar, işitsel halusinasyonları mevcutmuş ve çağrışım gevşemesi, afektif kısıtlılık, perseverasyon tespit edilmiş. Kullandığı ilaçlar kesilerek, risperidon 4 mg/gün başlanıp, 6 ve 8 mg/gün'e çıkılmış. Risperidon tedavisinin 4. ayından itibaren karbamazepin 400 mg/gün tedaviye eklenmiş. Bu tedaviye 1 yıl devam edilmesine rağmen, yeterli yanıt alınmadığı için risperidon kesilip, olanzapin 10 mg/gün başlanılarak, 2. ayın sonunda 20 mg/gün'e, 3. ayda 30 mg/gün'e çıkılmış. 2 yıl süreyle, temmuz 2001'e kadar olanzapin 30 mg/gün kullanmış. Psikotik semptomların şiddeti azalmakla birlikte, tam düzelmeye sağlanamamış. Tedaviye yeterli yanıt vermediği düşünülerek, Temmuz 2001'de klozapin tedavisi planlanlandı ve kan sayımı, biyokimya tetkikleri yapıldı, EKG ve EEG'si çekildi. Tetkiklerin normal sınırlarda değerlendirilmesi üzerine, klozapin 25 mg/gün başlanıp yavaş yavaş 6 hafta içinde 200 mg/gün kadar çıkıldı. Ocak 2002'de kolelitiazis sebebiyle kolesistektomi ameliyatı geçirmesi nedeniyle klozapin kesildi ve operasyondan 3 gün sonra tekrar başlanarak, 200 mg/gün'e çıkıldı. Tedaviye verilen yanıtın yetersiz olması üzerine, Mart 2002'de 300 mg/gün'e, Mayıs 2002'de 400 mg/gün'e çıkıldı. Hastanın kontrolleri ve kan sayımı izlemi düzenli olarak yapıldı. Beyaz küresi 6000-9000 arasında seyretti. Hafif sedasyon dışında önemli bir yanetki görülmedi. Klozapin dozu 400 mg/gün çıkıldıktan bir ay sonra hastanın hezeyanları, halusinasyonları kayboldu, babasının yanında çalışmaya başladı. Ailesi bu dönemi tedaviden en fazla fayda gördüğü dönem olarak bildirmekteydi. Temmuz 2002'de klozapin 400 mg/gün tedavisi altındayken evde tonik klonik nöbet geçirmiş. Hastanemiz acil servisine getirilen hasta, görüldüğünde konfüzyon tablosu içerisindeydi. Hasta muayenesi ve tetkikleri yapılırken acil serviste ikinci kez tonik klonik nöbet geçirdi. Diazepam infüzyonu yapıldı ve nöbet 3 dakika içinde düzeldi. Hasta daha önce epileptik nöbet geçirmemişti ve birinci derece akrabalarında epilepsi öyküsü yoktu. Nöbetten hemen sonra yapılan kan biyokimyası normal sınırlardaydı. Son nöbetten 4 saat sonra çekilen EEG'sinde bilateral yaygın epileptik aktivite tespit edildi. Nöroloji konsültasyonu sonucunda hastada nöbetin klozapine bağlı olduğu

düşünüldü. Nöbet profilaksisi amacıyla günlük 200 mg/gün dozunda gabapentin başlandı, doz yavaş yavaş artırılarak bir hafta sonra 1200 mg/gün'e çıkıldı. Hastanın epileptik nöbetten 2 hafta ve 4 ay sonra yapılan kontrol EEG'leri normal olarak değerlendirildi. Hastanın izlemlerinde epileptik nöbet tekrar etmedi ve psikotik semptomları da kontrol altındaydı.

TARTIŞMA

Epileptik nöbet ve agranülositoz gibi yaşamsal yan etkileri olmakla birlikte, tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde klozapin etkinliği klasik antipsikotik ilaçlardan üstün bulunmaktadır. Klozapin alan hastalarda EEG bozukluğu ve epileptik nöbet yüksek oranda görülmektedir (Devinsky ve ark. 1991, Günther ve ark. 1993, Centorrino ve ark. 2002). Nöbet riski klozapin dozu ile ilişkili olarak artmaktadır (Haring ve ark. 1994). Günde 600 mg/gün ve üzerinde klozapin kullananlarda %5, 300-600 mg/gün arasında kullananlarda %3-4, 300 mg/gün'den az kullananlarda %1-2 oranında epileptik nöbet görülmektedir. Ayrıca dozun hızlı yükseltilmesi de epileptik nöbet riskini arttırmaktadır. Epilepsi hastalığının olması, daha önce epileptik nöbet ve ciddi kafa travması geçirme öyküsü, beyin patolojisi bulunması klozapin tedavisi sırasında nöbet geçirme riskini arttıran diğer faktörler olarak bildirilmektedir (Centorrino ve ark. 2002). Bizim hastamız bu risk faktörlerini taşımamasına rağmen epileptik nöbet gelişti.

Klozapinin epileptik nöbete neden olmasının patogenezini tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, bunun klozapinin antikolinerjik etkinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Klozapin kullanımında EEG'de görülen yavaşlama ve dezorganizasyonun, antikolinerjik etkinliği olan antipsikotik ve antidepresanların toksistesinde de görülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir.

Şizofreni nöronal yapılarda oluşturduğu değişikliklerle epileptik nöbet gelişmesine yatkınlık sağlayabilir. Epilepsi ve EEG bozukluğunun şizofrenide normal popülasyona göre daha sık olduğu gösterilmiştir (Sponheim ve ark. 1994). Bir çalışmada kronik şizofren hastalarda epilepsi prevalansı %45 olarak bildirilmiştir (Mäkikyrö ve ark. 1998). Artan bu risk hastalığın seyri esnasında gelişen yapısal beyin değişikliklerine bağlı olabilir. Bununla birlikte, bir kısım araştırmacılar da epilepsinin şizofreniye yatkınlık sağladığını iddia etmektedirler. Epileptik hastalarda iktal, postiktal ve interiktal dönemlerde psikotik

semptomların görülme sıklığı yüksektir. Bu araştırmacılar epilepsi hastalarında şizofreni-benzeri psikozun beklenilenden daha yüksek oranda ortaya çıktığını öne sürmektedirler (Bruens ve ark. 1974).

Sınırlı veriye dayanan provokatif hipoteze göre ise psikotik hastalarda tedavi sırasında EEG anormalliği oluşması, klinik düzelme ile birlikte. Bu hipoteze göre tedavi sırasında ortaya çıkan EEG anormalliği erken dönemde tedaviye yanıt öngörücüsü olabilir (Koukkou ve ark. 1979, Wilson 1995, Pillay ve ark. 1996). EEG ve klinik düzelme arasında olduğu varsayılan bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (Centorrino ve ark. 2002).

Klozapin tedavisi esnasında epileptik nöbet gelişmesi halinde mümkünse klozapin dozu azaltılması, ilacın başka bir antipsikotikle değiştirilmesi ya da tedaviye antiepileptik eklenmesi önerilmektedir. Bizim hastamızda klozapin dışında kullanılan çok sayıda antipsikotik ilaçtan yanıt alınmaması ve klozapinle ileri derecede düzelme sağlanması nedeniyle klozapin tedavisini değiştirmedik. Antiepileptik tedavi ile nöbet profilaksisi yapmanın daha uygun olduğunu düşündük. Klozapin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan epileptik nöbetin tedavisinde ve korumasında sodyum valproat, fenitoin ve karbamazepin gibi birçok antiepileptik ilacın etkili olduğu gösterilmiştir (Devinsky ve Pacia 1994). Klozapin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan epileptik nöbetin tedavisinde ve korumasında standart tedavi olarak sodyum valproat önerilmektedir (Devinsky ve Pacia 1994). Bununla birlikte sodyum valproat klozapinle birlikte kullanıldığında klozapin metabolizmasını değiştirebilir ve önemli yanetkilere neden olabilir (Chong ve Remington 2000). Fenitoin klozapin metabolizması ile etkileşime girerek klozapin kan düzeyinin azalmasına, karbamazepin agranülositoza neden olduğu için klozapinle birlikte kullanılmaları sınırlanmaktadır (Meltzer 1993). Gabapentin düşük yanetki profiline sahip ve önemli farmakokinetik etkileşimi olmayan yeni antiepileptik ilaçtır (Blaise ve Bourgeois 1998, Sabers ve Gram 2000). Bu nedenlerle gabapentin, klozapinin ortaya çıkardığı epileptik nöbetlerde valproata alternatif olabilir. Bizde bu nedenlerden dolayı hastamızda gabapentini tercih ettik. Klozapin kullanımına bağlı epileptik nöbet tedavisinde gabapentinin standart bir dozu olmamakla birlikte, 1200 mg/gün ve üzerinin etkin olduğu bildirilmektedir (Landry 2001). Biz de hastamızda 1200 mg/gün dozunda gabapentin tedavisinin uygun olduğunu

düşünerek, bu dozla hastamızı takip ettik. Hastanın izlemleri sonucunda nöbet profilaksisinde de bu dozun yeterli olduğu görüldü.

Sonuç olarak klozapin kullanımı sırasında EEG bozukluğu ve epileptik nöbetin sık görüldüğü akılda tutulmalıdır. Hastalarda nöbet gelişmeden önlem alın-

masını sağlayacağı için, belli aralıklarla EEG takibi yapılması faydalı olacaktır. Klozapinle birlikte epilepsi eşliğini düşüren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Gabapentin özellikle daha önce klozapine iyi cevap veren hastalarda, klozapine bağlı nöbetlerin tedavisinde ve profilaksisinde düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- Blaise FD, Bourgeois MD (1998) New antiepileptic drugs. Arch Neurol, 55:1181-1183.
- Bruens JH (1974) Psychoses in epilepsy. Handbook of clinical neurology. Vinken PJ, Bruyn SW (Ed), Amsterdam, North Holland Publishing Company, s. 595-610.
- Chong SA, Remington G (2000) Clozapine augmentation: safety and efficacy. Schizophr Bull, 26:421-440.
- Centorrino F, Price BH, Tuttle M ve ark. (2002) EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. Am J Psychiatry, 159:109-115.
- Devinsky O, Honigfeld G, Patin J (1991) Clozapine-related seizures. Neurology, 41:369-371.
- Devinsky O, Pacia SV (1994) Seizures during clozapine therapy. J Clin Psychiatry, 55(Suppl B):153-156.
- Günther W, Baghai T, Naber D ve ark. (1993) EEG alterations and seizures during treatment with clozapine: retrospective study of 283 patients. Pharmacopsychiatry, 26:69-74.
- Haring C, Neudorfer C, Schwitzer J ve ark. (1994) EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. Psychopharmacology, 114:97-100.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison versus chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry, 45:789-796.
- Kane JM (1992) Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: an overview. Br J Psychiatry, 160(Suppl 17):41-45.
- Koukkou M, Angst J, Zimmer D (1979) Paroxysmal EEG activity and psychopathology during treatment with clozapine. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol, 12:173-183.
- Landry P (2001) Gabapentin for clozapine-related seizures, Am J Psychiatry, 158:1930-1931.
- Liukkonen J, Koponen HJ, Nousiainen U (1992) Clinical picture and long-term course of epileptic seizures that occur during clozapine treatment. Psychiatry Res, 44:107-112.
- Makikyrö T, Karvonen JT, Hakko H ve ark. (1998) Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28 year follow-up of the 1966 Northern Finland general population birth cohort. Public Health, 112:221-228.
- Meltzer HY (1991) The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. Schizophr Bull, 17:263-287.
- Meltzer HY (1993) New drugs for treatment of schizophrenia. Schizophrenia. Psychiatric Clinics of North America, WB Saunders Company, Philadelphia, 16:365-385.
- Montalenti E, Gaia S, Fiori L ve ark. (1997) Clozapine-induced Seizures and EEG Alterations: follow-up of 60 Patients. Epilepsia, 38(Suppl 3):3.
- Pillay SS, Stoll AL, Weiss MK ve ark. (1996) EEG abnormalities before clozapine therapy predict a good clinical response to clozapine. Ann Clin Psychiatry, 8:1-5.
- Ravasia S, Dickson RA (1998) Seizure on low-dose clozapine. Can J Psychiatry, 43:420.
- Sabers A, Gram L (2000) Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. Drugs, 60:23-33.
- Silvestri RC, Bromfield EB, Khoshbin S (1998) Clozapine-induced seizures and EEG abnormalities in ambulatory psychiatric patients. Ann Pharmacother, 32:1147-1151.
- Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG ve ark. (1994) Resting EEG in first-episode and chronic schizophrenia. Psychophysiology, 31:37-43.
- Usiskin S, Nicolson R, Lenane M ve ark. (2000) Gabapentin prophylaxis of clozapine-induced seizures. Am J Psychiatry, 157:482-483.
- Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler N ve ark. (2000) Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin: üç yıllık izlem. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 10:74-80.
- Welch J, Manschreck T, Redmond D (1994) Clozapine-induced seizures and EEG changes. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 6:250-256.
- Wilson WH (1995) Do anticonvulsants hinder clozapine treatment? Biol Psychiatry, 37:132-133.